



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS DE ISOINDOLINONAS MEDIANTE UN PROCESO
RADICALARIO A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICA

PRESENTA

FABIOLA VALENCIA VILLEGAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX, 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ
VOCAL: Profesor: JOSE FEDERICO DEL RIO PORTILLA
SECRETARIO: Profesor: LUIS ANGEL POLINDARA GARCIA
1er. SUPLENTE: Profesor: JUAN GOMEZ DUEÑAS
2° SUPLENTE: Profesor: NOE ZUÑIGA VILLARREAL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 2-3 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. ANDRÉS BORJA MIRANDA

SUSTENTANTE:

FABIOLA VALENCIA VILLEGAS

Este trabajo de tesis se realizó en el laboratorio 2-3 del instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA. Con el apoyo financiero del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT IA200817).

Índice

Abreviaturas	1
Resumen	2
1. Introducción	3
2. Antecedentes	4
2.1. Síntesis de Isoindolinonas	6
2.2. Reacciones de multicomponentes	10
2.2.1. Reacción de Passerini	11
2.2.2. Reacción de Ugi (4C)	13
2.3. Radicales libres	17
2.3.1. Generación de radicales mediante termólisis.....	21
2.4. Peróxidos	21
2.4.1. Peróxidos Inorgánicos.	22
2.4.1.1. Persulfato como generador de radicales.....	22
2.5. Adición de radicales sobre sistemas aromáticos.....	26
2.6. Nitróxidos	30
2.6.1. Usos del TEMPO	31
3. Planteamiento del proyecto	34
4. Objetivos e hipótesis	35
4.1. Objetivo general	35
4.2. Objetivos particulares	35
4.3. Hipótesis.....	35
5. Materiales y Métodos	36
5.1. Equipos	36
5.1.1. Microondas	36
5.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN)	36
5.1.3. Espectroscopía de infrarrojo (IR)	36
5.1.4. Espectrometría de masas	36
5.1.5. Difracción de Rayos X	36
5.2. Reactivos.....	36
5.2.1. Reactivos.....	36
5.2.2. Disolventes	37
5.3. Procedimiento experimental	38
5.3.1. Obtención de los Aductos de Ugi.....	38
5.3.2. Obtención de las Isoindolinonas	38
6. Resultados y Discusión	39
6.1. Síntesis del Aducto de Ugi modelo.	39

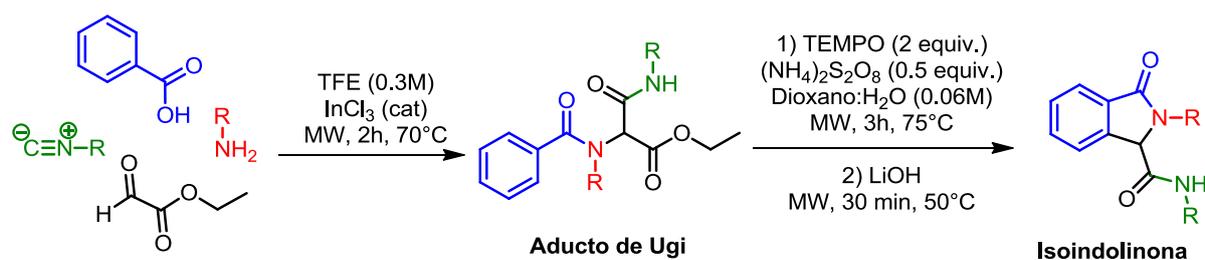
6.1.1. Caracterización del aducto de Ugi	39
6.2. Síntesis de isoindolinonas a través de un proceso de ciclación radicalaria.....	49
6.2.1. Caracterización del producto de ciclación intramolecular (Isoindolinona).....	52
7. Conclusiones	66
8. Bibliografía	67
9. Apéndice.....	71
9.1. Información General	71
9.2. Metodologías	71
9.2.1. Procedimiento experimental para la síntesis de los aductos de Ugi.....	71
9.2.1.1. Datos espectroscópicos de los Aductos de Ugi.	71
9.2.2. Procedimiento experimental para la síntesis de las Isoindolinonas.....	78
9.2.2.1. Datos espectroscópicos de las Isoindolinonas.....	78
10. Anexo.....	86
10.1. Espectroscopía de Aductos de Ugi 206a-s	86
10.2. Espectroscopía de Isoindolinonas 210a-s.....	105

Abreviaturas

AIBN	Azobisisobutironitrilo
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
Bz	Bencil
CAN	Nitrato de amonio cérico
Cbz	Benciloxicarbonilo
COSY	Experimento de correlación ¹ H- ¹ H
Cy	Ciclohexil
DCE	Dicloroetano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DLP	Peróxido de lauroilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetil formamida
Fmoc	Fluoroenilmetoxicarbonilo
HMBC	Correlación heteronuclear de múltiples enlaces
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple
InCl ₃	Tricloruro de Indio
i-Pr	<i>iso</i> -Propilo
Me	Metilo
MOM	Metoximetil acetal
PMN	Polimerización mediada por Nitroxidos
PPTS	p-toluensulfonato de piridinio
t-Bu	<i>tert</i> -butilo
TEAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxilo
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2 Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
Ts	Tosilo

Resumen

En este trabajo se desarrolló una nueva metodología para la síntesis de isoindolinonas vía un proceso de ciclación/descarboxilación a partir de aductos de Ugi 4CR de tipo 1,3-dicarbonílicos. La metodología contempla la generación de un radical en la posición peptídica del aducto y una posterior ciclación radicalaria intramolecular sobre un sistema aromático empleando el persulfato de amonio como iniciador y el TEMPO como oxidante en condiciones acuosas. Seguido de la ciclación, se realizó una descarboxilación empleando una disolución de LiOH para obtener las correspondientes 3-alkil-isoindolinonas (**Esquema 1**).



Esquema 1. Metodología general para la síntesis de isoindolinonas.

1. Introducción

La síntesis orgánica ha alcanzado en la actualidad un alto grado de complejidad, teniendo como objetivo principal el diseño de nuevas reacciones que permitan la formación de enlaces múltiples en una sola operación.¹ Uno de los conceptos modernos relacionados con la eficiencia e idealidad de un proceso sintético es el término “síntesis ideal”. El cual ha impulsado a la comunidad científica a desarrollar metodologías que permitan el acceso al producto deseado en rutas cortas, tomando en cuenta las necesidades de hoy en día, como: 1) Que las materias primas sean de fácil acceso; 2) Que los procesos sean operacionalmente simples; 3) Que la optimización de los recursos sea alta (energía, tiempo, costo, etc.); y 4) Que el impacto ambiental sea bajo.^{1,2}

Así mismo, la sociedad moderna también ha establecido requisitos medioambientales estrictos para cualquier proceso de producción industrial, incluida la obtención de productos químicos y farmacéuticos. La síntesis en multietapas o lineal está asociada generalmente con la pérdida de materia durante el aislamiento y la purificación de los intermediarios, requiriendo cantidades considerables de disolventes y generando un mayor impacto para el medio ambiente a través del aumento de desechos.³

Las reacciones de multicomponentes (RMC), en donde tres o más reactivos son combinados en un solo paso para generar productos que incorporan porciones sustanciales de todos los componentes, naturalmente cumplen con muchos de los requisitos para una “síntesis ideal”. La utilidad de este tipo de reacciones se demuestra por sus extensas aplicaciones en la síntesis de grandes bibliotecas moleculares que tienen potencial como posibles fármacos. En vista de la importancia de los heterociclos en la química medicinal, recientemente se han realizado muchos esfuerzos para utilizar las RMC como plataforma en la síntesis combinatoria de heterociclos.⁴

Las transformaciones intramoleculares ofrecen una oportunidad útil para obtener acceso a estos sistemas; sin embargo, la estrategia empleada más relevante implica el acoplamiento de las reacciones de multicomponentes como la reacción de Ugi con las transformaciones posteriores a la condensación.⁴

En el presente trabajo se plantea la síntesis de heterociclos del tipo isoindolinonas mediante una reacción de multicomponentes de Ugi seguido de una ciclación intramolecular vía radicales libres.

2. Antecedentes

Existe una gran diversidad de moléculas orgánicas reportadas en la literatura que poseen un átomo de nitrógeno en su estructura. Uno de los grupos de mayor importancia lo constituyen los alcaloides; los cuales son moléculas ampliamente distribuidas en la naturaleza y que presentan importantes propiedades biológicas.

Los seres humanos han usado alcaloides provenientes de extractos de plantas como medicamentos y estimulantes desde épocas remotas, un ejemplo de ellos son la cafeína **1**, la quinina **2** y la nicotina **3** (Figura 1).⁵

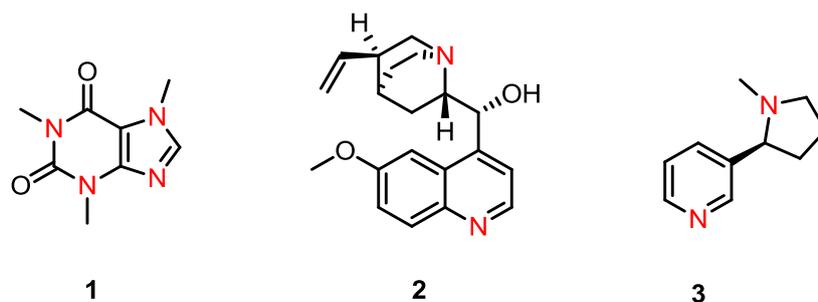


Figura 1. Alcaloides de importancia

Por esta razón, la síntesis de heterociclos ha generado un gran interés tanto en la industria como en la academia, debido a sus propiedades farmacéuticas; es por ello que desarrollar nuevos métodos en la construcción de moléculas complejas ha sido relevante.⁶

Dentro de la amplia diversidad molecular en la naturaleza, está presente un tipo de estructura denominado isoindolinona **4**, la cual se compone de un anillo de benceno con una γ -lactama fusionada. Específicamente, las isoindolinonas se encuentran presentes en diversos productos naturales como; la nuevamina **6** y la lennoxamina **7**, el primero es una isoindoloisoquinolina y el segundo una isoindolobenzazepina; ambos son extraídos de la planta chilena *Berberis darwinii*,⁸ la fumaridina **8** ha sido aislada de las plantas de *fumaria densiflora*, *vaillantii* y *parviflora*,⁹ y la aristoyagonina **9**, el cual es un compuesto que se extrae de la planta *Sarcocapnos enneaphylla* y tiene una grande actividad como inhibidor del bromodominio BRD4.¹⁰ También, este núcleo ha servido de inspiración para el diseño de nuevos fármacos^{11,12} usados para tratamientos contra la hipertensión, inflamación, psicosis, cáncer e infecciones bacterianas.¹³ Particularmente, las isoindolinonas sustituidas en la posición 3 como la paglocona **10** y la pazinacona **11** han mostrado tener propiedades ansiolíticas y sedativas, al igual que la molécula **12**.¹¹ Además de haber sido utilizadas para tratar pacientes con ataques de pánico.¹⁴ Otro ejemplo de isoindolinonas con actividad

biológica son la stachyflina **13** que presenta una potente actividad antiviral y la stachybotrina A **14**, la cual presenta actividad antibacteriana y antifúngica (**Figura 2**).¹⁵

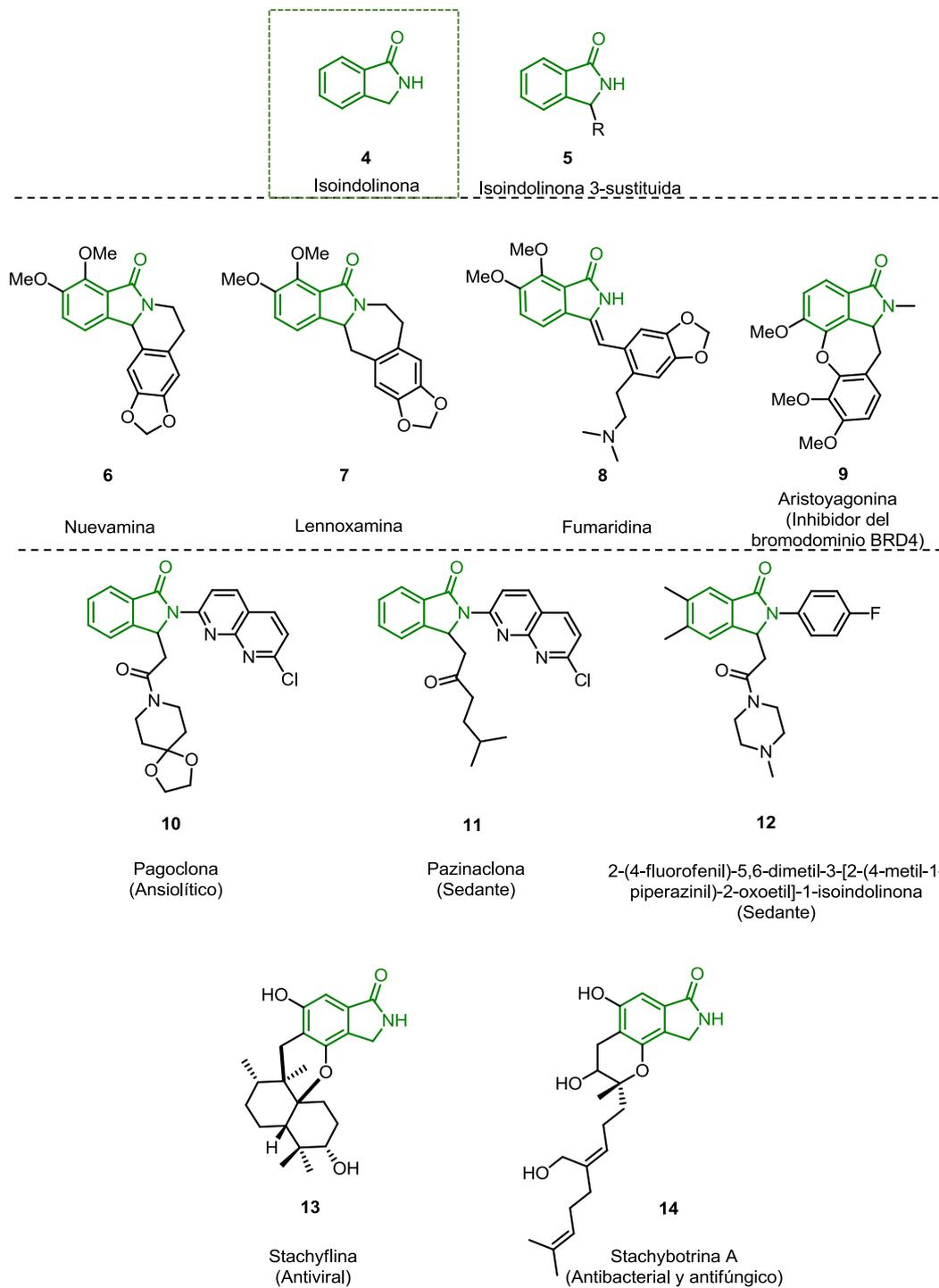
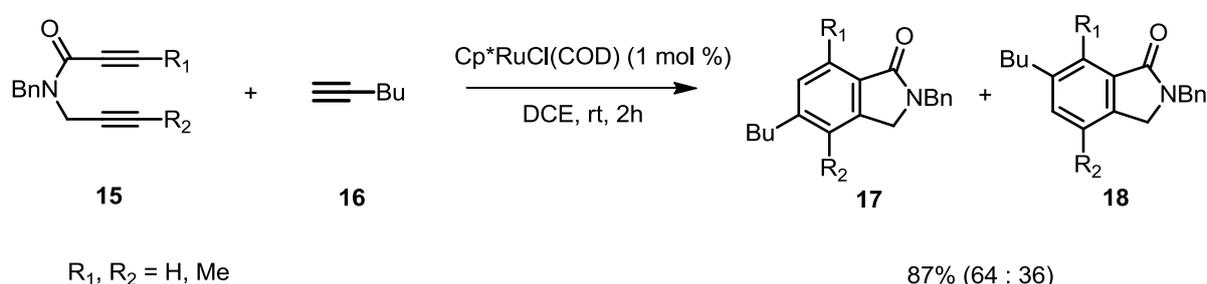


Figura 2. Isoindolinonas de importancia biológica.

2.1. Síntesis de Isoindolinonas

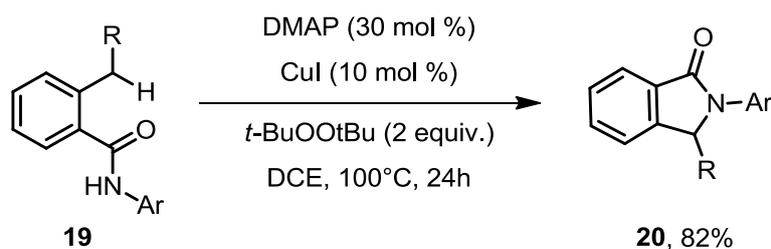
Gracias a la importancia que posee el núcleo de isoindolinona, se han desarrollado diversos métodos de síntesis; entre estos se encuentran las reacciones de tipo Diels-Alder, Wittig, ciclaciones electrofílicas, radicalarias, procedimientos mediados por una base, procesos catalizados por metales, entre otros.¹⁶

Por ejemplo, Yamamoto y colaboradores reportaron la síntesis de isoindolinonas vía un proceso de ciclotrimerización entre la amida **15** y alquinos terminales **16** utilizando el $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ como catalizador (**Esquema 2**).¹⁷ Posteriormente, Sheppard y colaboradores mejoraron la metodología introduciendo un aril silano en la posición del sustituyente R^1 , lo que permitió funcionalizar esa posición y también obtener las isoindolinonas regioselectivamente.¹⁸



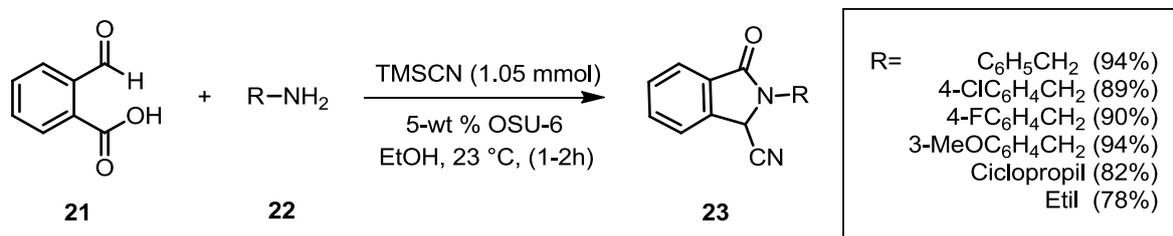
Esquema 2. Síntesis de isoindolinonas **17** y **18** mediante un proceso de ciclotrimerización mediado por rutenio.

Yoshinori Kondo reportó en 2015 la síntesis de isoindolinonas 3-sustituidas **20** mediante la ciclación de 2-alkil-*N*-aril-benzamidas **19** vía un proceso de funcionalización $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ radicalario mediado por cobre y *tert*-butilhidroperóxido. Esta metodología tiene como ventajas que no usa materias primas halogenadas y no utiliza CO ni Sn, los cuales son poco amigables para el medio ambiente (**Esquema 3**).¹⁹



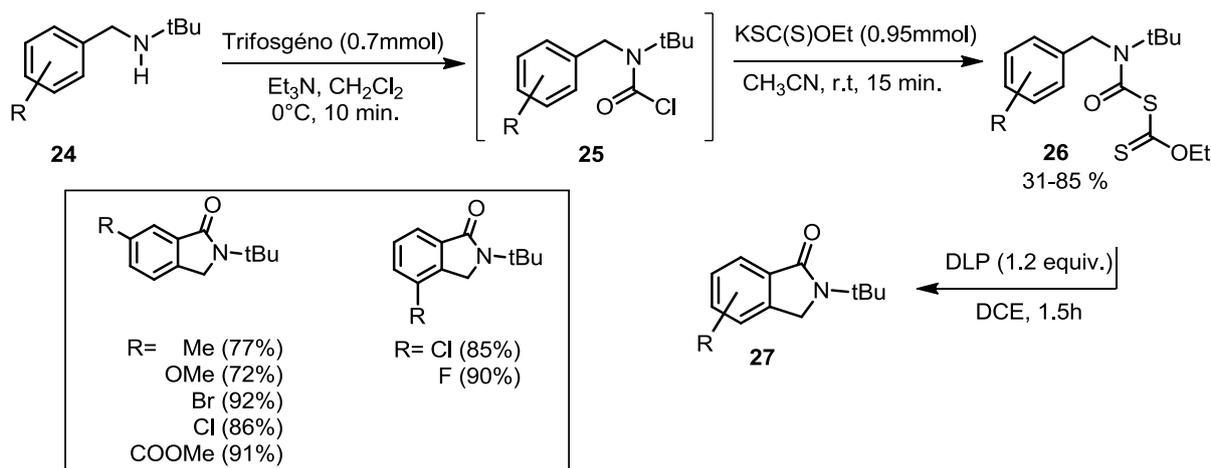
Esquema 3. Síntesis de isoindolinonas **20** mediante un proceso de funcionalización $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ radicalario.

Por otra parte, Bunce y colaboradores reportaron la síntesis del núcleo de isoindolinona a partir de la reacción de Strecker entre el 2-carboxi-benzaldehído **21**, TMSCN y diversas aminas **22** utilizando como catalizador OSU-6, el cual es un tipo de silica mesoporosa hexagonal MCM-41, el cual presenta grandes propiedades como ácido de Lewis (**Esquema 4**).^{13,20}



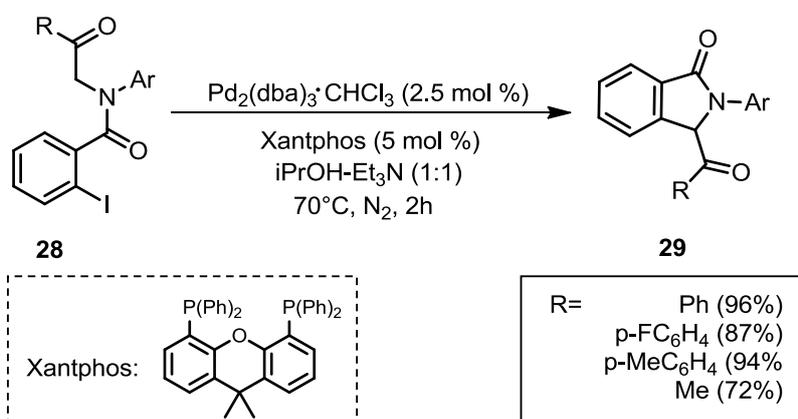
Esquema 4. Síntesis de isoindolinonas **23** usando la reacción de Strecker catalizada por OSU-6.

De igual forma, se han reportado la síntesis de isoindolinonas mediante la adición radicalaria a sistemas aromáticos. Miranda y colaboradores, demostraron que los xantatos de carbamilo **26** sintetizados a partir de aminas secundarias de *tert*-butilo **24** son compuestos estables y funcionan como fuente de radicales acilo por medio de la fragmentación térmica inducida por DLP, que a su vez, pueden adicionarse a un sistema aromático vía un proceso de ciclación radicalario oxidativo (**Esquema 5**).¹²



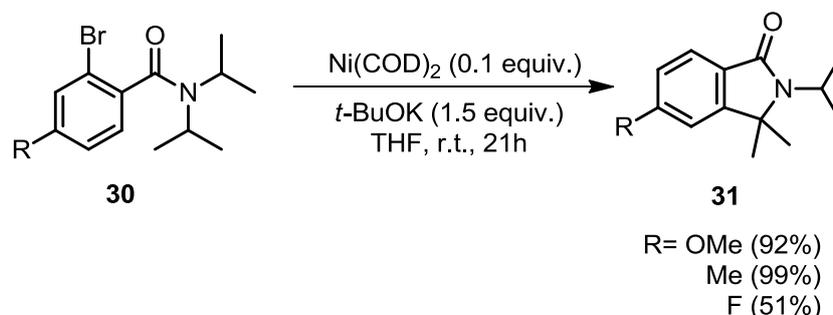
Esquema 5. Síntesis de isoindolinonas **27** usando una ciclación radicalaria mediada por DLP.

Como se mencionó previamente, el núcleo de isoindolinona también ha sido sintetizado mediante la generación de enlaces C-C utilizando metales como el paladio. Un ejemplo de ello fue la síntesis presentada por el grupo de Chen, quienes reportaron la ciclización intramolecular de iodo benzamidas *N*-alquiladas **28**, empleando un catalizador de Paladio (**Esquema 6**).²¹



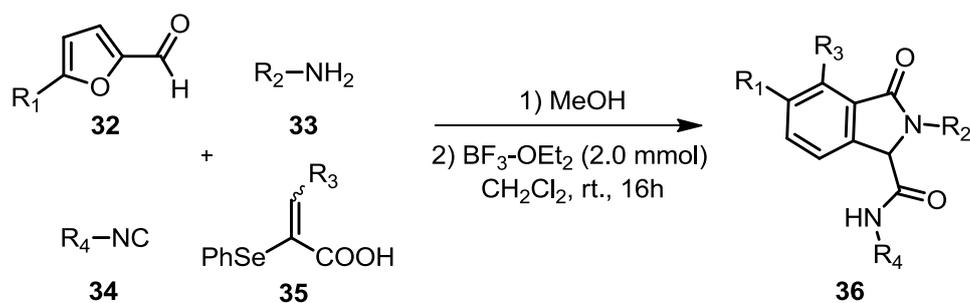
Esquema 6. Síntesis de isoindolinonas **29** usando una ciclación intramolecular mediada por paladio.

El grupo de Kalyani reportó la síntesis isoindolinonas mediante la arilación intramolecular radicalaria de enlaces C-H adyacentes al átomo de nitrógeno en benzamidas **30** mediada por Ni(COD)₂. Con este tipo de reacciones es posible obtener una diversa gama de isoindolinonas en buenos rendimientos,²² siendo una de las grandes ventajas el uso de temperatura ambiente en el proceso de ciclación (**Esquema 7**).



Esquema 7. Síntesis de isoindolinonas **31** vía una arilación intramolecular mediada por Níquel.

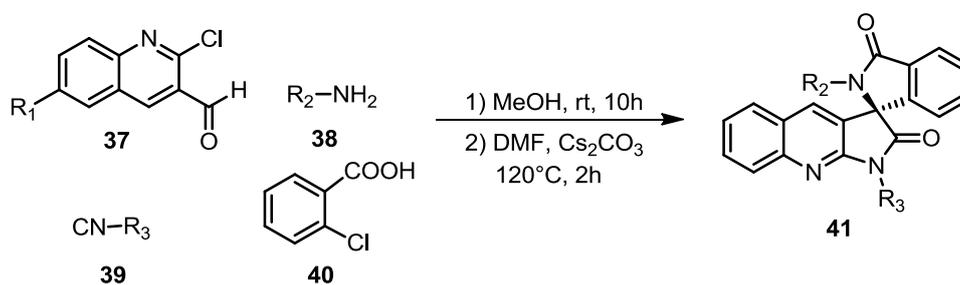
Huang²³ y colaboradores reportaron la síntesis de isoindolinonas **36** mediante un proceso *one-pot* de multicomponentes de Ugi/Diels-Alder intramolecular, empleando 2-furaldehídos **32**, aminas **33**, isonitrilos **34** y ácidos 2-(fenilselenil)acrílicos **35**. Este protocolo necesitó del uso de BF₃-OEt₂ para favorecer el proceso de deselenización-aromatización hasta las correspondientes isoindolinonas **36** (**Esquema 8**).



R ₁	=H	R ₂	=Bn	R ₃	=H	R ₄	=Bn	(65%)
	Me		Bn		H		Bn	(47%)
	H		Pr		H		Bn	(56%)
	H		Bn		Pr		Bn	(40%)
	H		Bn		H		CH ₂ -COOEt	(40%)

Esquema 8. Síntesis de isoindolinonas empleando un protocolo Ugi/Diels-Alder.

En 2015, el grupo de Ghandi reportó la síntesis de espiroisoindolinonas **41** vía una reacción de Ugi 4-CR seguida de dos ciclaciones intramoleculares *one-pot*, en donde en una primera etapa se forma un enlace C-C y en una segunda etapa se obtiene un enlace C-N.¹⁶ Algo novedoso de este método es que para las posteriores ciclaciones seguidas de la reacción de multicomponentes, no se utiliza un metal como Pd o Cu, que generalmente son utilizados para lograr este tipo de ciclaciones (**Esquema 9**).



R ₁	= H	R ₂	= Bn	R ₃	= Cy	(91%)
	H		Bn		t-BuCH ₂ CMe ₂	(87%)
	H		Bn		t-Bu	(90%)
	Me		Bn		Cy	(89%)
	Me		Bn		t-BuCH ₂ CMe ₂	(85%)

Esquema 9. Síntesis de espiroisoindolinonas **41** utilizando la reacción de Ugi seguida de dos ciclaciones intramoleculares.

2.2. Reacciones de multicomponentes

En el marco de la química verde, cuya definición se basa en un concepto filosófico y práctico que se centra en el diseño de procesos más “limpios” para reducir o eliminar el impacto de los contaminantes potencialmente peligrosos para los seres vivos y el medio ambiente; diseñar reacciones en las cuales en una sola operación se puedan alcanzar la formación de múltiples enlaces, se ha convertido en uno de los mayores retos en la química orgánica.²⁴

Las reacciones en donde tres o más reactivos reaccionan para formar un producto, el cuál contenga la mayor cantidad de átomos provenientes de los reactivos se llaman reacciones de multicomponentes.² Las reacciones de multicomponentes son conocidas por las grandes ventajas que estas tienen dentro de la química combinatoria como lo son: la gran economía atómica, procedimientos simples y el carácter “*one-pot*” que presentan.²⁵ Por todo esto, las reacciones de multicomponentes (RMC) se han convertido en un gran campo de investigación para la industria y la academia desde 1995, en especial, las RMC a base de isonitrilos. Estas reacciones presentan una gran versatilidad y diversidad debido a la excepcional reactividad del grupo funcional isonitrilo (**Figura 3**).^{26,27}

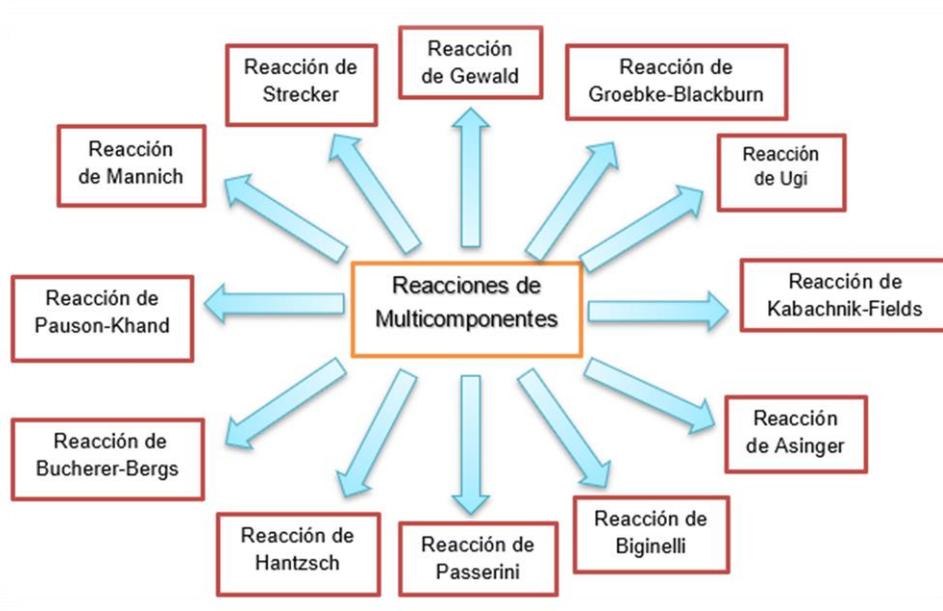
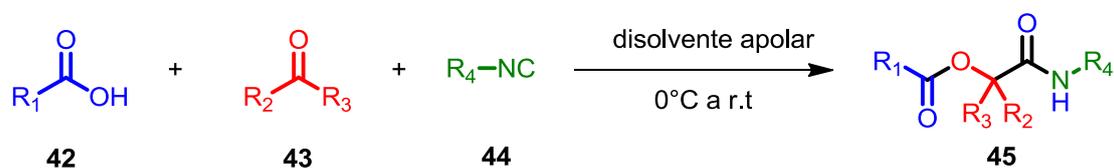


Figura 3. Diferentes reacciones de multicomponentes.

2.2.1. Reacción de Passerini

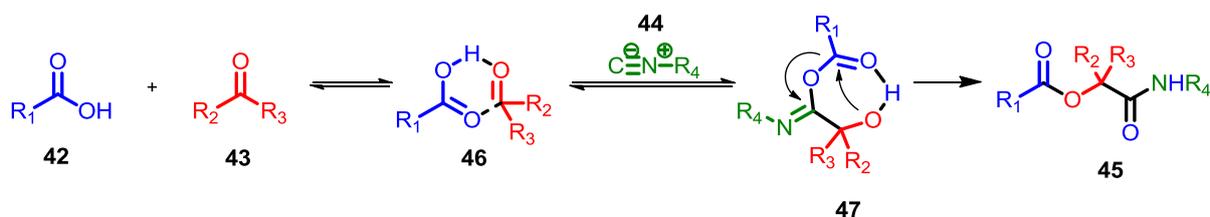
En la actualidad, las reacciones de multicomponentes a base de isonitrilos más utilizadas son la reacción de Passerini y la reacción de Ugi, las cuales emplean 3 y 4 componentes, respectivamente.²⁶

La clásica reacción entre ácidos carboxílicos **42**, oxo-compuestos **43** y un isonitrilo **44** para generar α -aciloxi-carboxiamidas² **45** fue descrita por Passerini en 1921 (**Esquema 10**). El poder sintético de la reacción de Passerini radica en que el producto de la reacción es obtenido en un proceso “*one-pot*” usando condiciones de reacción suaves, además incorpora la mayoría de los átomos presentes en los reactivos. Esta reacción es una gran herramienta, ya que, el uso de post-tranformaciones sobre el aducto pueden conllevar a la formación de diversos heterociclos.²⁸



Esquema 10. Reacción de Passerini.

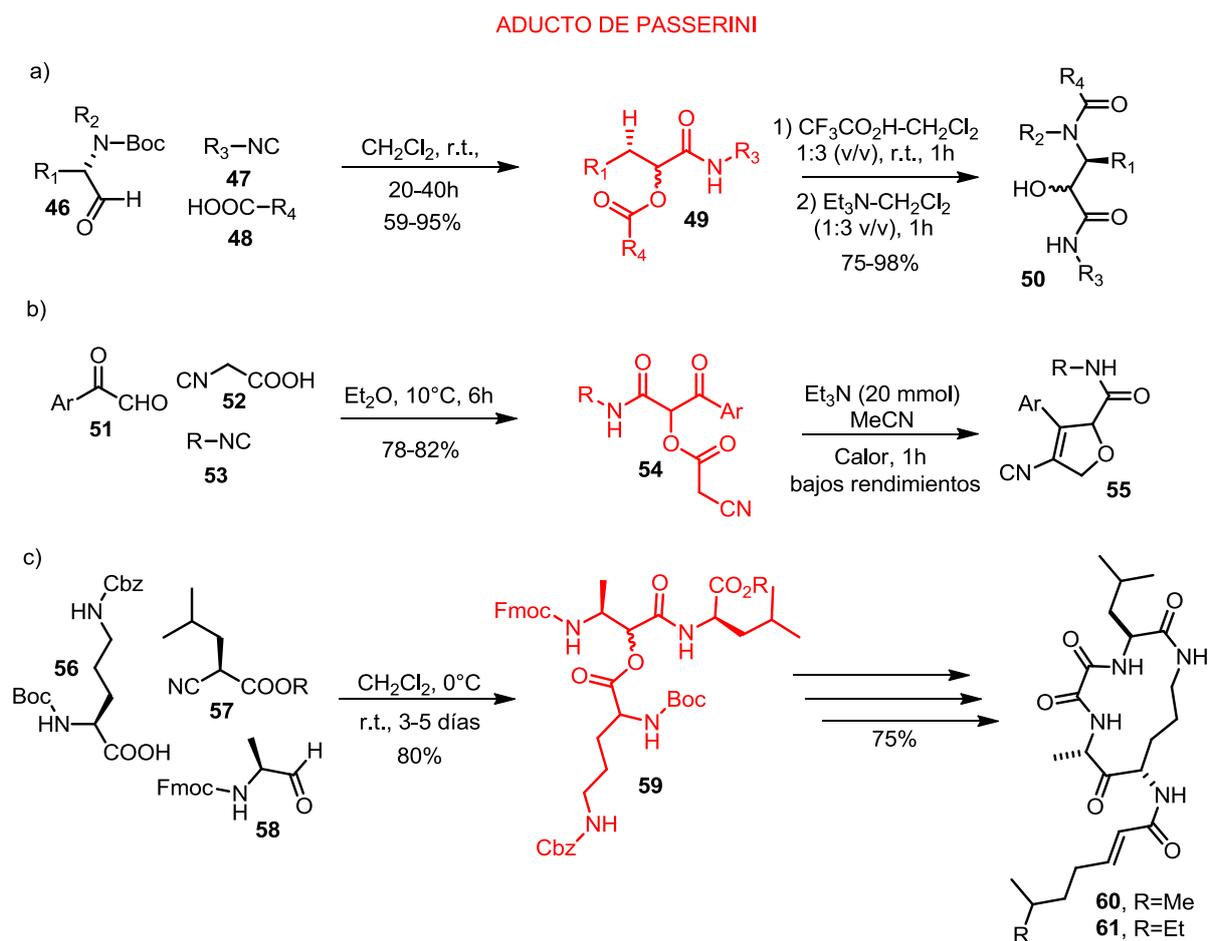
El mecanismo que se propone para esta reacción contempla en un primer paso la formación del intermediario **46** derivado de la reacción entre el ácido carboxílico **42** y el compuesto carbonílico **43**. Posteriormente, el isonitrilo **44** ataca el carbono electrofílico del grupo carbonilo, el cual a su vez reacciona con el átomo de oxígeno nucleofílico del ácido carboxílico. El intermediario resultante **47** no puede aislarse ya que se reordena a la α -aciloxi-carboxamida **45** más estable en un proceso intramolecular (**Esquema 11**).²⁸



Esquema 11. Mecanismo de la reacción de Passerini.

A pesar de que la reacción de Passerini es más antigua que la reacción de 4C de Ugi, se ha empleado menos en la química combinatoria; las razones de este menor éxito están asociadas con el hecho de que una condensación de cuatro componentes como la de Ugi introduce una mayor diversidad que una de tres componentes.²⁹ Sin embargo, partiendo de

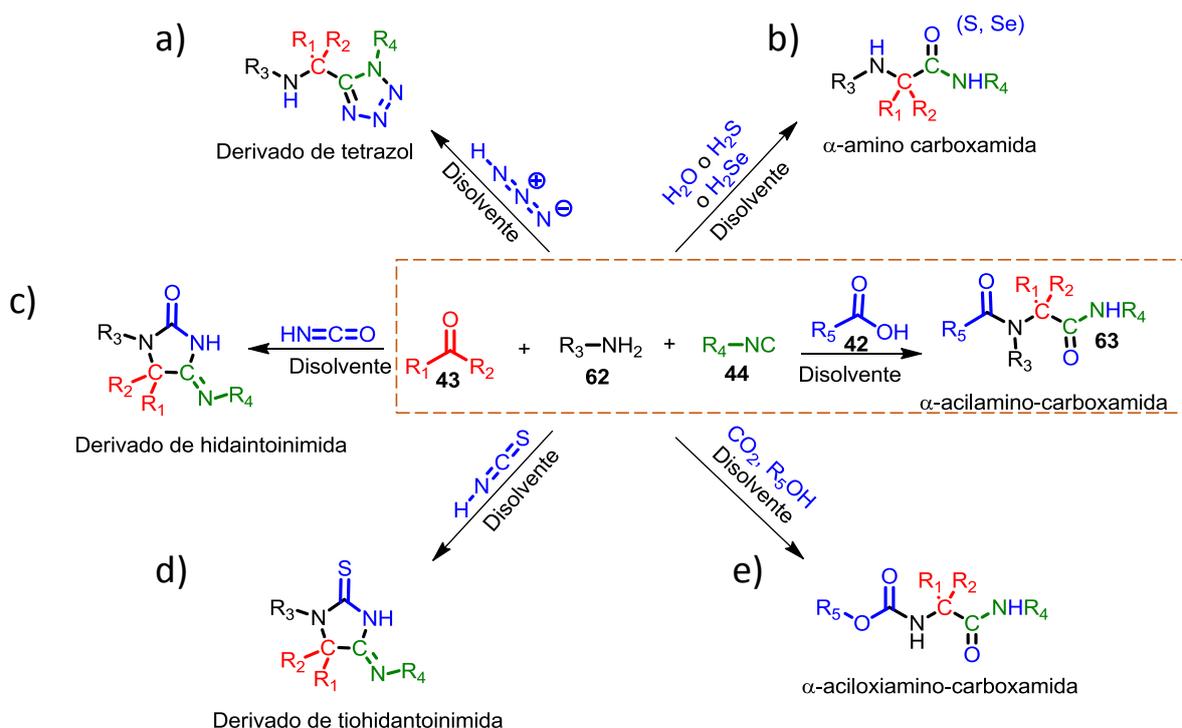
materias primas adecuadas se han realizado diversas post-transformaciones al aducto de Passerini, por ejemplo cuando se emplean α -amino aldehídos protegidos **46** en la condensación de Passerini, un simple reordenamiento del aducto de Passerini permite una fácil entrada a estructuras similares a péptidos **50** (**Esquema 12a**); lo que hace que esta reacción sea muy valiosa en el campo de los peptidomiméticos y los inhibidores de enzimas.²⁹ También se ha evaluado el potencial de esta reacción para la generación de heterociclos, un ejemplo de ello es la síntesis de derivados de 2,5-dihidrofuranos **55** reportada por el grupo de Marcaccini³⁰ (**Esquema 12b**). Así mismo, el grupo de Semple en el 2001³¹ reportó la síntesis de los productos naturales *eurystatin A* **60** y *eurystatin B* **61** usando como estrategia sintética la reacción de Passerini (**Esquema 12c**).



Esquema 12. Diferentes post-transformaciones de aductos de Passerini.

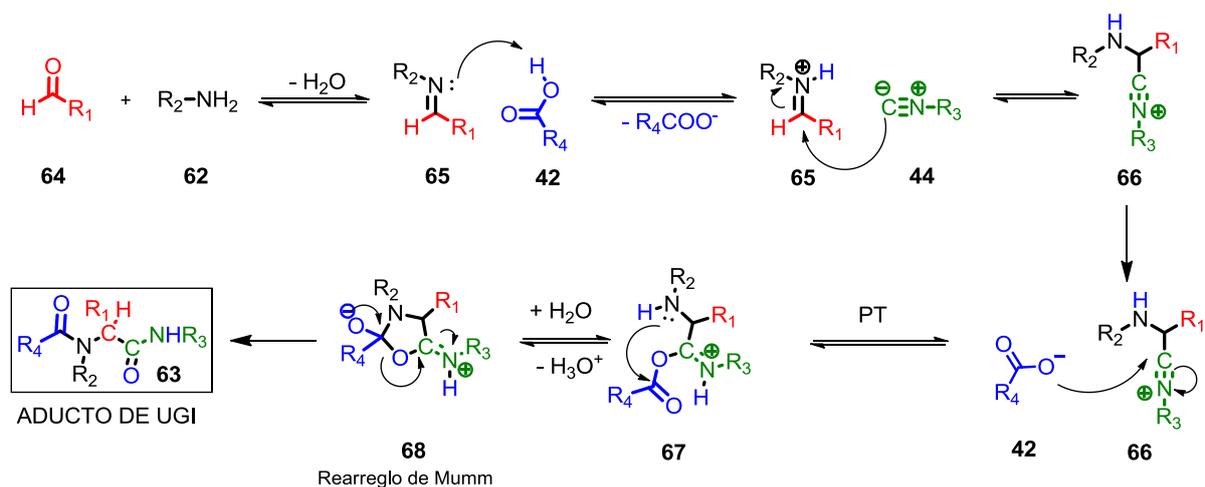
2.2.2. Reacción de Ugi (4C)

En 1959, Ivar Ugi reportó que los isonitrilos **44** en la presencia de una amina **62**, un aldehído o cetona **43** y un nucleófilo **42** (ácido carboxílico) generaban un solo producto de condensación denotado como una α -acilamino-carboxamida **63** (**Esquema 13**).² Cabe mencionar que también se pueden usar otros nucleófilos como el ácido hidrazóico (**a**), agua, sulfuro de hidrógeno y seleniuro de hidrógeno (**b**), cianatos (**c**), tiocianatos (**d**) y además, monoésteres de ácido carbónico (**e**).²⁸



Esquema 13. Reacción de Ugi y sus variantes.

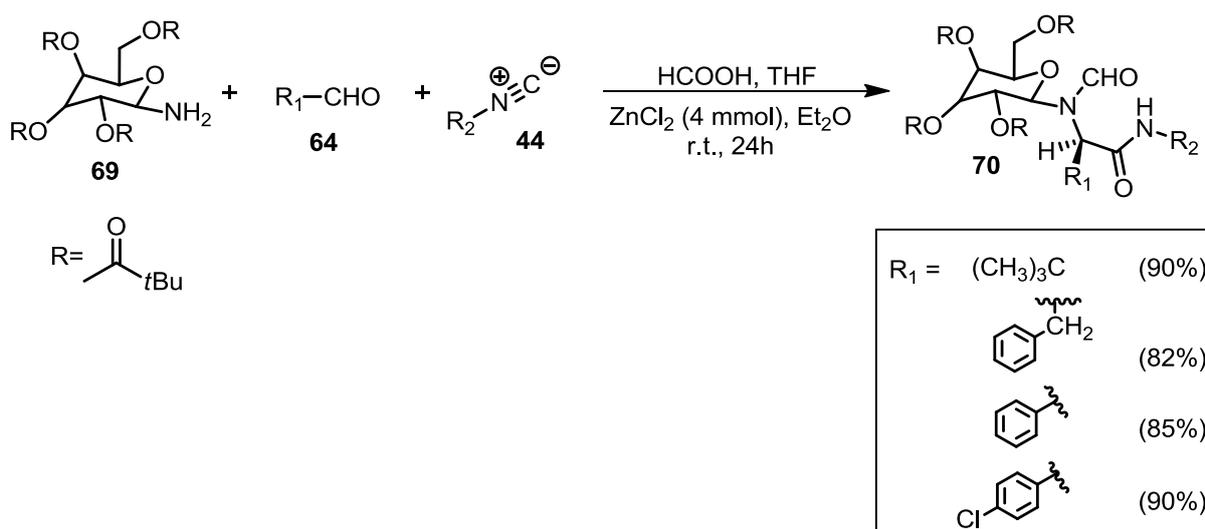
Un mecanismo plausible para explicar la formación de aductos de Ugi involucra en un primer paso la condensación del aldehído **64** con la amina **62** para generar la correspondiente imina **65**, seguido de la activación de la imina **65** por medio de su protonación. Posteriormente, el carbono nucleofílico del isonitrilo **44** se añade al carbón electrofílico de la imina **65**, mientras que el oxígeno del ácido carboxílico **42** se añade al carbono, ahora de carácter electrofílico del isonitrilo **44**. Después de una acilación intramolecular, el aducto de Ugi **63** es obtenido. Este tipo de acilación intramolecular fue descrita por primera vez en 1910 por Mumm, por lo que se conoce como el rearreglo de Mumm **68** (**Esquema 14**).²



Esquema 14. Mecanismo de la reacción de Ugi.

La reacción de Ugi-4CR genera como producto una α -aciloxi-carboamida **63**, la cual puede servir como plataforma sintética para obtener productos diversos con solo variar alguno de los 4 componentes de esta reacción.³²

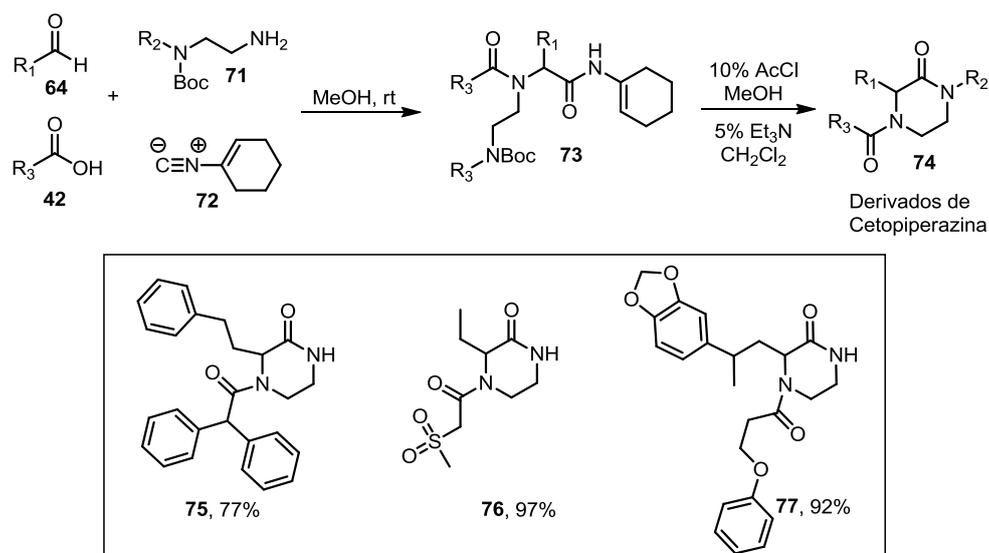
Una de las primeras y más importantes aplicaciones de la reacción de Ugi 4-CR fue el acoplamiento de péptidos y la síntesis de α -aminoácidos.^{28,1} Un ejemplo de ello lo realizó Kuntz, quién reporta la formación estereoselectiva de derivados de α -aminoácidos **70** mediante la reacción de Ugi (**Esquema 15**).³³



Esquema 15. Síntesis de α -aminoácidos **70** mediante la reacción de 4C de Ugi.

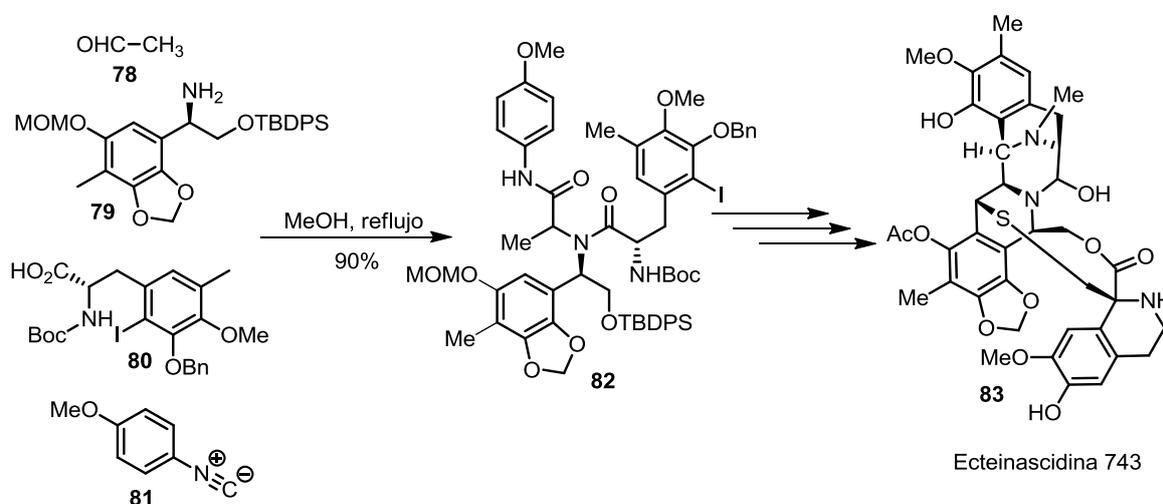
Otro ejemplo relevante del uso de la reacción de Ugi es la síntesis de cetopiperazinas **74**. En este trabajo, Hulme y colaboradores emplearon un isonitrilo convertible **72** para obtener el aducto **73**, seguido de un proceso de desprotección del grupo Boc (*tert*-butiloxicarbonilo) y

una ciclación intramolecular en un proceso “one-pot” para llegar a la correspondientes cetopiperazinas **75**, **76**, **77** en buenos rendimientos (**Esquema 16**).³⁴



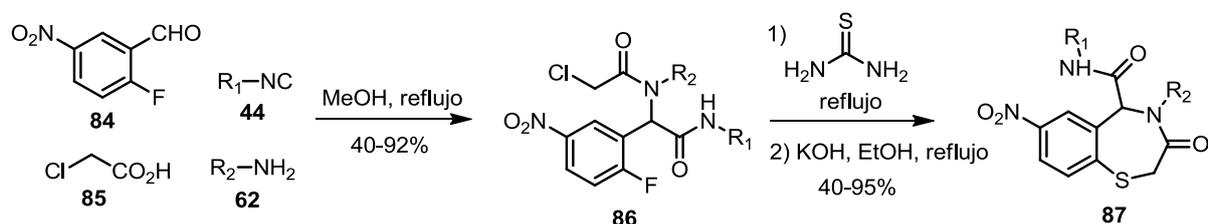
Esquema 16. Síntesis de cetopiperazinas **74** empleando un isonitrilo convertible en la reacción de Ugi 4-CR.

En 2002, Fukuyama y colaboradores reportaron la síntesis total enantioselectiva del potente agente antitumoral Ecteinascidina 743 **83**. En esta ruta sintética se utilizó la reacción de cuatro componentes de Ugi para lograr la síntesis del fragmento clave dipeptídico **82** bajo condiciones de reacción suaves, el cual sirvió como plataforma para la construcción de este importante alcaloide (**Esquema 17**).³⁵



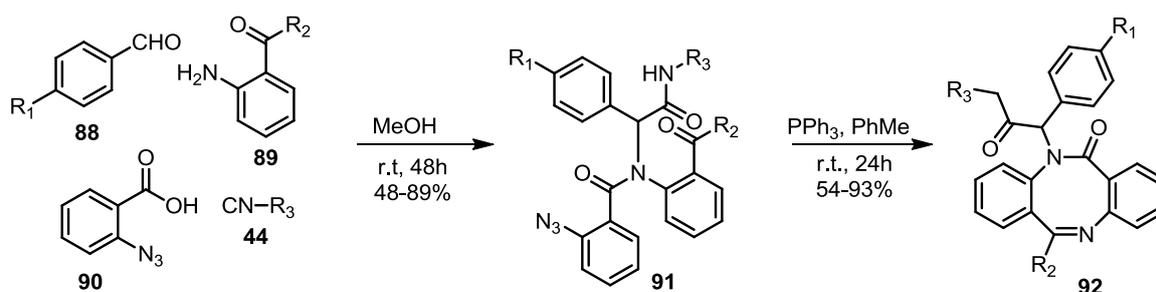
Esquema 17. Síntesis total de la ecteinascidina 743 **83** utilizando la reacción de Ugi 4-CR.

Marcaccini y colaboradores reportaron la síntesis de una pequeña biblioteca de 4,5-dihidro-1,4-benzotiazin-(3)-onas **87** empleando la reacción de Ugi seguido de un proceso de S_N2 y S_NAr .³⁶ Las benzotiazinonas son un núcleo importante por sus propiedades farmacéuticas, siendo empleadas para tratar enfermedades de tipo cardiovasculares. (**Esquema 18**).



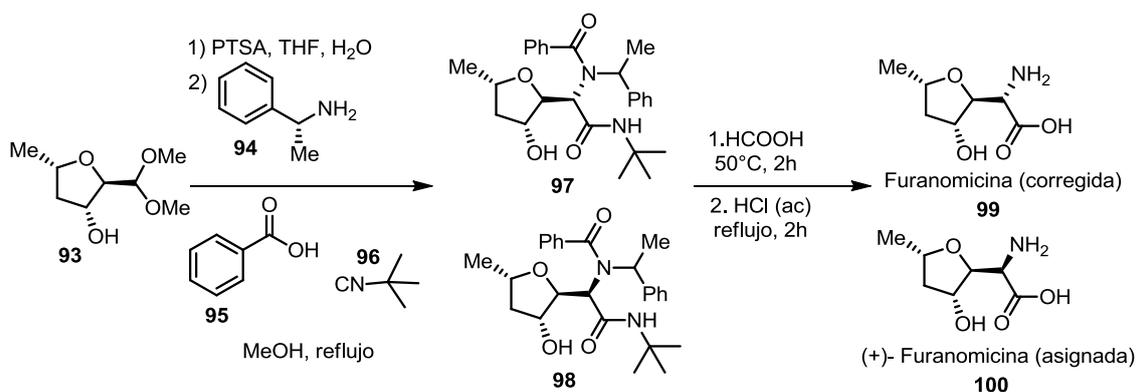
Esquema 18. Síntesis de benzotiazinonas **87** por una secuencia Ugi/ S_N2 / S_NAr .

En 2009, Torroba y colaboradores reportaron la síntesis de dibenzodiazepinonas **92** combinando la reacción de Ugi y la reacción de Staudinger-aza-Wittig en una secuencia de dos pasos. Este método permite la obtención de este tipo de heterociclos con una alta economía atómica y bajo condiciones de reacción de fácil acceso. Es importante destacar que este tipo de metodologías permiten la fácil introducción de diversos grupos funcionales en las materias primas (**Esquema 19**).^{3,37}



Esquema 19. Síntesis de dibenzodiazepinonas **92** mediante una reacción de Ugi.

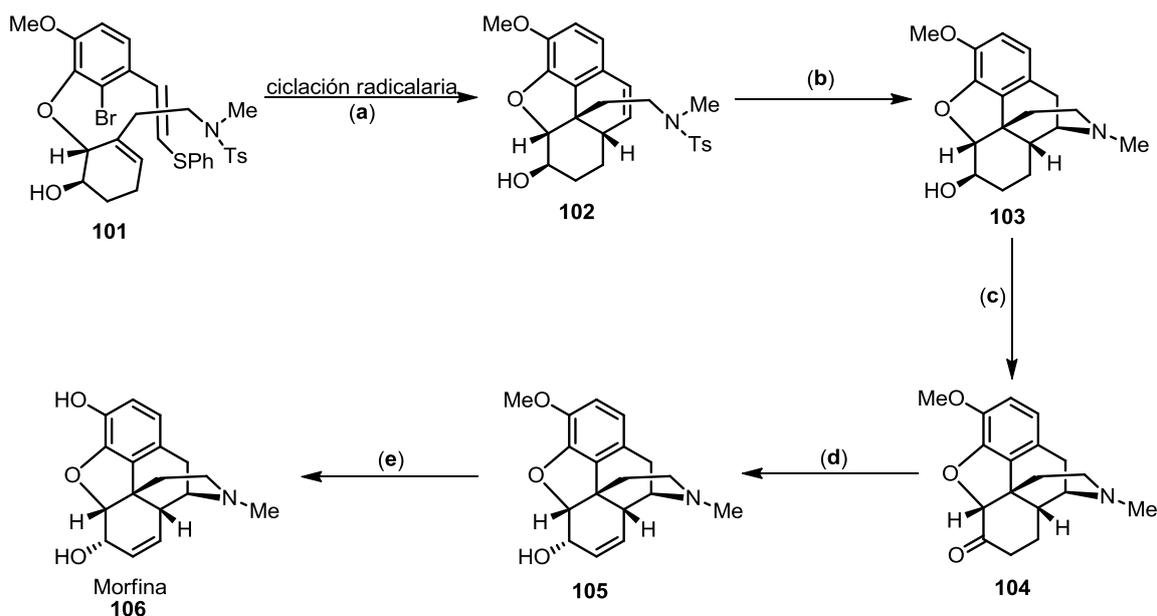
Otro gran ejemplo que demuestra la grande aplicación de la reacción de multicomponentes de Ugi, fue la síntesis total del antibiótico (+)-furanomicina **100** reportada por Joullié. La importancia de esta síntesis total radica en que se logró la correcta elucidación de la estereoquímica del producto natural **99** (**Esquema 20**).²⁸



Esquema 20. Síntesis total de (+)-furanomicina **100**.

2.3. Radicales libres

En las últimas décadas, se han empleado las reacciones de radicales libres como una poderosa herramienta para acceder a diferentes compuestos mediante el desarrollo de nuevas metodologías, las cuales pueden ser utilizadas en síntesis de productos naturales. Un ejemplo de esto es la síntesis formal de la morfina **106** que fue reportada por Parker, quien utilizó una ciclación radicalaria iniciada por un radical arilo de un éter bromoarílico (**Esquema 21**).^{38,39}



Esquema 21. Síntesis formal de la morfina **106** presentada por Parker.

Condiciones: (a) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆, 130°C, 35h, 35%. (b) Li (Metálico), *t*-BuOH, NH₃, THF, -78°C, 10 min., 85%. (c) (COCl)₂, DMSO, 0°C, r.t., 2.5h, 83%. (d) Procedimiento descrito por Rapoport,⁴⁰ 70%. (e) Procedimiento descrito por Rice,⁴¹ 90%.

Un radical libre se define como un átomo o grupo de átomos que posee un electrón no apareado (**Figura 4a**).⁴² La primera reacción mediante radicales fue reportada por Fenton en 1894. Él se dio cuenta que añadiendo una gota de solución de sulfato ferroso seguida de una gota de peróxido de hidrogeno a una solución acuosa de ácido tartárico producía un color violeta en la adición de álcali cáustico (**Figura 4b**). El mecanismo muestra que el peróxido de hidrógeno se reduce y genera el radical libre hidroxilo.⁴³ La primera molécula orgánica descrita como un radical libre fue reportada por Gomberg en 1900, el cual sintetizó el radical trifenilmetilo **108** a partir del hexafenil-etano **107** (**Figura 4c**).⁴⁴

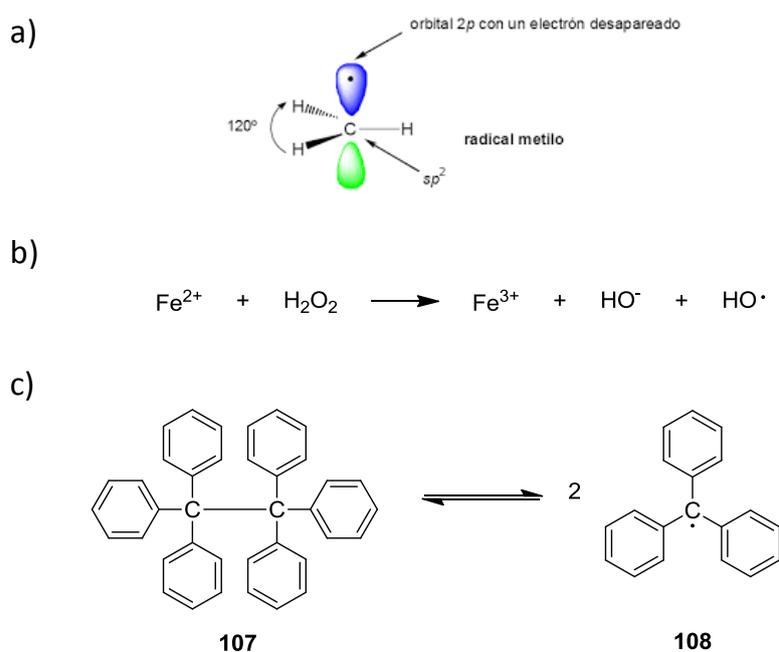


Figura 4. a) Estructura de un radical libre, b) Reacción de Fenton, c) Radical trifenilmetilo.

A principio de los años 80, el uso de las reacciones radicalarias en la síntesis total de productos naturales estaba limitada a unas cuantas transformaciones importantes; sin embargo, durante los últimos años las reacciones radicalarias para la formación de enlaces de tipo C-C se han convertido en una herramienta muy importante, a tal punto que hoy en día se consideran rutinariamente en la planificación estratégica de objetivos sintéticos complejos (**Figura 5**).⁴⁵

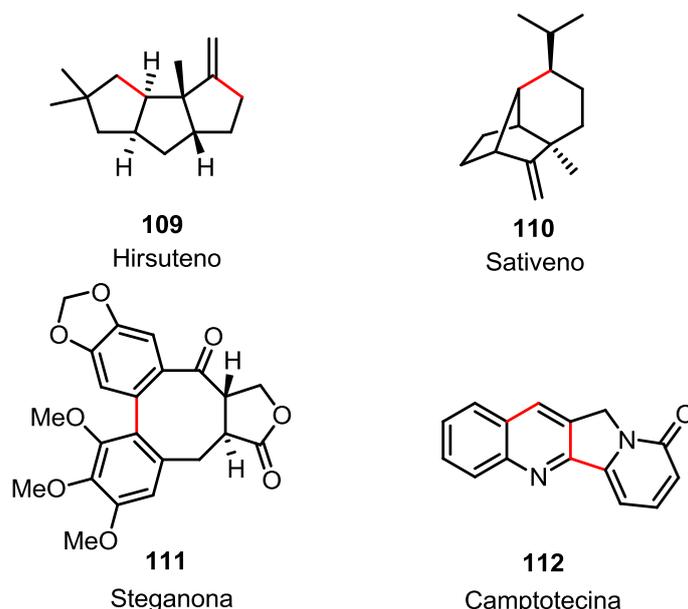


Figura 5. Diversos productos naturales **109**,⁴⁶ **110**,⁴⁷ **111**,⁴⁸ **112**,⁴⁹ sintetizados mediante el uso de radicales libres (los enlaces remarcados son los generados vía radicales libres).

Los radicales libres son especies altamente reactivas que reaccionan con un amplio grupo de moléculas orgánicas, incluyendo en algunos casos los disolventes. No obstante, la característica principal de los radicales es que sus tiempos de vida son extremadamente cortos en solución; sin embargo, se pueden mantener durante periodos relativamente largos dentro de las redes cristalinas de otras moléculas. En estas condiciones, el radical metilo tiene una vida media de 10 a 15 minutos; la vida útil de un radical no solamente depende de su estabilidad sino también de las condiciones en las que éste se encuentra.⁵⁰

Los radicales libres muestran un amplio rango de reactividades; es difícil encontrar una escala de reactividades para los radicales; sin embargo, un orden para su reactividad se puede asociar por la fuerza del enlace carbono-hidrógeno en el centro del radical.⁵¹ Por lo tanto, un radical que puede deslocalizarse por resonancia como por ejemplo el radical bencilo, es más estable que un radical terciario, que a su vez, es más estable que un radical secundario y así sucesivamente. Si un radical es más reactivo, por lo tanto, es menos estable. Otro factor que estabiliza a los radicales además de la deslocalización del radical por resonancia es si este se encuentra vecino a heteroátomos, como por ejemplo el oxígeno (**Figura 6**).⁴²

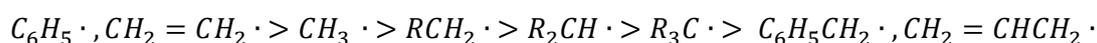


Figura 6. Reactividad de los radicales libres.

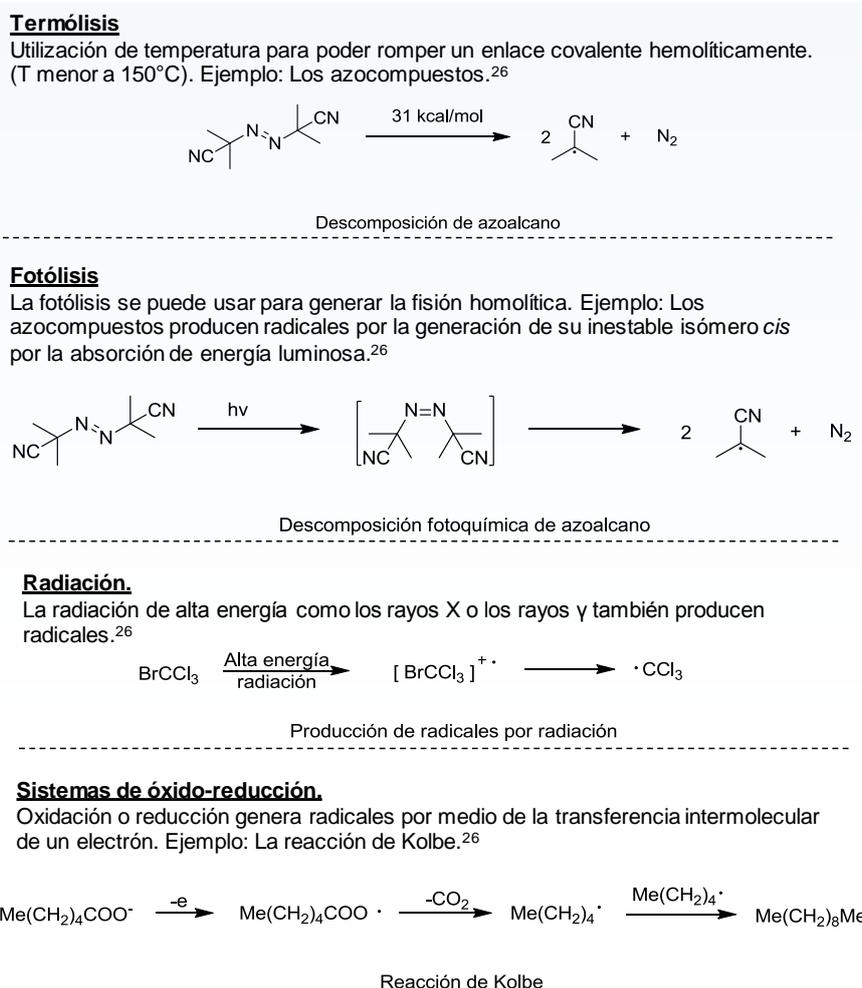
Los radicales libres pueden sufrir procesos de óxido-reducción, así mismo, estos son capaces de abstraer átomos univalentes y algunos grupos funcionales mediante reacciones denominadas “reacciones de transferencia de átomo o grupo” y “sustituciones homolíticas”. Los radicales libres también pueden adicionarse a enlaces de tipo π , así como a sistemas aromáticos, además pueden abstraer átomos de hidrógeno de enlaces C-H de tipo sp^3 .⁴²

Para la generación de un radical, se tiene que llevar a cabo la ruptura homolítica de un enlace covalente para que cada fragmento de la molécula posea un electrón en el átomo que comparte el enlace covalente. Generalmente, la ruptura de este enlace se logra mediante la aplicación de energía en forma de calor, luz o radiación.

A pesar de esto, el uso de iniciadores radicalarios es muy importante para la síntesis orgánica.³⁸

Existen varias formas de generar radicales libres, algunas de ellas son termólisis, fotólisis, radiación y procesos de óxido-reducción (**Tabla 1**).

Tabla 1. Métodos para la generación de radicales libres.



2.3.1. Generación de radicales mediante termólisis.

Un enlace covalente generalmente se rompe de manera homolítica a temperaturas superiores a 800°C. Sin embargo, existen algunos enlaces covalentes que pueden romperse homolíticamente para la generación de un radical a una temperatura menor de 150 °C.³⁸ Este tipo de comportamiento está limitado a enlaces covalentes débiles cuyas energías de disociación son inferiores a 30-40 Kcal/mol, estos tipos de enlace se encuentran en las moléculas de tipo azo **113**, peróxidos **114**, ésteres de nitrito **115**, entre otros³⁸ (**Figura 7**).



Figura 7. Algunos compuestos con enlaces covalentes débiles.

2.4. Peróxidos

La termólisis de los peróxidos ha sido un campo de estudio en las reacciones radicalarias. Al calentar los peróxidos, estos producen radicales alcoxi mediante la ruptura del enlace peróxido. La naturaleza de los radicales generados es generalmente electrofílica, pero esto depende de la estructura de las especies radicalarias.

El peróxido de benzoílo **114** (**Figura 7**) es uno de los iniciadores de radicales más utilizados dentro de la química orgánica. También son comúnmente utilizados el peróxido de hidrógeno **116**, peróxido de di-*tert*-butilo **117**, peróxido de acetilo **118** y el perbenzoato de *tert*-butilo **119** (**Figura 8**).³⁸

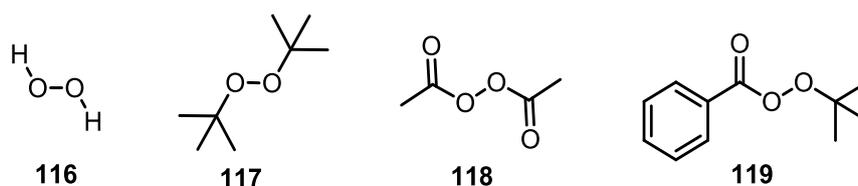


Figura 8. Peróxidos comúnmente utilizados para la generación de radicales.

2.4.1. Peróxidos Inorgánicos.

Los peróxidos inorgánicos (**Figura 9**) como: el persulfato **120** y el peroxidifosfato **121** tienen una utilidad limitada como iniciadores radicalarios debido a su poca solubilidad en medios orgánicos. Lo que significa que, el principal uso de estos iniciadores es en medios acuosos o en medios heterogéneos parcialmente acuosos.⁵²

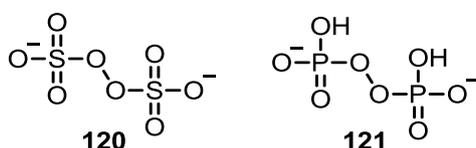
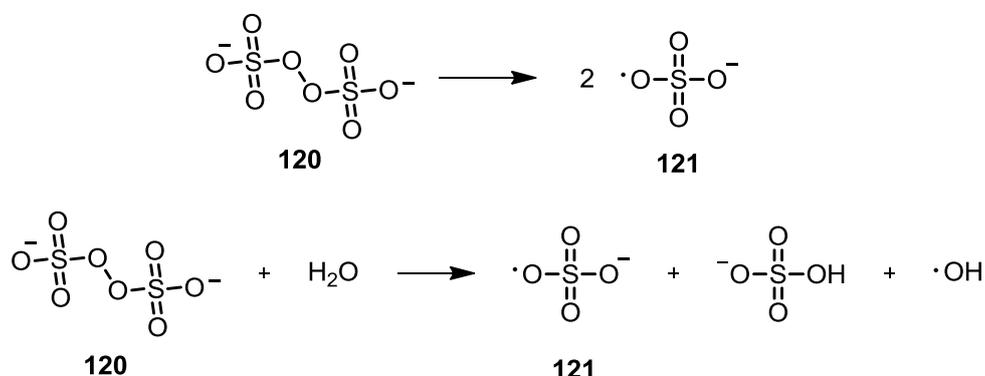


Figura 9. Peróxidos Inorgánicos.

2.4.1.1. Persulfato como generador de radicales.

La fotólisis o termólisis del ion persulfato **120** da como resultado la homólisis del enlace oxígeno-oxígeno y la formación de moléculas del radical sulfato **121**. Esta reacción en medios acuosos ha sido ampliamente estudiada y la velocidad de descomposición de la molécula se da en función del pH, la fuerza iónica y la concentración. Los mecanismos para la descomposición térmica del persulfato en solución acuosa neutra se muestran en el **esquema 22**.⁵² En donde, el primer proceso domina en solución neutra y en el segundo proceso se requiere una molécula de agua y se genera el radical hidroxilo.⁵²

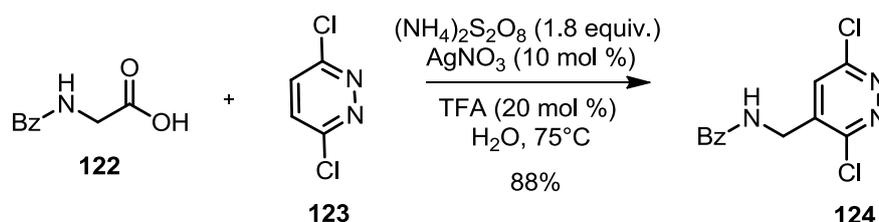


Esquema 22. Mecanismos de descomposición térmica del persulfato.

La activación del persulfato mediante termólisis se puede lograr con temperaturas que van desde 35 a 130°C. Los radicales sulfato son especies altamente reactivas con un tiempo de vida muy corto, estos pueden oxidar una variedad de compuestos orgánicos. Por ejemplo,

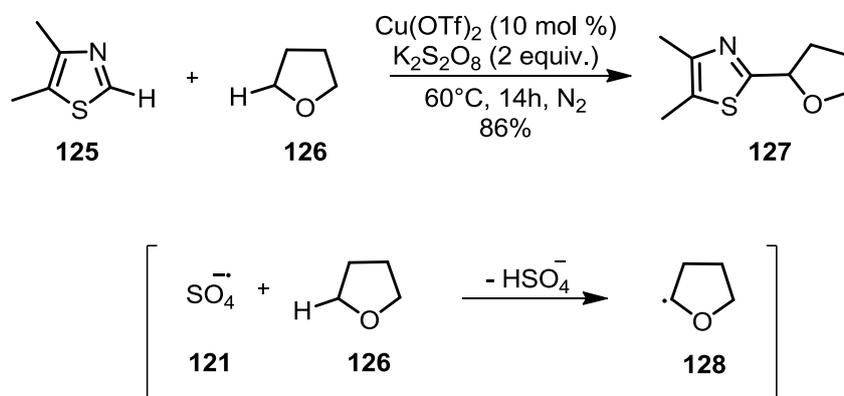
estos generalmente abstraen electrones de una molécula orgánica para generar un catión radical orgánico.⁵³

La capacidad del persulfato para generar radicales libres es muy importante. El persulfato puede generar radicales si es activado por calor o por un metal de transición. Un ejemplo de ello se observa en la reacción descarboxilativa de Minisci,⁵⁶ la cual introduce grupos alquilo directamente a anillos hetero-aromáticos. En esta reacción, los radicales pueden generarse a partir de la interacción entre ácidos carboxílicos y peróxidos,^{54,55} en especial persulfatos (**Esquema 23**).



Esquema 23. Uso del persulfato de amonio como iniciador de radicales en la reacción descarboxilativa de Minisci.⁵⁶

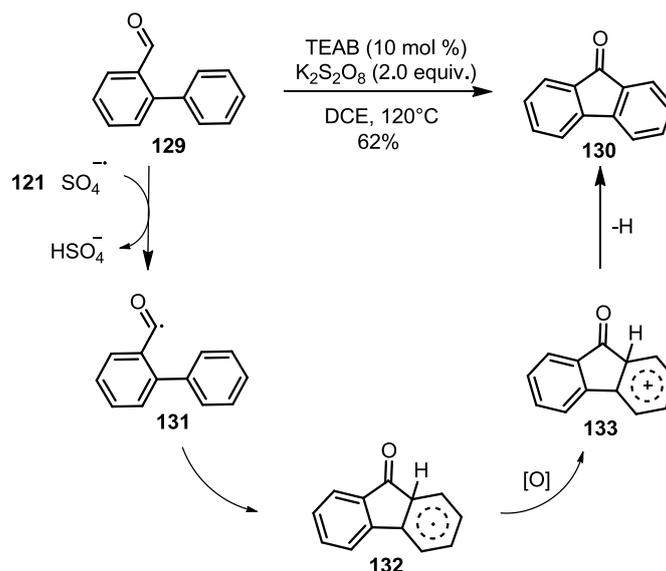
El grupo de Jiang y Chen reportó una reacción de acoplamiento deshidrogenativo cruzado entre tiazoles **125** y éteres cíclicos **126** mediante catalisis con cobre. En este trabajo se utilizó como generador de radicales libres el persulfato de potasio, el cual abstrae un hidrogeno del éter cíclico generando un radical en la posición 2, que a su vez se adiciona tiazol para generar el producto alquilado **127** (**Esquema 24**).⁵⁷



Esquema 24. Uso de persulfato como iniciador de radicales en una reacción de acoplamiento deshidrogenativo cruzado.

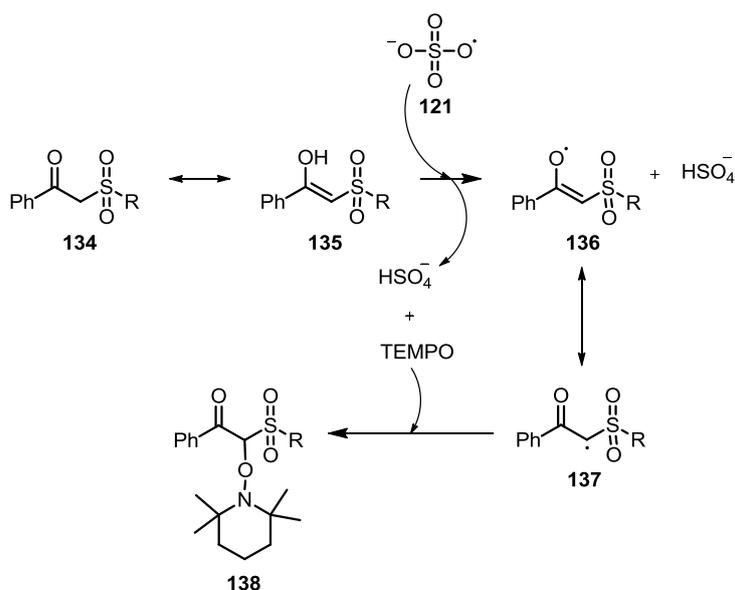
Shi y Glorius, utilizaron el persulfato **121** para abstraer el hidrógeno de un aldehído **129** y generar un radical acilo **131**, el cual se adiciona a un sistema aromático de manera intramolecular para generar fluorenonas **130**. La reacción muestra un amplio alcance con

respecto a los sustituyentes y un gran avance en la reacción de acilación directa de aldehídos (**Esquema 25**).⁵⁸



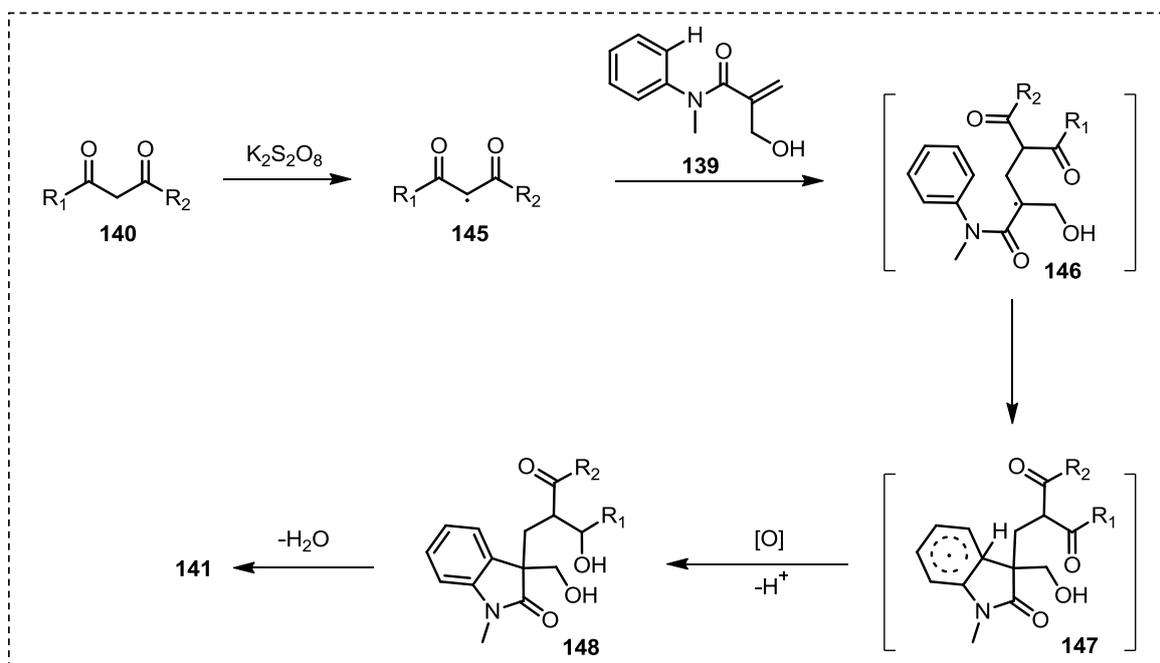
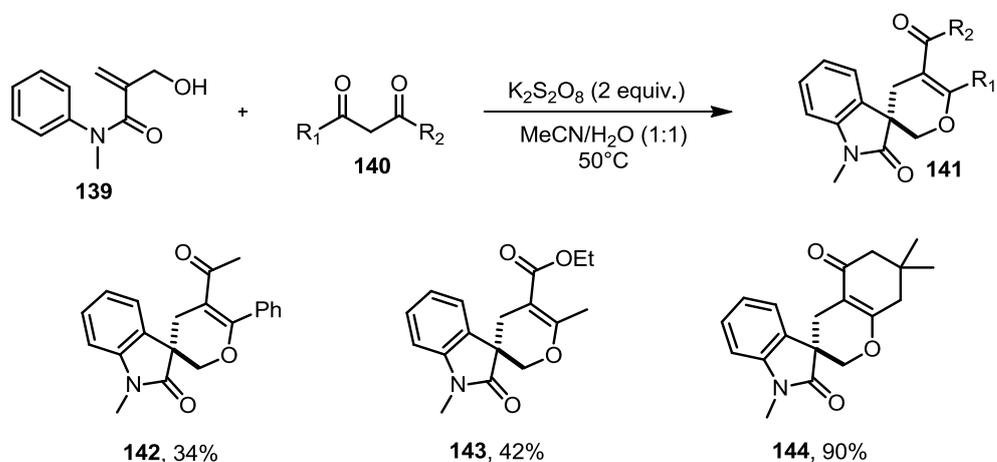
Esquema 25. Síntesis de fluorenonas **130** mediante una ciclación radicalaria utilizando persulfato como iniciador de radicales.

Recientemente, el grupo de Chang reportó el proceso de oxoaminación de β -cetosulfonas mediante la formación de un radical libre en la posición α utilizando persulfato de potasio, seguido de la formación del enlace C-O mediante interacción con el TEMPO. Esta metodología se puede extender a compuestos 1,3-dicarbonílicos (**Esquema 26**).⁵⁹



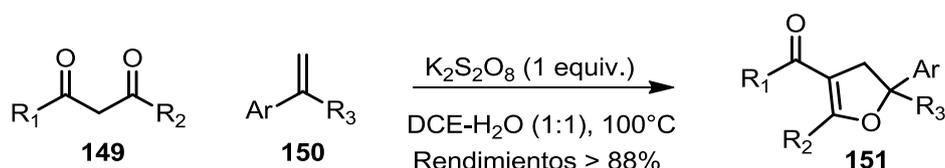
Esquema 26. Mecanismo propuesto para la formación del radical en la posición α de una β -cetosulfona.

De otra parte, Duan y colaboradores reportaron un proceso de espirociclación oxidativa libre de metales entre hidroximetilacrilamidas **139** y sistemas 1,3-dicarbonílicos usando persulfato de potasio.⁶⁰ El mecanismo propuesto aborda la generación del radical centrado en carbono **145**, el cual que reacciona con el doble enlace de **139** para generar el radical **146**, el cual, se adiciona al anillo aromático seguido de una oxidación y pérdida de protón hasta el producto fina **141** (**Esquema 27**).



Esquema 27. Espirociclación oxidativa de hidroximetilacrilamidas **139** utilizando $K_2S_2O_8$.

Wang también reportó la adición/ciclación radicalaria de compuestos 1,3 dicarbonílicos con estirenos promovida por persulfato de potasio. Este es un método simple para la síntesis de dihidrofuranos sustituidos (**Esquema 28**).⁶¹



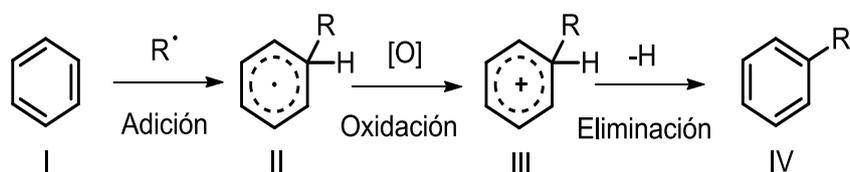
Esquema 28. Síntesis de dihidrofuranos **151** sustituidos mediante una ciclación radicalaria.

2.5. Adición de radicales sobre sistemas aromáticos

Existen cuatro formas fundamentales para que se pueda dar una adición de una especie a un doble o triple enlace. Las tres primeras formas de adición ocurren mediante procesos que constan de dos etapas, en donde en el primer paso abarca un ataque inicial por un nucleófilo hacia un electrófilo o un radical libre, seguido de una segunda etapa de combinación del intermediario generado con una especie positiva, negativa o neutra, respectivamente. La cuarta forma para realizar una adición a un enlace múltiple sucede cuando se da un ataque simultáneo a los dos átomos de carbono que forman el doble o triple enlace.⁵⁰

En un enlace doble los electrones π están más disponibles para reaccionar, por lo tanto, en muchas reacciones el doble enlace C-C actúa como una fuente de electrones reaccionando con especies con deficiencia electrónica como los radicales libres. De esta forma, los radicales libres se pueden adicionar a sistemas π , este proceso depende de la estabilidad del radical formado y de factores estéricos.^{42,50}

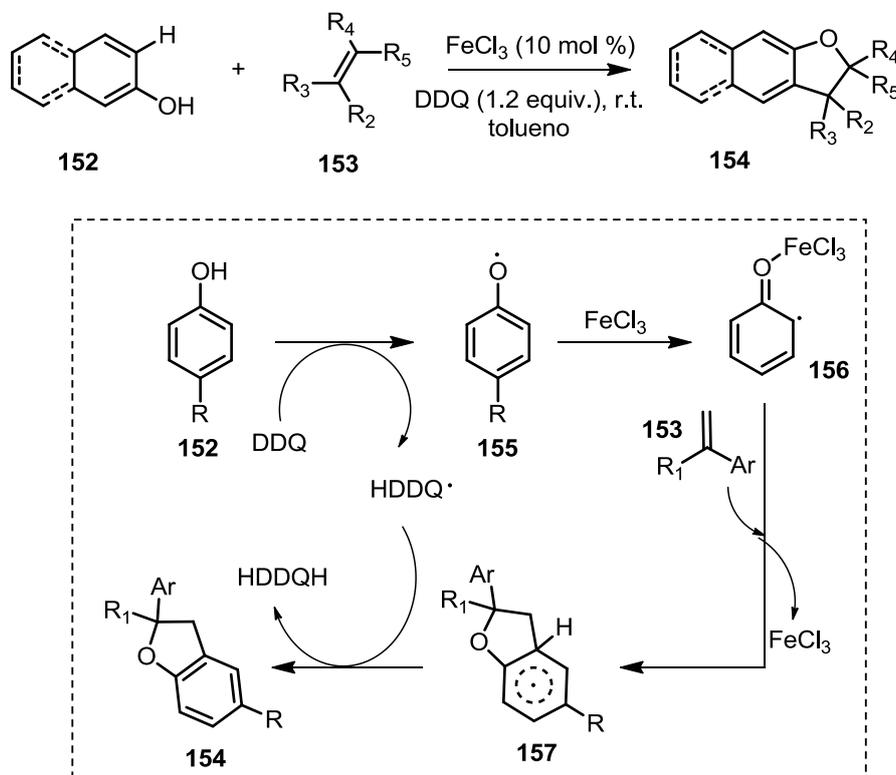
Cuando un radical libre se adiciona a un sistema aromático **I**, se genera un radical intermediario **II**. Esta especie se oxida posteriormente al carbocatión **III**, seguido de la eliminación de un hidrógeno en el sistema cíclico para generar el sistema aromático **IV** (**Esquema 29**).



Esquema 29. Adición de un radical a un sistema aromático.

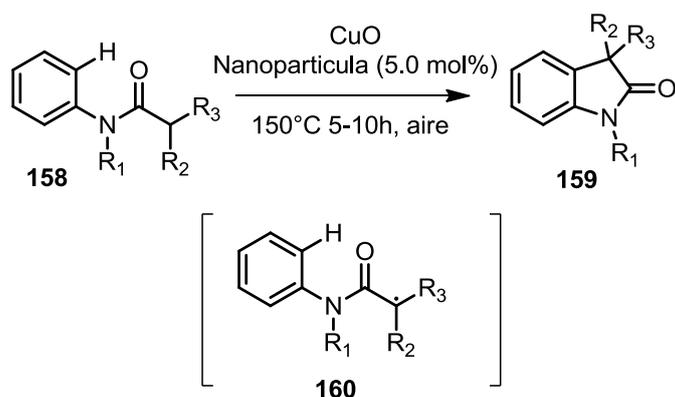
En la literatura se han reportado diversas síntesis empleando la adición de radicales a sistemas aromáticos. Por ejemplo, en 2013 el grupo de Lei reportó una adición oxidativa de una doble ligadura a un anillo aromático **152** (fenol) catalizada con hierro (**Esquema 30**).⁶²

El mecanismo muestra que el FeCl_3 juega un papel importante como ácido del Lewis en el acoplamiento oxidativo de **156**, observando que la DDQ funciona como oxidante, ya que abstrae el hidrógeno del anillo para que este pueda recuperar su aromaticidad. También se han reportado otras adiciones oxidativas a fenoles mediante procesos foto catalíticos y usando otros metales de transición (**Esquema 30**).^{63–66}



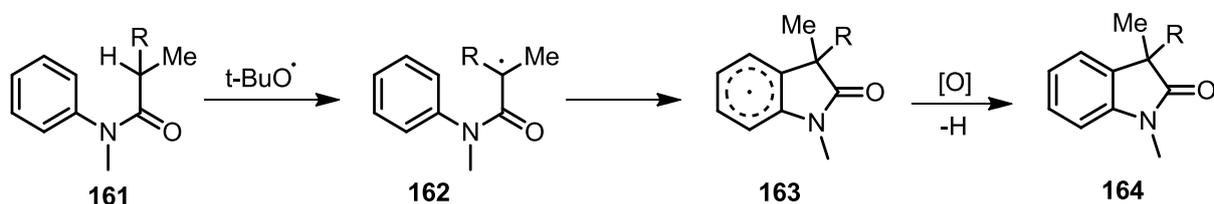
Esquema 30. Adición oxidativa de una doble ligadura a un anillo aromático.

La ciclación intramolecular vía radicales libres es una herramienta importante que permite el uso de diversas fuentes de radicales. Lee y colaboradores, describieron una síntesis de oxindoles **159** sustituidos mediante el tratamiento de diversas fenilamidas **158** usando nanopartículas de óxidos metálicos como catalizadores. Este proceso transcurre via la formación de un radical α al carbonilo de tipo amida **160**, el cual se adiciona intramolecularmente al anillo aromático (**Esquema 31**).⁶⁷



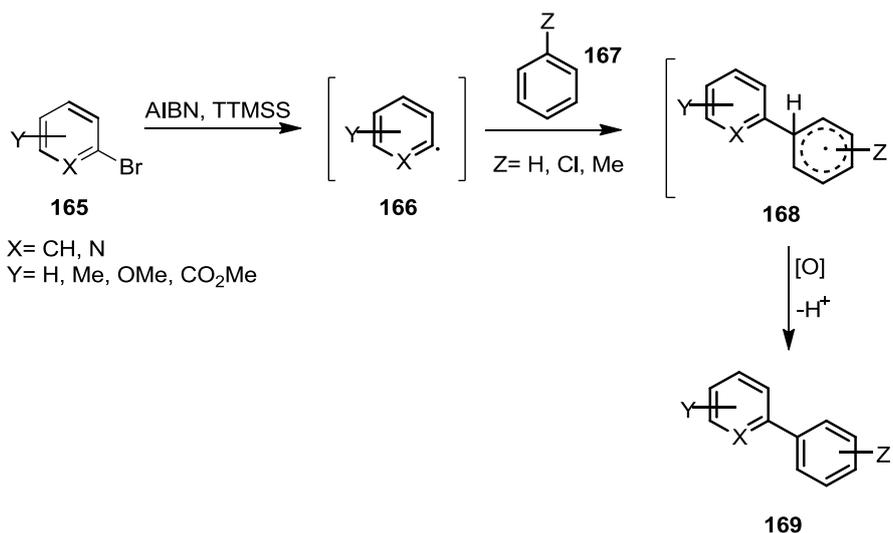
Esquema 31. Ciclación intramolecular vía radicales libres.

También se han reportado otras ciclaciones intramoleculares radicalarias en donde un radical se adiciona a un sistema aromático promovido por el peróxido de tert-butilo sin la utilización de metales de transición, como lo realizó el equipo de Brindaban Roy (**Esquema 32**).⁶⁸



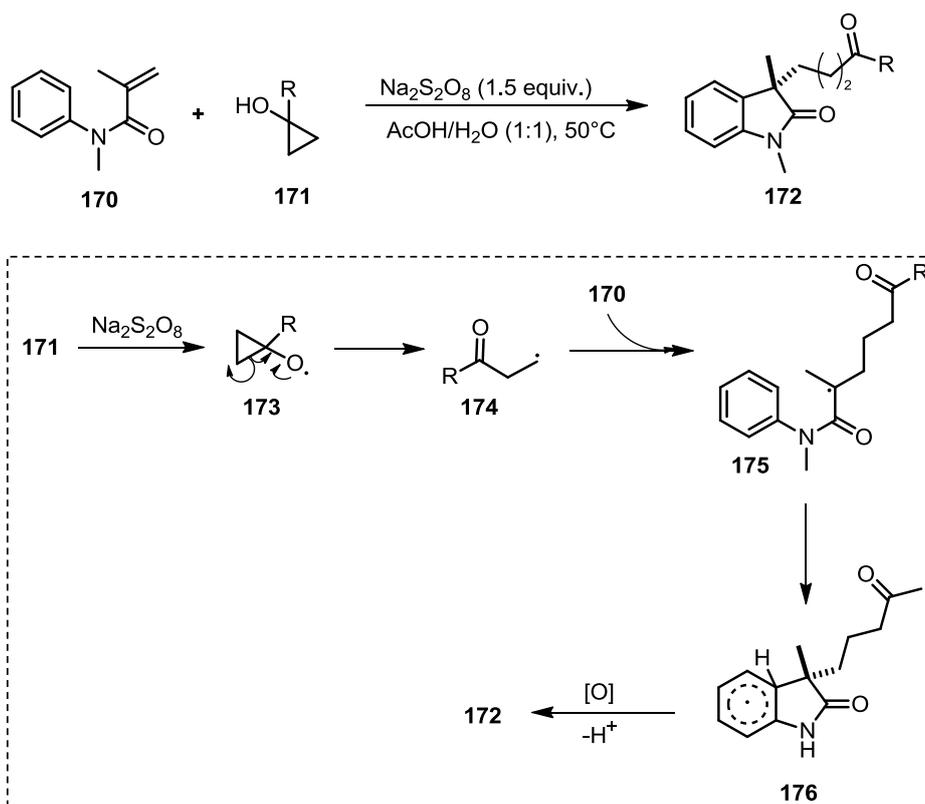
Esquema 32. Síntesis de oxindoles **164** mediante una ciclación radicalaria intramolecular libre de metales.

Otro ejemplo de una adición radicalaria a un anillo aromático lo reportó el grupo de Burgos y Builla, los cuales realizaron la síntesis de compuestos biarílicos **169**. En esta metodología, se generaron radicales arilo o heteroarilo **166** a partir de los correspondientes bromuros, AIBN y tris(trimetil)silano (TTMSS), siendo luego adicionados a sistemas aromáticos como benceno, clorobenceno y tolueno⁶⁹ (**Esquema 33**).



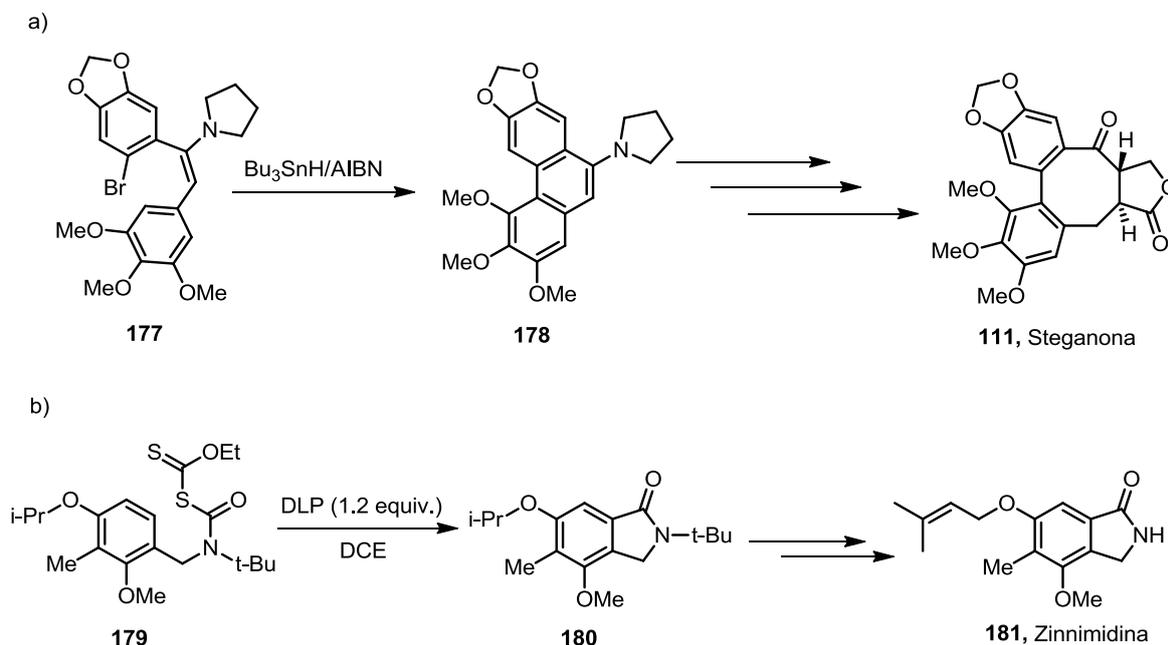
Esquema 33. Síntesis de compuestos biarílicos **169** mediante una adición de radicales arilo a sistemas aromáticos.

El grupo de Guo desarrolló una metodología *one-pot* de ciclación radicalaria entre acrilamidas y ciclopropanoles terciarios promovida por el persulfato de potasio como generador de radicales. En esta transformación, la apertura del anillo del cicloalcohol promovida por el persulfato de sodio, inicia una di funcionalización de los alquenos activados para obtener la ciclación (**Esquema 34**).⁶⁶



Esquema 34. Ciclación radicalaria promovida por la apertura de un ciclopropanol utilizando persulfato como iniciador de radicales.

También se han reportado adiciones radicalarias hacia anillos aromáticos en la síntesis de productos naturales, un ejemplo de ello se encuentra en la síntesis de la steganona **111** (**Esquema 35-a**), en donde el sistema tricíclico es obtenido luego de una ciclación intramolecular entre un radical arilo y un sistema arílico tetrasustituido.⁴⁵ Otro ejemplo de ello, es la síntesis de la Zinnimidina **181** (**Esquema 35-b**), en donde se construyó el núcleo de isoindolinona **180** mediante una adición oxidativa de un radical acilo a un sistema aromático utilizando como materia prima un Xantato **179** [Ver también **Esquema 5**].¹²

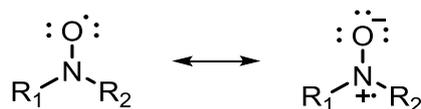


Esquema 35. Síntesis de productos naturales vía la adición de radicales a sistemas aromáticos.

Las adiciones radicalarias inter e intramoleculares a sistemas aromáticos generalmente son más lentas que las adiciones análogas a los alquenos y alquinos. Esto, se debe a la necesaria pérdida de aromaticidad al momento de la adición del radical sobre el anillo aromático.⁴⁵

2.6. Nitróxidos

Los radicales nitroxilo también conocidos como nitróxidos, son radicales de tipo N-O N,N-disustituidos con un electrón desapareado deslocalizado entre el átomo de nitrógeno y el átomo de oxígeno. Este tipo de compuestos tiene una deslocalización en el electrón desapareado (**Esquema 36**).⁷⁰



Esquema 36. Formas resonantes de los nitroxidos

En 1845 se reportó el primer nitroxido inorgánico conocido como sal de Fremy ($\text{NO}(\text{SO}_3\text{K})_2$) **182**, encontrando un amplio uso en diversas transformaciones en síntesis orgánica.⁷⁰ Posteriormente, en 1901 fue sintetizado el porfiróxido **183** por Piloty y Schwerin, el cuál fue el primer nitroxido orgánico. En 1911, Lebedev y Kazarnovsky realizaron una contribución importante en el campo de los nitroxidos al introducir el 4-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N (4-oxo TEMPO) **184**. Sin embargo, el nitroxido más utilizado es el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-oxilo, mejor conocido como TEMPO **185**, reportado por los mismos autores en 1959 (**Figura 10**).⁷¹

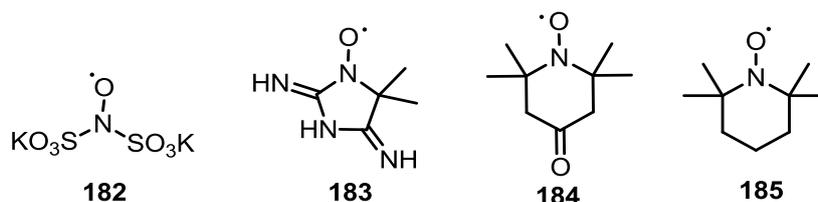
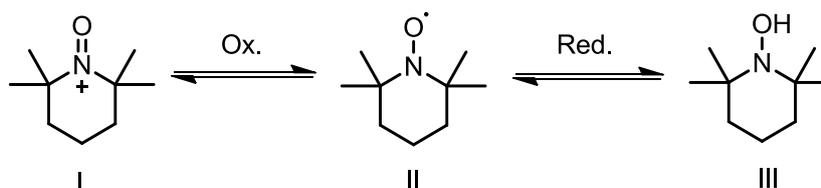


Figura 10. Diferentes Nitroxidos

Muchos nitroxidos son estables a temperatura ambiente y son conocidos como radicales persistentes, estos radicales presentan esta naturaleza debido al impedimento estérico de la molécula. Los dimetilos protegen la funcionalidad del radical centrado en nitrógeno y contribuyen a su estabilidad cinética.⁷⁰

2.6.1. Usos del TEMPO

Los radicales de nitroxilo **I** se pueden oxidar para formar la sal correspondiente de oxamionio **II** o se pueden reducir para formar la hidroxilamina **III** (**Esquema 37**).⁷²



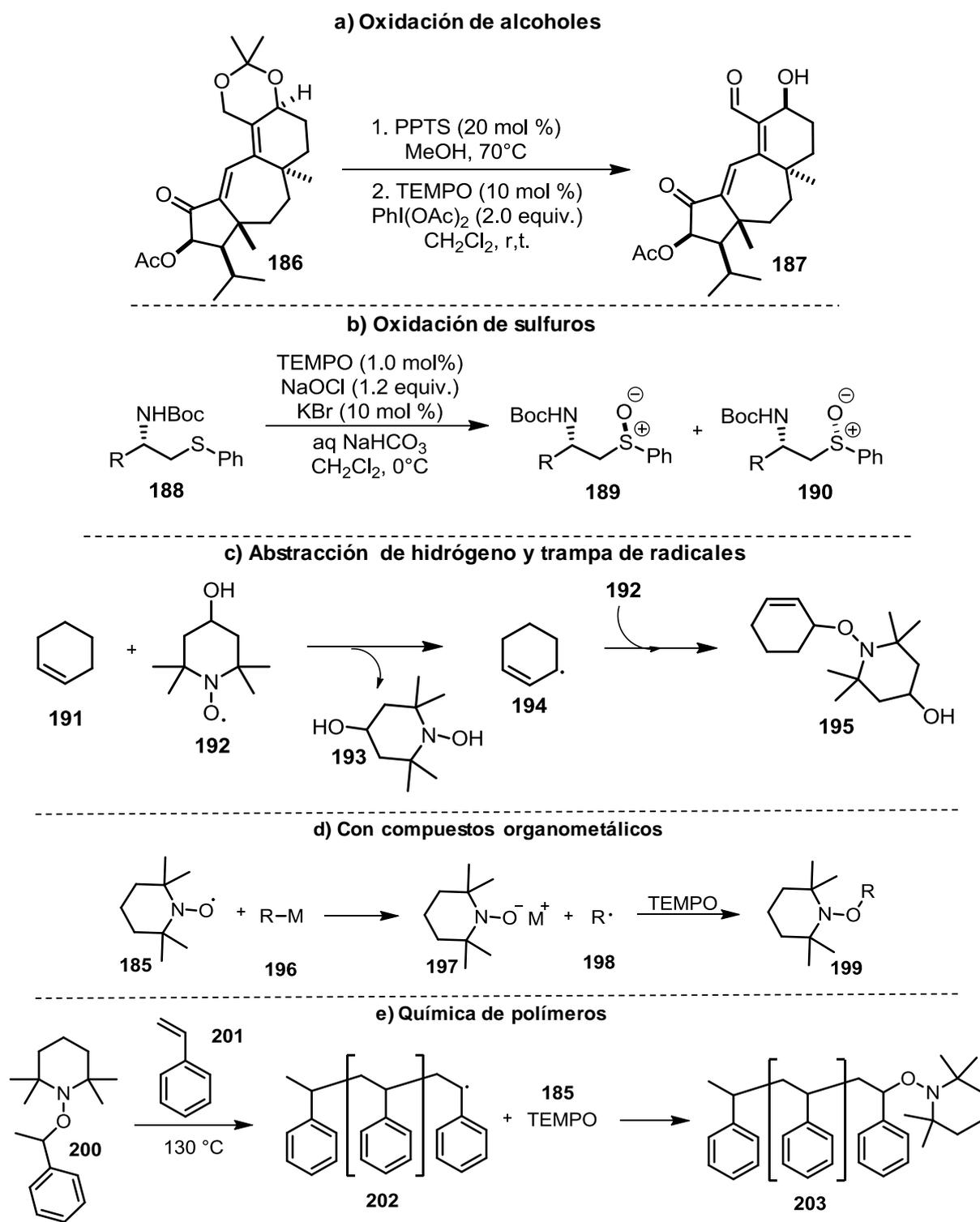
Esquema 37. Oxidación y reducción del TEMPO.

Los nitroxidos como el TEMPO son frecuentemente utilizados en la oxidación de alcoholes primarios y secundarios a aldehídos o cetonas (**Esquema 38-a**). Un ejemplo de ello es la síntesis del guanacastepeno A inestable **187**, en este caso, lograron la desprotección del acetónido y la oxidación del alcohol alílico primario en presencia del alcohol alílico secundario.⁷³ En la mayoría de los casos, se usa una cantidad catalítica del nitroxido junto con un co-oxidante estequiométrico.^{72,74}

El TEMPO y otros nitroxidos también son capaces de oxidar otros sustratos distintos de los alcoholes, como por ejemplo las conversiones selectivas de sulfuros en los sulfóxidos correspondientes. Los β -amino sulfuros con protección en la amina **188** se pueden transformar fácilmente en los sulfóxidos diastereoisoméricos separables **189** y **190** mediante la utilización de TEMPO e hipoclorito de sodio (**Esquema 38-b**).⁷⁰

De la misma forma el TEMPO puede reaccionar con hidrocarburos activados **191** mediante la abstracción de un hidrógeno (**Esquema 38-c**).^{75,76} En este esquema, también podemos observar como el TEMPO, además de abstraer el hidrógeno funciona como una trampa de radicales para generar el producto de oxiaminación **195**. Así mismo, se puede combinar el uso de este radical persistente con la generación de enlaces C-C. Varios grupos de investigación han usado TEMPO como una trampa de radicales para la formación de ciclaciones de tipo 5-*exo*.⁷⁷

El TEMPO es capaz de reaccionar con metales **196** para formar compuestos organometálicos transcientes **197** y un radical alquilo (Rx. Grignad), el cual puede ser atrapado por una molécula de TEMPO para formar las alcoxiaminas correspondientes **199** (**Esquema 38-d**).⁷⁰ Se han desarrollado diversos métodos que permiten la polimerización controlada de diversos monómeros mediante la química de radicales; uno de ellos es la polimerización mediada por nitroxidos (PMN). Este método se basa en la formación reversible de una alcoxiamina **203** a partir del nitroxido correspondiente **185** y el radical del polímero de la cadena en crecimiento **202**.⁷¹ Un ejemplo de ello es el uso del TEMPO en la polimerización del estireno (**Esquema 38-e**).⁷⁰

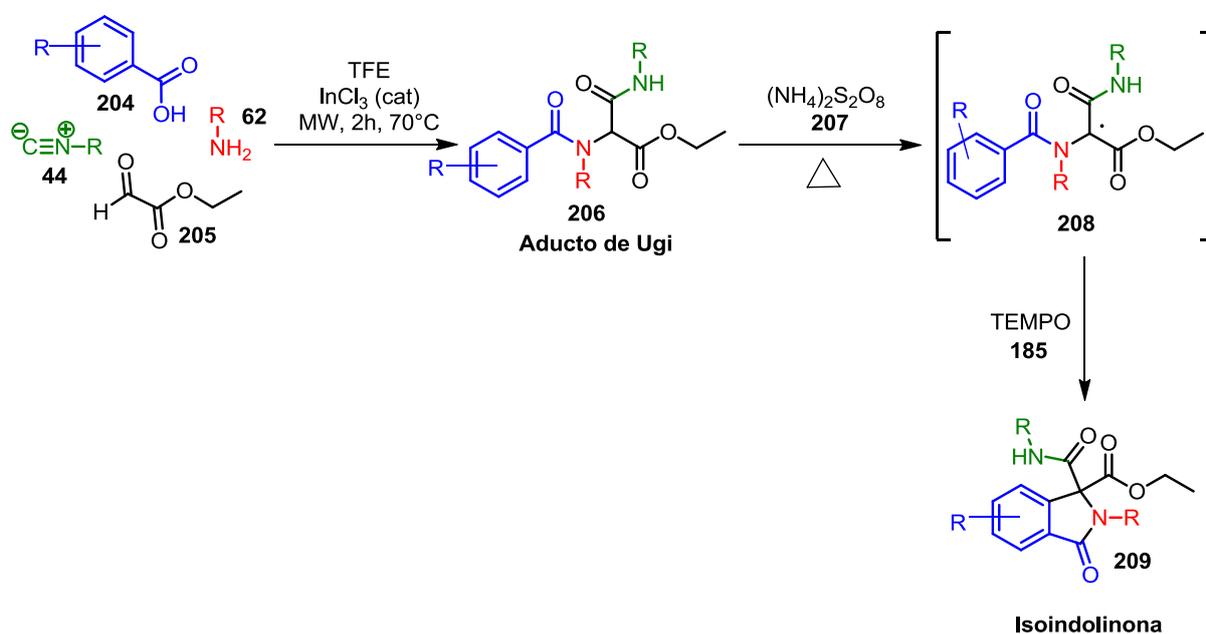


Esquema 38. Diferentes usos del TEMPO en la síntesis orgánica.

3. Planteamiento del proyecto

Debido a las propiedades biológicas de las isoindolinonas y el continuo interés por la creación de nuevas rutas sintéticas que permitan el acceso a este núcleo de una manera sencilla y eficaz, en este trabajo se plantea una nueva ruta sintética para la construcción del núcleo de isoindolinonas mediante el uso de la reacción de multicomponentes de Ugi.

El proyecto plantea inicialmente la reacción entre una amina **62**, un isonitrilo **44**, el etilglicoxaldehído **205** y el ácido benzóico **204** hasta obtener el aducto de Ugi tipo 1,3-dicarbonílico **206**. Este aducto, posteriormente permitiría la formación de un radical en la posición peptídica **208** y su consecuente adición/oxidación hasta la isoindolinona correspondiente **209**. La metodología plantea el uso de persulfatos como agentes iniciadores radicalarios y el uso de TEMPO como oxidante en condiciones acuosas libres de metales (**Esquema 39**).



Esquema 39. Planteamiento del proyecto.

4. Objetivos e Hipótesis

4.1. Objetivo general

Desarrollar una metodología para la síntesis de Isoindolinonas mediante un proceso radicalario a partir de Aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos.

4.2. Objetivos particulares

- ❖ Optimizar un método para la síntesis de aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos.
- ❖ Encontrar las condiciones óptimas para realizar la ciclación intramolecular del Aducto de Ugi evaluando diversos persulfatos y oxidantes.
- ❖ Sintetizar una pequeña biblioteca de isoindolinonas variando los sustituyentes en la RMC de Ugi utilizando las condiciones óptimas para la ciclación radicalaria intramolecular.
- ❖ Determinar mediante espectroscopía de RMN, IR y espectrometría de masas la estructura de los diversos productos sintetizados.

4.3. Hipótesis

Es posible la construcción del núcleo de isoindolinona mediante una ciclación intramolecular radicalaria; utilizando persulfato de amonio como iniciador de radicales y TEMPO como oxidante, a partir de aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos.

5. Materiales y Métodos

5.1. Equipos

5.1.1. Microondas

Microondas: CEM Discover Microwave System

5.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN)

JEOL, Eclipse 300 MHz ¹H y 75 MHz ¹³C.

BRUKER, AVANCE III 400 MHz ¹H y 100 MHz ¹³C.

BRUKER, AVANCE III HD 500 MHz ¹H y 125 MHz ¹³C Sonda BBFO BB/19F-1H/2H de 5mm

BRUKER, ASCEND III HD 700MHz ¹H y 175MHz ¹³C Criosonda TCI 700 H-C/N-D de 5mm

Referencia: ¹H Tetrametilsilano (Me₄Si, 0.00 ppm).

5.1.3. Espectroscopía de infrarrojo (IR)

BRUKER, Tensor 27

BRUKER FT-IR- ALPHA-Platinum

5.1.4. Espectrometría de masas

JEOL, The AccuTOF JMS-T100LC, SX-102A (DART⁺)

JEOL GCmate (EI⁺, 70 Ev, Referencia interna: PFK) e instrumentos Agilent G1969A ESI-TOF

5.1.5. Difracción de Rayos X

BRUKER, Smart APEX II CCD; difractómetro con irradiación de Mo K α monocromática de grafito.

5.2. Reactivos

5.2.1. Reactivos

Propargilamina	98% Aldrich
Glioxalato de etilo	50% en Tolueno, Aldrich
Ácido benzoico	≥99.5% Aldrich
Ácido 4-etilbenzoico	99% Aldrich
Ácido 3,5-dimetoxibenzoico	97% Aldrich
Ácido 4,3-dimetoxibenzoico	≥99.0% Aldrich
Ácido 3-bromobenzoico	98% Aldrich
Ácido 2-bromobenzoico	97% Aldrich
Ácido 2-fluorobenzoico	97% Aldrich
t-Butil isonitrilo	98% Aldrich
1-Pentil isonitrilo	97% Aldrich
Ciclohexil isonitrilo	98% Aldrich

Bencil isonitrilo	98% Aldrich
1,1,3,3-Tetrametilbutil isonitrilo	98% Aldrich
Tricloruro de indio (III)	98% Aldrich
Bencilamina	≥99.5% Aldrich
Hidrocloruro de 2-bromobencilamina	95% Aldrich
Feniletilamina	≥99.5% Aldrich
O-Toluidina	≥99.5% Aldrich
4-Metoxi-2-metilnilina	98% Aldrich
Clorhidrato de 3-cloro-1-propanamina	98% Aldrich
TEMPO	98% Aldrich
Persulfato de amonio	98% Aldrich
Hidroxido de litio monohidratado	98% Aldrich

5.2.2. Disolventes

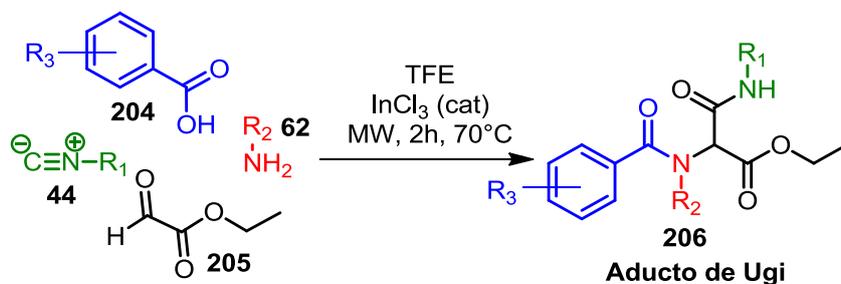
Trifluoroetanol (≥99% Aldrich)	Diclorometano
1,4-Dioxano (99% Aldrich)	Acetona
Acetonitrilo (99% Aldrich)	Agua destilada
Acetato de etilo	Hexano
MeOH	

El metanol, etanol, acetona, hexano, diclorometano y acetato de etilo fueron purificados por medio de una destilación simple, empleando como agentes desecantes hidróxido de potasio (acetato de etilo y hexano), cloruro de calcio (diclorometano) y magnesio (metanol).

5.3. Procedimiento experimental

5.3.1. Obtención de los Aductos de Ugi

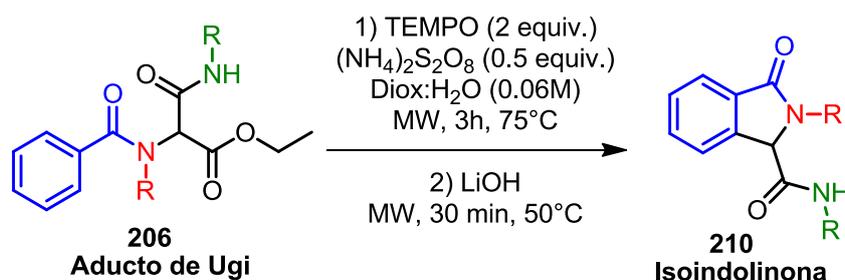
Una disolución del isonitrilo (0.8 mmol), ácido carboxílico (0.8 mmol), aldehído (0.8 mmol), amina (0.8 mmol) y una cantidad catalítica de tricloruro de Indio en TFE (2,2,2-trifluoroetanol) (0.3 M), fue calentada en un vial a 70°C bajo irradiación por microondas (100 W) durante dos horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, purificando el crudo por CCC (sílica gel 230-400 mesh) (**Esquema 40**).



Esquema 40. Síntesis de los Aductos de Ugi.

5.3.2. Obtención de las Isoindolinonas

Una disolución del aducto de Ugi (1 equiv.), TEMPO (2 equiv.) y persulfato de amonio (0.5 equiv.) en dioxano:H₂O (1:1) (0.06M), fue calentada en un vial a 75°C bajo irradiación por Microondas (100 W) durante tres horas. Posteriormente, se le adicionó 0.7 mL de una solución de LiOH (4 M) y se calentó a 50°C bajo irradiación de microondas (100 W) por 30 minutos. Concluido el tiempo de reacción, se diluyó la mezcla con 5 mL de agua y se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL); la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por CCC (sílica gel 230-400 mesh) (**Esquema 41**).



Esquema 41. Síntesis de las isoindolinonas

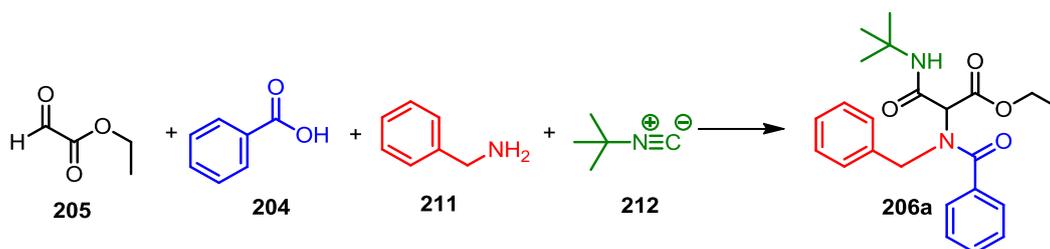
6. Resultados y Discusión.

6.1. Síntesis del Aducto de Ugi modelo.

De acuerdo con lo planteado en el proyecto, el primer paso realizado fue la síntesis del aducto de Ugi modelo **206a**, utilizando la bencilamina **211**, el glicoxaldehído **205**, el ácido benzoico **204** y el *tert*-butil isonitrilo **212** como reactivos de partida (**esquema 42**).

Como primer experimento, se llevó a cabo la reacción de Ugi a temperatura ambiente en TFE por 18 h, sin embargo, el rendimiento que se obtuvo para el aducto fue únicamente del 30 % (**entrada 1, Tabla 1**). La evaluación del uso de calentamiento por microondas a 50 ° C durante 2 horas generó resultados similares (**entrada 2, Tabla 1**). Además, se evaluó el uso de MeOH, observando conversiones bajas (**entrada 3, Tabla 1**). El aumento de la temperatura de reacción hasta 70 ° C en TFE y la presencia de cantidades catalíticas de tricloruro de indio, generó los mejores resultados en la síntesis del aducto **206a** (**entrada 4, Tabla 1**). El uso de este tipo de ácidos de Lewis en la reacción de multicomponentes, permite la activación del carbonilo en ataques nucleofílicos. Probablemente, una de las razones por las cuales no se obtuvo un mayor rendimiento es que en la reacción también se puede obtener el aducto de la reacción de Passerini como subproducto.

Tabla 1. Estandarización de la reacción de Ugi modelo **206a**.



Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 206a (%)
1	TFE	Ambiente	18	30
2 ^a	TFE	50	2	29
3 ^a	MeOH	50	2	37
4 ^{a, b}	TFE	70	2	49

^a En microondas, ^b Utilizando como catalizador InCl_3

6.1.1. Caracterización del aducto de Ugi

Para confirmar la obtención del aducto **206a**, se emplearon herramientas como espectroscopía de RMN de una y dos dimensiones, espectrometría de masas e IR.

A continuación, se presentan los resultados de dicho análisis.

En el espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi **206a** (**Figura 11**) se observó un singulete en un desplazamiento de 1.37 ppm que integra para 9 hidrógenos y que corresponden a los metilos equivalentes **1** del grupo *tert*-butilo. En 1.30 ppm se encuentra una señal multiple que integra para 3 hidrógenos y que, por su desplazamiento químico e integración, se asignó al metilo **8**. Entre 4.25-4.22 ppm se observó un multiplete que integra para 3 hidrógenos, la cual está conformado por el metileno del grupo éster **7** y el hidrogeno peptídico **5**.

Entre 4.66 y 4.83 ppm se observan dos dobles con una constante de acoplamiento de 16Hz, los cuales corresponden a los hidrógenos **9** y **9'**; los cuales, al estar cercanos a un centro quiral se vuelven diastereotópicos y presentan acoplamiento entre ellos mismos. A campo bajo del espectro, se observó entre 7.29 y 7.30 ppm un multiplete que integra para 1 hidrógeno y que es atribuible a **13**; junto a esta señal en un desplazamiento de 7.35-7.33 ppm se observó un triplete que corresponde a los hidrógenos **17-17'**. Entre 7.43 y 7.38 ppm se observó un conjunto de señales que integran para 5 hidrógenos y los cuáles fueron asignados a los hidrógenos **11-11'**, **12-12'** y **18**.

Finalmente, en un desplazamiento de 7.52 ppm se observó un doblete que integra para dos hidrógenos atribuibles a los hidrógenos **16-16'**, los cuáles se ven afectados por el grupo carbonilo y por esto tienen un desplazamiento hacia campo bajo. En un desplazamiento de 7.74 ppm se observó un singulete ancho que corresponde al *NH* de tipo amida **3** (**Figura 11**).

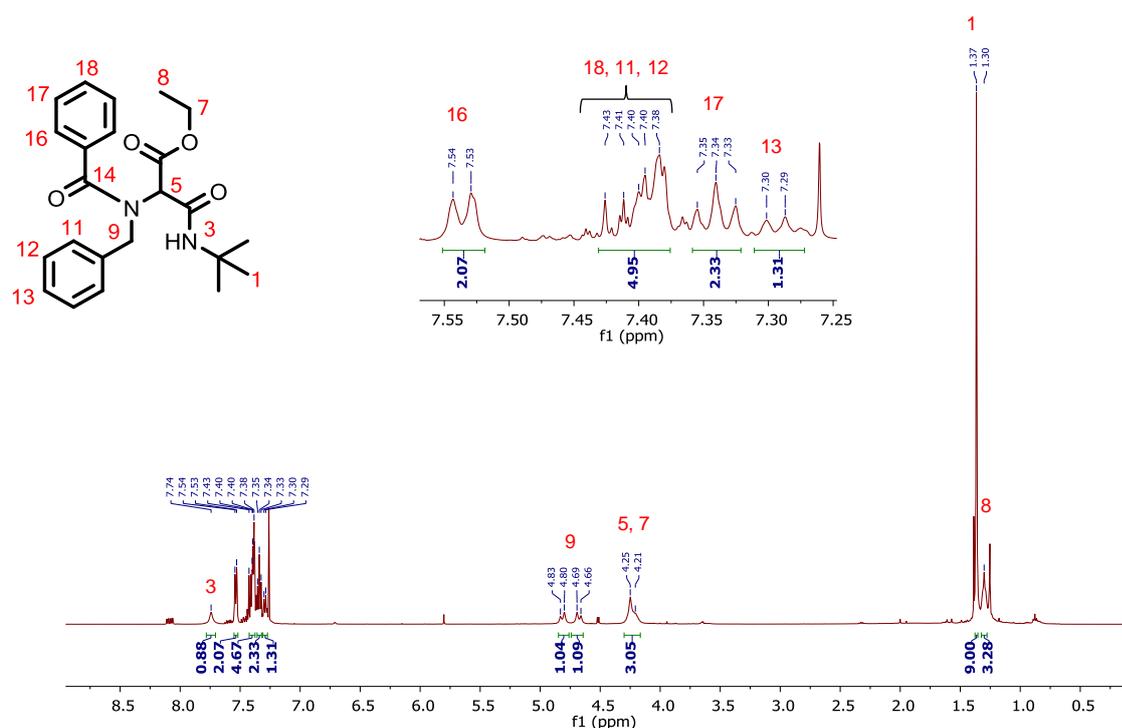


Figura 11. Espectro RMN ^1H del aducto de Ugi **206a** (500 MHz, CDCl_3)

Siguiendo con el análisis del espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 12**), a un desplazamiento de 14.1 ppm se observó una señal que corresponde al carbono **8** del metilo proveniente del éster. En 28.7 ppm se observó una señal atribuible los 3 metilos del grupo *tert*-butilo **1**. En un desplazamiento de 51.5 ppm, se observó una señal que fue asignada al carbono cuaternario del grupo *tert*-butilo **2**. El carbono **9** fue asignado a la señal con un desplazamiento de 55.5 ppm. En un desplazamiento de 62.2 ppm se observó un carbono atribuible al metileno base de oxígeno **7** y en 63.9 ppm el carbono de la posición peptídica **5**.

En la zona de carbonos con hibridación sp^2 , se observó una señal que corresponde a los carbonos simétricos **16-16'** a 127.1 ppm. Seguida de esta señal, se observaron dos señales muy juntas a 127.8 y 128.0 ppm que corresponde a los carbonos **11-11'** y al carbono **13**, respectivamente.

La señal correspondiente a los carbonos **17-17'** se encuentra en un desplazamiento de 128.7 ppm y la señal en 128.8 ppm corresponde a los carbonos **12-12'**. En 130.5, 136.0 y 134.9 ppm se observaron tres señales atribuibles a los carbonos **18**, **10** y **15**, respectivamente. Finalmente, a campo bajo se observaron tres señales correspondientes a los carbonilos de la molécula, en donde la señal en un desplazamiento de 164.5 ppm se asignó al carbonilo **4**, la señal a 168.3 ppm al carbonilo **6** y la señal en 172.9 ppm al carbonilo **14** (**Figura 12**).

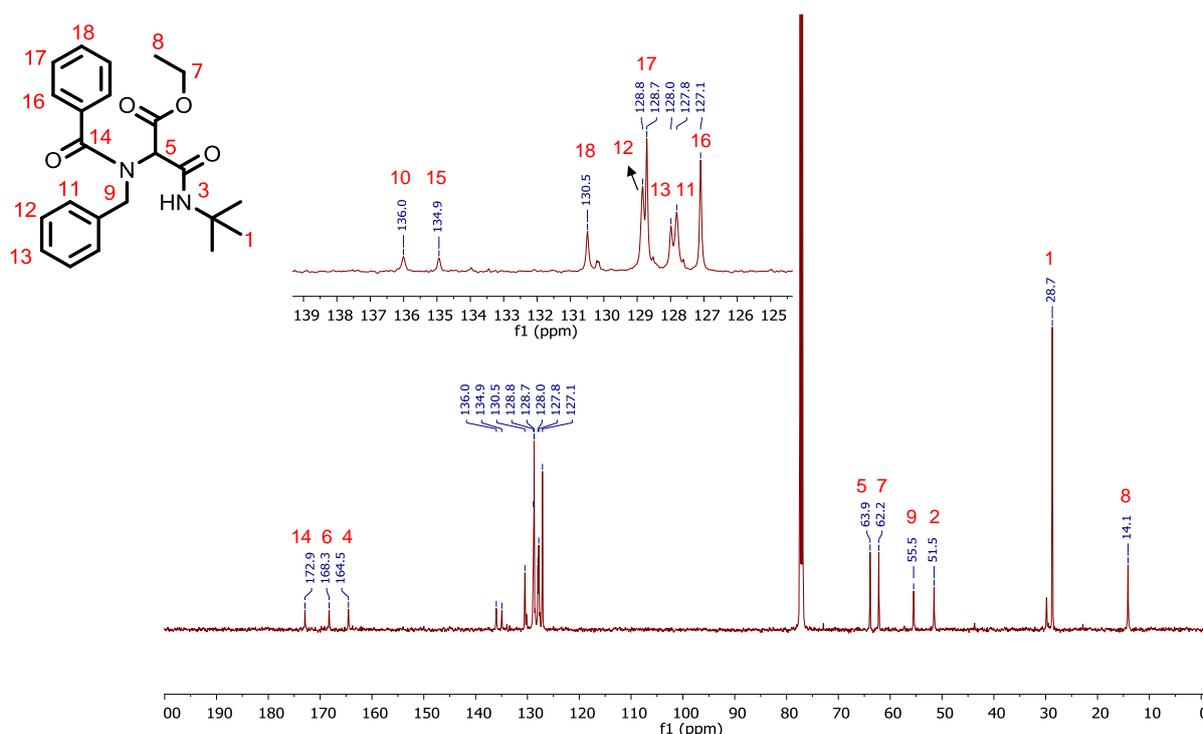


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C del aducto de Ugi **206a** (125 MHz, CDCl_3).

El espectro de dos dimensiones RMN-HSQC, el cual permite observar los acoplamientos escalares ^1H - ^{13}C a un enlace, validó las asignaciones hechas en los espectros de hidrógeno y carbono. Así, en las coordenadas (1.30 ppm, 14.1 ppm) se observó la correlación entre el metilo **8** y su respectivo carbono. En (1.37 ppm, 28.7 ppm) se observó la correlación entre los hidrógenos del grupo *tert*-butilo **1** y su correspondiente carbono.

Este espectro permitió asignar correctamente el carbono peptídico **5** debido a la correlación observada en las coordenadas (4.25 ppm, 63.9 ppm), además de permitir la asignación del carbono base de oxígeno **7** para 62.2 ppm, ya que este correlaciona con la señal múltiple en 4.21 ppm. La ausencia de correlaciones para el carbono en 51.5 ppm con algún hidrógeno en la molécula, indica que este corresponde al carbono cuaternario **2**. De igual manera, se observó en las coordenadas (4.83-4.66 ppm, 55.5 ppm) una correlación atribuible al metileno **9** (Figura 13).

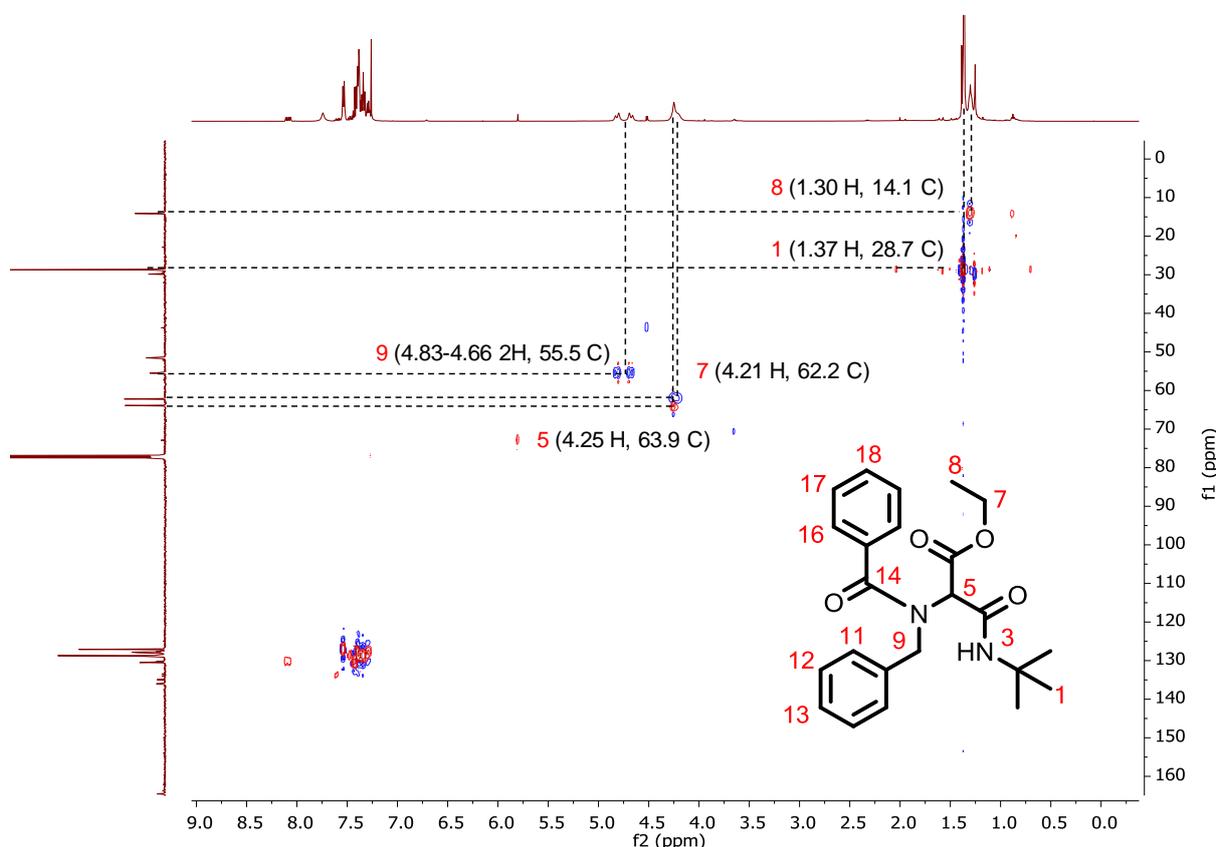


Figura 13. Espectro de HSQC del aducto de Ugi **206a** (500 MHz, CDCl_3).

En la ampliación a campo bajo del espectro de HSQC (Figura 14) se observó en la coordenada (7.29 ppm, 128.0 ppm) la correlación del protón **13** con la señal del carbono correspondiente. En las coordenadas (7.34 ppm, 128.7 ppm) se muestra la correlación de los hidrógenos **17, 17'** y su carbono correspondiente.

En este espectro también se observó la correlación del hidrógeno **18** con el carbono correspondiente con la coordenada (1.42 ppm, 130.5 ppm). Por último, a campo más bajo se muestra la correlación de los hidrógenos **16, 16'** con su respectivo carbono en la coordenada (7.52 ppm, 127.1 ppm). De igual forma, en este espectro se puede observar que los carbonos designados a los carbonilos en el espectro de ^{13}C , no correlacionan con ningún protón; lo que nos confirma que son carbonos cuaternarios (**Figura 14**).

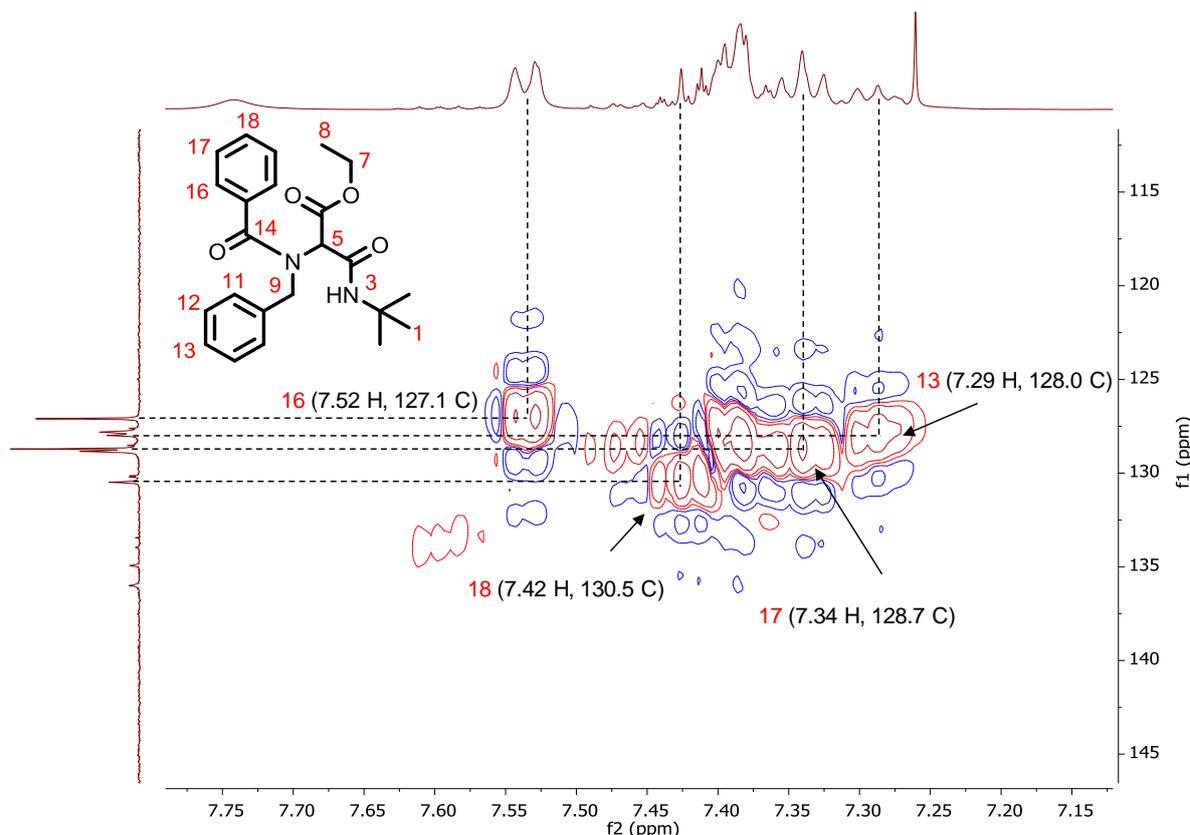


Figura 14. Ampliación del espectro de HSQC del aducto de Ugi **206a** (500 MHz, CDCl_3).

En el espectro de HMBC (**Figura 15**), el cual muestra el acoplamiento escalar entre ^1H - ^{13}C a 2 y 3 enlaces de distancia, se observó que la señal de los protones **1** del grupo *tert*-butilo tienen a dos enlaces de distancia con el carbono cuaternario **2** en la coordenada (1.37 ppm, 51.5 ppm).

También, con este espectro se logró asignar la correcta asignación del carbonilo **14**, ya que se logró observar la correlación del protón **16** a tres enlaces de distancia con el carbonilo **14** en la coordenada (7.54 ppm, 172.9 ppm).

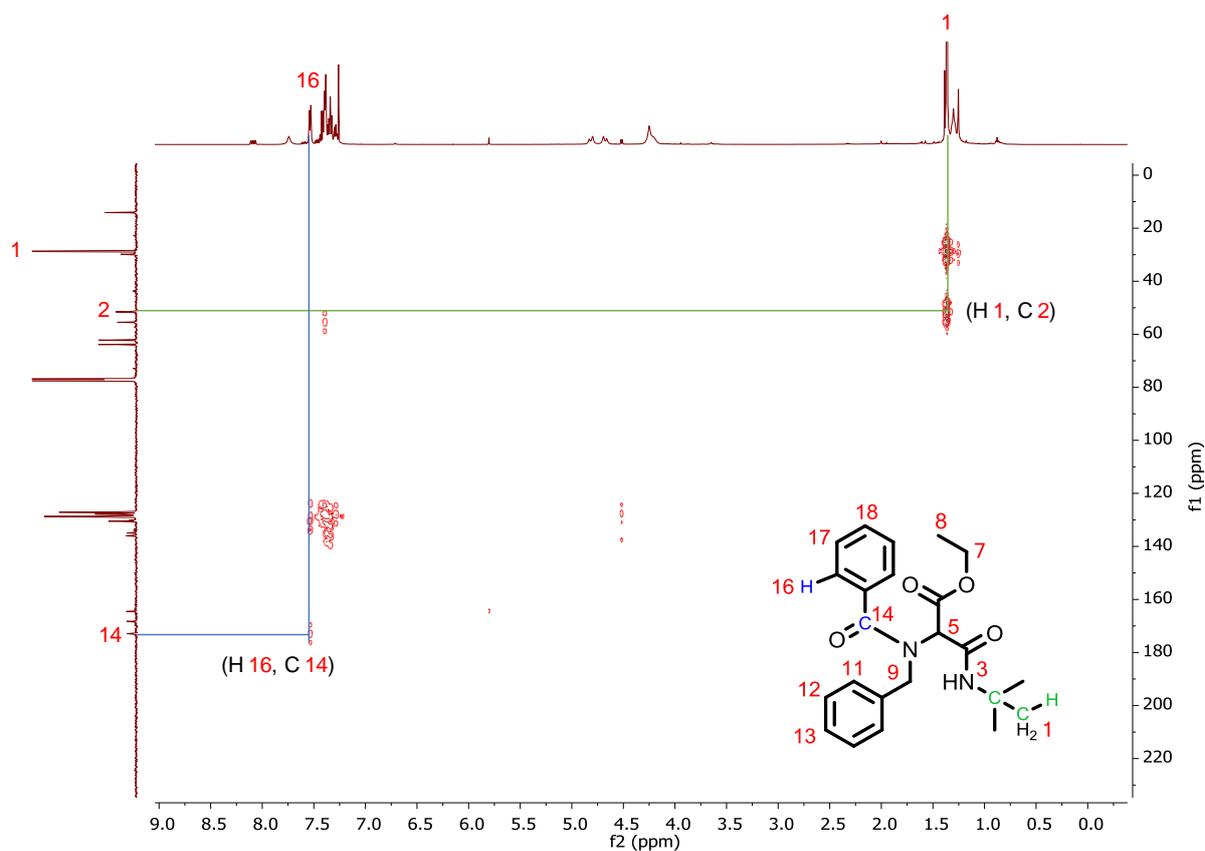


Figura 15. Espectro de HMBC del aducto de Ugi **206a** (500MHz, CDCl_3).

Así mismo, en la ampliación a campo bajo del espectro HMBC (**Figura 16**), se logró observar la correlación de los protones **16** con el carbono **18** a tres enlaces de distancia en la coordenada (7.54 ppm, 130.5 ppm). También, se logró observar la correlación a tres enlaces de distancia entre el hidrógeno **13** con el carbono **11** en las coordenadas (7.28 ppm, 127.8 ppm). Finalmente, se logró observar a tres enlaces de distancia la correlación del hidrógeno **11** con el carbono **9** en la coordenada (7.40 ppm, 55.5 ppm).

Esta información nos ayudó a confirmar las asignaciones realizadas tanto en el espectro de carbono, como en el de hidrógeno.

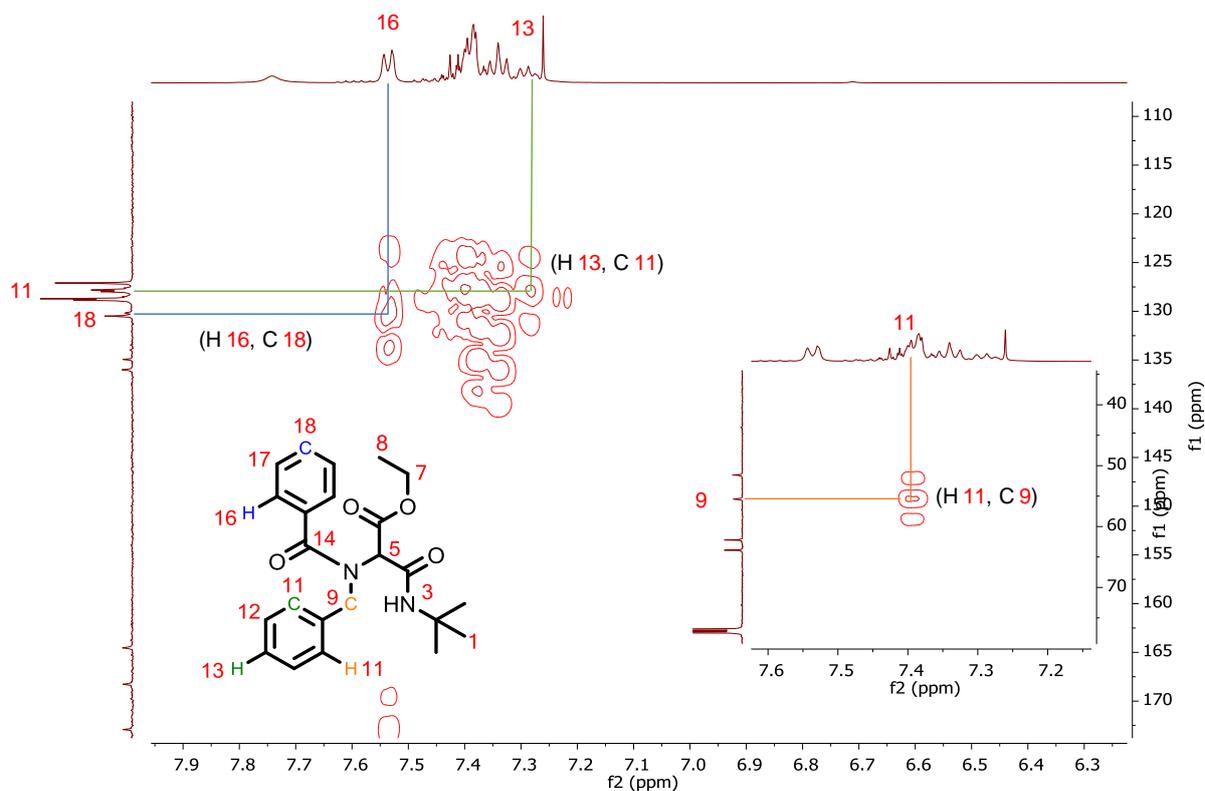


Figura 16. Ampliación del espectro de HMBC del aducto de Ugi **206a** (500MHz, CDCl_3).

En el espectro de IR (**Figura 17**), se observó a 3294 cm^{-1} una banda ancha correspondiente al estiramiento *N-H* de la amida, además en 3080 cm^{-1} se observó la banda correspondiente al estiramiento C-H característico de aromáticos.

Las bandas presentes entre 2974 cm^{-1} y 2872 cm^{-1} nos indican el estiramiento C-H de cadenas alifáticas. De igual forma, se observó entre 2000 y 1650 cm^{-1} los sobretonos aromáticos. Adicionalmente, se observó una banda de gran intensidad a 1764 cm^{-1} correspondiente al estiramiento C=O del éster. Se observaron otras dos bandas de gran intensidad en 1680 y 1614 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos C=O de las dos amidas presentes en el aducto de Ugi. En 1178 y 1148 cm^{-1} se observaron las dos bandas características para ésteres y finalmente en 698 cm^{-1} se observó la banda correspondiente a la torsión C-H de los aromáticos.

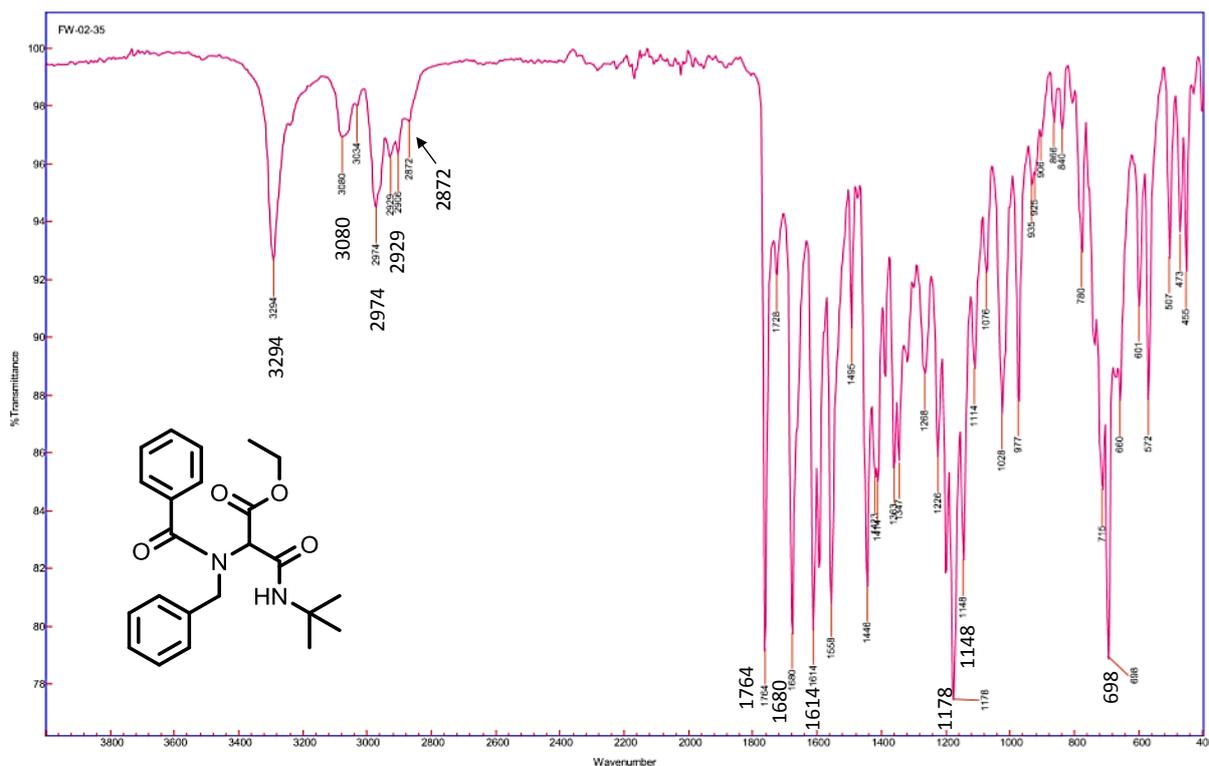


Figura 17. Espectro de IR del Aducto de Ugi **206a** (ATR).

Para finalizar con la caracterización del aducto de Ugi, se obtuvo la espectrometría de masas de alta resolución (DART⁺). En este espectro se observó la presencia de un pico que tiene una relación m/z de 397.21079 $[M + 1]^+$ y que corresponde a la fórmula molecular condensada $C_{23}H_{28}N_2O_4$, confirmando que la masa molecular del compuesto obtenido corresponde al aducto de Ugi **206a** (**Figura 18**).

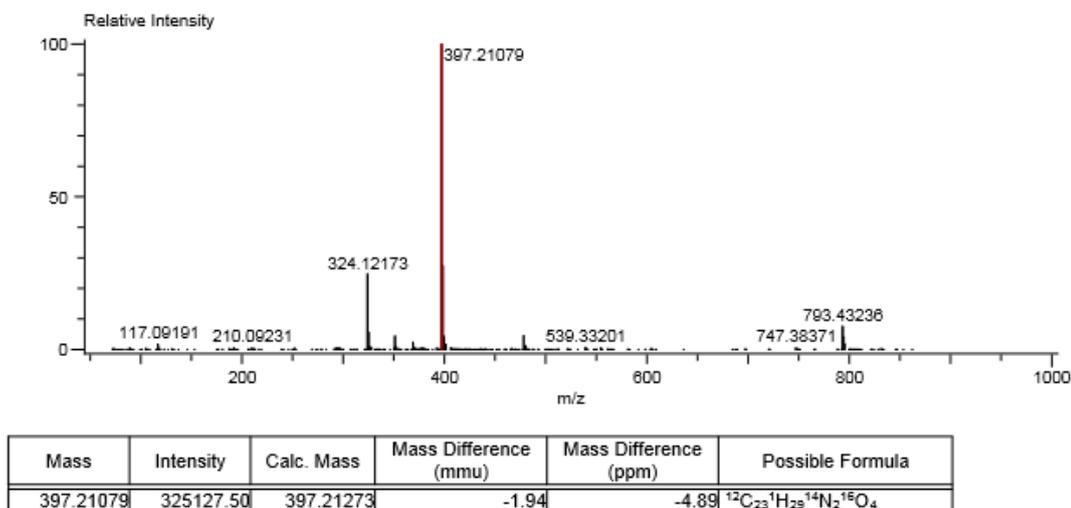


Figura 18. Espectrometría de masas de alta resolución del aducto de Ugi **206a**.

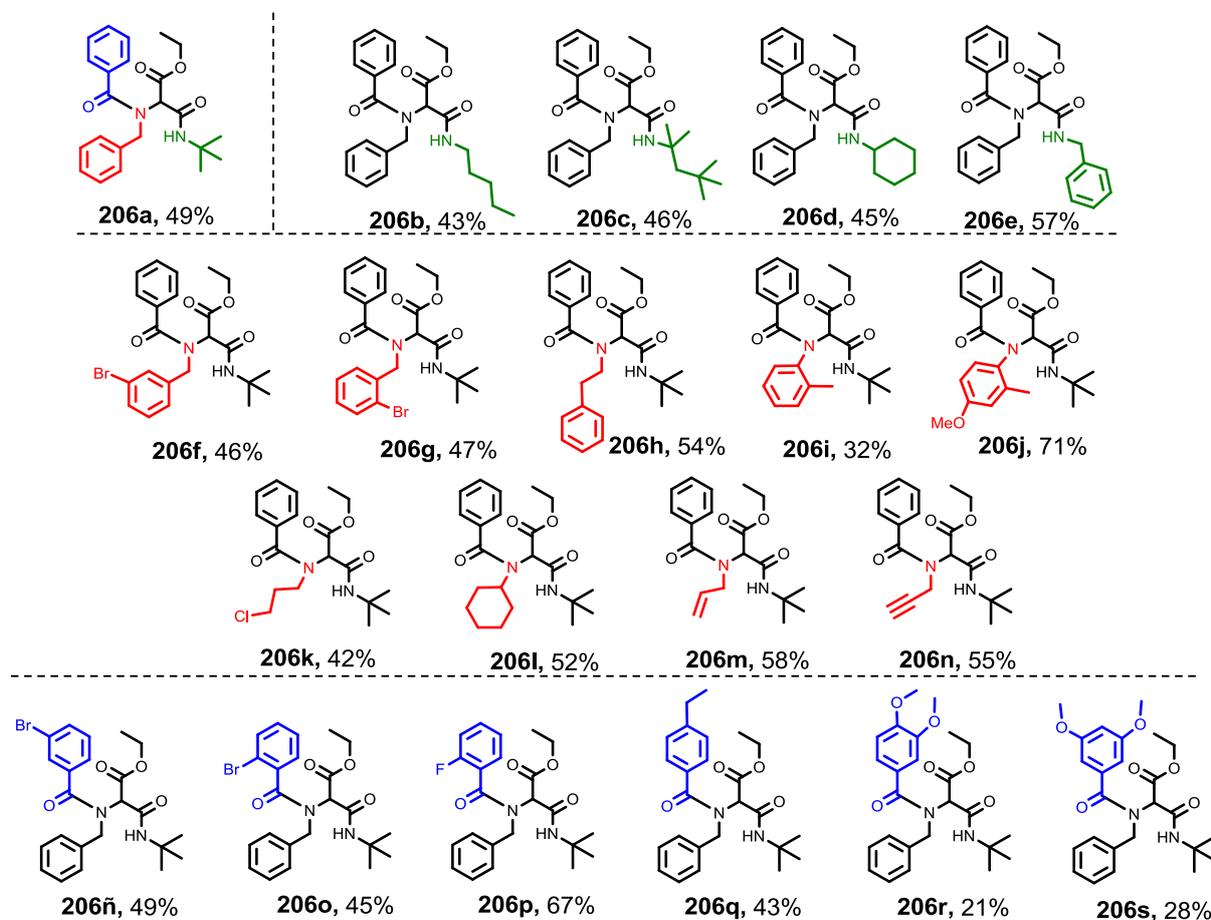
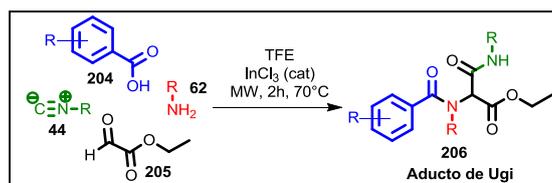
Posteriormente, se prosiguió a sintetizar una pequeña biblioteca de Aductos de Ugi **206**, variando la amina **62**, el isonitrilo **44**, el ácido carboxílico **204** y usando el glioxaldehído **205** como reactivo clave (**Tabla 2**).

En esta serie de aductos de Ugi obtenidos, se pudo observar la versatilidad de la reacción, ya que al evaluar diversos isonitrilos que poseían grupos alifáticos lineales acíclicos, cíclicos y bencílicos como el pentil, ciclohexil, 1,1,3,3-tetrametilbutil- y el bencil isonitrilo, se obtuvieron los correspondientes aductos con rendimientos del 43 al 57% (**206b-e**). Para el caso de las aminas, se evaluaron la 3 y 2-bromobencilamina, las cuales no presentaron problema alguno en la reacción, obteniéndose los aductos **206f-g** con rendimientos de 46 y 47 %, respectivamente.

Para el caso de la fenetilamina, el aducto **206h** pudo ser sintetizado en buen rendimiento (54%). También, se evaluaron aminas aromáticas como la 2-metil y la 2-metil-4-metoxianilina, lográndose obtener los aductos **206i-j** con rendimientos del 32 y 71%, respectivamente. De igual manera, se sintetizaron otros aductos de Ugi utilizando aminas alifáticas como la 3-cloropropil-, ciclohexil-, alil- y propargilamina, generando buenos resultados de los aductos correspondientes **206k-n** (42-58%)

Finalmente, se evaluaron distintos ácidos benzóicos con grupos electroattractores como el 3-bromo, 2-bromo y 2-fluorobenzóico, generando adecuadamente los aductos **206ñ-p** en rendimientos del 49 al 67%. De igual manera, se evaluaron ácidos benzóicos con uno o dos sustituyentes donadores de densidad electrónica como los ácidos 4-etil, 3,4-dimetóxi- y 3,5-dimetóxi-benzóico, los cuales generaron los aductos en rendimientos que van de bajos a aceptables (**206q-s**, 21-43%). Con esta metodología fue posible llegar a una gran variedad de compuestos únicamente cambiando los sustratos de partida con rendimientos que van desde 21% al 71% (**206 a-s**) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Biblioteca de aductos de Ugi **206a-s**.

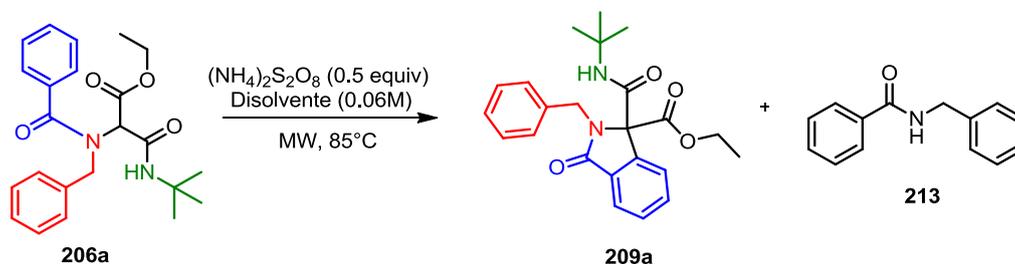


Una vez obtenidos los aductos de Ugi, se prosiguió con la exploración del proceso de ciclación hasta las isoindolinonas mediante condiciones radicalarias.

6.2. Síntesis de isoindolinonas a través de un proceso de ciclación radicalaria

Posterior a la reacción de Ugi, se evaluó el proceso de ciclación intramolecular vía radicales libres empleando persulfato de amonio y diversos oxidantes mediante condiciones de calentamiento por microondas (**Tabla 3**).

Tabla 3. Primera exploración de las condiciones de ciclación del aducto de Ugi **206a**.



Entrada	Disolvente (1:1)	Oxidante (Equiv.)	Tiempo (h)	Rendimiento 209a + 213 (%)
1	1,4-Dioxano:H ₂ O	TEMPO (2.0)	3	54 ^b
2	1,4-Dioxano:H ₂ O	TEMPO (3.0)	3	56 ^b
3 ^a	1,4-Dioxano:H ₂ O	-	2	-
4	1,4-Dioxano:H ₂ O	CAN (2.0)	2	Subproducto
5	1,4-Dioxano:H ₂ O	[Fe(C ₅ H ₅) ₂]PF ₆ (2.0)	2	Subproducto
6	1,4-Dioxano:H ₂ O	DDQ (1.0)	3	Subproducto
7	1,4-Dioxano:H ₂ O	AgNO ₃ (2.0)	2	-
8	CH ₃ CN: H ₂ O	TEMPO (2.0)	2	Subproducto ^b
9	CH ₃ CN: H ₂ O	TEMPO (3.0)	3	Subproducto ^b

Procedimiento general: Una disolución del aducto de Ugi **206a** (1 equiv.), oxidante (equiv.) y persulfato de amonio (0.5 equiv.) en la mezcla de disolventes (1:1) (0.06M), fue calentada en un vial a 85°C bajo irradiación por Microondas (100 W). ^aSe usó K₂CO₃ (1.0 equiv.), ^bMezcla del producto **209a** y del producto de descomposición **213**. TEMPO = C₉H₁₈NO, CAN = H₈N₈CeO₁₈, DDQ = C₈Cl₂N₂O₂.

Inicialmente, se llevó a cabo la ciclación empleando 0.5 equivalentes de persulfato de amonio y 2.0 equivalentes de TEMPO en una mezcla de 1,4-dioxano-agua (1:1) (0.06M) mediante calentamiento por microondas durante 3 horas. Para nuestra sorpresa, se logró obtener e identificar mediante RMN ¹H una mezcla inseparable de la isoindolinona **206a** y la *N*-bencilbenzamida (subproducto) **213** en un rendimiento global del 54%. Desafortunadamente, este producto de hidrólisis tuvo el mismo *R_f* que la isoindolinona deseada, imposibilitando la separación adecuada mediante métodos cromatográficos (**Entrada 1, Tabla 3**).

Con el objeto de estudiar la influencia de los oxidantes en el proceso de ciclación y analizar la posibilidad de suprimir la formación del subproducto no deseado **213**, se evaluaron otras condiciones. Por ejemplo, el uso de 3 equivalentes de TEMPO bajo condiciones similares generó resultados cercanos (**Entrada 2**).

La ausencia del oxidante en el medio resultó en completa supresión del proceso radicalario (**Entrada 3**). La evaluación de otros oxidantes como CAN (**Entrada 4**), la sal de hexafluorofosfato de ferroceno (**Entrada 5**) y DDQ (**Entrada 6**) generaron resultados negativos, observando únicamente procesos de descomposición. Lo anterior, indica que estos oxidantes están teniendo una mayor participación que el TEMPO al oxidar el radical al catión en la posición peptídica.

Al utilizar nitrato de plata (**entrada 7**) no se observó ningún producto; esto podría deberse a que se ha reportado que el ión persulfato puede oxidar al ión amonio usando el átomo de plata como catalizador.⁷⁸ Por lo tanto, cuando se añade el nitrato de plata no se llega a formar el radical en la posición peptídica (Esquema 42).



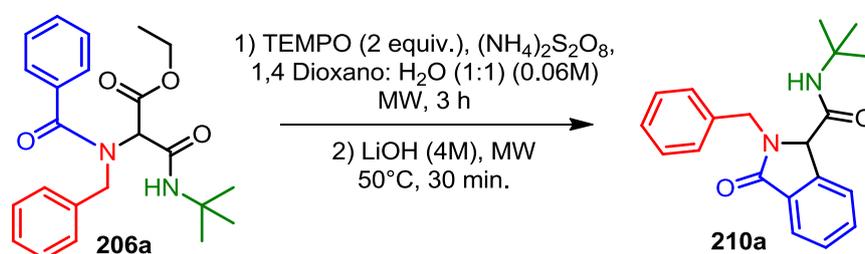
Esquema 42. Oxidación del ión amonio por el persulfato

Al cambiar en la mezcla de disolventes el 1,4-dioxano por acetonitrilo, se observó que el producto mayoritario seguía siendo la *N*-bencilbenzamida **213** (**Entradas 8 y 9**). Esto puede ser causado por la polaridad del disolvente, ya que el acetonitrilo es más polar que el dioxano; Así, un medio más polar favorece la formación del ión iminio ya que éste puede ser estabilizado en el medio. Desafortunadamente, en prácticamente todos los experimentos el aducto de Ugi se fragmentó formando la benzamida correspondiente **213** como subproducto, presentando problemas en el proceso de purificación como se mencionó anteriormente (**Tabla 3**).

Debido a esto, se pensó en abordar otra estrategia sintética que permitiera obtener una isoindolinona con diferente R_f respecto al del subproducto. De esta manera, se propuso llevar a cabo un proceso “*one-pot*” de ciclación/descarboxilación del aducto de Ugi **206a**, tomando como punto de partida las condiciones de la **entrada 1** (**Tabla 3**) y empleando en la segunda etapa una disolución acuosa de LiOH (4 M).

Para nuestro gusto, el proceso descarboxilativo permitió obtener la isoindolinona **210a** con un R_f diferente (0.4 en Hex-AcOEt 8:2) al del subproducto no deseado (0.6 en Hex-AcOEt 8:2), logrando su aislamiento de manera exitosa mediante métodos cromatográficos (**Entrada 1**, **Tabla 4**).

Tabla 4. Segunda exploración de las condiciones de ciclación/descarboxilación del aducto de Ugi **206a**.



Entrada	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Equiv.)	Temperatura (°C)	1,4-Dioxano: H_2O (v/v)	Rendimiento 210a (%)
1	0.5	85	1:1	56
2	0.8	85	1:1	50
3	0.5	75	1:1	57
4	0.5	65	1:1	49
5	0.5	75	3:1	29
6	0.5	75	1:3	31
7 ^a	0.5	75	1:1	43
8 ^b	0.5	75	1:1	36
9 ^c	0.5	75	1:1	48

Procedimiento general: Una disolución del aducto **206a** (0.1 mmol), TEMPO (2.0 equiv.), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.5 equiv.) en una mezcla 1,4 dioxano: H_2O en las proporciones y concentraciones indicadas, se calentó en un vial para MW a la temperatura y tiempo indicados, luego, se le adicionó a la mezcla de reacción 0.7 mL de una disolución acuosa de LiOH 4M y se calentó a 50 °C en MW durante 30 minutos. ^aConcentración = 0.12 M, ^bConcentración = 0.2 M, ^cTiempo de 2 h.

Primero se evaluó el incremento de los equivalentes de persulfato de amonio de 0.5 equivalentes a 0.8, a una temperatura de 85°C. Sin embargo, el aumento de persulfato en la reacción no ofreció mejores resultados (**Entrada 2**).

Posteriormente, se estudió la disminución de la temperatura a 75 °C (**Entrada 3**), observando resultados similares en el rendimiento a comparación al utilizar una temperatura de 85 °C (**Entrada 1**). La evaluación de una menor temperatura (65 °C) en el proceso de ciclación no fue un factor clave, logrando aislar 49% de la isoindolinona (**Entrada 4**). El uso de otras relaciones en la mezcla de 1,4-dioxano- H_2O como 3:1 y 1:3 no favorecieron la reacción, generando bajos rendimientos (29-31%) (**Entradas 5-6**).

De igual manera, se evaluó el efecto de la concentración en la primera etapa de la reacción, observando que a mayores concentraciones (0.12 M y 0.2 M) el proceso es ineficiente, esto, debido a probables efectos de sobre-oxidación del radical en la posición peptídica (**Entradas 7 y 8**).

Conociendo que la concentración óptima fue de 0.06M, se decidió evaluar el tiempo de reacción en dónde se pudo observar que con 2 horas (**Entrada 9**) de reacción el rendimiento disminuye a 48%. Con estos experimentos se concluyó que las condiciones óptimas para la reacción son los mostrados en la **entrada 3 (Tabla 4)**.

6.2.1. Caracterización del producto de ciclación intramolecular (Isoindolinona)

En el espectro de RMN de ^1H (**Figura 19**) se observó un singulete en 1.15 ppm que integra para nueve hidrógenos y que corresponde a los tres metilos equivalentes del grupo *tert*-butilo **1**. En 4.46 ppm y 5.06 ppm se observaron dos dobletes que integran para 1H cada uno y corresponden a los hidrógenos diasterotópicos del metileno **13**; los cuales presentan un acoplamiento entre ellos de 14.8 Hz. En 4.74 ppm se observó un singulete que integra para un hidrógeno, el cual es atribuible al hidrógeno **H-5**. En 5.45 ppm se observó un singulete ancho que integra para 1H y que corresponde al hidrógeno de tipo amida **3**.

En 7.29 ppm se observó un multiplete que integra para un hidrógeno y que corresponde al **H-17** del anillo aromático proveniente de la bencilamina. Seguido de ese multiplete, se observó un multiplete entre 7.33 y 7.35 ppm que integran para 4 hidrógenos, los cuales corresponden a los protones **15-15'** y **16-16'**. En un desplazamiento de 7.50 y 7.55 ppm se observaron dos señales triples que integran para 1H cada una ($J = 7.5-8.0$ Hz) y que corresponde a los hidrógenos **9** y **8** de la isoindolinona. En 7.60 ppm se observó un doblete que corresponde al hidrogeno **7**, el cual posee una constante de acoplamiento de 7.5 Hz y, por último, otro hidrógeno en 7.86 ppm un doblete ($J = 8.0$ Hz) que integra para 1H atribuible al hidrógeno **10** (**Figura 19**).

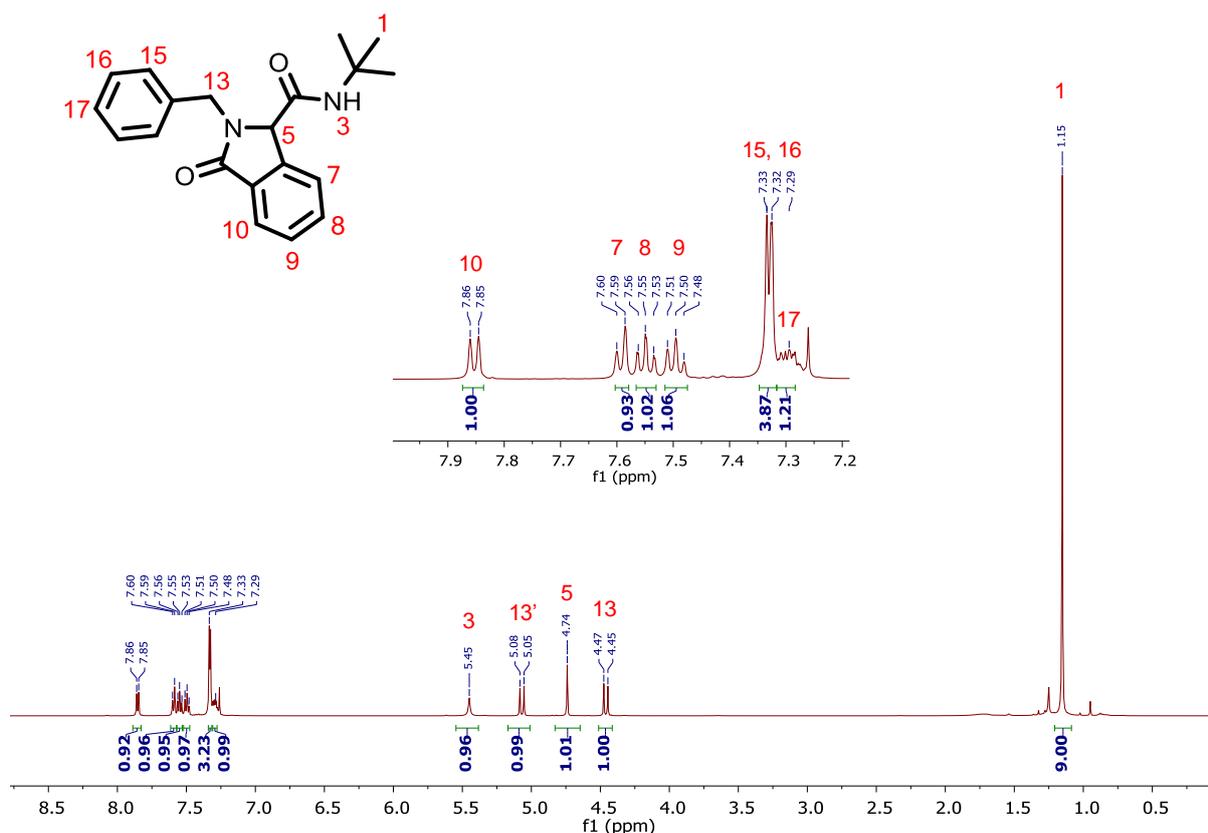


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de la isoindolinona **210a** (500 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**) se observó en un desplazamiento de 28.4 ppm una señal intensa que corresponde a los metilos del grupo *tert*-butilo **1**. En 46.5 ppm se observó una señal atribuible al carbono del metileno **13** y en 51.6 ppm una señal correspondiente al carbono cuaternario **2** del grupo *tert*-butilo. También en la zona de alifáticos, se observó a 65.7 ppm una señal atribuible al carbono de la posición peptídica **5**, el cual, se encuentra desplazado a campo bajo por efecto del carbonilo y el átomo de nitrógeno.

En la zona de aromáticos, se observaron a 122.7 y 124.2 ppm dos señales atribuibles a los carbonos **7** y **10**, respectivamente. En 128.2 ppm se observó una señal correspondiente al carbono **17** (*para*- Φ); seguida a esta se pueden ver dos señales de mayor de tamaño a 128.79 ppm y 129.20 ppm, correspondientes a los carbonos **15-15'** (*orto*- Φ) y **16-16'** (*meta*- Φ), respectivamente. En 129.1 ppm se observó una señal que corresponde al carbono **9**. Las señales encontradas en 130.6, 132.7, 136.7 y 141.8 ppm fueron asignadas a los carbonos **11** (cuaternario), **8**, **14** (cuaternario) y **6** (cuaternario), respectivamente. Finalmente, se observó a 166.6 y 170.1 ppm las señales atribuibles a los carbonilos de tipo amida **4** y **12**, respectivamente (**Figura 20**).

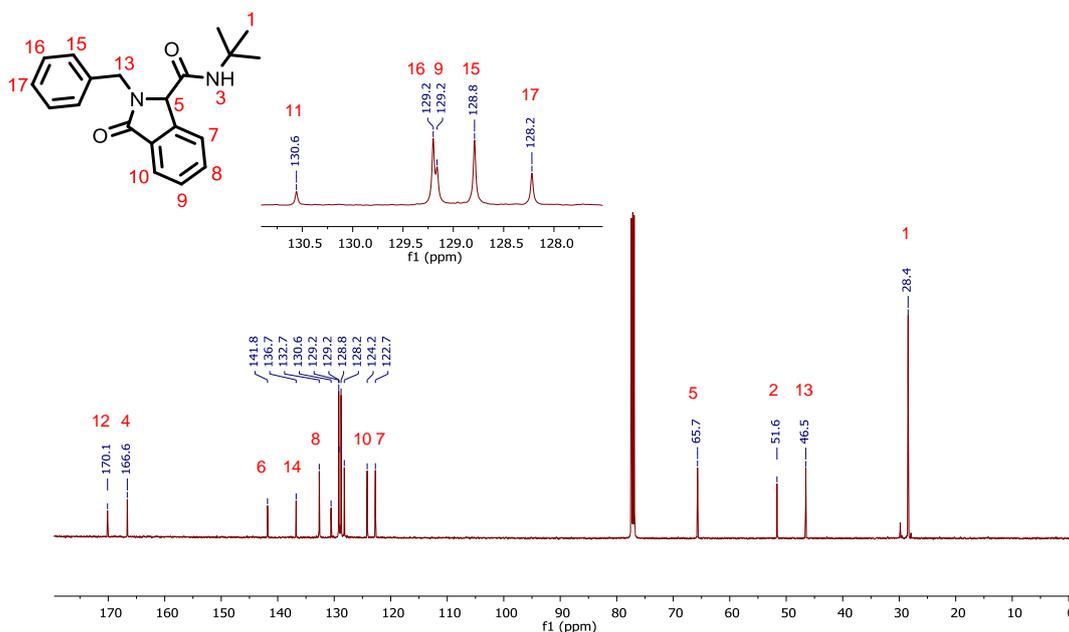


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de la isoindolinona **210a** (125 MHz, CDCl_3).

Al analizar el espectro de COSY, el cuál muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^1H a máximo tres enlaces de distancia, se determinó las correlaciones que existe entre los protones diastereotópicos del metileno **13-13'**, además de observar en la zona de aromáticos la correlación entre los hidrógenos **9** y **10**, los cuales están presentes en el núcleo de la isoindolinona (**Figura 21**).

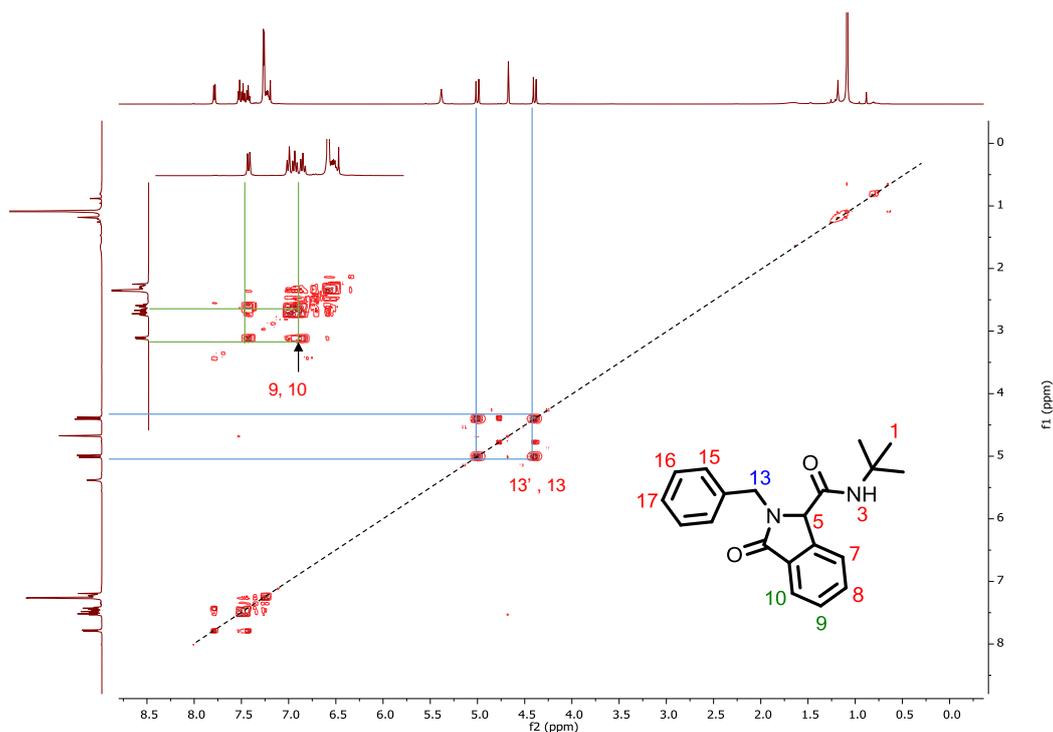


Figura 21. Espectro de COSY de la isoindolinona **210a** (500 MHz, CDCl_3)

Con ayuda del experimento HSQC (**Figura 22**), el cual muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C , se determinó que la correlación en las coordenadas (1.15 ppm, 28.4 ppm) corresponden al grupo *tert*-butilo **1**. También, las correlaciones en las coordenadas (4.47-5.06 ppm, 46.5 ppm) permitieron asignar este carbono al metileno **13**.

El experimento también permitió asignar correctamente el carbono peptídico **5** por la correlación observada en la coordenada (4.74 ppm, 65.7 ppm); este carbono se desplaza a campo bajo debido a que se encuentra unido a un nitrógeno y a un carbonilo. Adicionalmente, con ayuda del HSQC se determinó que la señal en 51.6 ppm corresponde al carbono cuaternario **2** del *tert*-butilo, ya que, no correlacionó con ningún hidrógeno; por lo que se confirmó que la señal corresponde a un carbono cuaternario y por su desplazamiento a campo bajo, corresponde a un carbono unido a un átomo de nitrógeno.

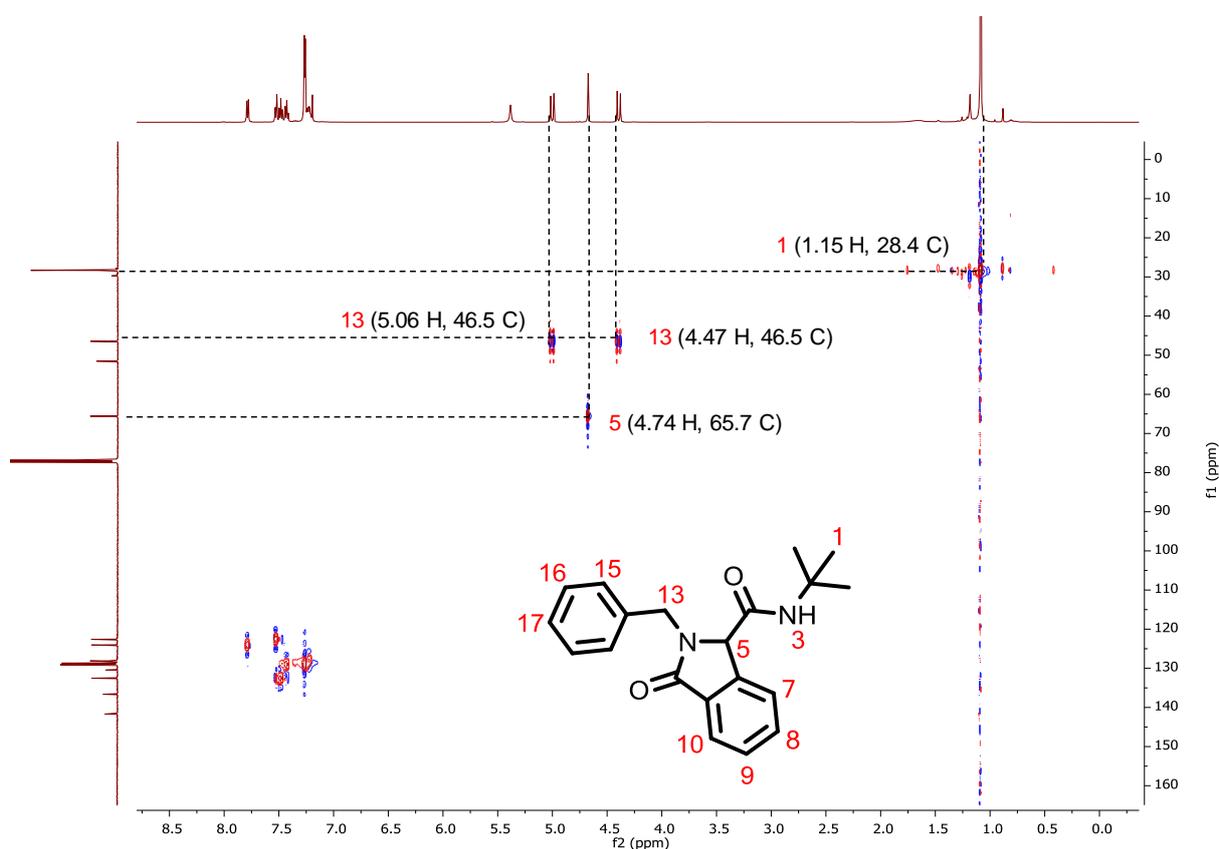


Figura 22. Espectro de HSQC de la isoindolinona **210a** (500 MHz, CDCl_3).

En la ampliación a campo bajo del espectro de HSQC (**Figura 23**), se observó en la coordenada (7.29 ppm, 128.2 ppm) la correlación del hidrógeno **17** con su respectivo carbono. También se logró observar en las coordenadas (7.32 ppm, 128.8 ppm) y (7.33 ppm, 129.2 ppm) las correctas asignaciones de los carbonos **15** y **16** respectivamente.

Siguiendo con el análisis, se pudo observar la correlación de los hidrógenos **7**, **8**, **9** y **10** con sus respectivos carbonos en las coordenadas (7.60 ppm, 122.7 ppm), (7.55 ppm, 132.7 ppm), (7.50 ppm, 129.2 ppm) y (7.86 ppm, 124.2 ppm) respectivamente. De igual forma, con ayuda de este espectro se logró confirmar las asignaciones de los carbonos cuaternarios **6**, **11** y **14**, ya que, ninguno de estos presentó correlación con algún hidrógeno (**Figura 23**).

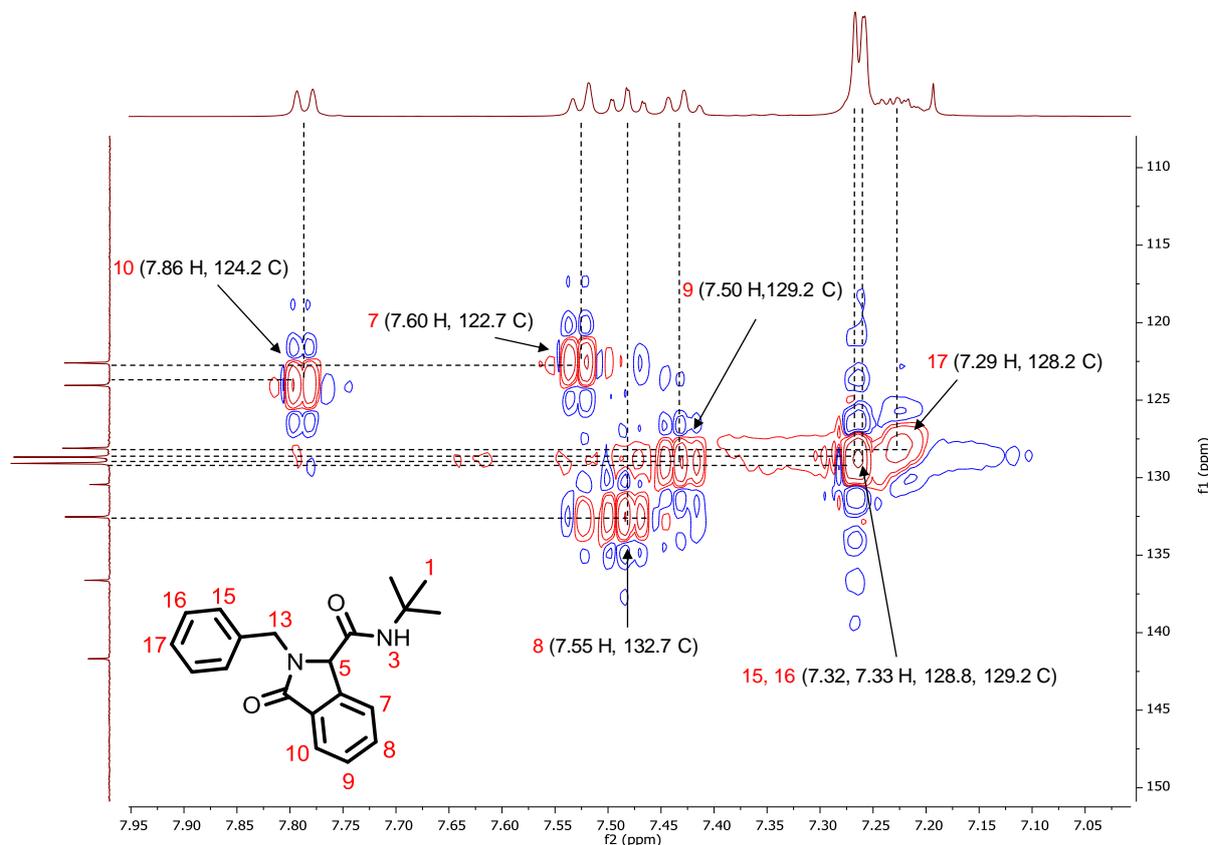


Figura 23. Ampliación del espectro de HSQC de la isoindolinona **210a** (500MHz, CDCl_3).

En el espectro de HMBC, el cual es un experimento que muestra el acoplamiento escalar heteronuclear entre ^1H - ^{13}C generalmente a 2 o más enlaces de distancia, se observó la correlación de los hidrógenos del grupo *tert*-butilo **1** a dos enlaces de distancia con el carbono cuaternario **2** (1.15 ppm, 51.6 ppm). También se observó en las coordenadas (4.46 ppm, 65.7 ppm) y (5.06 ppm, 67.5 ppm) la correlación de los hidrógenos metilénicos **13-13'** a tres enlaces de distancia con el carbono peptídico **5** (**Figura 24**).

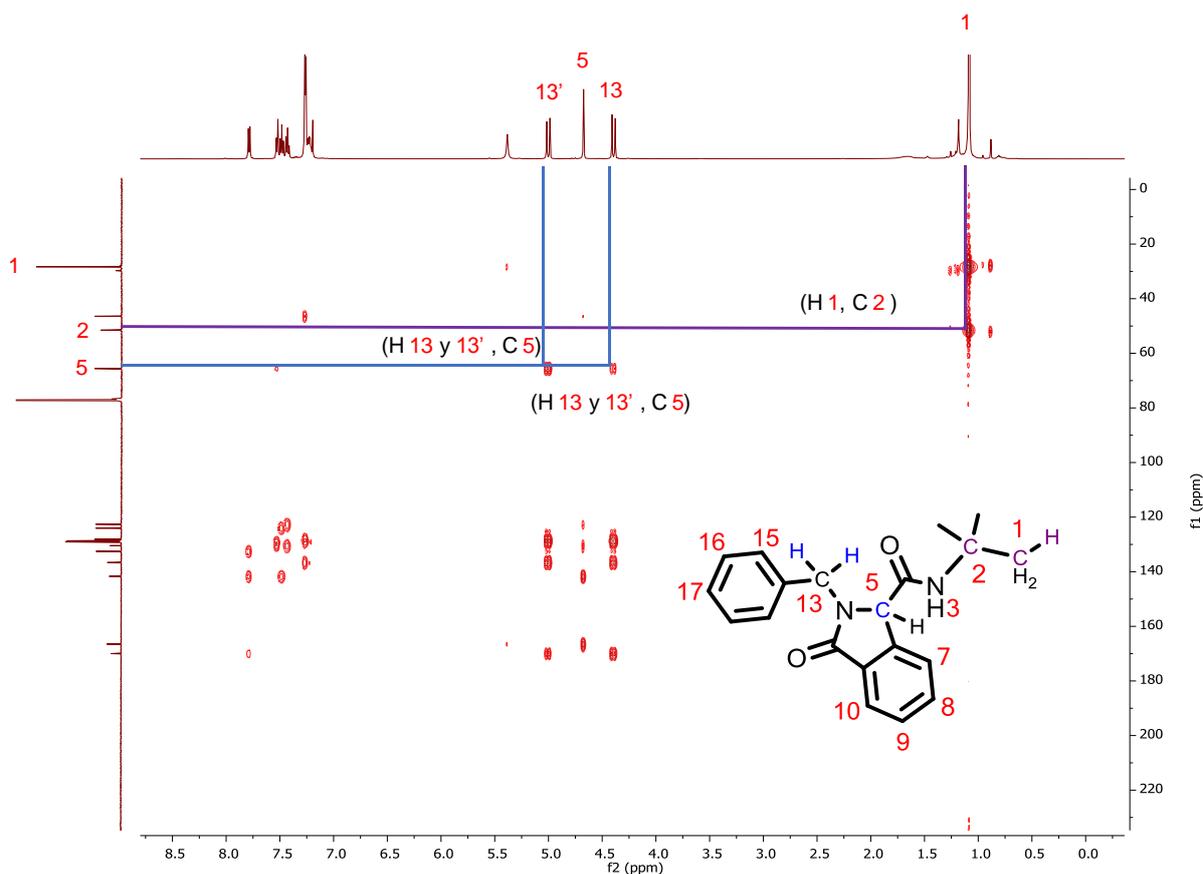


Figura 24. Espectro de HMBC de la isoindolinona **210a** (500 MHz, CDCl_3).

En la ampliación del espectro de HMBC (**Figura 25**), se muestra en las coordenadas (4.46 ppm, 136.7 ppm) y (5.06 ppm, 136.7 ppm) la correlación de los hidrógenos **13-13'** a dos enlaces de distancia con el carbono cuaternario **14** y en las coordenadas (4.46 ppm, 128.8 ppm) y (5.06 ppm, 128.8 ppm) la correlación a tres enlaces de distancia con el carbono aromático **15-15'** (*orto- Φ*). Cabe mencionar que por la correlación de los hidrógenos **13-13'** con la señal en el espectro de carbono con desplazamiento 136.7 ppm, se pudo inferir que esa señal correspondía al carbono cuaternario **14**.

De igual manera, por las correlaciones en las coordenadas (4.46 ppm, 170.1 ppm) y (5.06 ppm, 170.1 ppm) que muestran los protones **13-13'** hacia la señal en 170.1 ppm a tres enlaces de distancia, se pudo designar que esa señal correspondía al carbonilo de tipo amida **12**. De igual manera, el hidrógeno **5** muestra una correlación en las coordenadas (4.74 ppm, 166.6 ppm) a dos enlaces de distancia con el carbonilo correspondiente al carbono **4** y al carbono cuaternario **6** en las coordenadas (4.74 ppm, 141.8 ppm), mostrando además una correlación de menor intensidad a 3 enlaces de distancia con el carbono **7** (4.74 ppm, 122.7 ppm) y con el carbono cuaternario **11** (4.74 ppm, 130.6 ppm). Lo anterior, confirma las asignaciones de ambos carbonilos (**Figura 25**).

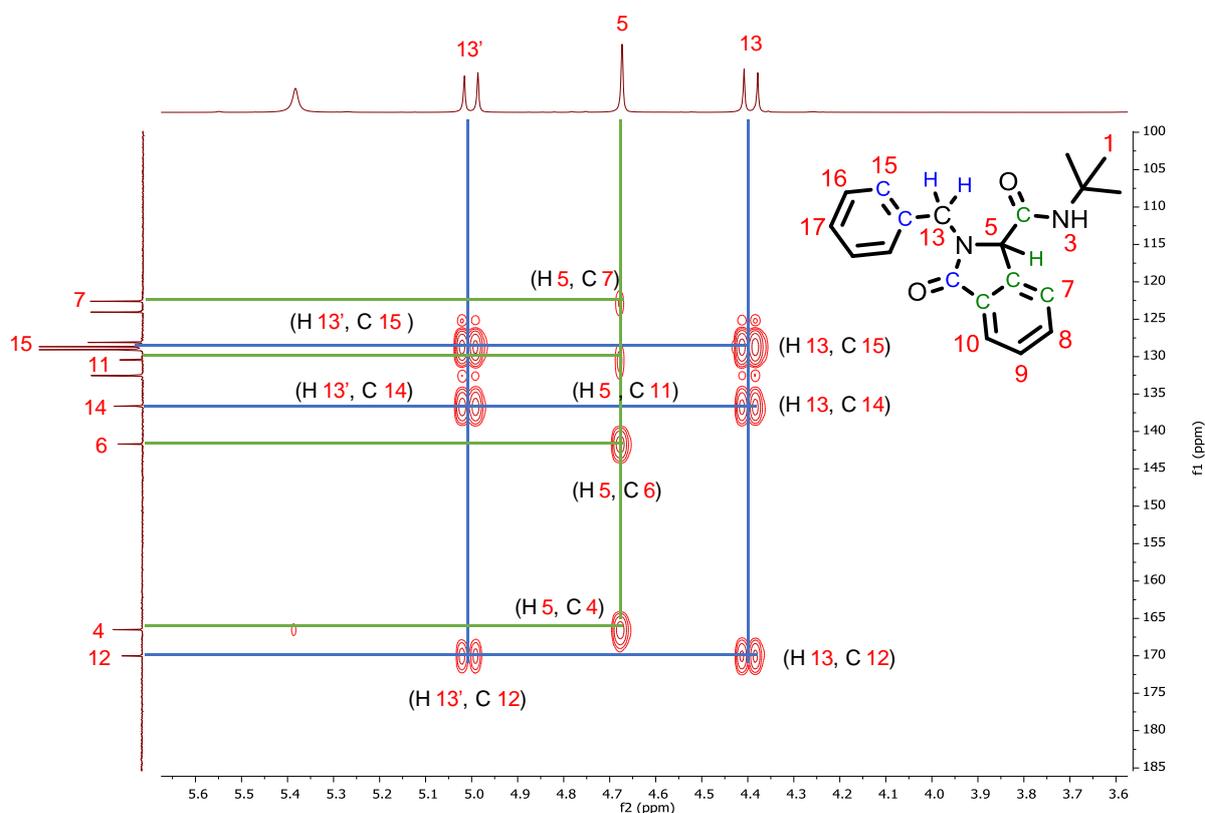


Figura 25. Ampliación del espectro de HMBC de la isoindolinona **210a** (500 MHz, CDCl_3).

Finalmente, en la segunda ampliación del espectro de HMBC (**Figura 26**) se pudo observar en la coordenada (7.32 ppm, 136.7 ppm) la correlación de los hidrógenos **16-16'** a 3 enlaces de distancia con el carbono cuaternario **14**, lo que confirmó que la señal de 136.7 ppm efectivamente correspondía a dicho carbono. También, se observó que el hidrógeno **9** muestra correlaciones en las coordenadas (7.50 ppm, 122.7 ppm) y (7.50 ppm, 130.6 ppm) a 3 enlaces de distancia con el carbono **7** y **11**, respectivamente.

De igual manera, el hidrógeno **8** muestra correlaciones en las coordenadas (7.55 ppm, 124.2 ppm) y (7.55 ppm, 141.8 ppm) a 3 enlaces de distancia con los carbonos **10** y **6**, respectivamente. Además, el hidrógeno **7** muestra una correlación a 3 enlaces con el carbono **11** en las coordenadas (7.59 ppm, 130.6 ppm), lo que confirmo la correcta asignación de este. Finalmente, en la ampliación se pudo notar las correlaciones que presenta el hidrógeno **10** a 3 enlaces de distancia con los carbonos **8** y **6** (cuaternario) en las coordenadas (7.85 ppm, 132.7 ppm) y (7.85 ppm, 141.8 ppm), respectivamente (**Figura 26**).

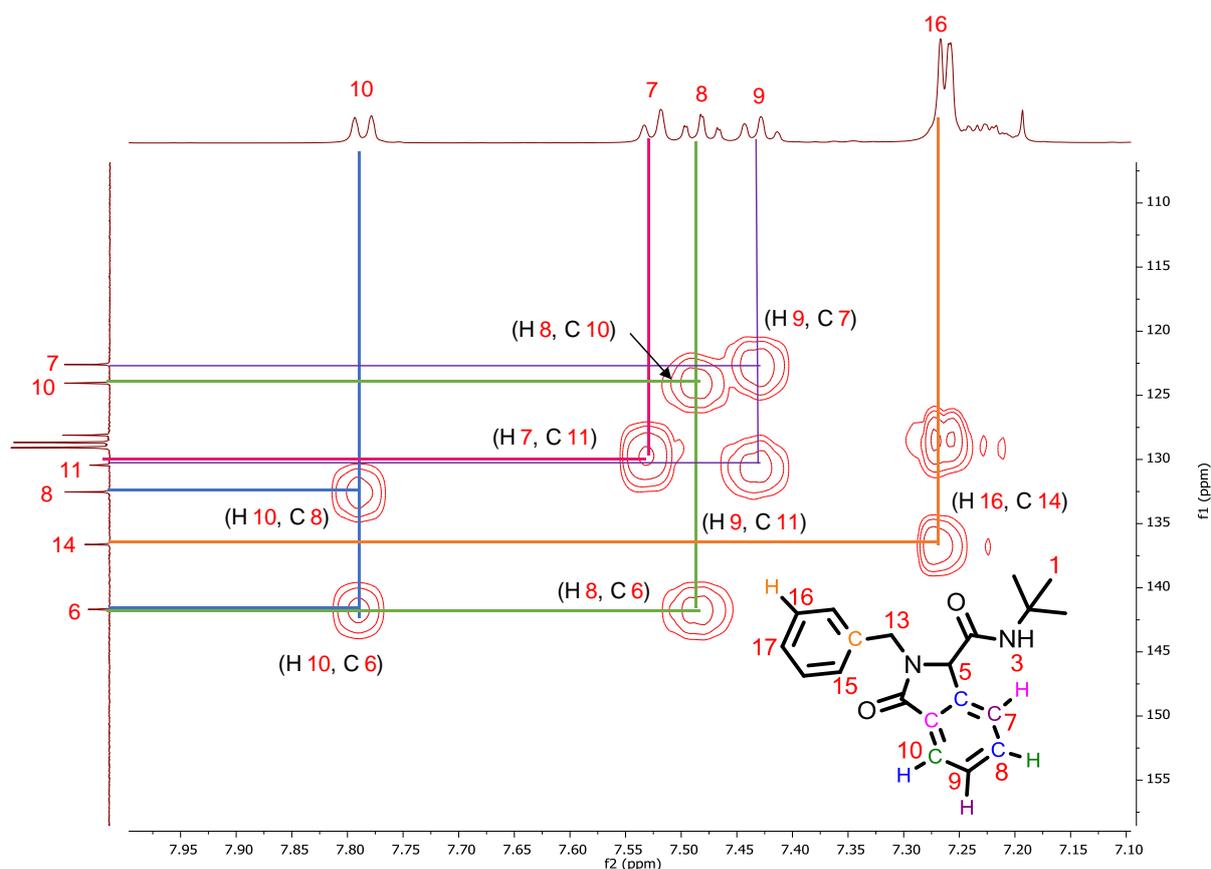


Figura 26. Ampliación del espectro de HMBC de la isoindolinona **210a** (500 MHz, CDCl_3).

Por otra parte, en el espectro de IR de la isoindolinona **210a** se observó la presencia de dos bandas en 3307 y 3267 cm^{-1} que corresponden al estiramiento $N-H$ de la amida; además, en 3064 se observó la banda correspondiente al estiramiento $C-H$ de aromáticos. También es posible observar la presencia de alifáticos por las bandas características de estos entre 2962 y 2851 cm^{-1} .

Al centro del espectro se pueden observar dos bandas de gran intensidad correspondientes a los carbonilos de amidas presentes en la molécula en 1693 y 1655 cm^{-1} y finalmente se observó una banda en 731 cm^{-1} y otra en 700 cm^{-1} , que corresponden a la torsión de $C-H$ de aromáticos (**Figura 27**).

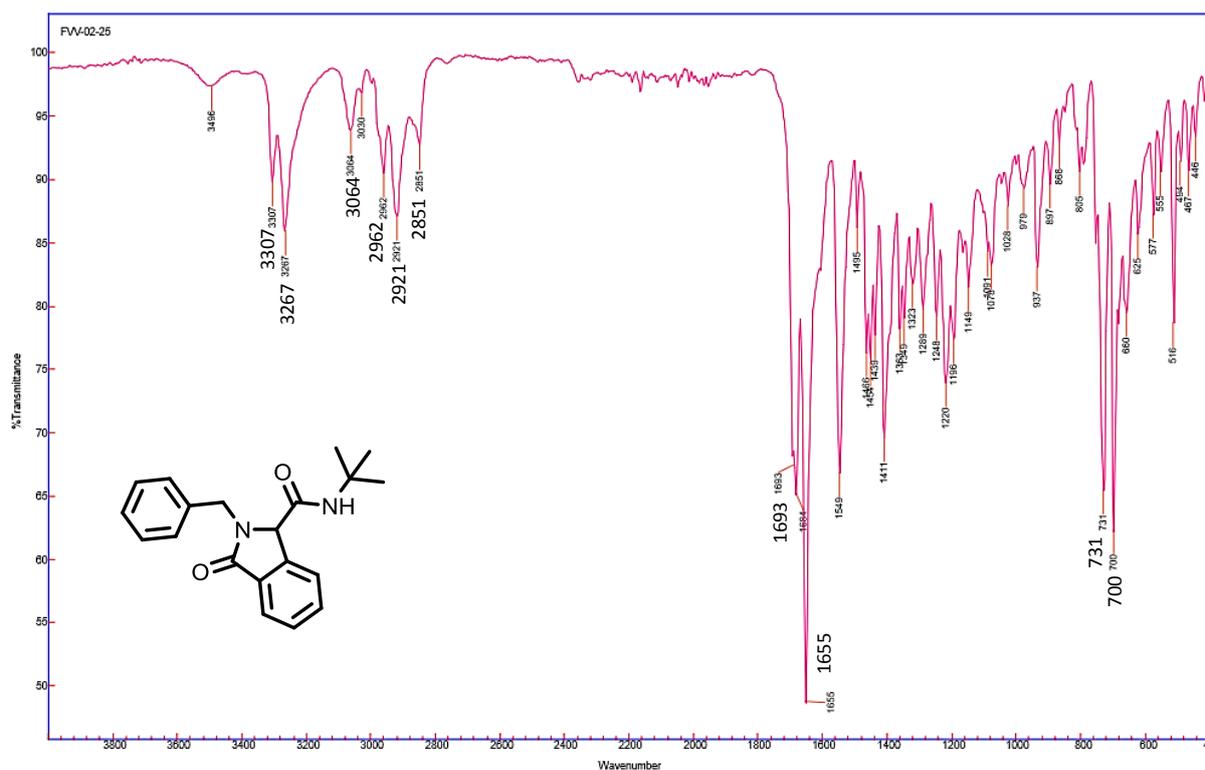
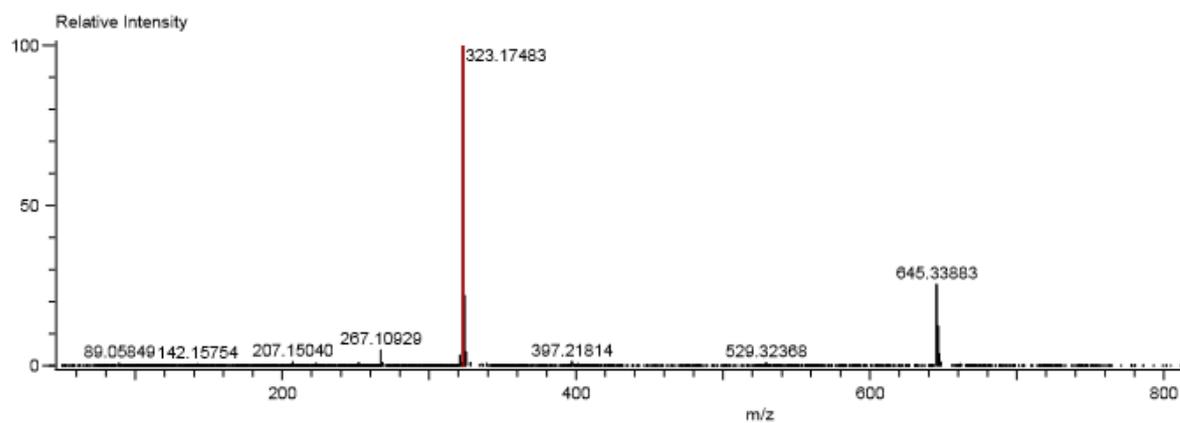


Figura 27. Espectro de IR de la Isoindolinona **210a** (ATR).

Se obtuvo la espectrometría de masas de alta resolución (DART+) de la Isoindolinona **210a**, en dónde se observó la presencia de un pico que tiene una relación m/z de 323.17483 y que corresponde a la fórmula molecular condensada $C_{20}H_{22}N_2O_2$, confirmando que la masa molecular del compuesto corresponde a la isoindolinona descarboxilada (**Figura 28**).



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
323.17483	787461.64	323.17595	-1.12	-3.47	$^{12}C_{20}^{1}H_{23}^{14}N_2^{16}O_2$	10.5

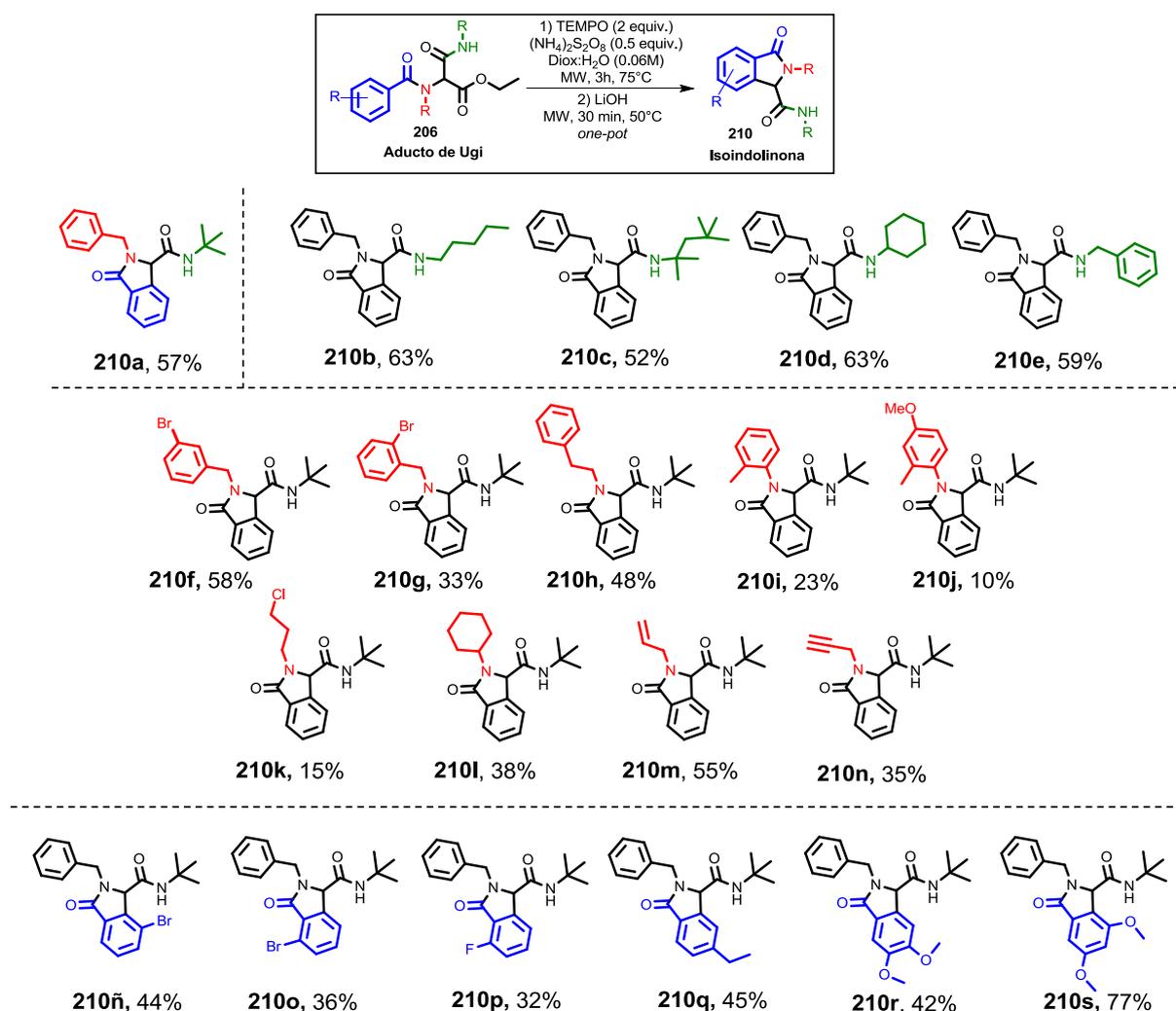
Figura 28. Espectrometría de masas de alta resolución de la isoindolinona **210a**.

Una vez caracterizada la isoindolinona modelo **210a**, se prosiguió a sintetizar diversas isoindolinonas **210a-s** a partir de los aductos de Ugi **206a-s**. Se obtuvieron 20 isoindolinonas en rendimientos que van desde el 10% al 77%, evidenciando que esta metodología permite tener un fácil acceso a isoindolinonas con diversos sustituyentes con solo variar los componentes de partida en la reacción de Ugi.

Se logró acceder a isoindolinonas *N*-sustituidas con bencilaminas (**210f,g**), sistemas aromáticos (**210h-j**) y grupos alifáticos (**210k-n**). La metodología resultó ser sensible a aminas aromáticas como las anilinas, al parecer, el proceso de sobre-oxidación del radical en la posición peptídica resulta más alto en los derivados de anilina, tal vez por la conjugación con el sistema aromático.

Respecto a la influencia del patrón de sustitución en el ácido carboxílico, se observa que la presencia de grupos electro atractores en la posición *orto*- Φ (**210ñ-p**) del sistema aromático, tienen una influencia negativa, tal vez debido a efectos estéricos (**210o-p**). Para el caso de grupos electro donadores sobre el anillo aromático como 4-etil o 3,4 y 3,5-dimetoxi, se obtuvieron buenos rendimientos (42-77%) para las isoindolinonas correspondientes (**210q-s**). En general, los mejores resultados se observaron cuando se emplearon aductos de Ugi derivados de diversos isonitrilos (**210b-e**), obteniendo las correspondientes isoindolinonas hasta en un 63% de rendimiento. Lo anterior, evidencia el potencial sintético que posee esta metodología (**Tabla 5**).

Tabla 5. Alcance de la metodología (Biblioteca de isoindolinonas **210a-s**).



Finalmente, se obtuvieron las difracciones de Rayos X de seis isoindolinonas (**210a**, **210b**, **210c**, **210n**, **210ñ** y **209n**) obtenidas durante el estudio, logrando confirmar la formación de estas inequívocamente (**Figura 29**).

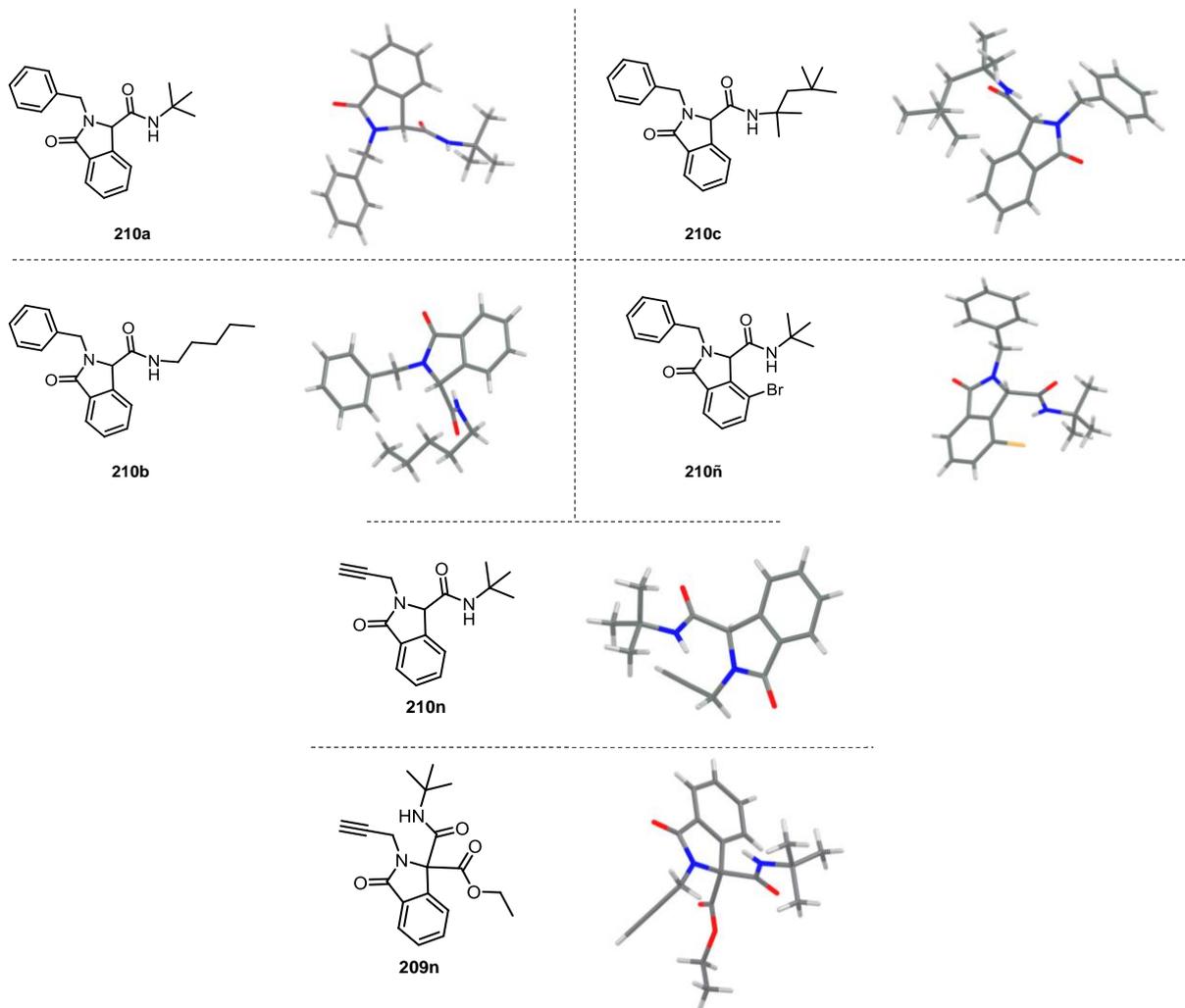
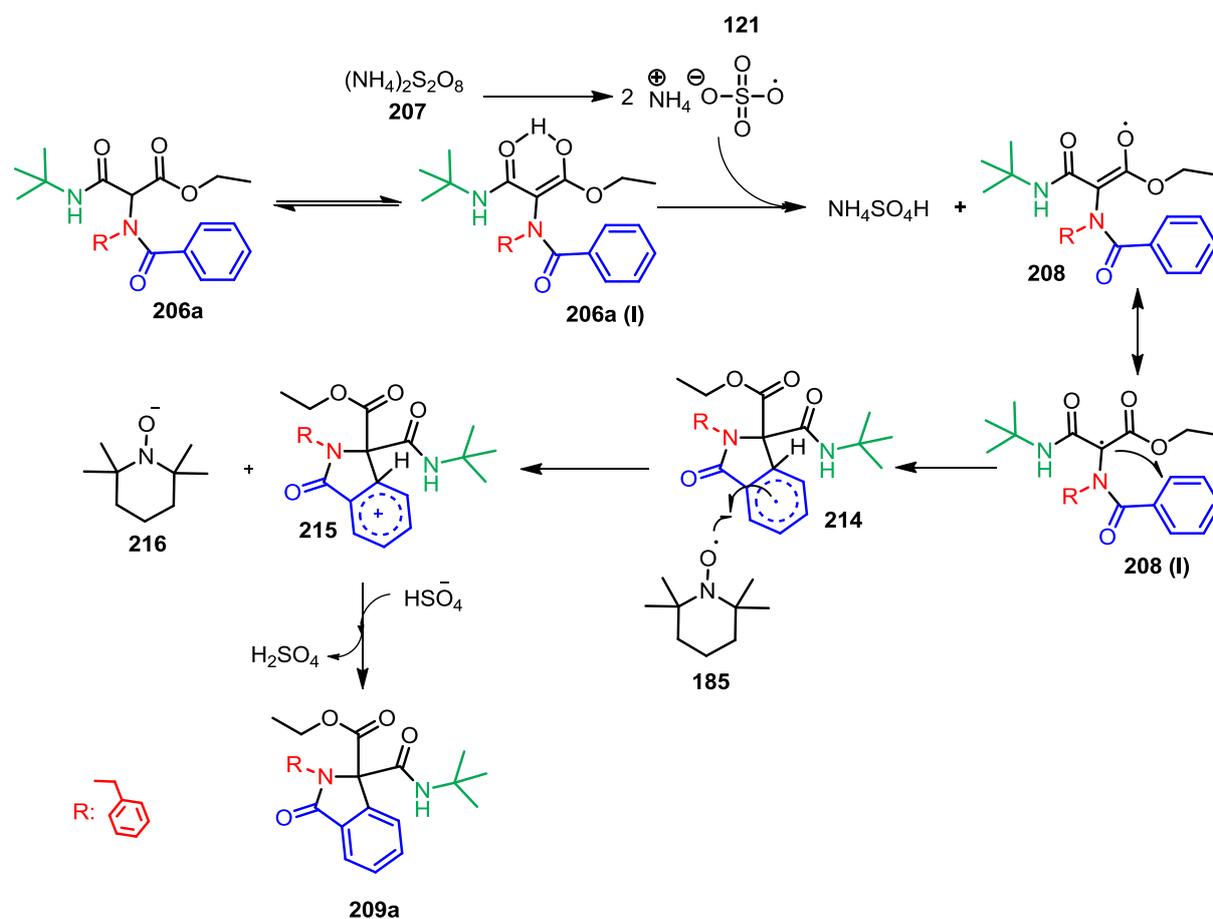


Figura 29. Estructuras cristalográficas de difracción de Rayos X de las isoindolinonas **210a**, **210b**, **210c**, **210n**, **210ñ** y **209n**

El mecanismo propuesto para esta ciclación inicia con la formación de dos moles del anión radical persulfato **121** a partir de la ruptura térmica homolítica de un mol de persulfato de amonio **207**. El hidrógeno “más disponible” de la forma ceto-enólica **206aI** del aducto de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílico **206a** interacciona con el anión radical **121** vía un proceso SET⁷⁹ para generar el radical centrado en oxígeno **208**, el cual, se encuentra en resonancia y se puede localizar en la posición peptídica del aducto de Ugi **208 I**.

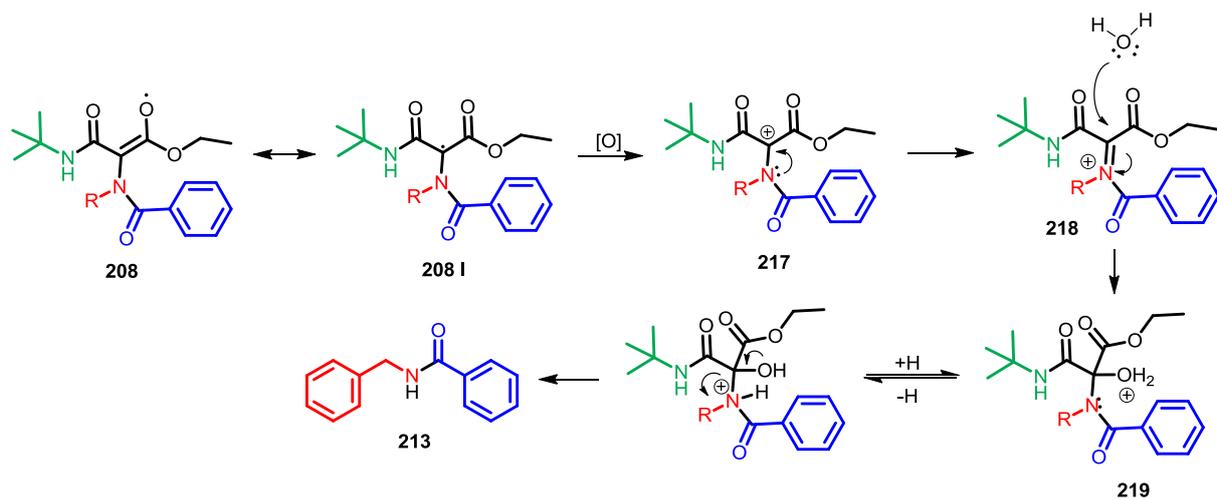
Posteriormente, este radical se adiciona al anillo aromático del ácido carboxílico generando la especie resonante radicalaria sobre el anillo aromático **214**, la cual se oxida al correspondiente catión **215** por acción del oxidante TEMPO **185**. En este punto, el proceso de re-aromatización transcurre vía la abstracción del hidrógeno mediante un proceso de ácido-base para generar la isoindolinona correspondiente **209a**.

La adición del radical se realiza hacia el benceno del ácido carboxílico porque el grupo carbonilo es un grupo electro atractor, por lo tanto, ese anillo aromático es más susceptible a una adición radicalaria que el anillo aromático proveniente de la bencilamina. Además, el radical formado en el anillo aromático se puede estabilizar con el grupo carbonilo (**Esquema 43**).



Esquema 43. Mecanismo propuesto para la ciclación intramolecular vía radicales.

Mediante este mecanismo también se puede explicar la hidrólisis del aducto de Ugi **206a** para generar el subproducto no deseado **213**. Se propone que el radical formado en la posición peptídica **208 (I)** se oxida al catión **217** rápidamente por acción del anión radical persulfato **121** o el mismo TEMPO **185**, formando el ión iminio **218**, el cual puede ser hidrolizado por acción del H_2O presente en el medio hasta la *N*-bencilbenzamida **213** (**Esquema 44**).



Esquema 44. Mecanismo propuesto para la formación del subproducto de reacción.

7. Conclusiones

1. Se optimizó la reacción de multicomponentes de Ugi y se obtuvieron 20 ejemplos (**206a-s**) con un rendimiento de 20% al 70%, empleando diversas aminas, isonitrilos, ácidos benzóicos y usando como reactivo clave el glioxaldehído **205**.
2. Se logró desarrollar una metodología que permite el acceso al núcleo de isoindolinona mediante un proceso “*one-pot*” radicalario de ciclación/descarboxilación a partir de aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos, logrando acceder a 20 isoindolinonas (**210a-s**) con diferentes patrones de sustitución en rendimientos que van del 10% a 77%.
3. Se encontró que las mejores condiciones para la ciclación intramolecular fueron cuando se calienta a 75 °C una disolución del aducto de Ugi (1.0 equiv.), persulfato de amonio (0.5 equiv.), TEMPO (2.0 equiv.) en 1,4-dioxano: H₂O (1:1) (0.06M) bajo irradiación por microondas durante 3h. Además, se demostró que el proceso de descarboxilación ocurre bajo condiciones suaves.
4. Se realizó la caracterización de todos los compuestos sintetizados mediante diferentes técnicas espectroscópicas de RMN e IR y por espectrometría de masas. Así mismo, se lograron obtener cristales de la calidad necesaria para difracción de Rayos X de 6 isoindolinonas.

8. Bibliografía

- (1) Zhu J.; Bienaymé H. (2005) *Multicomponent Reactions*. Weinheim, Wiley-VCH.
- (2) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
- (3) Ivachtchenko A. V.; Ivanenkoc Y.A.; Kysil V.M.; Ilyin A.P. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 787-817.
- (4) Banfi, L.; Basso, A.; Riva, R. (2010) *Synthesis of Heterocycles Through Classical Ugi and Passerini Reactions Followed by Secondary Transformations Involving One or Two Additional Functional Groups*. In: *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I. Topics in Heterocyclic Chemistry*, vol 23. Springer, Berlin, Heidelberg.
- (5) Cseke, L. J.; Kirakosyan A.; Kaufman P. B.; Warber, S.; Duke, J. A.; Briemann H.L.(2006) *Natural Products from Plants*, Boca Raton FL, Taylor & Francis group.
- (6) Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, *19*, 6968-6969
- (7) Cossy, J.; Meyer, C.; Couty S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 767–769
- (8) Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599–602.
- (9) Couture, A.; Rys, V.; Deniau, E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6615–6619.
- (10) Choi, S. U.; Park, C. H.; Kim, Y. H.; Yoo, M.; Kim, J. E.; Lee, H. K.; Heo, J. N.; Lee, C. O.; Jung, K. Y.; Yun, C. S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *503*, 882-887.
- (11) Jeganmohan, M.; Manoharan, R. *Chem. Commun*, **2015**, *51*, 2929-2932
- (12) Miranda, L. D.; Valdez, G. L.; Uribe, S. O.; Ortiz, A. M.; Montaña, R. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2693–2701.
- (13) Bunce, R. A.; Nammalwar, B.; Muddala, N. P.; Murie, M. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2495–2503.
- (14) Atack, J. R.; Pike, A.; Marshall, G.; Stanley, J.; Lincoln, R.; Cook, S. M.; Lewis, R. T.; Blackaby, W. P.; Goodacre, S. C.; McKernan, R. M.; Dawson, G. R.; Wafford, K. A.; Reynolds, D. S. *Neuropharm.* **2006**, *50*, 677–689.
- (15) Magauer, T.; Speck, K.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048–2078.
- (16) Ghandi, M.; Zarezadeh, N.; Abbasi, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8211–8220.
- (17) Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1287–1294.
- (18) Foster, R. W.; Tame, C. J.; Hailes, H. C.; Sheppard, T. D. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2353–2360.
- (19) Kondo, Y.; Nozawa-Kumada, K.; Kadokawa, J.; Kameyama, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4479–4481.
- (20) Opatz, T.; Ferenc, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8496–8499.
- (21) Chen, W.; Jin, L.; Zhu, Y.; Cao, X.; Zheng, L.; Weimin M. *Synlett* **2013**, *24*, 1856–1860.

- (22) Wertjes, W. C.; Waller, P. J.; Shelton, K. E.; Kalyani, D. *Synthesis* **2014**, *46*, 3033-3040.
- (23) Huang, X.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8859–8861.
- (24) Polindara-García, L. A.; Juaristi, E. *European J. Org. Chem.* **2016**, *6*, 1095–1102.
- (25) Dömling, A. *Curr Opin. Chem Biol.* **2002**, *6*, 306–313.
- (26) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
- (27) Mukerjee, A. K.; Singh, A. K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1731–1767.
- (28) Kurti, L.; Czakó, B. (2005) *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, San Diego, California, Elsevier Inc.
- (29) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; *Chem. Commun.* **2000**, 985–986.
- (30) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis* **1993**, 783–785.
- (31) Owens, T. D.; Araldi, G.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271–6274.
- (32) Zhu, J. *European J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144.
- (33) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652.
- (34) Hulme, C.; Peng, J.; Louridas, B.; Menard, P.; Krolikowski, P.; Kumar, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047–8050.
- (35) Fukuyama, T.; Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554.
- (36) Neo, A. G.; Marcos, C. F.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7977–7979.
- (37) Torroba, T.; García-Valverde, M.; Rojo, J.; Rodríguez, T.; Marcaccini, S.; Delgado, J. J.; Corres, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2225–2232.
- (38) Renaud, P.; Sibi, M. P. (2001), *Radicals in Organic Synthesis*, Alemania, Wiley VCH.
- (39) Parker, K.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688–9689.
- (40) Weller, D. D.; Rapoport, H. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1171-1175.
- (41) Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 164–165.
- (42) Morrison, R. T.; Boyd, R. N. (1998) *Química Orgánica*. Naucalpan de Juárez, Edo. de México. Addison Wesley Longman de México S.A. de C.V.
- (43) Knight, J. A. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **1998**, *28*, 331–346.
- (44) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771.
- (45) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286.
- (46) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448–1449.
- (47) Bakuzis, P.; Campos, O.; Bakuzis, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3261–3464.
- (48) Narasimhan, N. S.; Singh, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2987–2988.
- (49) Curran, D.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863–5864.
- (50) Smith, M. B.; March, J. (2001) *March's Advanced Organic Chemistry*, New Jersey, John Wiley & Sons.

- (51) Nonhebel, D. C.; Tedder, J. M.; Walton, J. C.; (1979) *Radicals*, Cambridge University Press.
- (52) Moad, G.; Solomon, D. H. (2006) *The Chemistry of Radical Polymerization*, Holanda, Elsevier B. V.
- (53) Tsitonaki, A.; Petri, B.; Crimi, M.; Mosbaek, H.; Siegrist, R. L.; Bjerg, P. L. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **2010**, *40*, 55-91.
- (54) Sasson, Y.; Rothenberg, G.; Feldberg, L.; Wiener, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *2*, 2429–2434.
- (55) Amrollahibiyouki, A. M.; Smith, A. J.; Bedford, J. J.; Leader, J. P. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3817–3825.
- (56) Cowden, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *3*, 4497-4499.
- (57) Xie, Z.; Cai, Y.; Hu, H.; Lin, C.; Jiang, J.; Chen, Z.; Wang, L.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4600–4603.
- (58) Glorius, F.; Shi, Z. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 829–833.
- (59) Chan, M. -Y.; Chang, C.-K. *Synlett* **2016**, *27*, 2858–2862.
- (60) Duan, X.; Wang, H.; Guo, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5254-5257.
- (61) Guo, L.-N.; Wang, S.; He, L.-Y. *Synthesis* **2015**, *47*, 3191–3197.
- (62) Huang, Z.; Jin, L.; Feng, Y.; Peng, P.; Yi, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7151–7155.
- (63) Blum, T. R.; Zhu, Y.; Nordeen, S. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11056–11059.
- (64) Tomakinian, T.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11881–11885.
- (65) Dong, J.; Zhou, Y.; Liu, L.; Ji, X.; Yin, S. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3138–3141.
- (66) Guo, L.-N.; Deng, Z.-Q.; Wu, Y.; Hu, J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27000–27003.
- (67) Lee, W. K.; Son, S. I.; Choi, J.; Ha, H. J. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3306–3309.
- (68) Roy, B.; Mondal, B.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 69119–69123.
- (69) Builla, A. J.; Burgos, C.; De Viedma A. G.; Barrasa V. M. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3933-3935.
- (70) Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, *13*, 1979–1993.
- (71) Studer, A.; Tebben, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- (72) Bekkum, H. V.; De Nooy, E. J.; Besemer, A. C. *Synthesis* **1996**, *10*, 1153-1176.
- (73) Danishefsky, S. J.; Mandal, M.; Yun, H.; Dudley, G. B.; Lin, S.; Tan, D. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619–10637.
- (74) Sheldon, R. A.; Arenas, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051–1071.
- (75) DeBellis, A. D.; Pastor, S. D.; Babiarz, J. E.; Cunkle, G. T.; Eveland, D.; Shum, S. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6831–6834.

- (76) Coseri, S.; Ingold, K. U. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1641–1643.
- (77) Jahn, U.; Hartmann, P.; Dix, I.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *17*, 3333–3355.
- (78) King, C. V.; Griswold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *54*, 1493–1498.
- (79) Mandal, S.; Bera, T.; Dubey, G.; Saha, J.; Laha, J. K. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5085–5144.

9. Apéndice

9.1. Información General

El progreso de la reacción se monitoreo mediante TLC pre-recubierta con gel de sílice 60 (ALUGRAM SIL G / UV) reveladas con luz ultravioleta usando una lampara de 254 nm, o con ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación se realizó por medio de una CC usando gel de sílice Macherey-Nagel 60 (malla 230-400). Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz) y Varian Unity Inova (500 MHz), usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las reacciones asistidas por microondas se realizaron usando una unidad CEM Discover Synthesis TM (CEM corp., Matthews, NC) con sistema mono-modal de vaso abierto. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un instrumento JEOL SX-102a (DART⁺). Los espectros de IR se midieron en un espectrómetro Bruker Tensor 27 FT-IR con ATR usando métodos de disolución y de pastilla (KBr). Los datos de cristalografía de rayos X se adquirieron en un difractor Bruker Smart APEX II CCD con irradiación de Mo K α monocromática grafito.

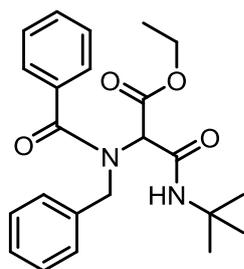
9.2. Metodologías

9.2.1. Procedimiento experimental para la síntesis de los aductos de Ugi.

Una disolución del isonitrilo (0.8 mmol), ácido carboxílico (0.8 mmol), aldehído (0.8 mmol), amina (0.8 mmol) y una cantidad catalítica de tricloruro de indio en TFE (2, 2, 2-trifluoroetanol) (0.3 M), fue calentada en un vial a 70°C bajo irradiación por microondas (100 W) durante dos horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, purificando el crudo por CCC (sílica gel 230-400 mesh).

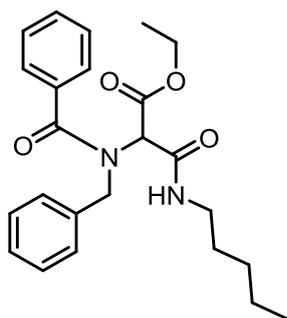
9.2.1.1. Datos espectroscópicos de los Aductos de Ugi.

2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206a).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 49% (1.0 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.4 (80% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 113-115 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 5H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 4.83 – 4.53 (m, 2H), 4.24-4.07 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.25 – 1.19 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 168.3, 164.5, 136.0, 134.9, 130.5, 128.8 (2), 128.7 (2), 128.0, 127.8 (2), 127.1 (2), 63.9, 62.2, 55.5, 51.5, 28.7 (3), 14.1; **IR** ν (cm^{-1}): 3294, 3080, 2974, 2929, 2906, 1764, 1680, 1614, 1178, 1148, 698. **HRMS (DART⁺, M^+)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$; 397.21273 encontrado 397.21079.

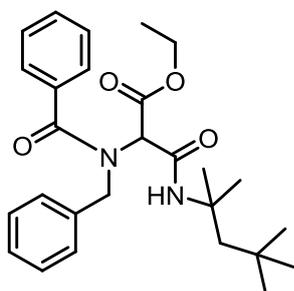
2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-oxo-3-(pentilamino)propanoato de etilo (206b).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amorfo amarillo con un rendimiento de 43% (1.0 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 70-72 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.89 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 4.88 – 4.62 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 7H), 0.92 – 0.84 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 168.1, 165.6, 135.9, 134.8, 130.6, 128.9 (2), 128.7 (2), 128.0, 127.8 (2), 127.1 (2), 62.8, 62.3, 55.5, 39.9, 29.2, 29.1, 22.4, 14.1 (2); **IR** ν (cm^{-1}): 3274, 3093, 2926, 2856, 1735, 1643,

1617, 1242, 1189, 732, 700. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1]; 411.22838 encontrado 411.22879.

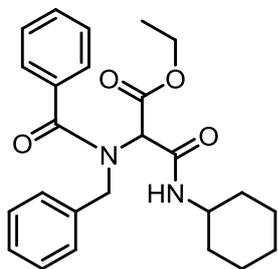
2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-oxo-3-((2,4,4-trimetilpentan-2-il) amino) propanoato de etilo (206c).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 46% (1.0 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.50 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 85-87 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 5H), 7.36 - 7.33(m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 4.85 – 4.62 (m, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 3H), 1.90 – 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.34 – 1.26 (m, 3H), 1.02 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 168.1, 164.1, 135.9, 134.9, 130.5, 128.9 (2), 128.7 (2), 128.0, 127.8 (2), 127.1 (2), 64.2, 62.2, 55.5, 55.4, 52.0, 31.7, 31.6

(3), 29.1, 29.0, 14.1; **IR** ν (cm^{-1}): 3291, 3064, 2950, 2904, 1760, 1680, 1618, 1177, 1151, 697. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1]; 453.27533 encontrado 453.27491.

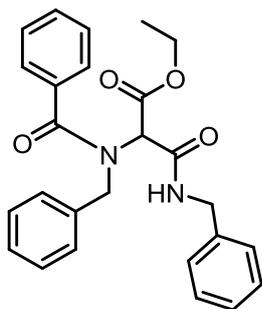
2-(*N*-Bencilbenzamida)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206d).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco cristalino con un rendimiento de 45% (1.0 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.50 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 127-129 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.19 (m, 9H), 4.90 – 4.60 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.80 (dtd, J = 9.8, 6.1, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.38 – 1.34 (m, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0,

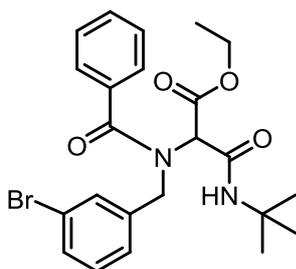
168.0, 164.6, 135.9, 134.8, 130.5, 128.8 (2), 128.7 (2), 128.0, 127.7 (2), 127.0 (2), 63.1, 62.2 (2), 55.4, 48.4, 32.8, 32.5, 25.7, 24.6 (3), 14.1; **IR** ν (cm^{-1}): 3286, 3062, 2968, 2854, 1762, 1674, 1613, 1202, 1178, 700. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1]; 423.22838, encontrado 423.22641.

3-(Bencilamino)-2-(*N*-bencilbenzamida)-3-oxopropanoato de etilo (206e).



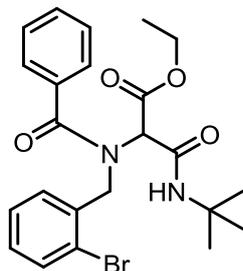
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amorfo blanco con un rendimiento del 57% (1.0 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (70% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 56-58 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.22 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 6H), 7.30 – 7.23 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 4.84 – 4.57 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1, 168.1, 165.7, 138.2, 135.8, 134.7, 130.6, 128.9 (2), 128.8 (4), 128.1, 127.9 (2), 127.6 (2), 127.4, 127.1 (2), 62.8, 62.4, 55.6, 43.8, 14.1; **IR ν** (cm^{-1}): 3319, 3087, 3062, 3030, 2923, 2852, 1731, 1682, 1631, 1246, 1177, 737, 696. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$; 431.199708, encontrado 431.19575.

2-(*N*-(3-bromobencil)benzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206f).



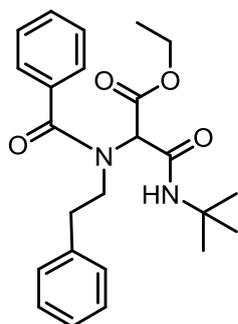
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino amarillo con un rendimiento de 46% (0.80 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 154-155 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 1.37 (s, 1H), 1.34 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 168.2, 164.1, 138.6, 134.6, 130.9, 130.5 (2), 130.3, 128.6 (2), 126.9 (2), 126.3, 122.9, 63.2, 62.3, 54.7, 51.5, 28.6 (3), 14.1; **IR ν** (cm^{-1}): 3271, 3062, 2980, 2967, 1757, 1681, 1616, 1179, 1150, 699. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 477.12120; encontrado 477.11952.

2-(*N*-(2-Bromobencil)benzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206g).



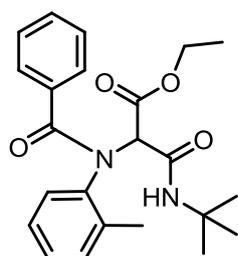
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 47% (1.0 mmol) después de la purificación en CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (70% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 151-153 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 3H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.37 (q, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 3H), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.82 – 4.71 (m, 2H), 4.29 – 4.23 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.32 – 1.29 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.3, 168.1, 164.2, 135.4, 134.6, 133.2, 130.9, 129.6 (2), 128.6 (2), 128.0, 127.3 (2), 123.5, 64.9, 62.3, 56.1, 51.5, 28.6 (3), 14.1; **IR ν** (cm^{-1}): 3307, 3089, 2964, 2908, 2909, 1762, 1684, 1614, 1204, 1182, 751. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$; 477.12120, encontrado 477.12155.

3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-fenetilbenzamido)propanoato de etilo (206h).



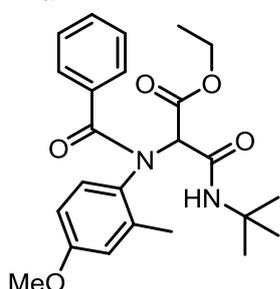
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento de 54% (1.5 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.50 (70% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 125-126; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 – 3.52 (m, 2H), 2.92 – 2.82 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 167.9, 165.0, 137.8, 135.3, 129.9, 128.8 (2), 128.5 (4), 126.5, 126.4, 65.0, 62.0, 53.1, 51.5, 35.5, 28.5 (3), 14.1; **IR** ν (cm⁻¹): 3275, 3065, 3023, 2973, 2964, 1752, 1683, 1616, 1186, 1136, 702. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₄H₃₀N₂O₄: [M+1] 411.22838; encontrado 411.22700.

3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(*o*-tolil)benzamido)propanoato de etilo (206i).



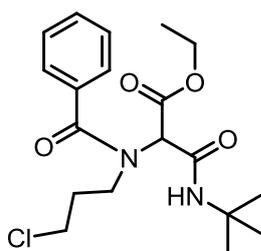
Usando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillento con un rendimiento del 32% de una mezcla de atropoisómeros (2.0 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (80% Hexano-AcOEt); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 – 8.08 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 5H), 7.19 – 7.10 (m, 8H), 4.61 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.41 – 4.20 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (m, 6H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.6, 170.9, 168.1, 167.5, 165.4, 164.7, 143.1, 142.2, 135.6, 135.0, 134.7, 133.7, 131.6 (2), 130.6, 130.5, 130.3, 129.0, 128.7, 128.6 (2), 128.6 (2), 128.5, 128.4, 128.3, 127.8 (2), 127.8 (2), 127.3, 127.3, 72.1, 69.2, 62.4, 62.4, 51.6, 51.5, 28.7 (3), 28.7 (3), 18.1, 14.2; **IR** ν (cm⁻¹): 3323, 3066, 2967, 2931, 2875, 1766, 1690, 1620, 1218, 1180, 703, 601. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₈N₂O₄: [M+1]; 397.21273, encontrado 397.21257.

3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (206j).



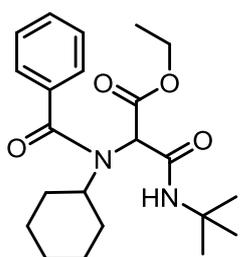
Usando el procedimiento general se obtuvo una pasta café con un rendimiento del 71% de una mezcla equimolar de atropoisómeros (1.5 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.50 (80% Hexano-AcOEt); **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (tdd, *J* = 8.5, 2.6, 1.2 Hz, 5H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.19 (tdd, *J* = 7.3, 4.6, 1.7 Hz, 4H), 6.66 (ddd, *J* = 11.9, 8.7, 3.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 4H), 3.74 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (dt, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 171.1, 168.0, 167.5, 165.5, 164.9, 159.0, 159.0, 137.0, 136.4, 136.2, 135.2, 134.9, 134.8, 130.4, 130.3, 130.2, 129.6, 128.6 (2), 128.5 (2), 127.8 (2), 127.8 (2), 116.3, 115.9, 112.8, 112.4, 72.6, 69.7, 62.3, 62.3, 55.4, 55.4, 51.5, 51.4, 28.7 (3), 28.7 (3), 18.4, 18.3, 14.2, 14.2; **IR** ν (cm⁻¹): 3301, 3070, 2963, 2924, 1751, 1689, 1617, 1212, 1182, 602; **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₄H₃₀N₂O₅: [M+1]; 427.22330, encontrado 427.22238.

3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-(3-cloropropil)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (206k).



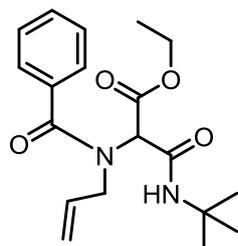
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 42% (1.5 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.40 (80% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 119-120 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 – 3.54 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 168.2, 164.9, 135.1, 130.3, 128.8 (2), 126.8 (2), 65.0, 62.3, 51.6, 49.4, 41.7, 31.7, 28.7 (3), 14.2; **IR** *v* (cm⁻¹): 3334, 3082, 2967, 1739, 1682, 1622, 1228, 1188, 719. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₇ClN₂O₄: [M+1] 383.17376; encontrado 383.17267.

3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-ciclohexilbenzamido)-3-oxopropanoato de etilo (206l).



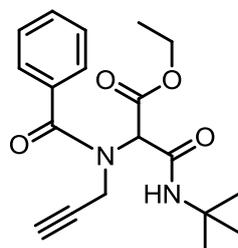
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento general del 52% (1.5 mmol) después de la purificación con CC (80% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.50 (80% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 177-178 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 4.30 – 4.15 (m, 3H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 4H), 1.60 – 1.40 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 – 1.00 (m, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5, 167.8, 166.7, 135.7, 130.0, 128.7 (2), 126.1 (2), 63.0, 62.0, 60.0, 51.1, 31.9, 30.9, 28.6 (3), 25.6, 25.4, 25.0, 14.1; **IR** *v* (cm⁻¹): 3298, 3246, 3072, 2939, 2858, 1742, 1695, 1621, 1226, 1193, 705. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₃₂N₂O₄: [M+1]; 389.24203, encontrado 389.24373.

2-(*N*-Alilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206m).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 58% (1.5 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.40 (70% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 115-116 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 5.86 (td, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (qd, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 2H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.6, 168.5, 164.8, 135.0, 133.0, 130.5, 128.6 (2), 127.1 (2), 119.1, 63.7, 62.2, 54.4, 51.5, 28.8 (3), 14.2; **IR** *v* (cm⁻¹): 3294, 3087, 2978, 2962, 2917, 1732, 1660, 1643, 1246, 1196, 704, 652. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₆N₂O₄: [M+1]; 347.19708, encontrado 347.19777.

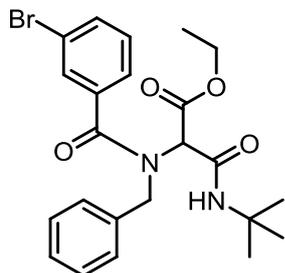
3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (206n).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 55% (1.5 mmol) después de la purificación en CC (70% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.50 (80% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 156-157 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.53 (m, OH, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.0, 168.6, 164.0, 134.4, 130.8, 128.8 (2), 127.4 (2), 78.4, 73.7, 62.3, 51.8, 41.2, 28.7 (3), 14.1; **IR** *v* (cm⁻¹): 3286, 3070, 2978, 2939, 2910, 2874, 1742, 1681,

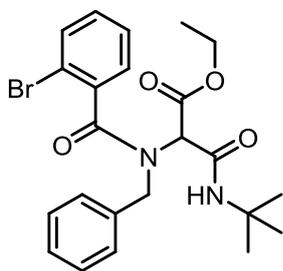
1618, 1221, 1185, 700. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₄N₂O₄: [M+1]; 345.18143, encontrado 345.18161.

2-(*N*-Bencil-3-bromobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206ñ).



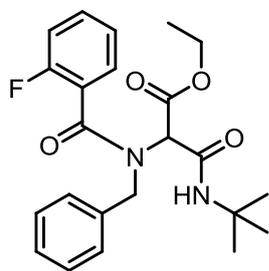
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 49% (0.5 mmol) después de la purificación en CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 132-133 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 – 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.31 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 4.26 – 4.21 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.33 – 1.27 (m, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2, 168.3, 163.9, 137.0, 135.7, 133.5, 130.3 (2), 128.9 (2), 128.2, 127.9 (2), 125.4, 122.9, 63.3, 62.3, 55.5, 51.7, 28.7 (3), 14.1; **IR** ν (cm⁻¹): 3303, 3071, 2965, 2922, 2852, 1766, 1686, 1604, 1176, 1149, 737, 692. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₇BrN₂O₄: [M+1]; 475.12324, encontrado 475.12232.

2-(*N*-Bencil-2-bromobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206o).



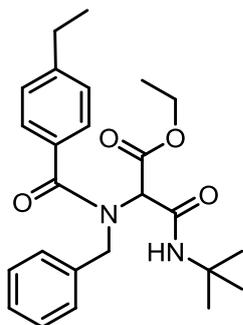
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido incoloro, transparente con un rendimiento del 45% (0.5 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (70% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 124-126 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (q, *J* = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 7.31 7.29 (m, 6H), 4.71 – 4.47 (m, 2H), 4.32 – 4.13 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 166.8, 165.0, 136.8, 135.2, 134.6, 133.1 (2), 131.1, 130.8, 129.2, 128.8, 128.4 (2), 127.8, 65.3, 62.2, 54.7, 51.6, 28.8 (3), 14.2; **IR** ν (cm⁻¹): 3286, 3073, 2966, 2924, 1765, 1683, 1611, 1166, 1151, 750, 605. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₇BrN₂O₄: [M+1]; 475.12324, encontrado 475.12253.

2-(*N*-Bencil-2-fluorobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206p).



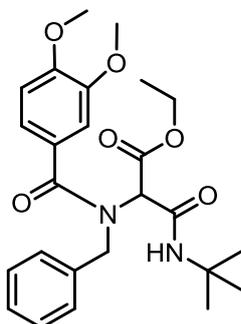
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 67% (0.5 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 95-97 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 5H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.52 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.2, 168.0, 164.2, 159.6, 157.6, 135.2, 131.8-131.7, 128.7 (2), 128.5 (2), 128.2, 124.7, 123.67-123.53, 116.28-116.12, 63.2, 62.2, 55.1, 51.6, 28.7 (3), 14.0; **IR** ν (cm⁻¹): 3291, 3085, 2972, 2926, 1768, 1683, 1609, 1200, 1177, 759, 718. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₇FN₂O₄: [M+1]; 415.20331, encontrado 415.20265.

2-(*N*-Bencil-4-etilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206q).



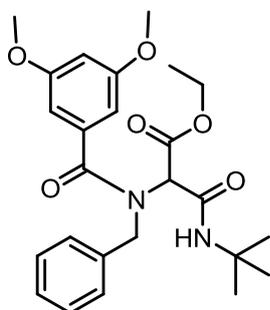
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 43% (1.0 mmol) después de la purificación en CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.50 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 138-140 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 4.90 – 4.64 (m, 2H), 4.24 – 4.22 (m, 3H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.29 – 1.28 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1, 168.3, 164.8, 147.1, 136.2, 132.1, 130.4, 128.8 (2), 128.2 (2), 127.9, 127.8, 127.3 (2), 64.2, 62.2, 55.5, 51.5, 28.9, 28.7 (3), 15.5, 14.1; **IR ν** (cm^{-1}): 3283, 3078, 2967, 2929, 2872, 1770, 1684, 1599, 1175, 1147, 740. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1]; 425.24403, encontrado 425.24511.

2-(*N*-Bencil-3,4-dimetoxibenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206r).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 21% (0.5 mmol) después de la purificación por CC (50% Hexano-AcOEt), R_f : 0.50 (50% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 107-109 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.78 – 7.69 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.95 – 4.67 (m, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.33 – 1.25 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 168.3, 164.6, 151.2, 148.8, 136.6, 128.9 (2), 127.8, 127.2, 126.8, 120.7 (2), 110.7 (2), 64.6, 62.2, 56.1 (2), 55.8, 51.5, 28.7 (3), 14.1; **IR ν** (cm^{-1}): 3289, 3071, 2962, 2920, 2849, 1729, 1676, 1599, 1263, 1201, 758, 628. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$: [M+1]; 457.23386, encontrado 457.23510.

2-(*N*-Bencil-3,5-dimetoxibenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206s).



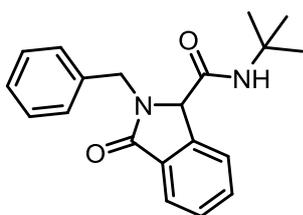
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 28% (1.5 mmol) después de la purificación en CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 153-154 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.49 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.85 – 4.63 (m, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 3H), 3.69 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 168.3, 164.4, 161.0 (2), 136.7, 136.3, 128.9 (2), 127.9, 127.6 (2), 104.8 (2), 103.0, 63.9, 62.3, 55.6 (2), 55.4, 51.6, 28.7 (3), 14.1; **IR ν** (cm^{-1}): 3283, 3081, 2964, 2848, 1749, 1679, 1620, 1204, 1159, 725. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$: [M+1]; 457.23386, encontrado 457.23536.

9.2.2. Procedimiento experimental para la síntesis de las Isoindolinonas.

Una disolución del aducto de Ugi (1 equiv.), TEMPO (2 equiv.) y persulfato de amonio (0.5 equiv.) en dioxano:H₂O (1:1) (0.06M), fue calentada en un vial a 75°C bajo irradiación por Microondas (100 W) durante tres horas. Posteriormente, se le adicionó 0.7 mL de una solución de LiOH (4 M) y se calentó a 50°C bajo irradiación de microondas (100 W) por 30 minutos. Concluido el tiempo de reacción, se diluyó la mezcla con 5 mL de agua y se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL); la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por CCC (sílica gel 230-400 mesh).

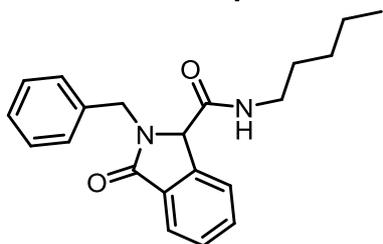
9.2.2.1. Datos espectroscópicos de las Isoindolinonas.

2-Bencil-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (210a).



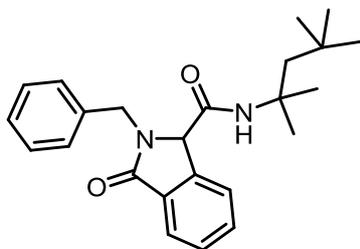
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 57% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.40 (80% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 160-162 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1, 166.6, 141.8, 136.7, 132.6, 130.5, 129.2 (2), 129.1, 128.7 (2), 128.2, 124.1, 122.7, 65.7, 51.6, 46.5, 28.4 (3); **IR** ν (cm⁻¹): 3307, 3267, 3064, 2962, 2921, 2851, 1684, 1655, 731, 700, 660. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₂N₂O₂: [M+1]; 323.17595 encontrado 323.17483.

2-Bencil-3-oxo-*N*-pentilisoindolina-1-carboxamida (210b).



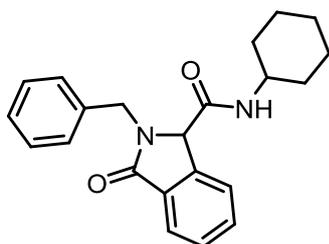
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 63% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), *R_f*: 0.5 (80% Hexano-AcOEt), *P.f.*: 130-132 °C; **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.26 – 3.07 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.23 – 1.20 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.8, 167.6, 141.6, 136.3, 132.5, 130.6, 129.1 (3), 128.6 (2), 128.2, 123.9, 123.0, 64.4, 46.0, 39.8, 29.0 (2), 22.3, 14.1; **IR** ν (cm⁻¹): 3292, 3055, 2934, 2919, 2848, 2161, 1689, 1666, 706, 665. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂: [M+1]; 337.19160 encontrado 337.19223.

2-Bencil-3-oxo-*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)isoindolina-1-carboxamida (210c).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 52% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 110-113 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 5H), 5.43 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.69 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.1, 166.1, 141.5, 136.6, 132.5, 130.5, 129.2 (3), 128.7 (2), 128.2, 124.1, 123.0, 65.6, 55.7, 51.9, 46.4, 31.5, 31.3 (3), 28.9, 28.4; **IR** ν (cm^{-1}): 3321, 3034, 2956, 2929, 2871, 1691, 1669, 1526, 733, 702, 671. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$; 379.23855 encontrado 379.23881.

2-Bencil-*N*-ciclohexil-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (210d).



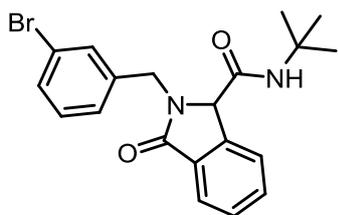
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 63% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (60% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 210-212 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 6.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 1H), 1.85 (dq, $J = 11.1, 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.67 (dddd, $J = 18.7, 9.8, 3.8, 1.9$ Hz, 2H), 1.58 (tdd, $J = 11.2, 5.6, 2.0$ Hz, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 1H), 1.27 – 1.23 (m, 1H), 1.06 (dddt, $J = 16.0, 12.4, 9.0, 3.6$ Hz, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8, 166.6, 141.6, 136.4, 132.5, 130.6, 129.1, 129.1 (2), 128.7 (2), 128.2, 124.0, 122.8, 64.5, 48.8, 46.0, 33.0, 32.6, 25.4, 25.0, 24.9; **IR** ν (cm^{-1}): 3270, 3082, 2929, 2853, 1699, 1651, 726, 698. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$; 349.19160 encontrado 349.19068.

N,2-dibencil-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (210e).



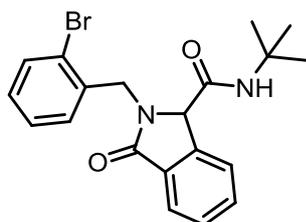
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 59% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (60% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 163-164 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 6H), 7.22 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.16 (m, 3H), 5.27 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.42 (qd, $J = 14.7, 5.9$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.7, 167.7, 141.3, 138.0, 136.1, 132.5, 130.6, 129.1, 129.1 (2), 128.8 (2), 128.6 (2), 128.2, 127.9 (2), 127.7, 123.9, 122.9, 64.2, 45.9, 43.6; **IR** ν (cm^{-1}): 3286, 3062, 3028, 2924, 2850, 1689, 1662, 740, 694, 669, 602. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$; 357.16030 encontrado 357.15968.

2-(3-Bromobencil)-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (210f).



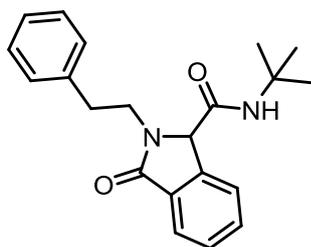
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 58% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.60 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 152-154 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.17 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.0, 166.4, 141.6, 139.1, 132.8, 131.7, 131.4, 130.7, 130.4, 129.3, 127.4, 124.3, 123.2, 122.7, 65.8, 51.7, 45.9, 28.5 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3268, 3067, 2966, 2921, 2852, 1684, 1656, 728, 668. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$: [M+1]; 401.08647 encontrado 401.98848.

2-(2-Bromobencil)-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (210g).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 33% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 210-213 °C; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (dt, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 2H), 1.18 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 166.5, 141.9, 135.8, 133.3, 132.8, 131.0, 130.2, 129.9, 129.2, 128.3, 124.3, 124.2, 122.8, 65.6, 51.6, 46.2, 28.5 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3307, 3037, 2964, 2912, 2851, 1694, 1695, 736. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: [M+1]; 401.08647 encontrado 401.08617.

N-(*tert*-Butil)-3-oxo-2-fenetilisoindolina-1-carboxamida (210h).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 48% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (60% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 173-174 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (dt, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.62 (dq, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (tt, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (ddd, $J = 9.4, 3.7, 2.6$ Hz, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.38 – 4.21 (m, 1H), 3.42 (ddd, $J = 13.9, 8.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 2H), 1.28 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.7, 166.9, 141.5, 138.3, 132.5, 130.9, 129.1, 128.9 (2), 128.8 (2), 126.9, 123.9, 122.6, 65.9, 51.8, 43.7, 34.4, 28.6 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3269, 3074, 3028, 2970, 2927, 1689, 1653, 723, 694. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: [M+1]; 337.19160 encontrado 337.19020.

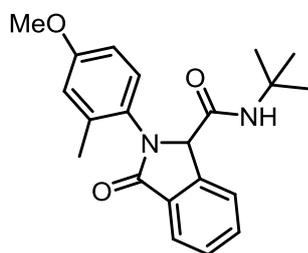
N-(*tert*-Butil)-3-oxo-2-(*o*-tolil)isoindolina-1-carboxamida (210i).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 23% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 169-170 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.94 (dt, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.40 (s,

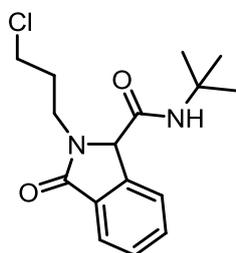
1H), 2.31 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4, 166.5, 141.7, 135.7, 132.9, 131.9, 130.5, 129.4, 128.4 (2), 127.1, 126.8, 124.5, 123.0, 67.6, 51.9, 28.5 (3), 18.8; **IR** ν (cm⁻¹): 3310, 3064, 2965, 2919, 2851, 1668, 1669, 757, 727. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para C₂₀H₂₂N₂O₂: [M+1]; 323.17595 encontrado 323.17543.

***N*-(*tert*-Butil)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210j).**



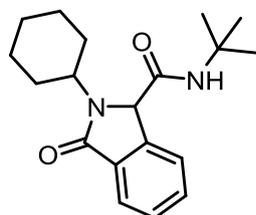
Usando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillento con un rendimiento del 10% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (80% Hexano-AcOEt); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.7, 159.3, 141.7 (2), 137.3, 132.8 (2), 130.7, 129.4, 128.6, 124.5, 123.0, 116.9, 112.5, 67.9, 55.6, 51.9, 28.6 (3), 19.0; **IR** ν (cm⁻¹): 3315, 3067, 2961, 2918, 2849, 1668, 1610, 1502, 1238, 729, 697. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para C₂₁H₂₄N₂O₃: [M+1]; 353.18652 encontrado 353.18603.

***N*-(*tert*-Butil)-2-(3-cloropropil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210k).**



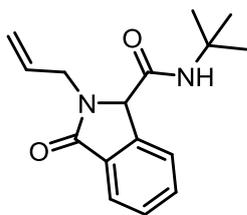
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 15% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.**: 102-103 °C; **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.82 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 14.4, 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 2H), 3.41 (ddd, *J* = 14.0, 8.1, 5.9 Hz, 1H), 2.31 – 2.06 (m, 2H), 1.28 (s, 9H). **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 166.8, 141.4, 132.7, 130.8, 129.3, 124.1, 122.7, 66.0, 52.0, 42.3, 40.0, 31.0, 28.7 (3); **IR** ν (cm⁻¹): 3291, 3069, 2966, 2921, 2873, 2851, 1689, 1656, 728, 685. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para C₁₆H₂₁ClN₂O₂: [M+1]; 309.13698 encontrado 309.13694.

***N*-(*tert*-Butil)-2-ciclohexil-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210l).**



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 38% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (70% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 200-203 °C; **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 12.1, 8.4, 3.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 3H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.18 – 1.10 (m, 1H). **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 168.3, 142.4, 132.5, 131.2, 129.0, 123.9, 122.4, 64.5, 54.0, 51.6, 31.2, 31.0, 28.5 (3), 26.0, 25.9, 25.4; **IR** ν (cm⁻¹): 3276, 3075, 2971, 2924, 2854, 1691, 1654, 1533, 732, 677. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para C₁₉H₂₆N₂O₂: [M+1]; 315.20725 encontrado 315.20617.

2-Alil-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210m).



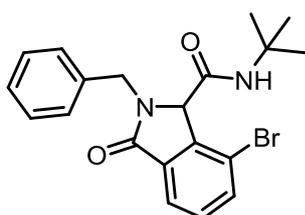
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 55% (1.5 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 143-145 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.79 (dt, $J = 7.6$, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dq, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 5.92 – 5.80 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.25 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 8.5$, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.59 (ddt, $J = 15.3$, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (ddt, $J = 15.2$, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8, 166.8, 141.7, 132.6, 132.1, 130.7, 129.1, 124.0, 122.7, 119.5, 65.3, 51.8, 45.0, 28.7 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3272, 3081, 2967, 2919, 2870, 2785, 1696, 1657, 729, 676. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: [M+1]; 273.16030 encontrado 273.16080.

N-(*tert*-Butil)-3-oxo-2-(prop-2-in-1-il)isindolina-1-carboxamida (210n).



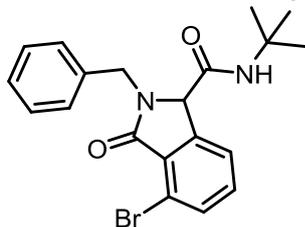
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 35% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (60% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 198-200 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (dt, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.59 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 17.7$, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 17.7$, 2.6 Hz, 1H), 2.31 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.7, 166.5, 141.8, 133.0, 130.1, 129.3, 124.2, 122.8, 77.7, 73.7, 65.4, 52.0, 32.1, 28.7 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3315, 3217, 3050, 2967, 2918, 2850, 2125, 1694, 1662, 1536, 735, 690, 627. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: [M+1]; 271.14465 encontrado 271.14354.

2-Bencil-7-bromo-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210ñ).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 44% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (60% Hexano-AcOEt). **P.f.:** 220-222 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (dd, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 5.41 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.5, 164.2, 140.6, 136.4, 135.6, 134.9, 131.1, 129.0 (2), 128.8 (2), 128.1, 123.4, 117.9, 65.6, 52.4, 45.0, 28.6 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3301, 3083, 3035, 2968, 2923, 2866, 2247, 2160, 1979, 1692, 1657, 732, 699, 589. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$: [M+1]; 401.08647 encontrado 401.08753.

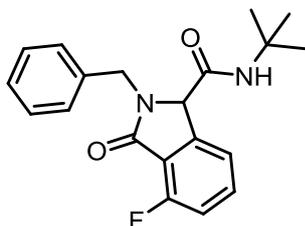
2-Bencil-4-bromo-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210o).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 36% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), R_f : 0.50 (70% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 215-216 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.7$, 0.9 Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 9H), 5.41 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 4.70 (t, $J = 0.8$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 1.14 (s, 17H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.1,

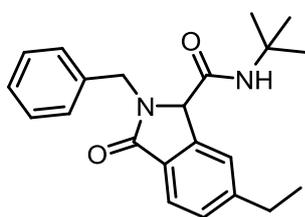
166.1, 144.4, 136.5, 134.1, 133.5, 129.3 (2), 129.0 (3), 128.4, 121.9, 119.4, 64.7, 51.8, 46.9, 28.4 (3); **IR** ν (cm⁻¹): 3307, 3062, 3033, 2972, 2928, 1692, 1667, 767, 695. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₁BrN₂O₂: [M+1]; 401.08647 encontrado 401.08633

2-Bencil-N-(*tert*-butil)-4-fluoro-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210p).



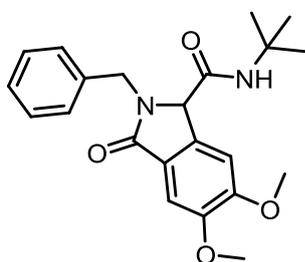
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 32% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (60% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 215-216 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (td, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.43 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.9, 166.1, 159.9, 157.9, 144.2, 136.5, 134.6, 134.5 (d), 129.2 (2), 128.9 (2), 128.3, 118.8, 116.5-116.3 (d), 65.5, 51.8, 46.5, 28.4 (3); **IR** ν (cm⁻¹): 3302, 3032, 2970, 2919, 2850, 1703, 1673, 701, 688. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₁FN₂O₂: [M+1]; 341.16653 encontrado 341.16663.

2-Bencil-N-(*tert*-butil)-6-etil-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210q).



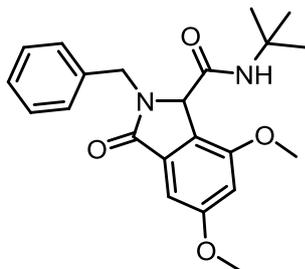
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 45% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 166-168 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.42 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 5H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.05 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 166.9, 150.0, 142.2, 136.8, 129.2 (2), 129.1, 128.7 (2), 128.1 (2), 124.0, 122.0, 65.6, 51.6, 46.5, 29.4, 28.4 (3), 15.7; **IR** ν (cm⁻¹): 3286, 3063, 3033, 2965, 2927, 2871, 1680, 1658, 694, 678. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₆N₂O₂: [M+1]; 351.20725 encontrado 351.20784.

2-Bencil-N-(*tert*-butil)-5,6-dimetoxi-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210r).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amarillento con un rendimiento del 42% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (50% Hexano-AcOEt), **R_f**: 0.40 (50% Hexano-AcOEt), **P.f.**: 163-165 °C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.13 (s, 9H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7, 167.1, 153.5, 150.6, 137.0, 135.9, 129.2 (2), 128.7 (2), 128.1, 122.5, 105.4, 104.7, 65.5, 56.6, 56.4, 51.5, 46.8, 28.4 (3); **IR** ν (cm⁻¹): 3300, 3063, 3030, 2962, 2918, 2849, 1689, 1663, 700. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₆N₂O₄: [M+1]; 383.19708 encontrado 383.19524.

2-Bencil-N-(terc-butil) -5,7-dimetoxi-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210s)

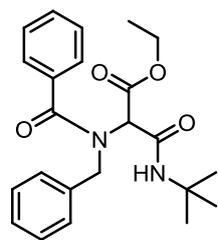


Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 77% (0.1 mmol) después de la purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), R_f : 0.40 (80% Hexano-AcOEt), **P.f.:** 169-170 °C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4, 165.8, 162.5, 155.0, 136.9, 134.8, 128.8 (2), 128.8

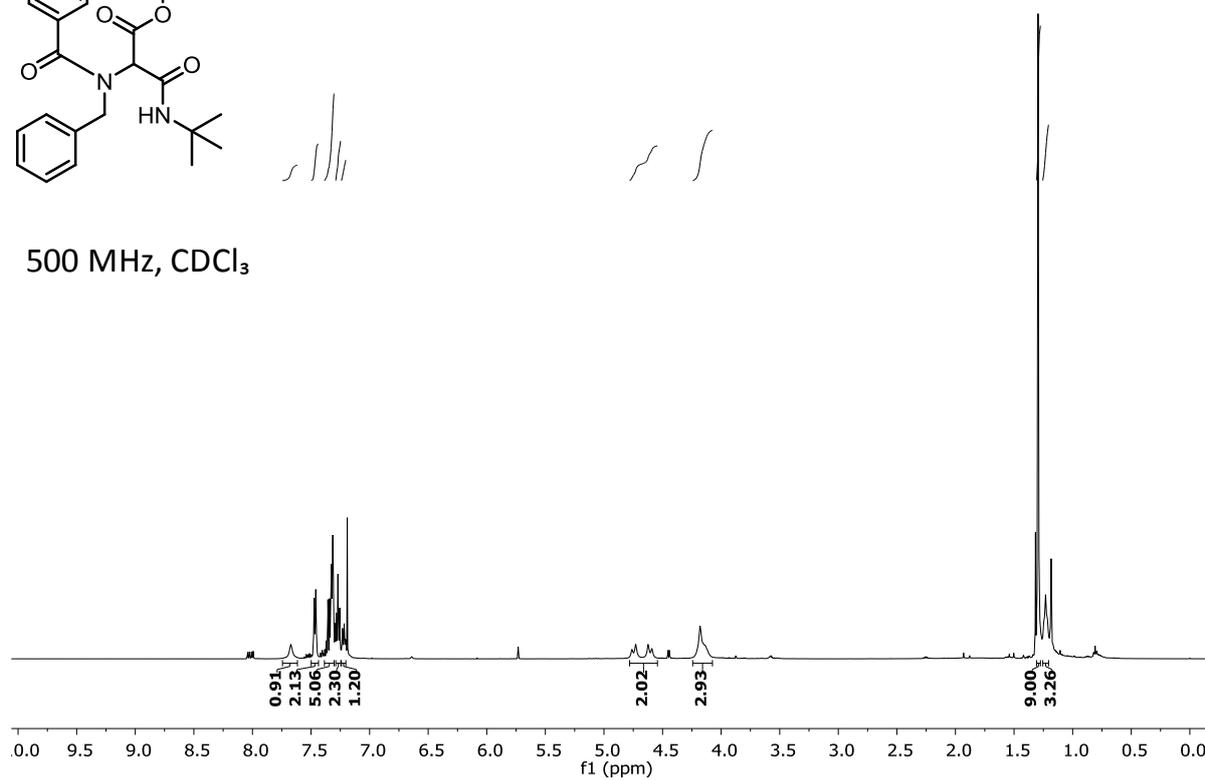
(2), 127.8, 121.3, 102.9, 98.9, 62.1, 56.0, 55.5, 51.7, 45.3, 28.7 (3); **IR ν** (cm^{-1}): 3298, 3081, 3032, 2965, 2923, 2840, 1681, 1659, 698. **HRMS (DART $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$; 383.19708 encontrado 383.19740.

10. Anexo

10.1. Espectroscopía de Aductos de Ugi 206a-s



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

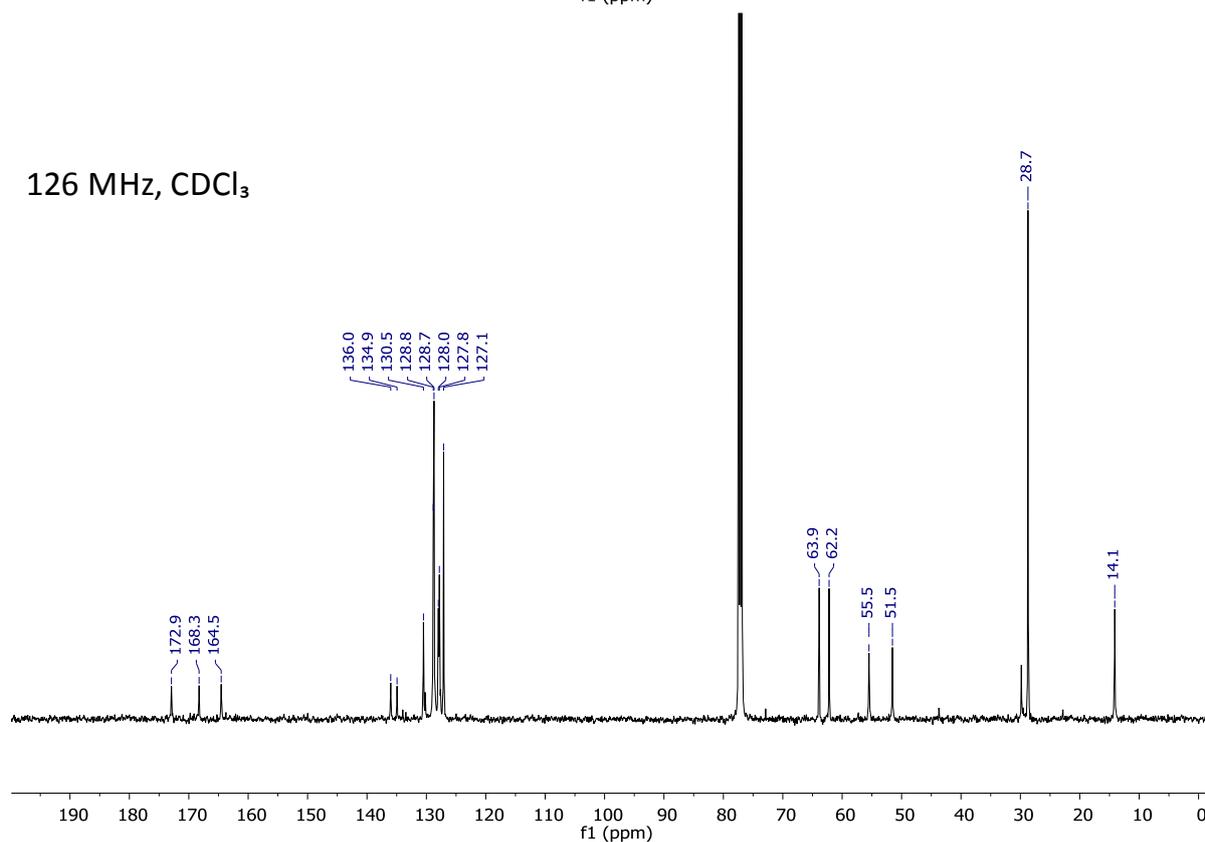
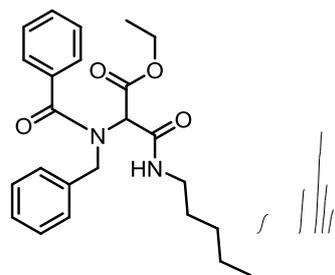
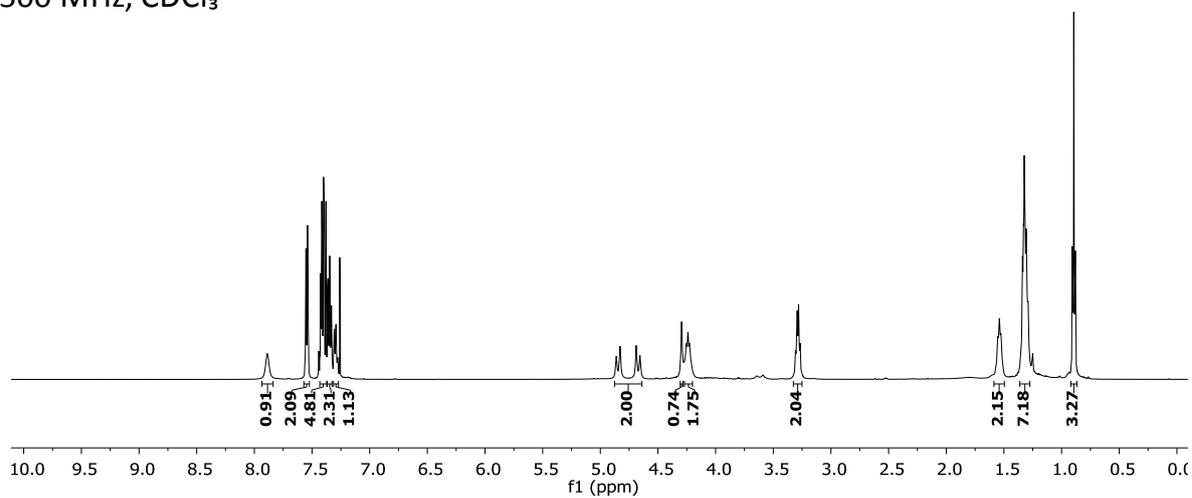


Figura S1. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**206a**)



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

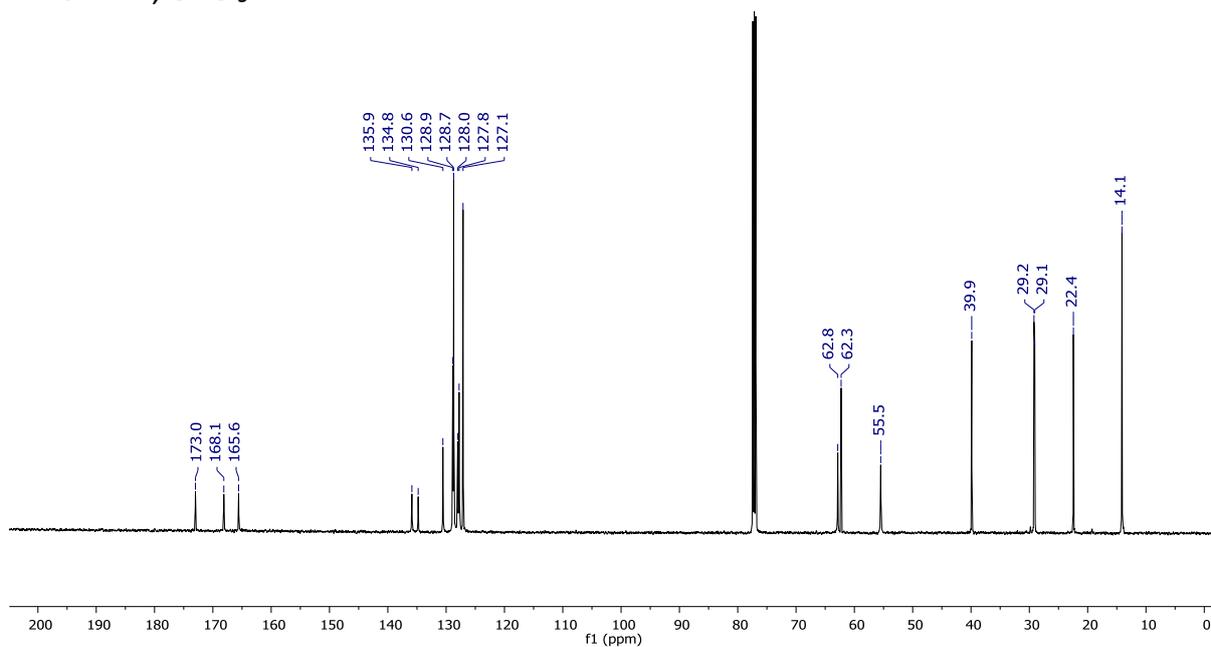
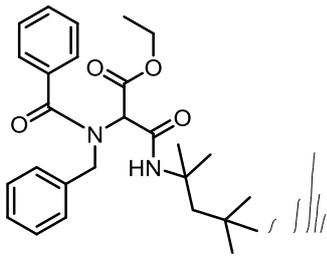
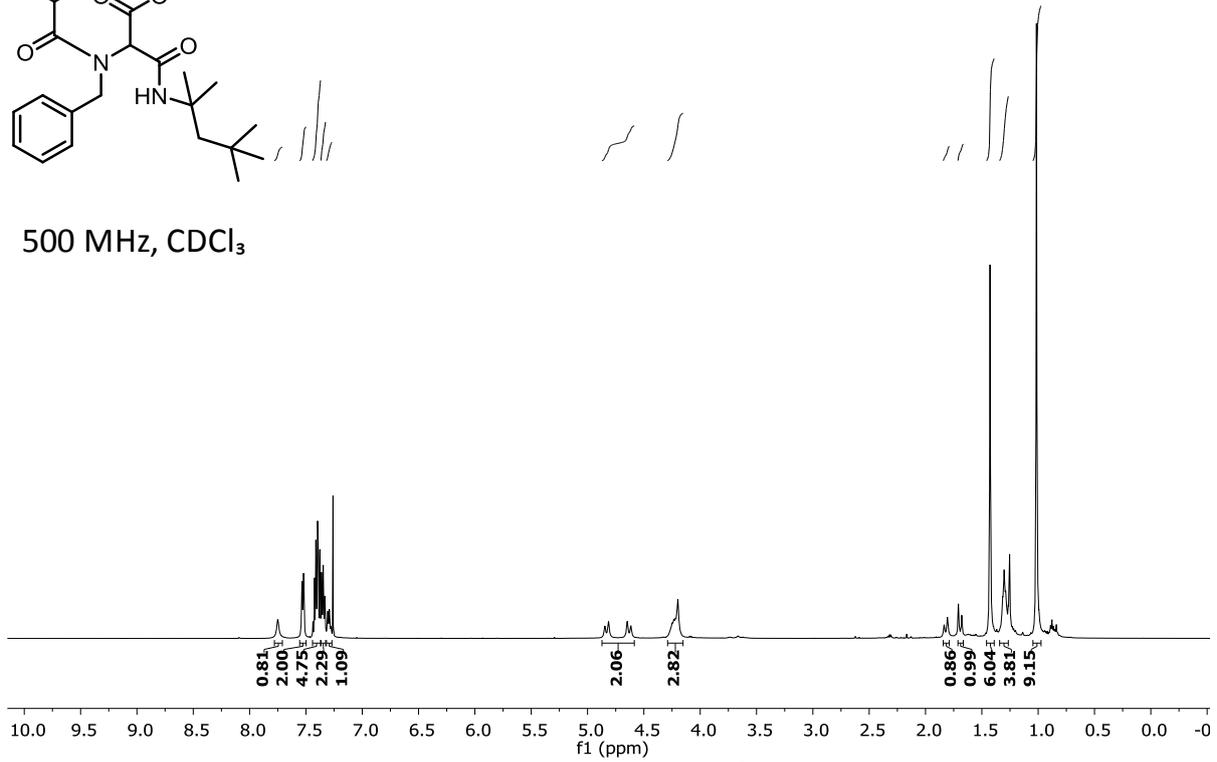


Figura S2. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-oxo-3-(pentilamino)propanoato de etilo (**206b**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

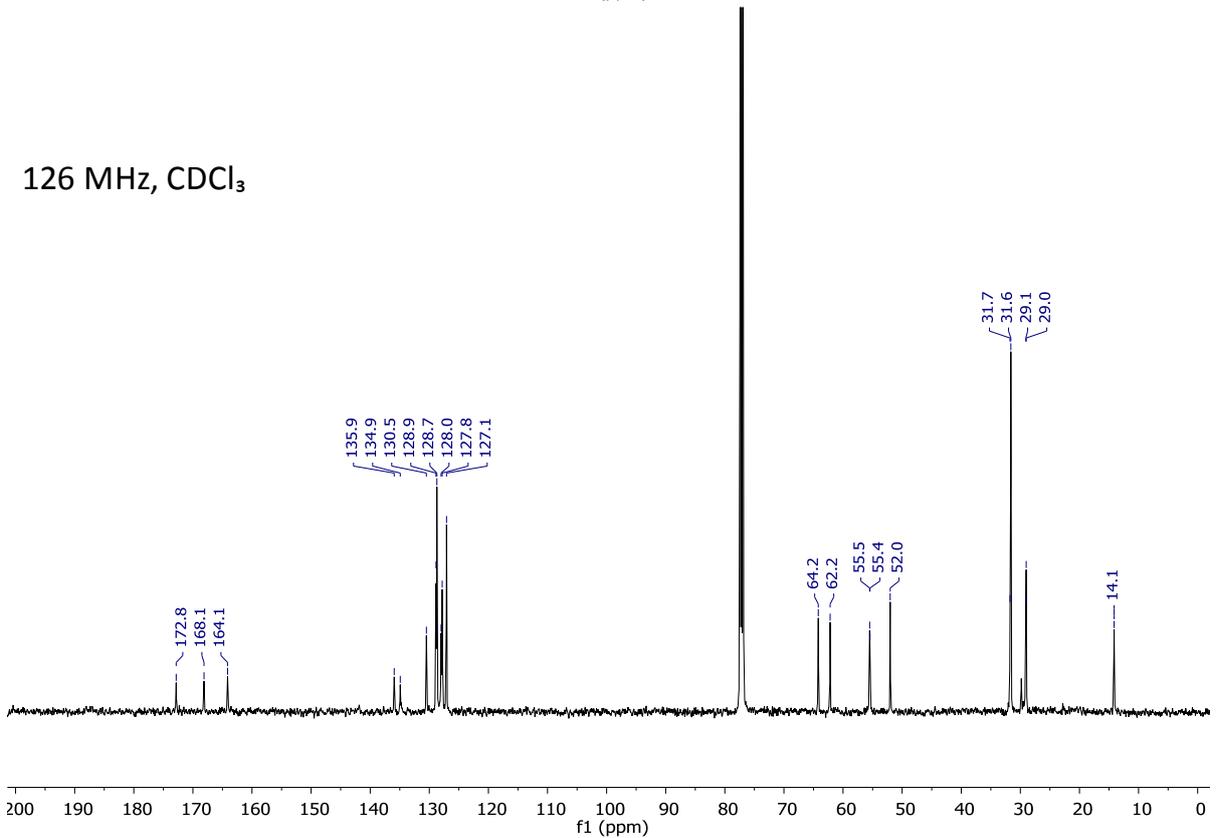
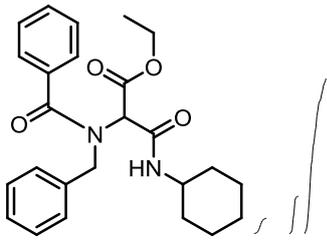
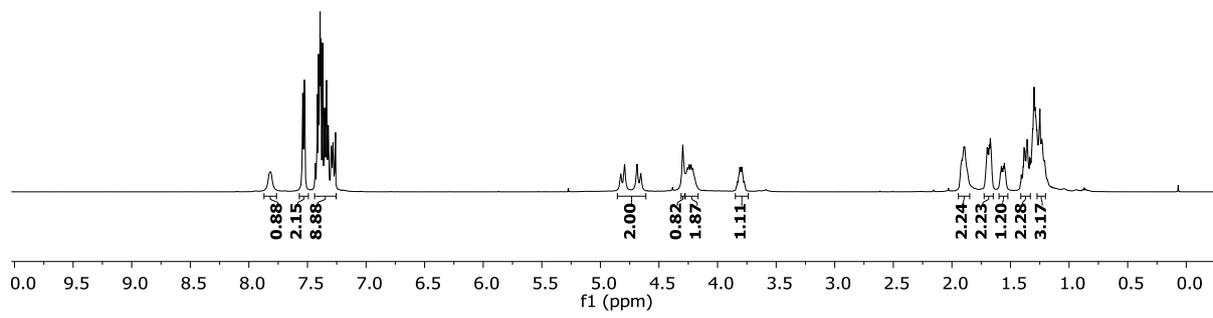


Figura S3. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-oxo-3-((2,4,4-trimetilpentan-2-il) amino) propanoato de etilo (**206c**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

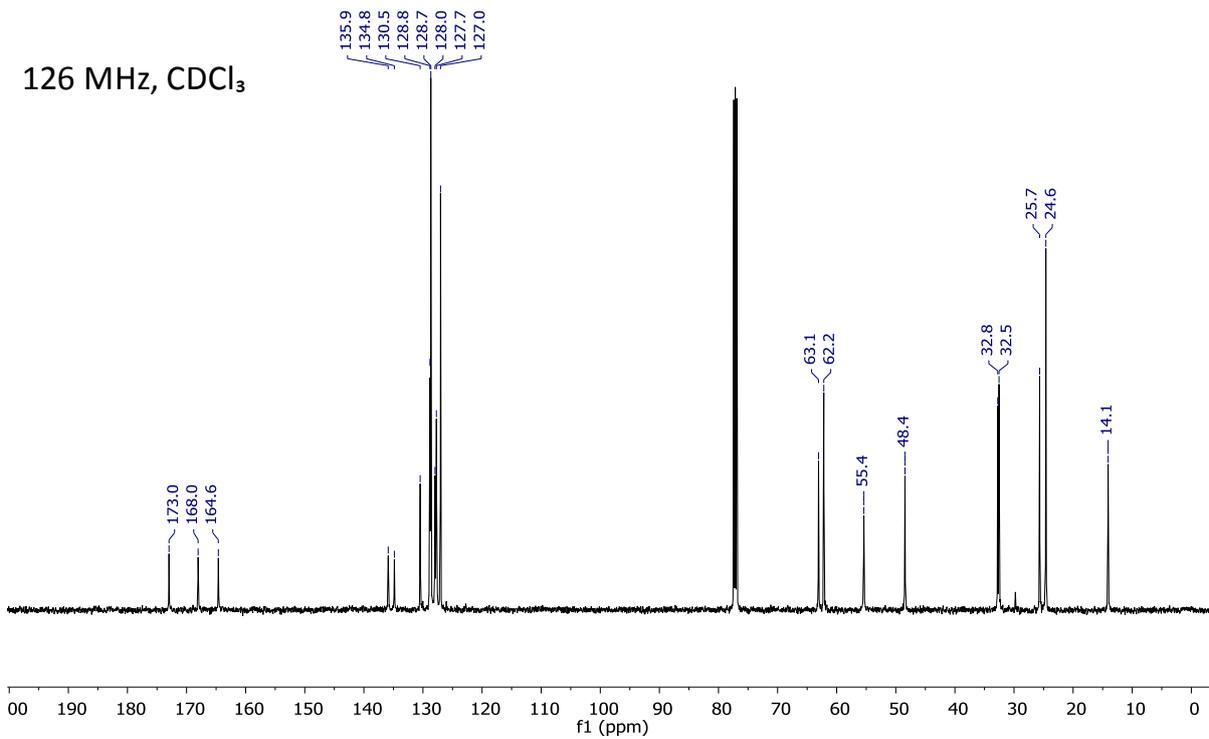


Figura S4. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencilbenzamida)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**206d**).

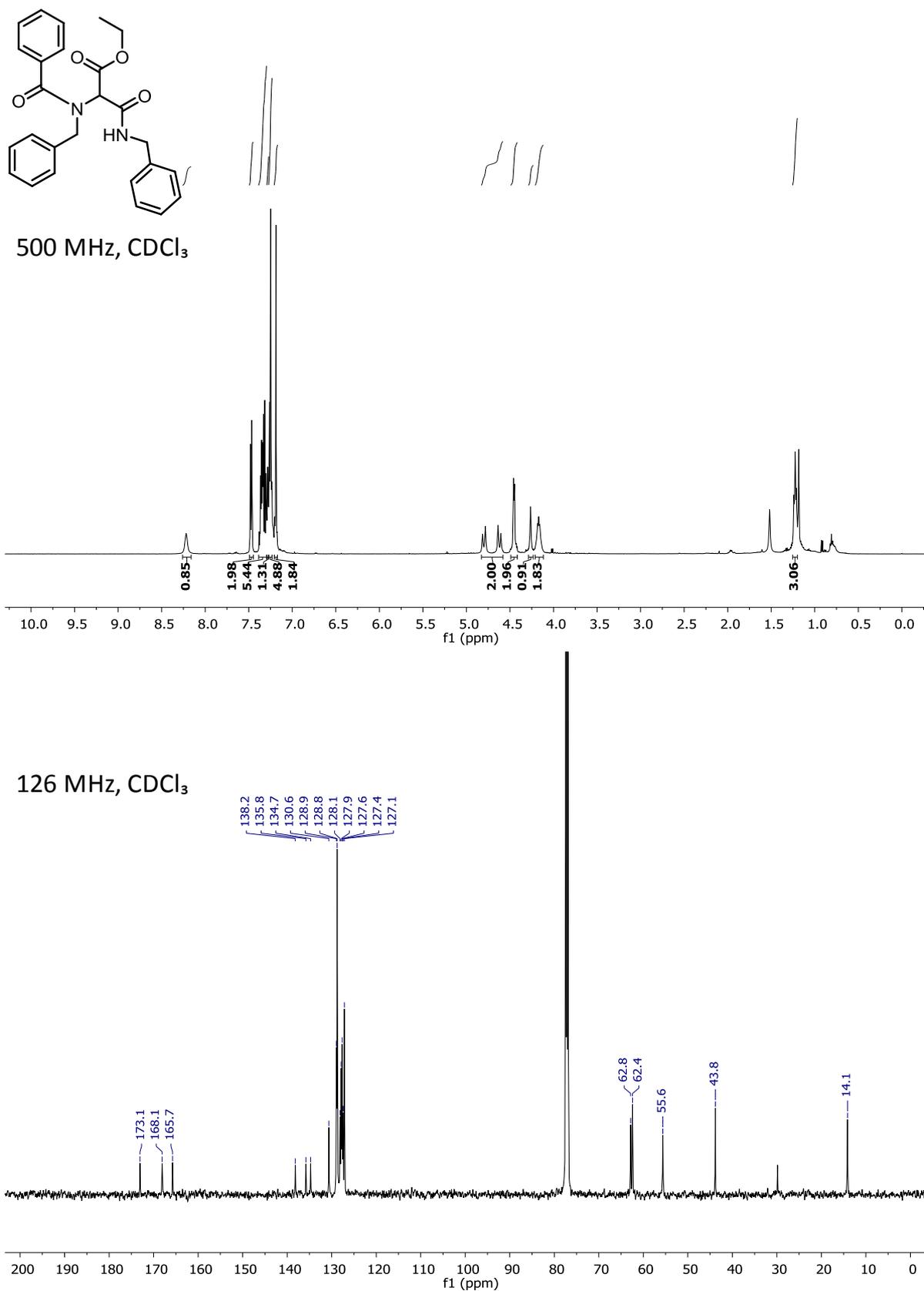
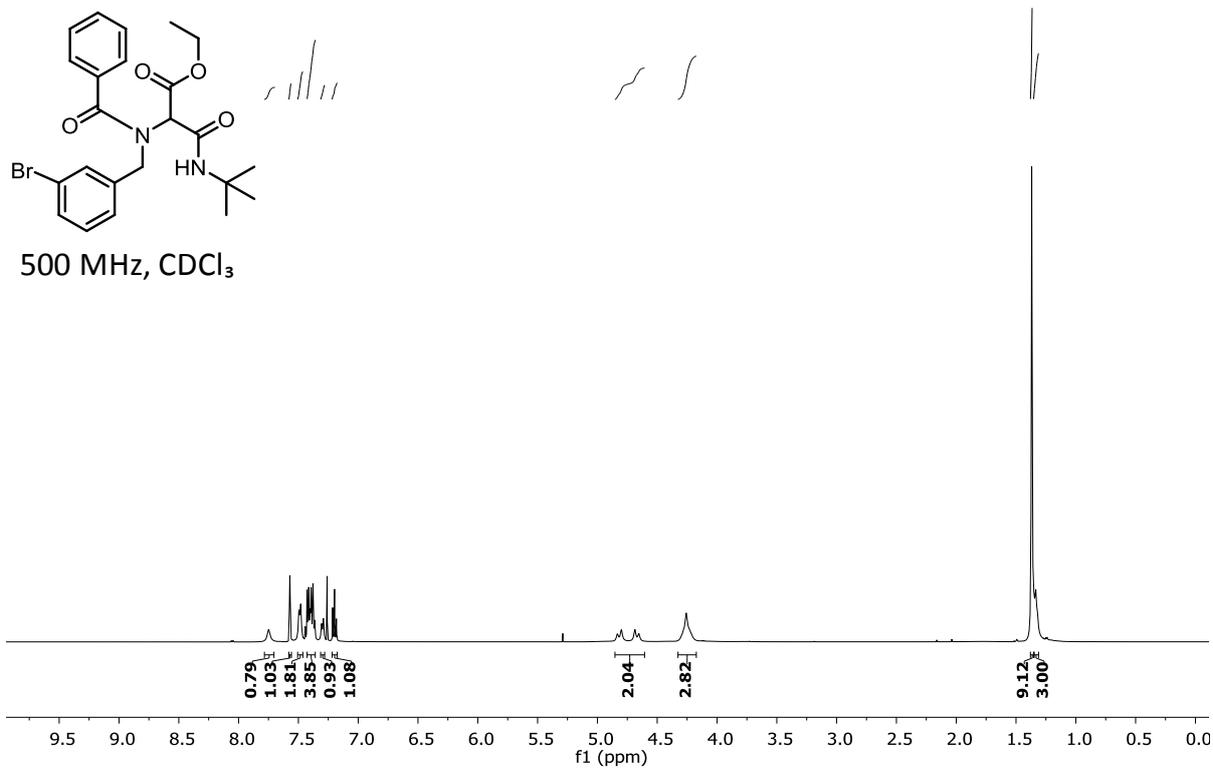


Figura S5. ¹H y ¹³C de 3-(Bencilamino)-2-(*N*-bencilbenzamida)-3-oxopropanoato de etilo (**206e**).



126 MHz, CDCl₃

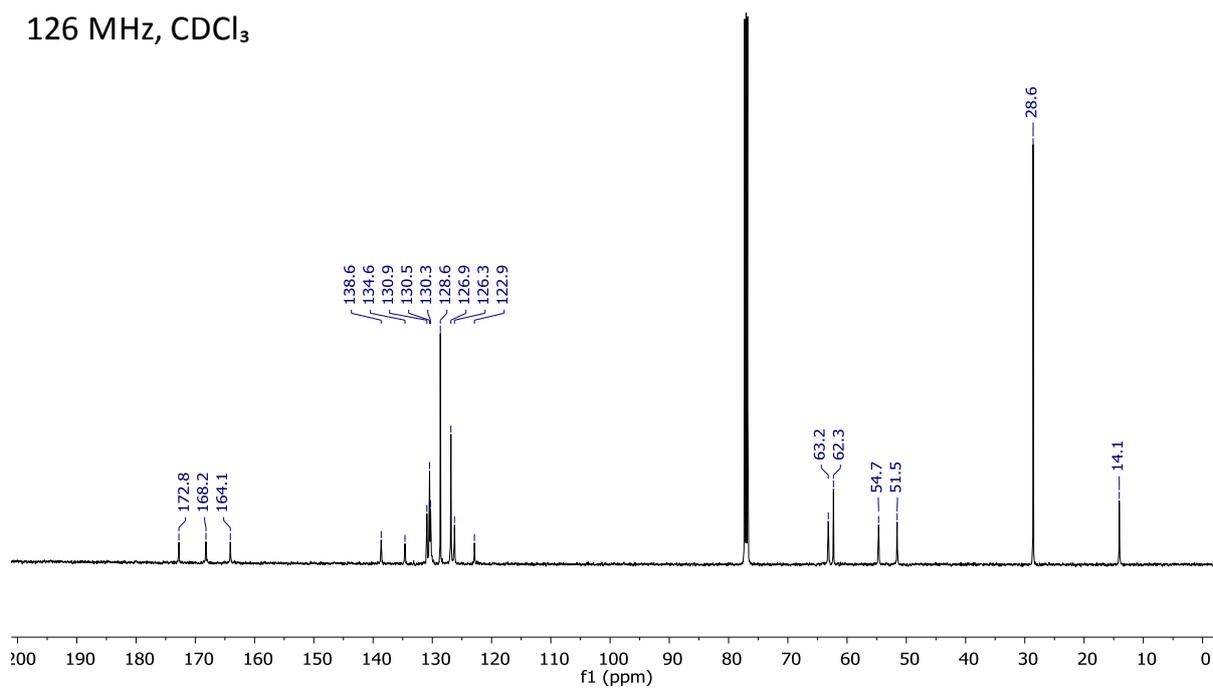
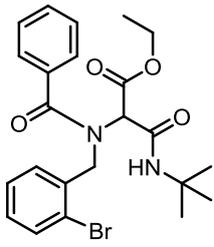
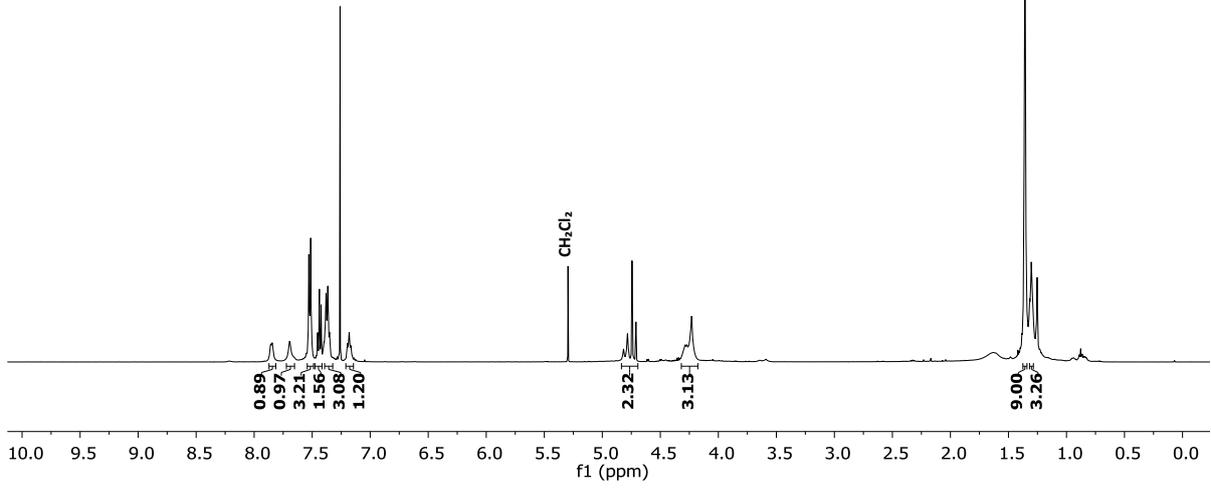


Figura S6. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-(3-bromobencil)benzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206f).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

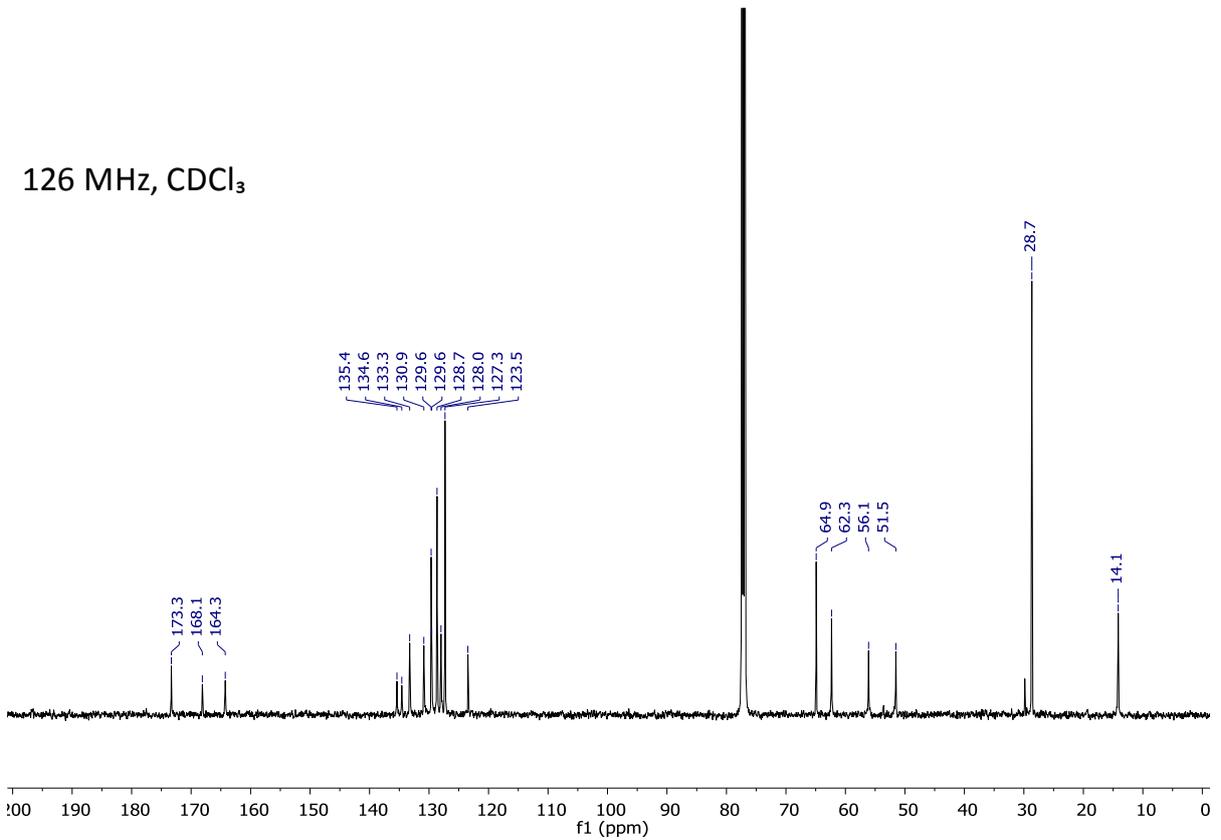


Figura S7. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-(2-Bromobencil)benzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206g).

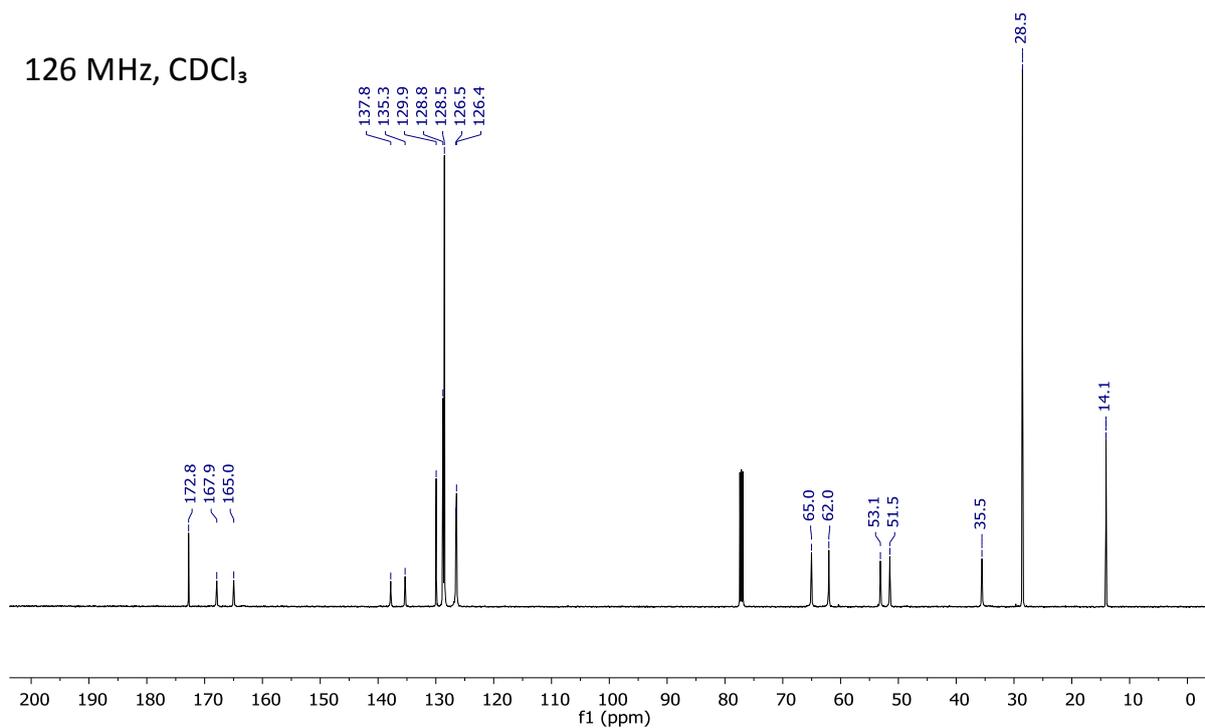
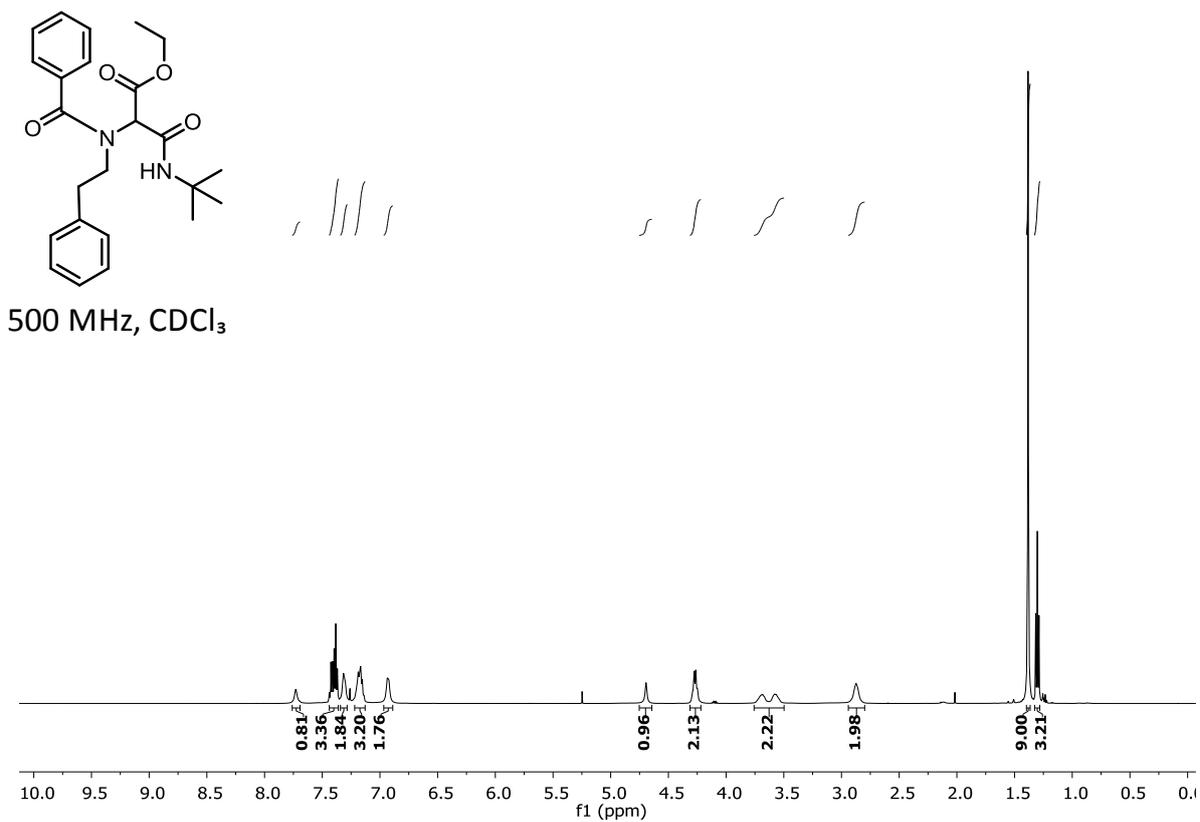
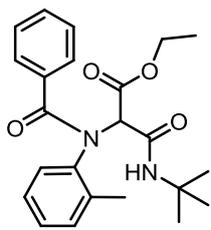
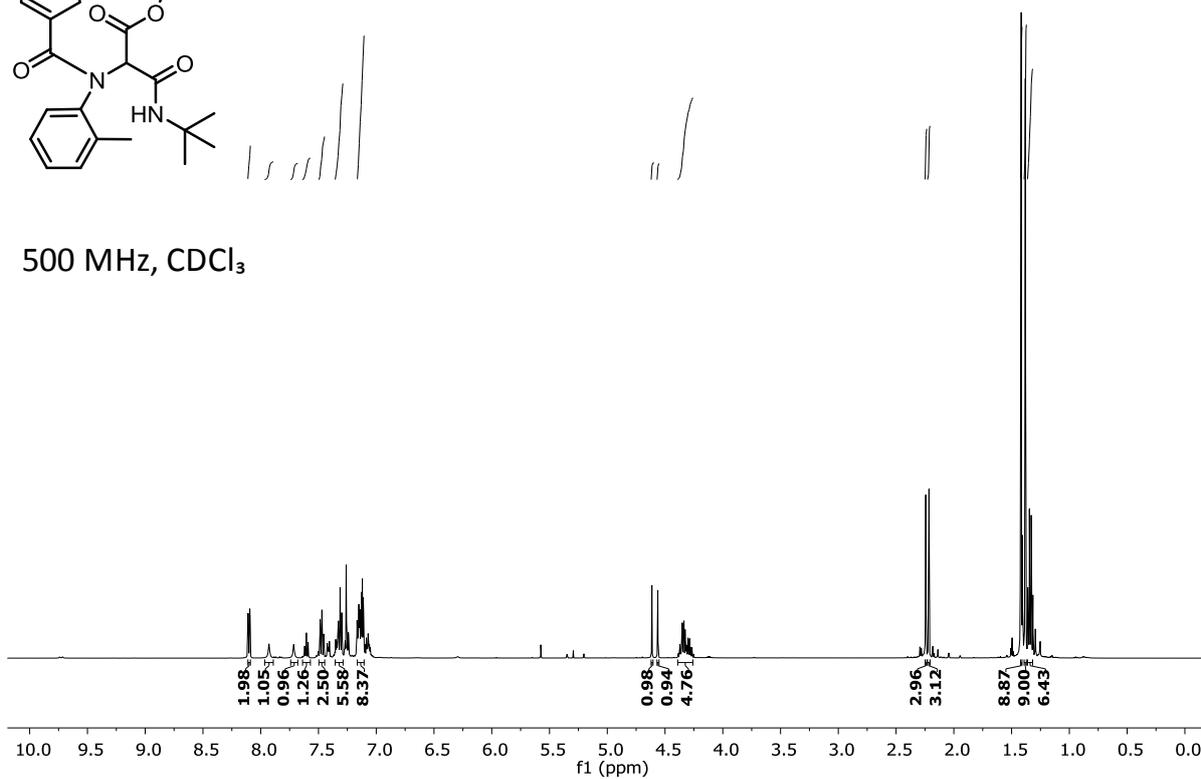


Figura S8. ¹H y ¹³C de 3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-fenetilbenzamido)propanoato de etilo (**206h**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

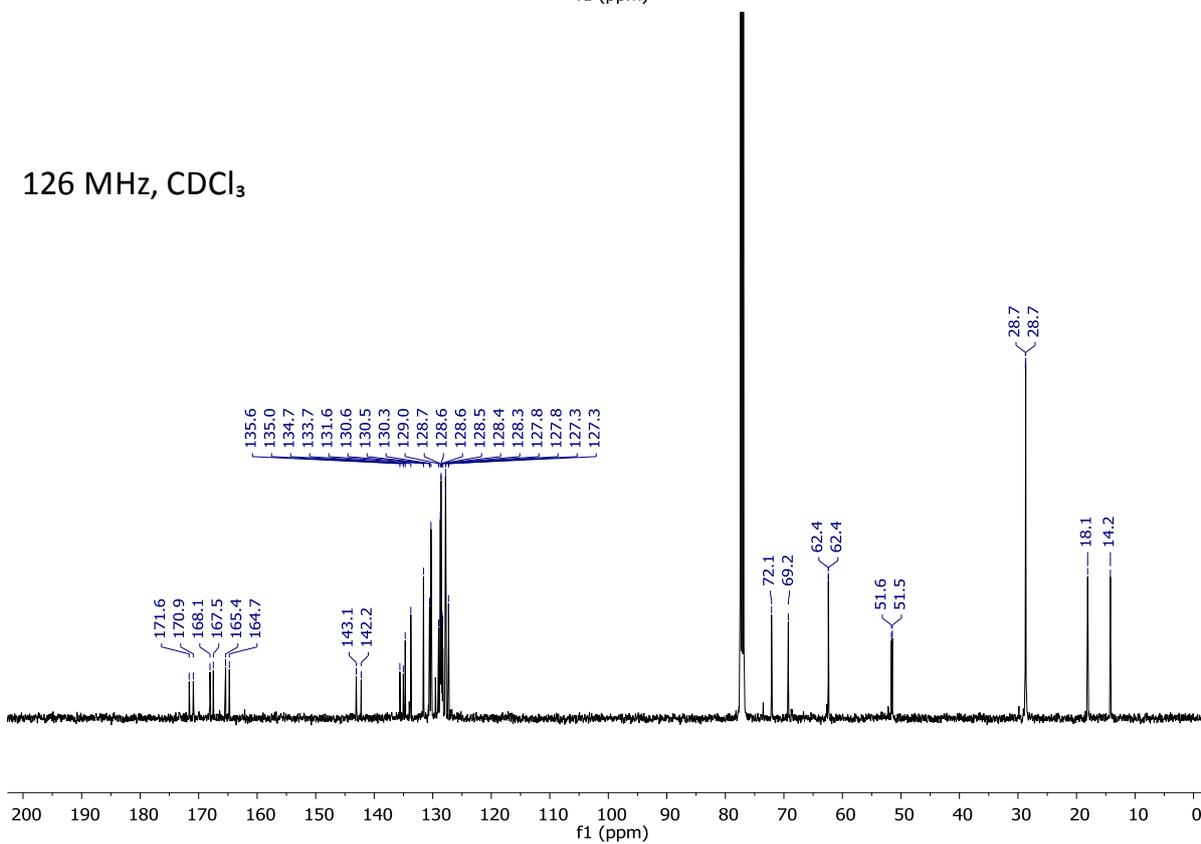


Figura S9. ¹H y ¹³C de 3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(*o*-tolil)benzamido)propanoato de etilo (**206i**).

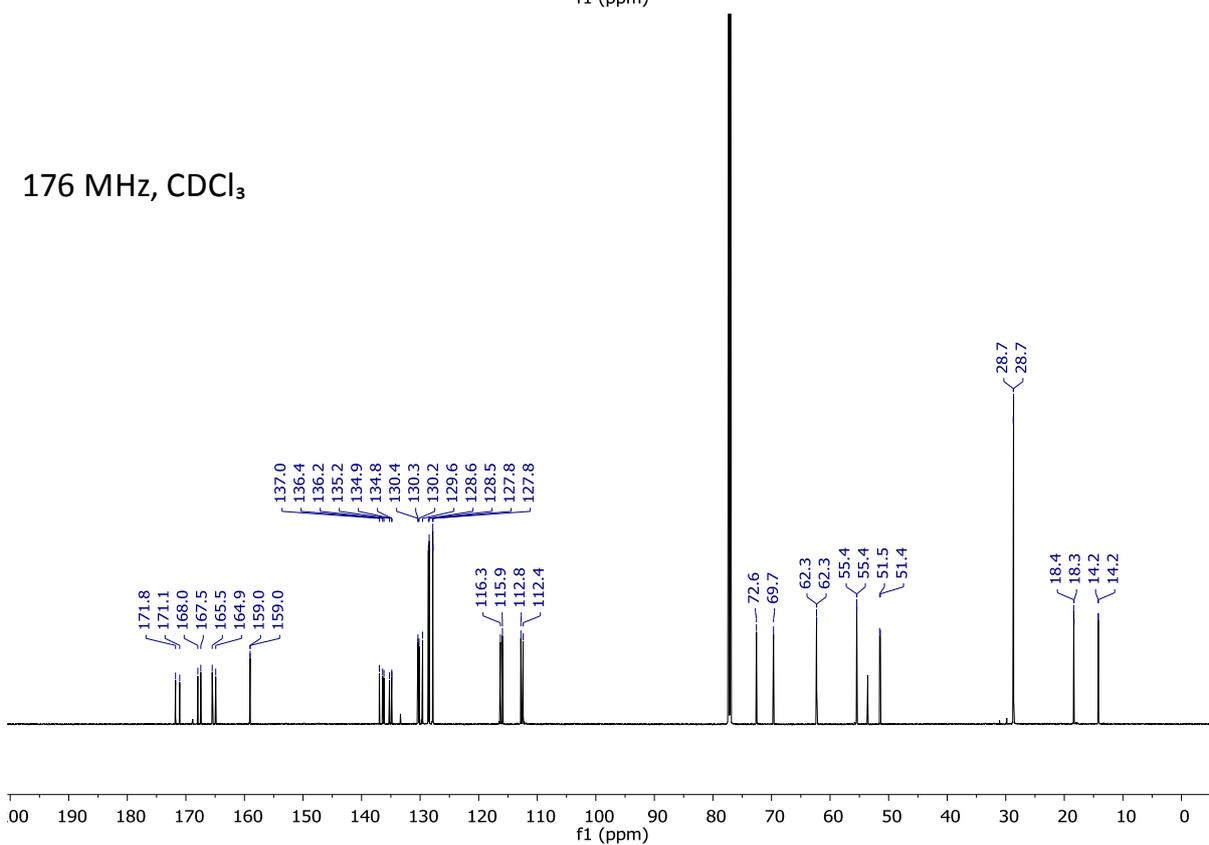
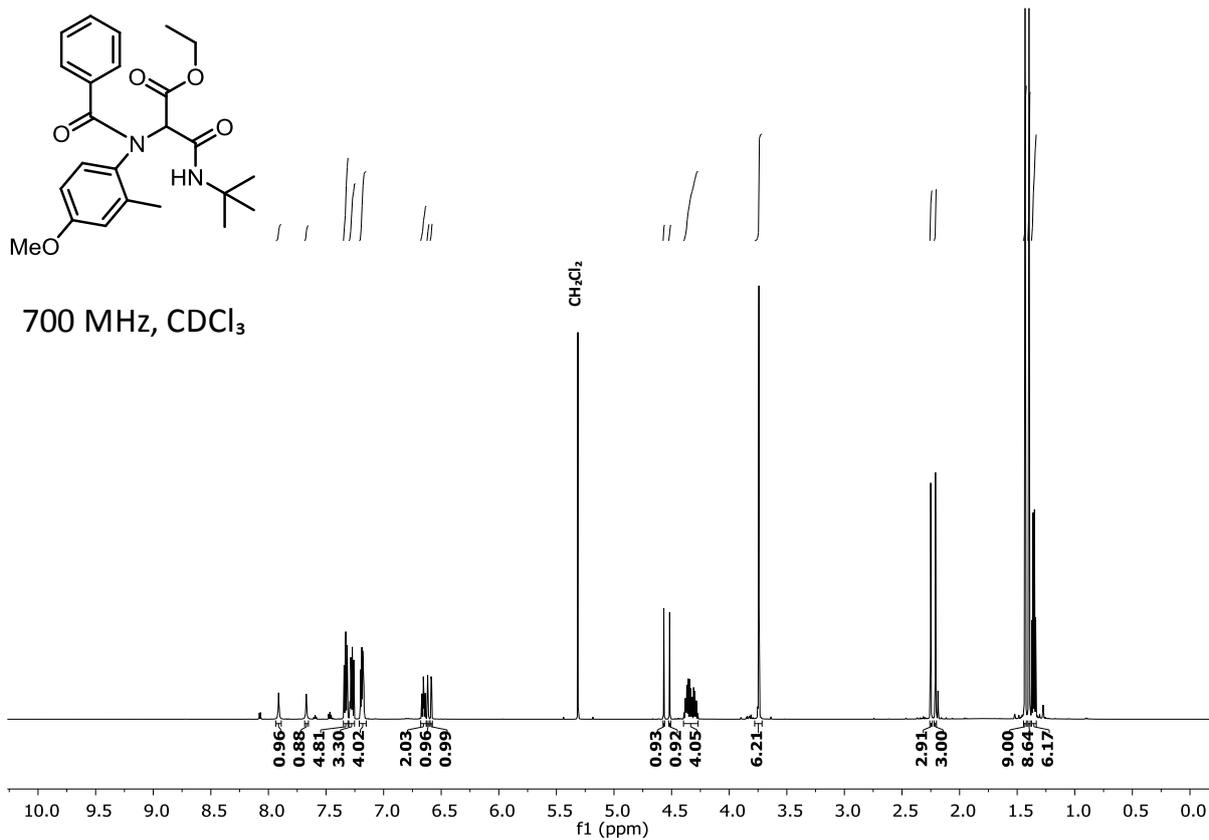
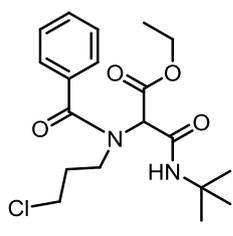
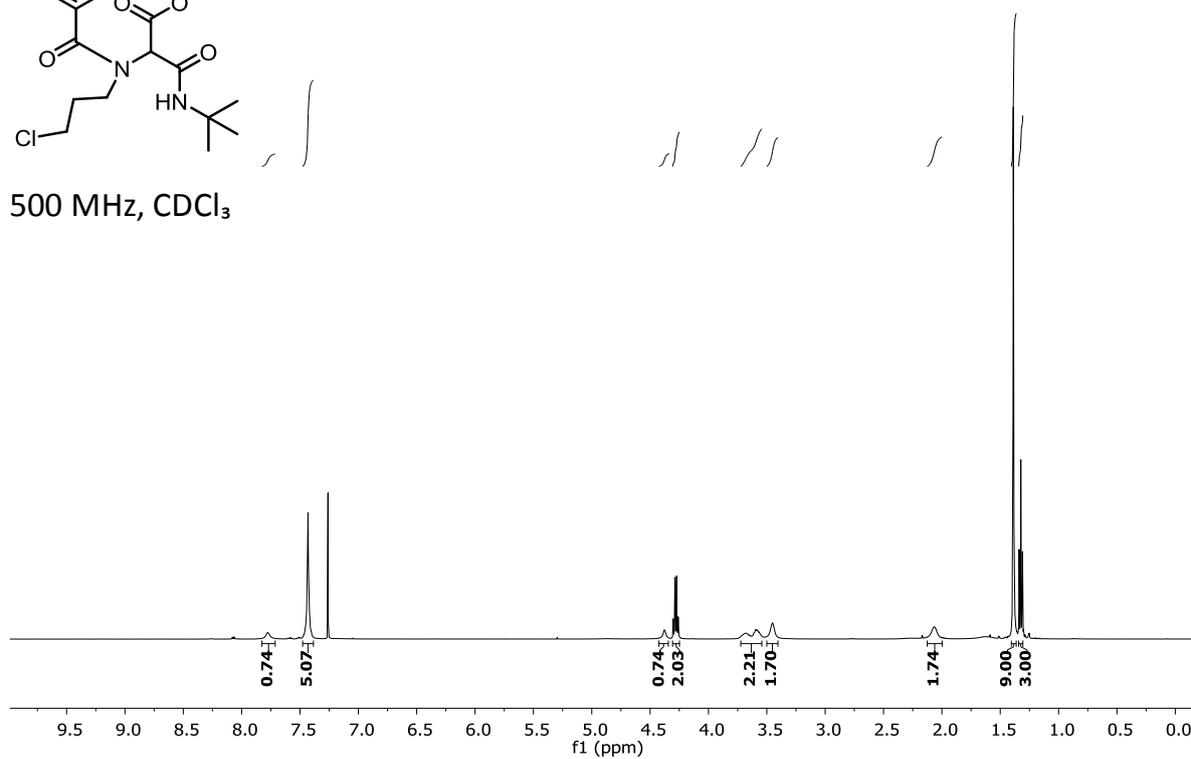


Figura S10. ¹H y ¹³C de 3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (**206j**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

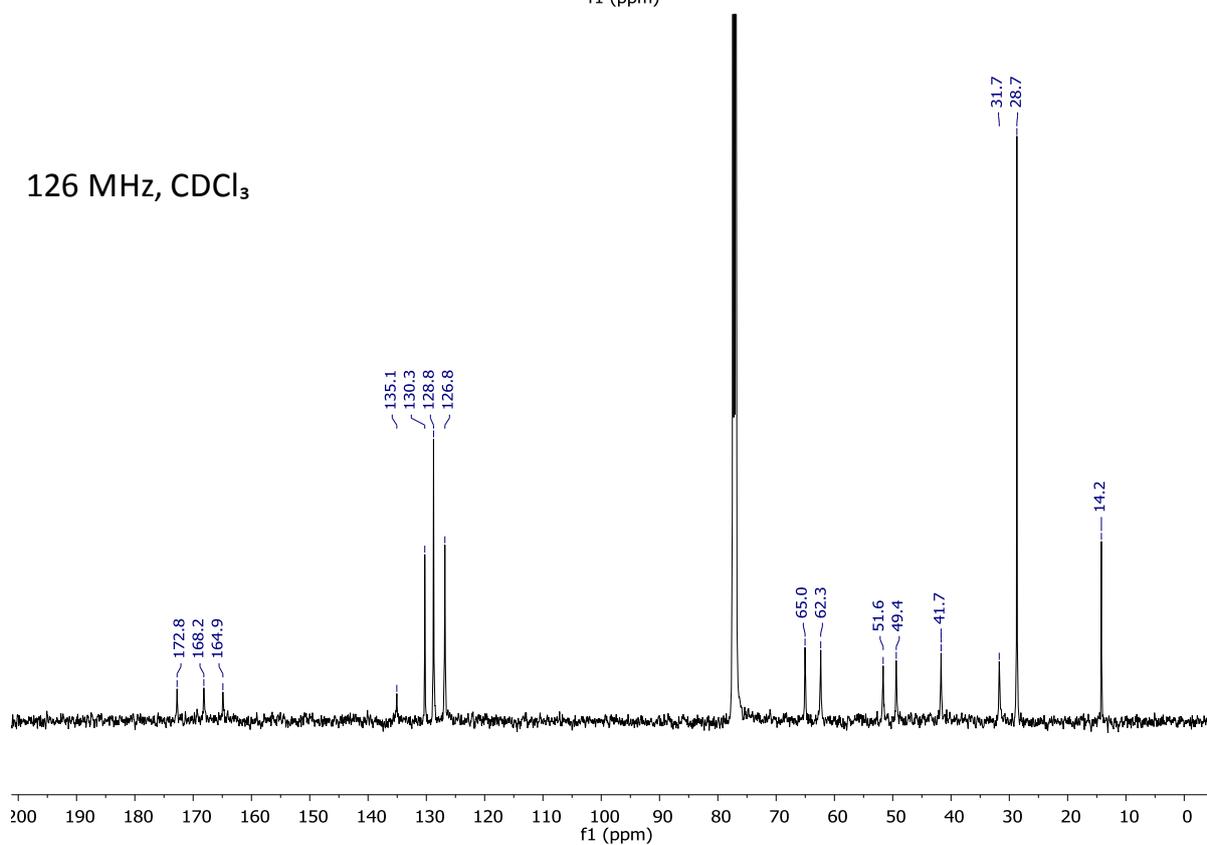
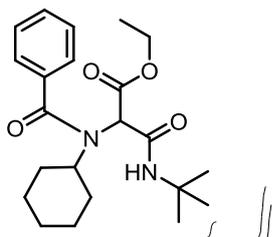
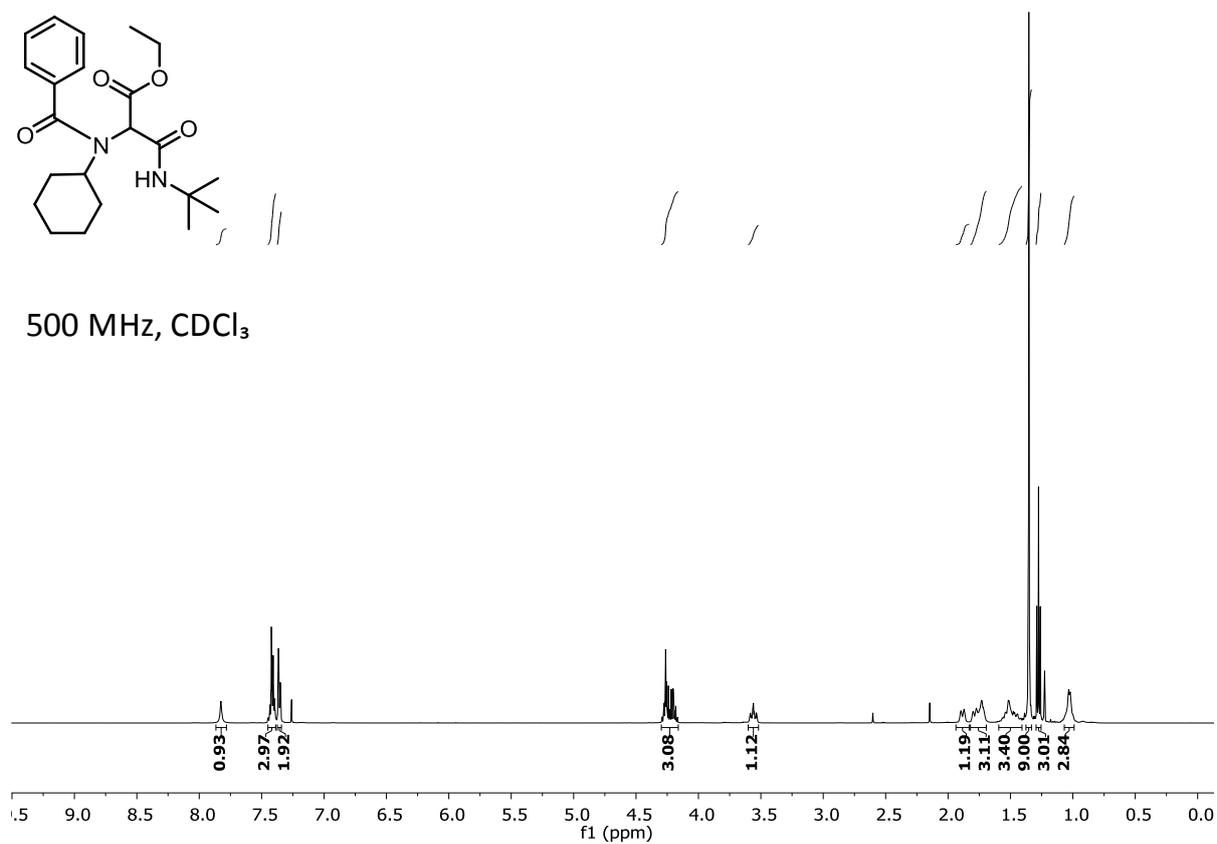


Figura S11. ¹H y ¹³C de 3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-(3-cloropropil)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (206k).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

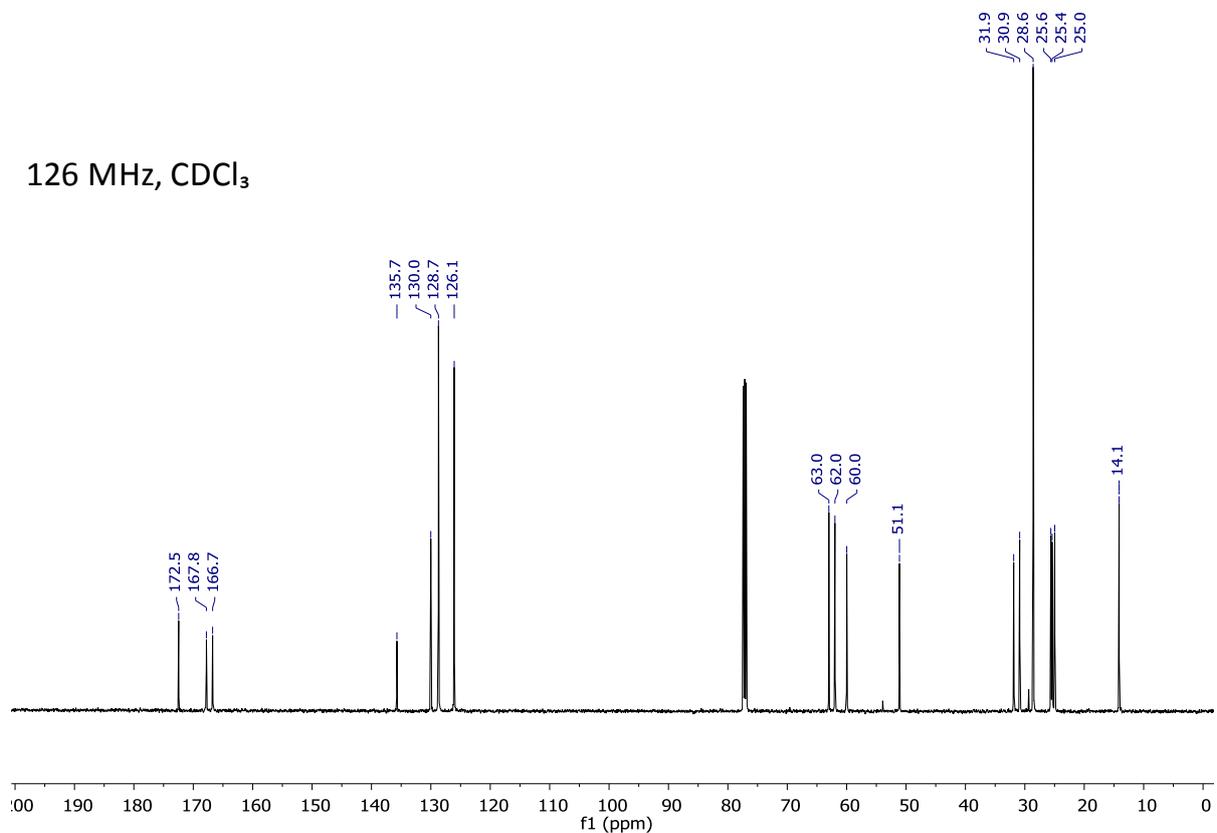
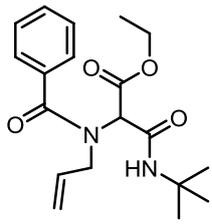
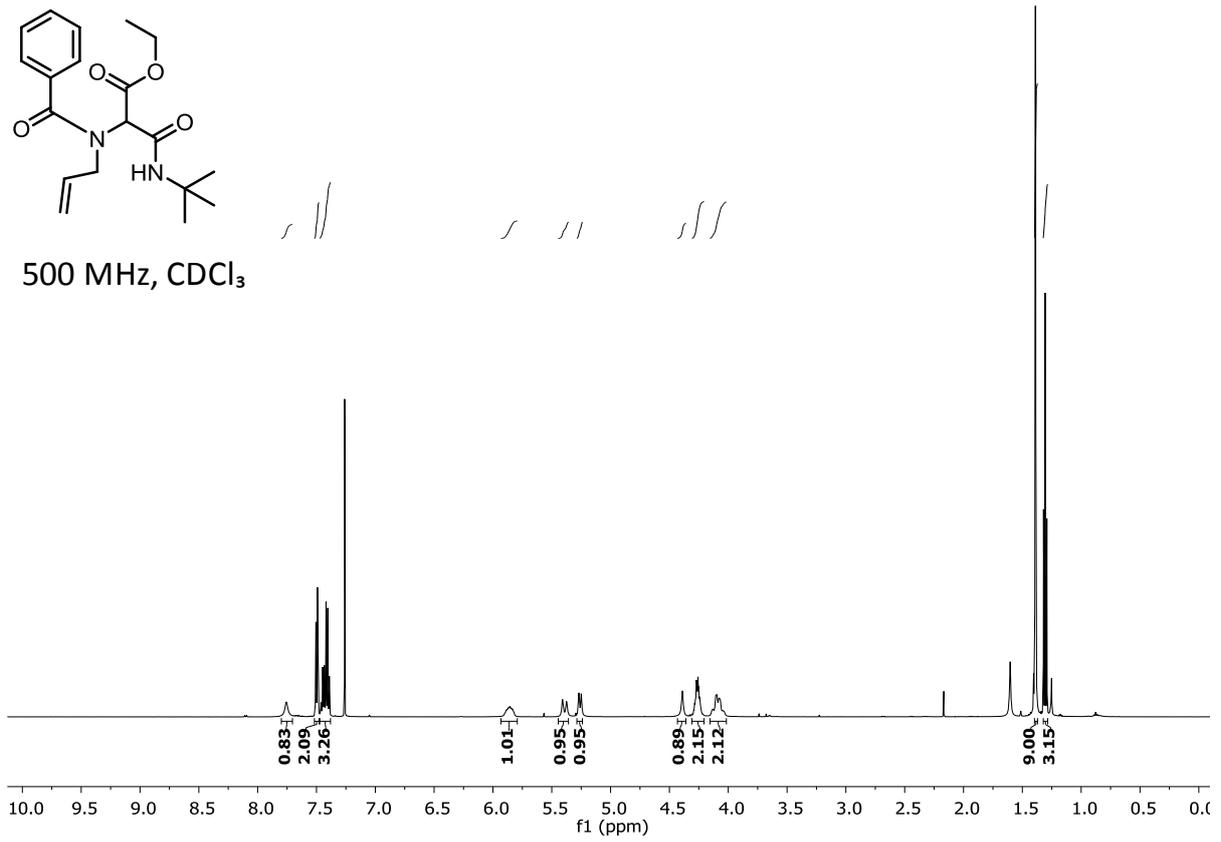


Figura S12. ¹H y ¹³C de 3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-ciclohexilbenzamido)-3-oxopropanoato de etilo (206I).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

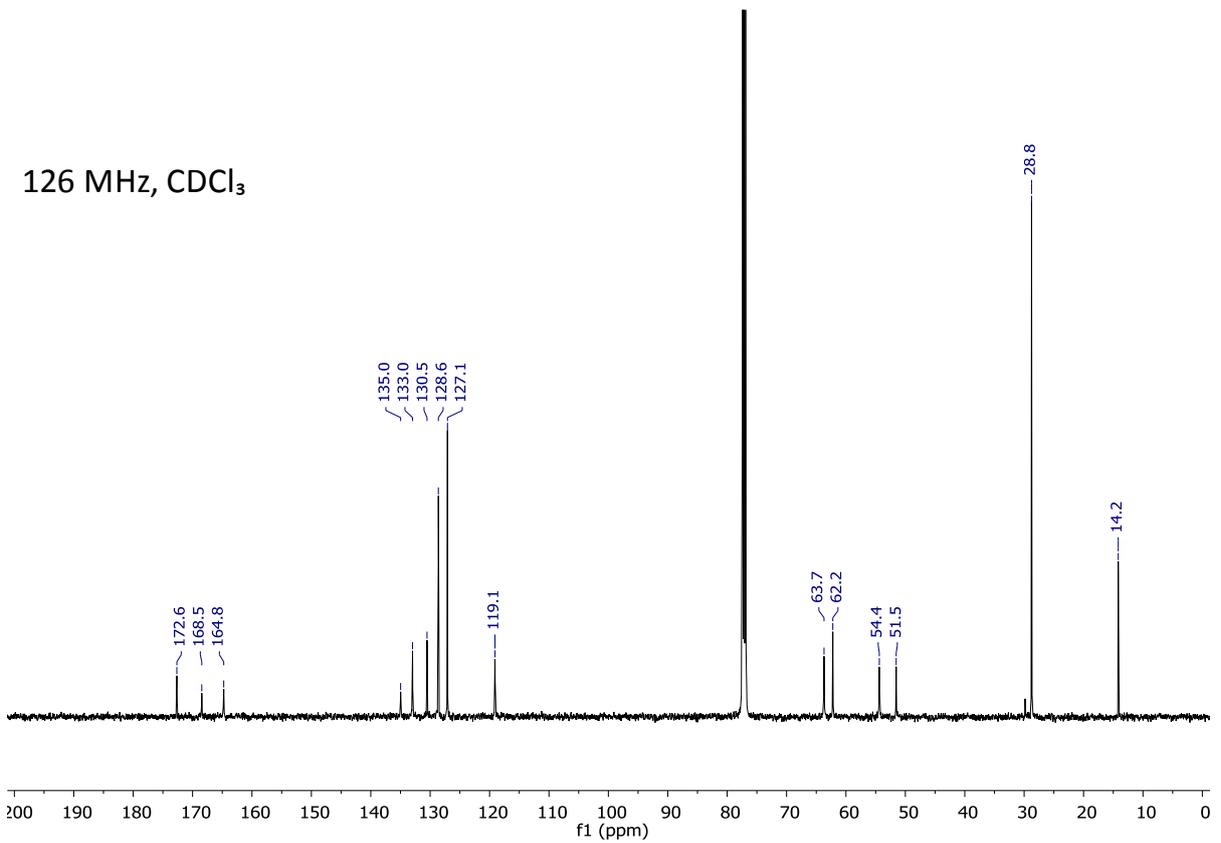
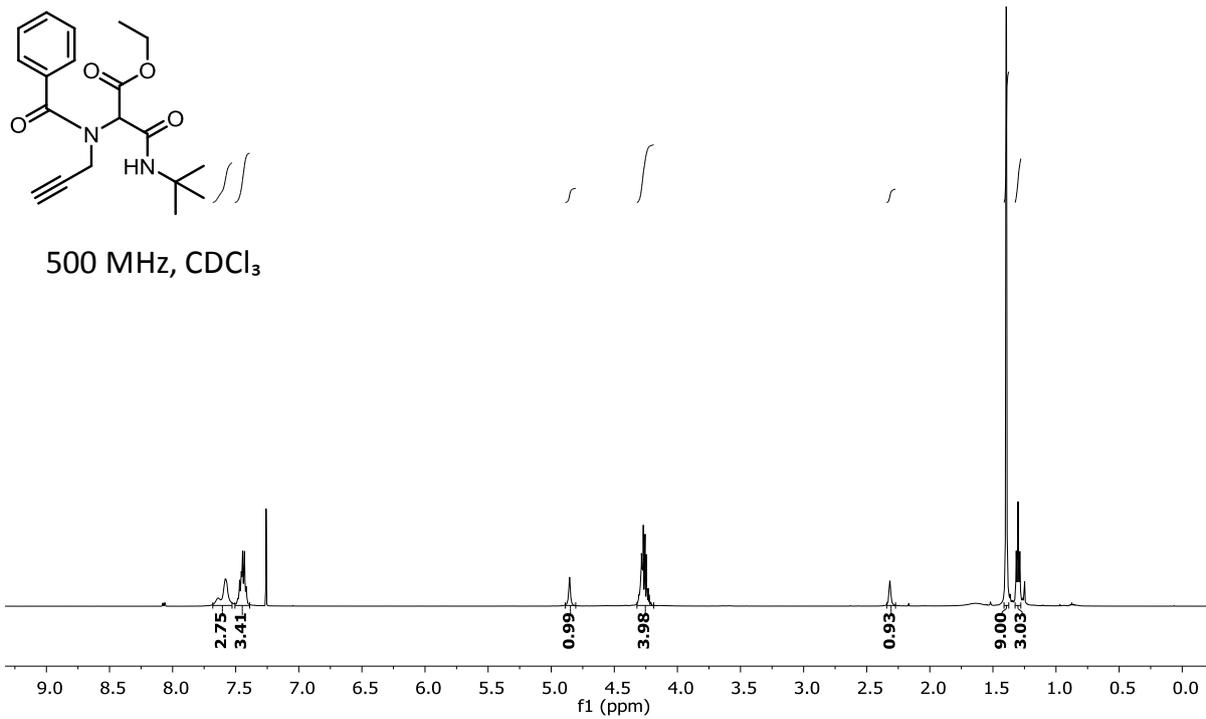


Figura S13. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Alilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**206m**).



126 MHz, CDCl₃

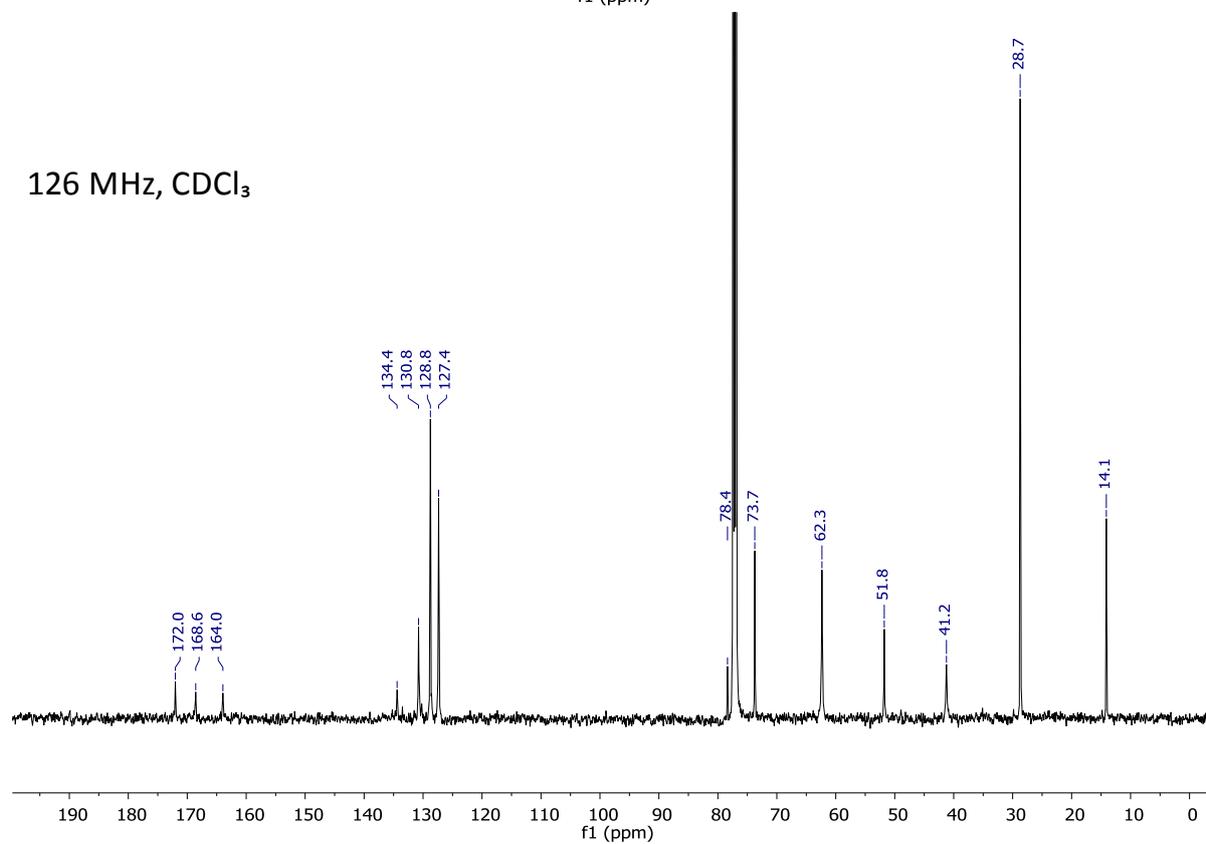
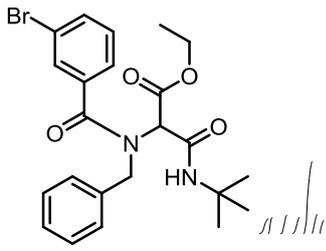
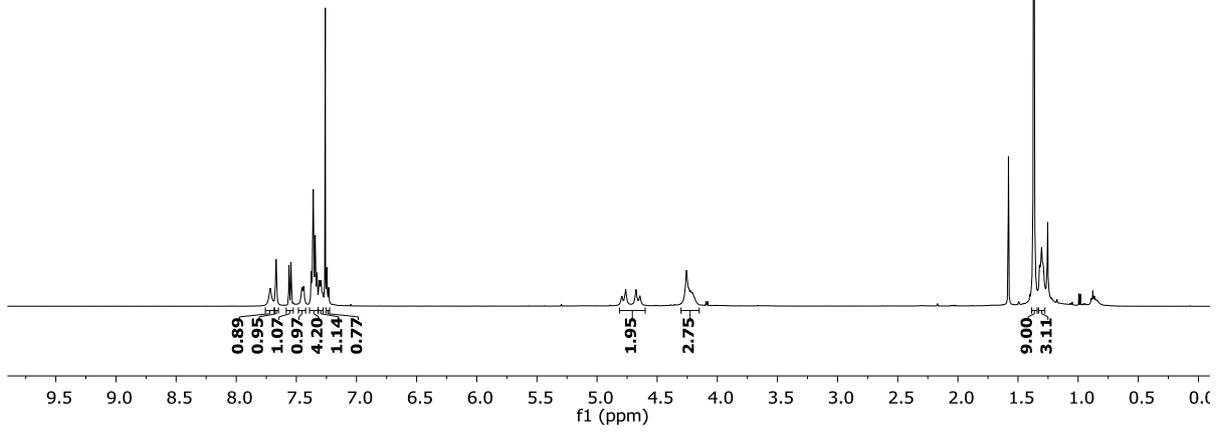


Figura S14. ¹H y ¹³C de 3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (206n)



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

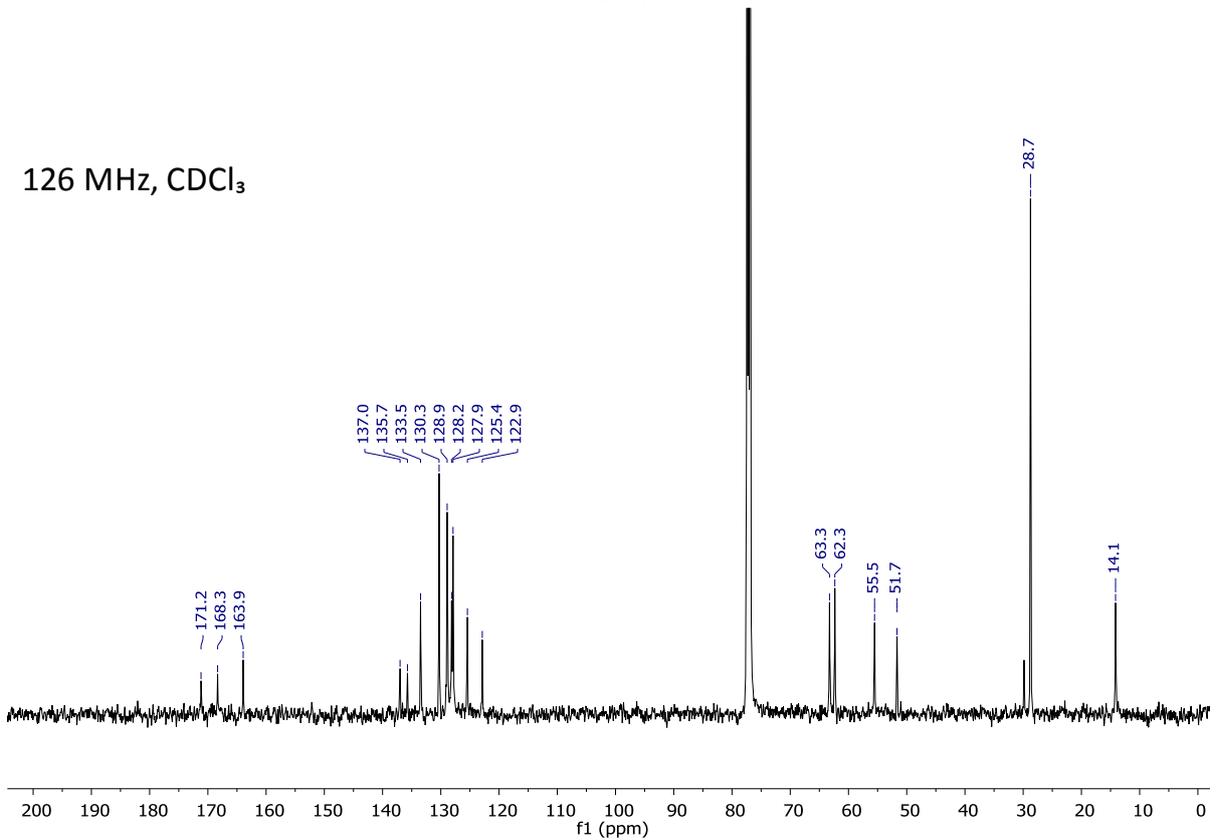
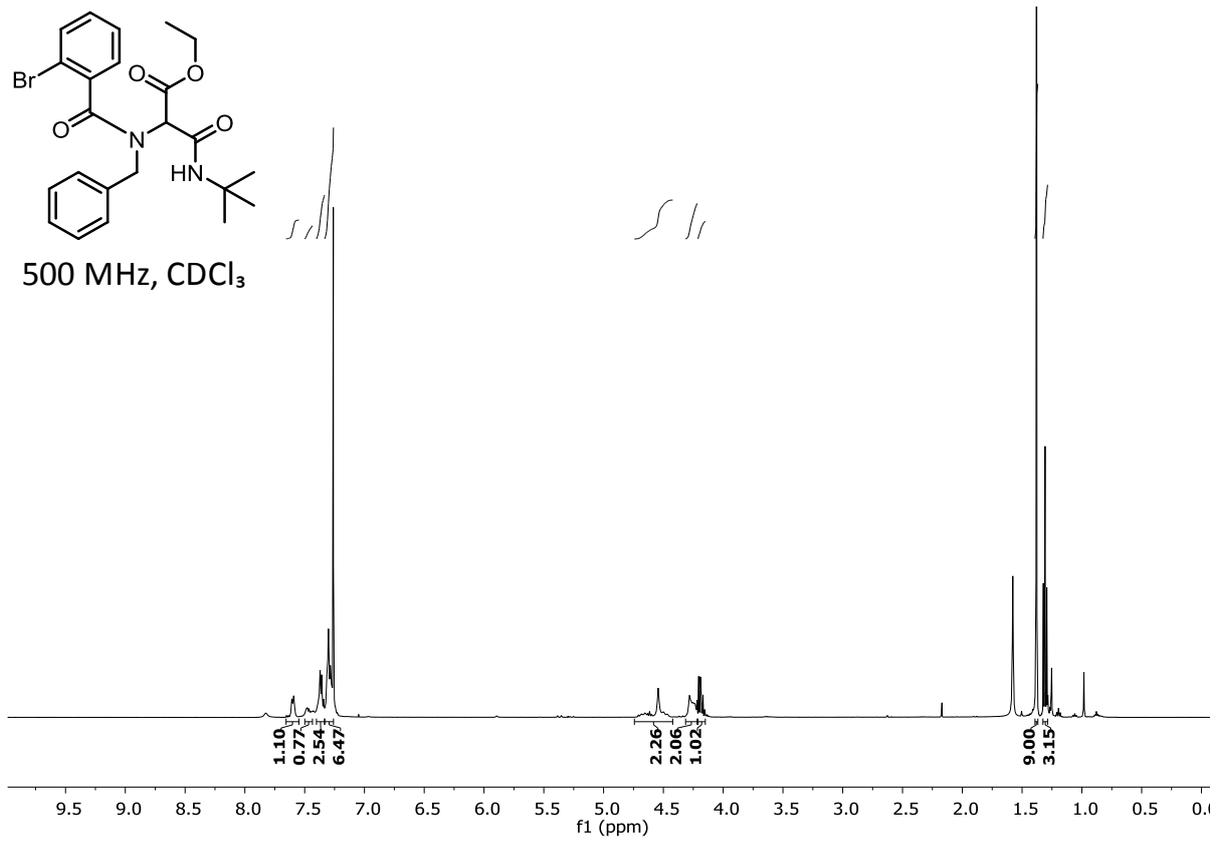
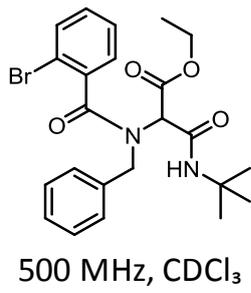


Figura S15. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencil-3-bromobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206ñ).



126 MHz, CDCl₃

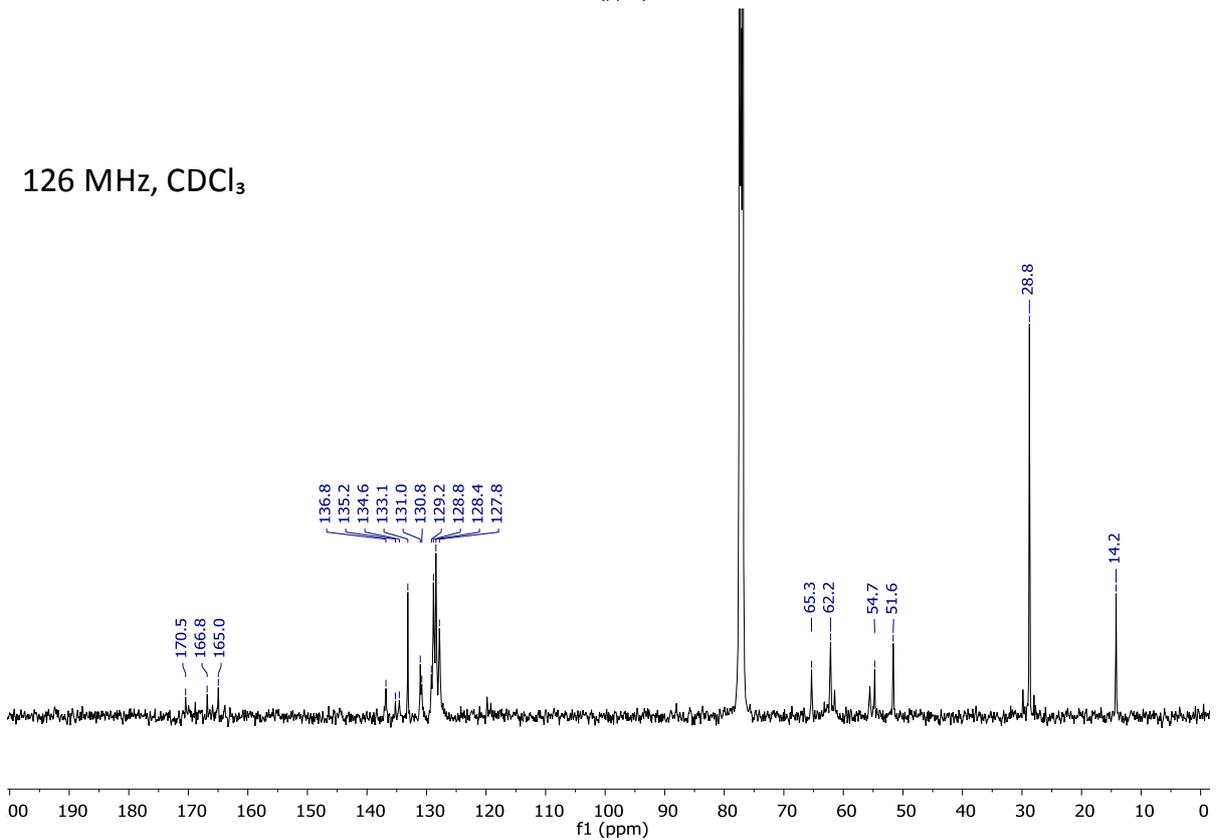


Figura S16. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencil-2-bromobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206o).

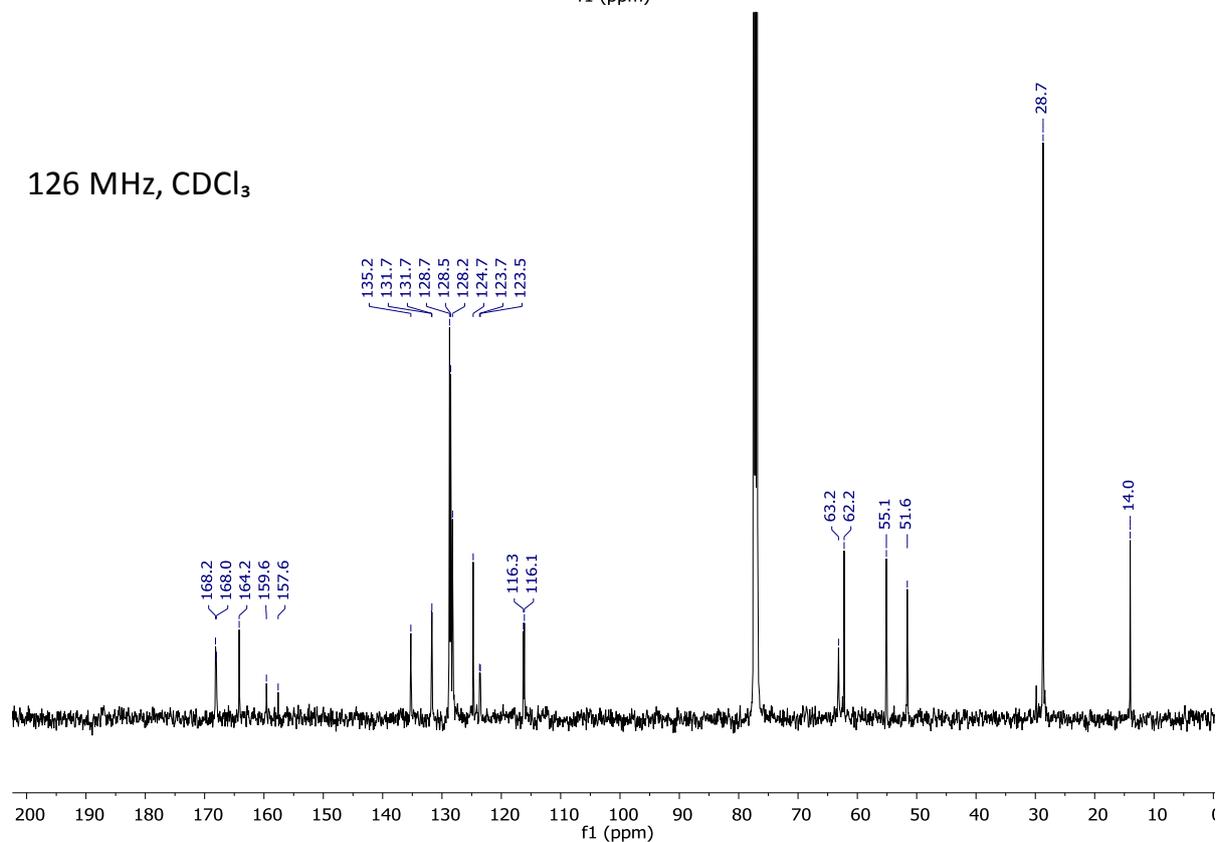
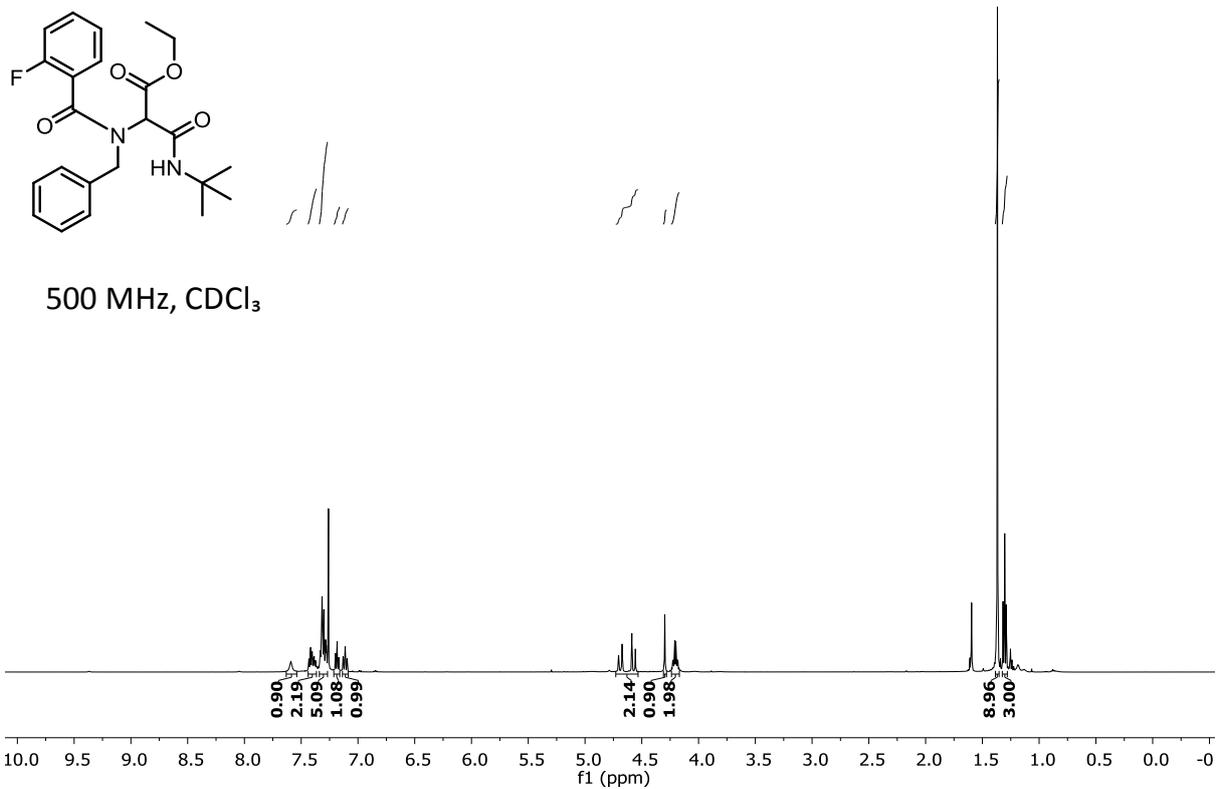


Figura S17. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencil-2-fluorobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoate de etilo (206p).

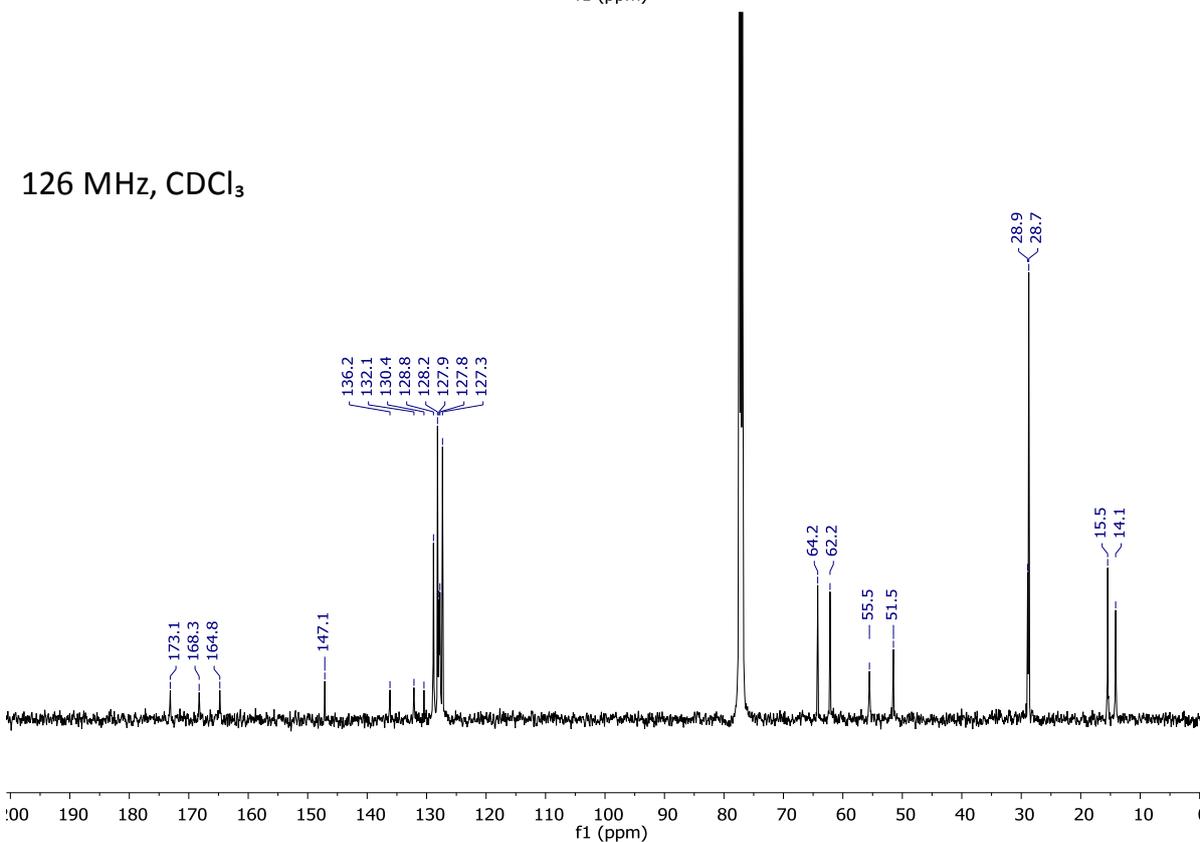
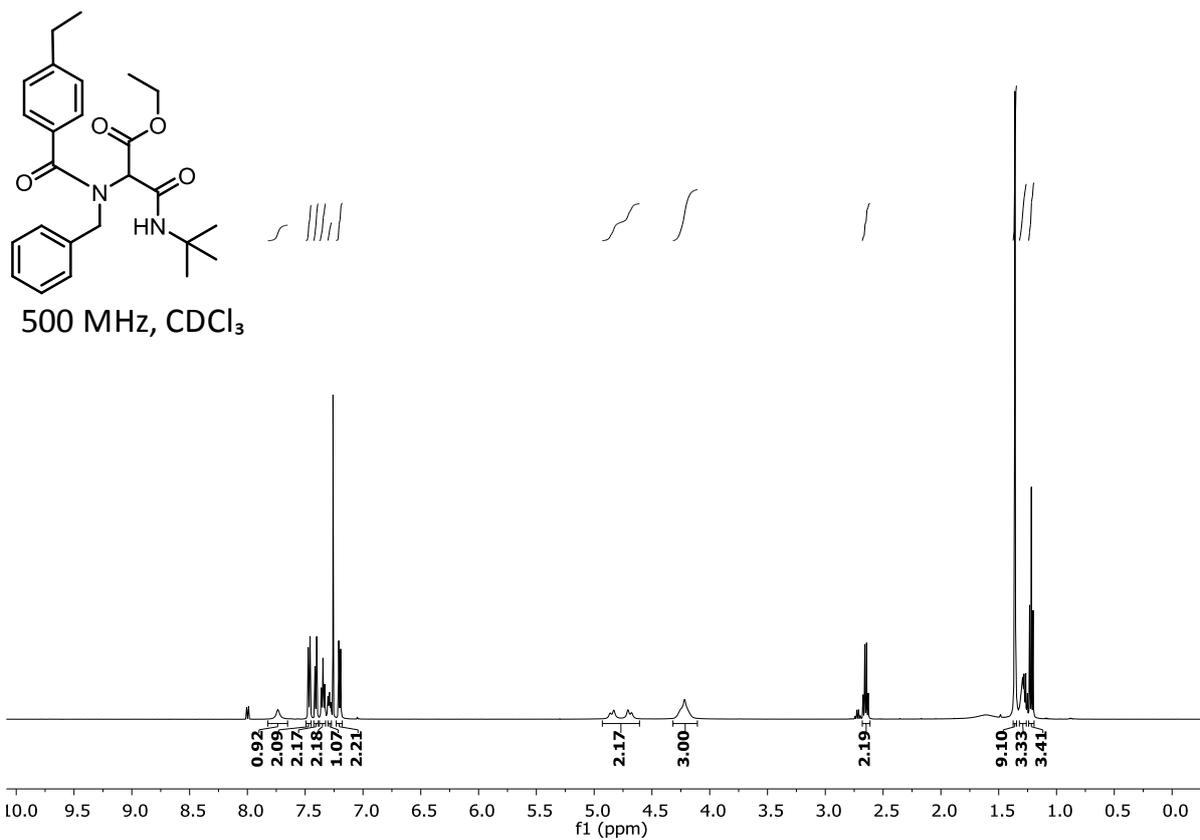


Figura S18. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencil-4-etilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (206q).

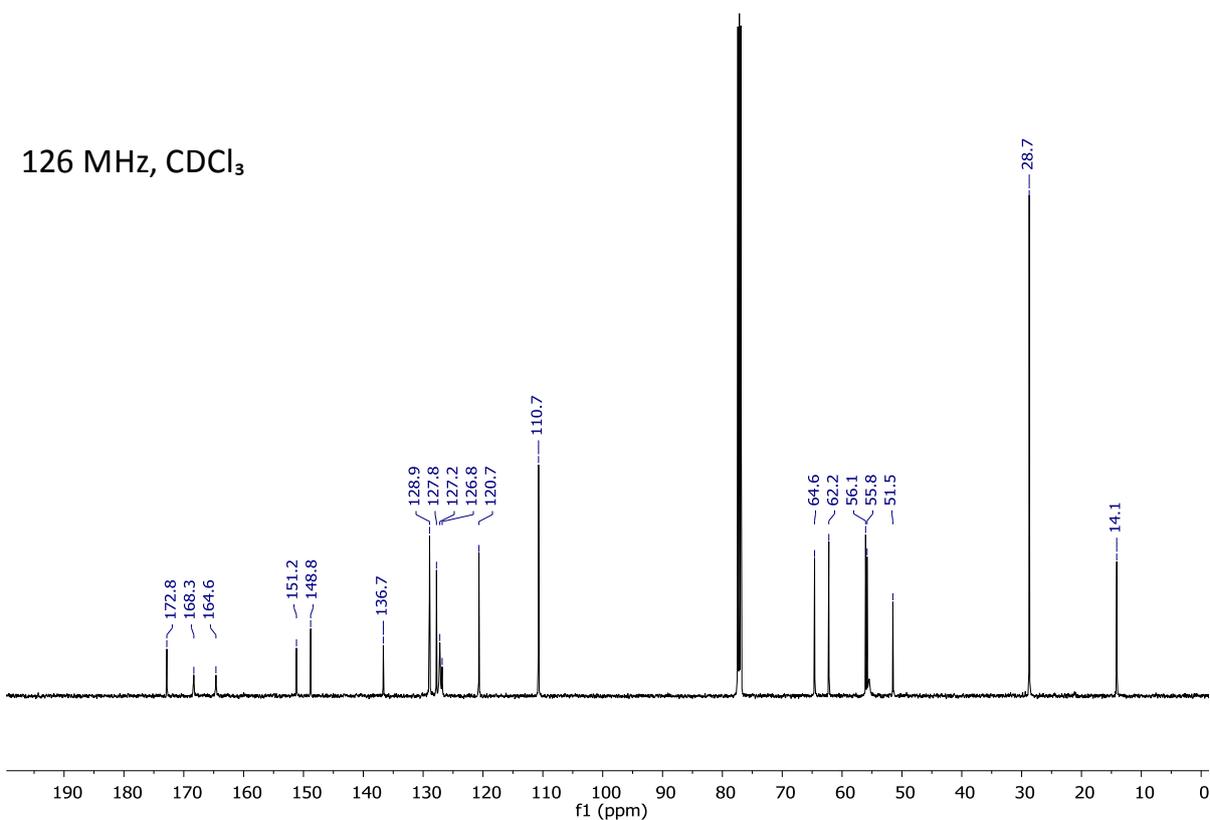
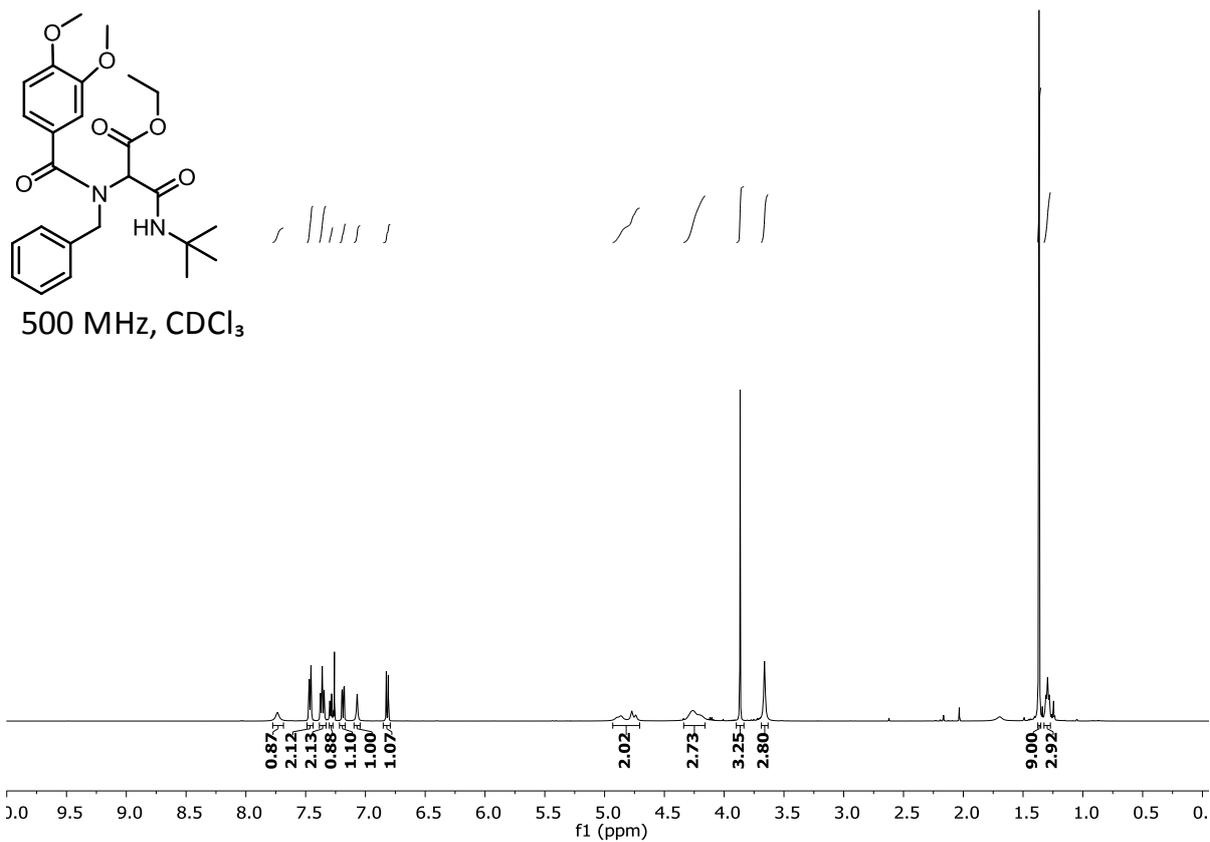


Figura S19. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencil-3,4-dimetoxibenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**206r**).

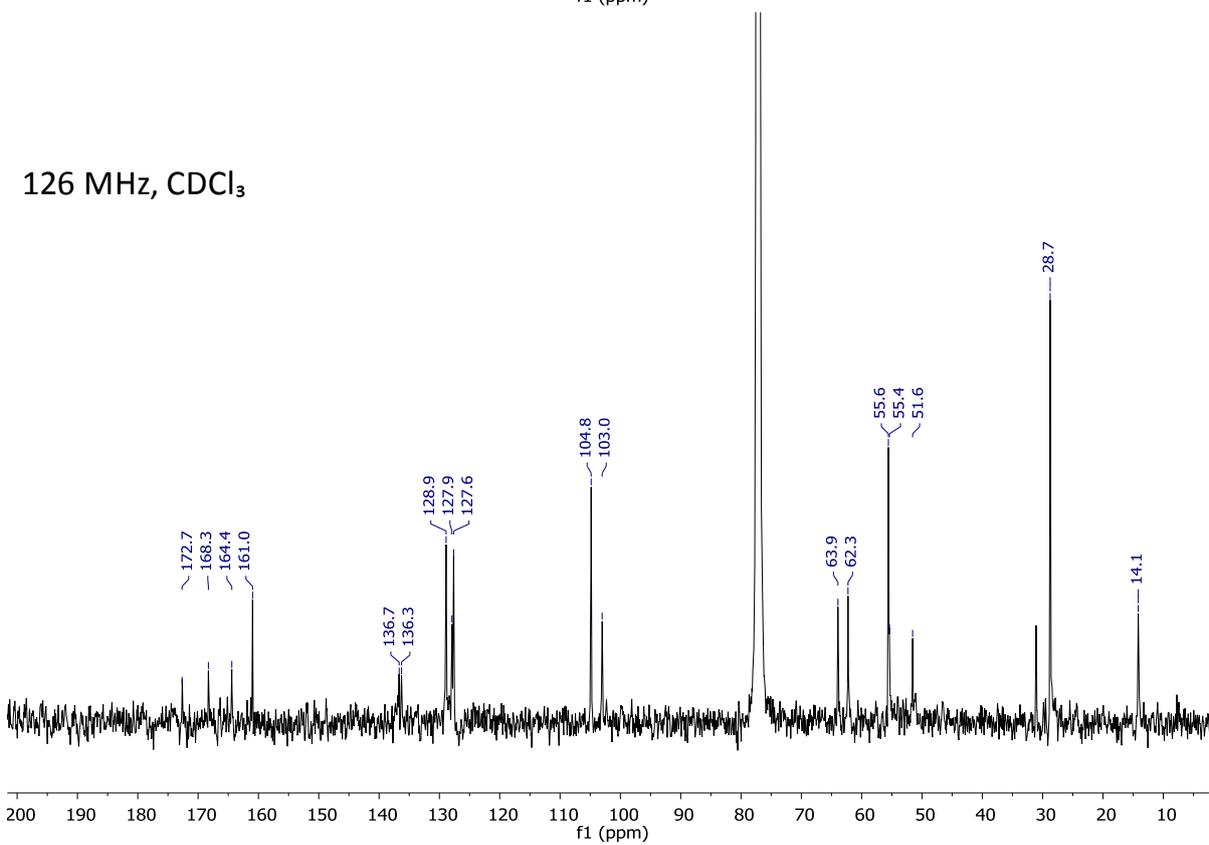
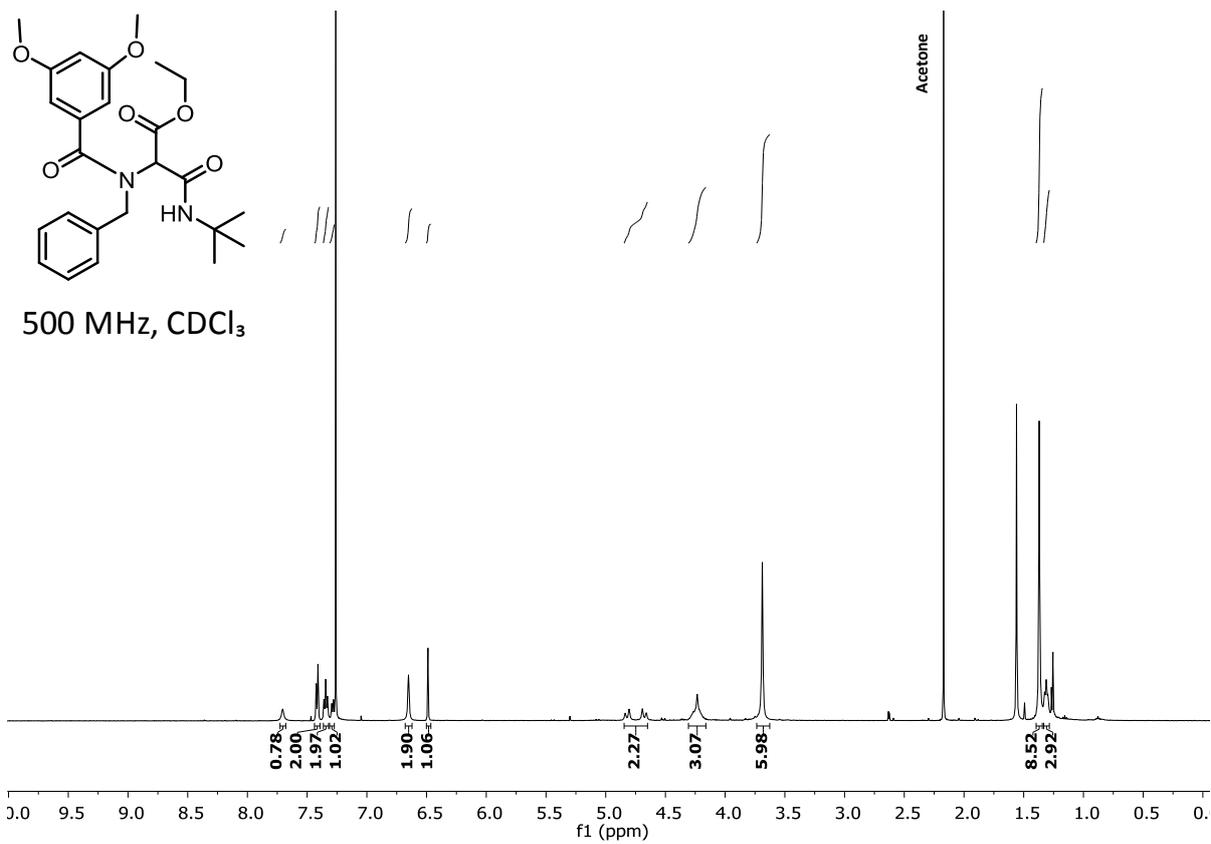
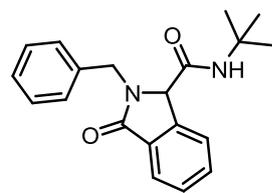
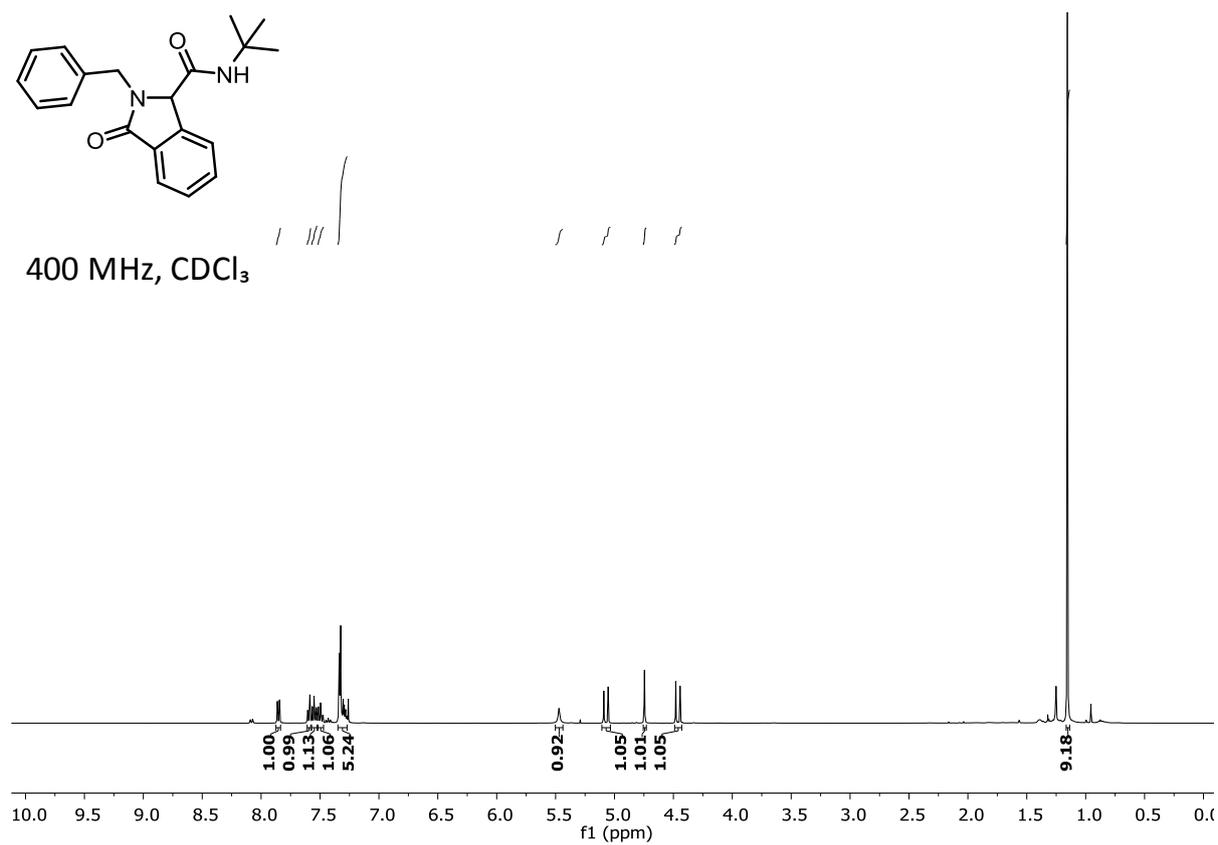


Figura S20. ¹H y ¹³C de 2-(*N*-Bencil-3,5-dimetoxibenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**206s**).

10.2. Espectroscopía de Isoindolinonas 210a-s.



400 MHz, CDCl₃



101 MHz, CDCl₃

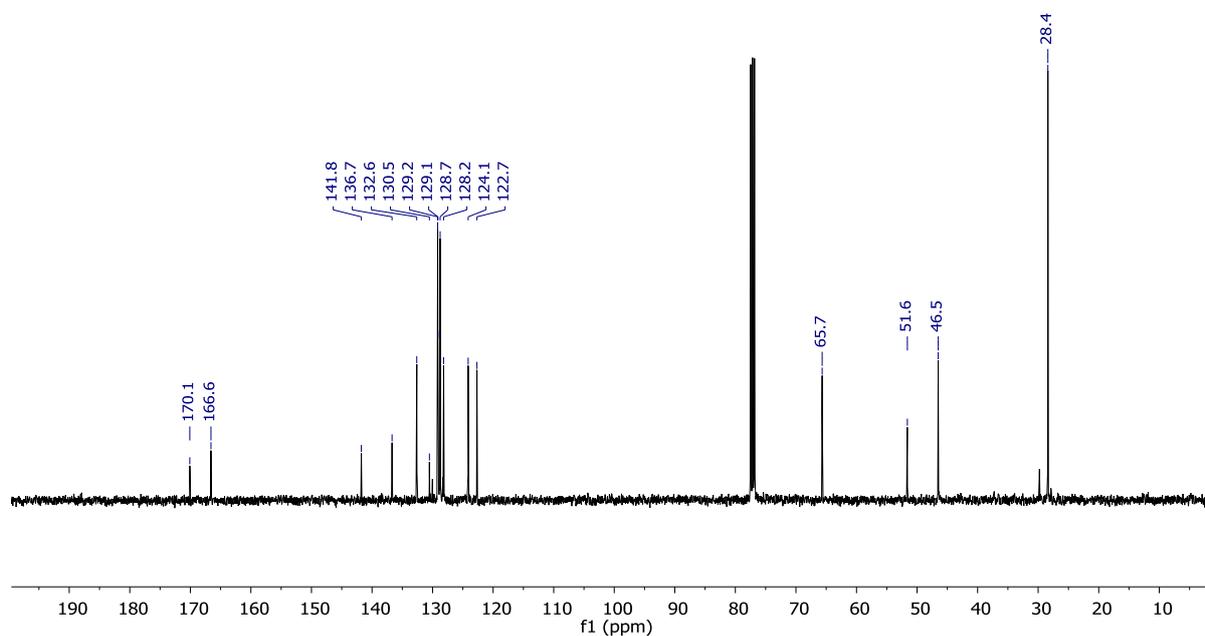
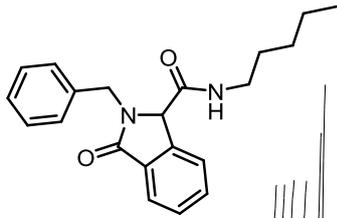
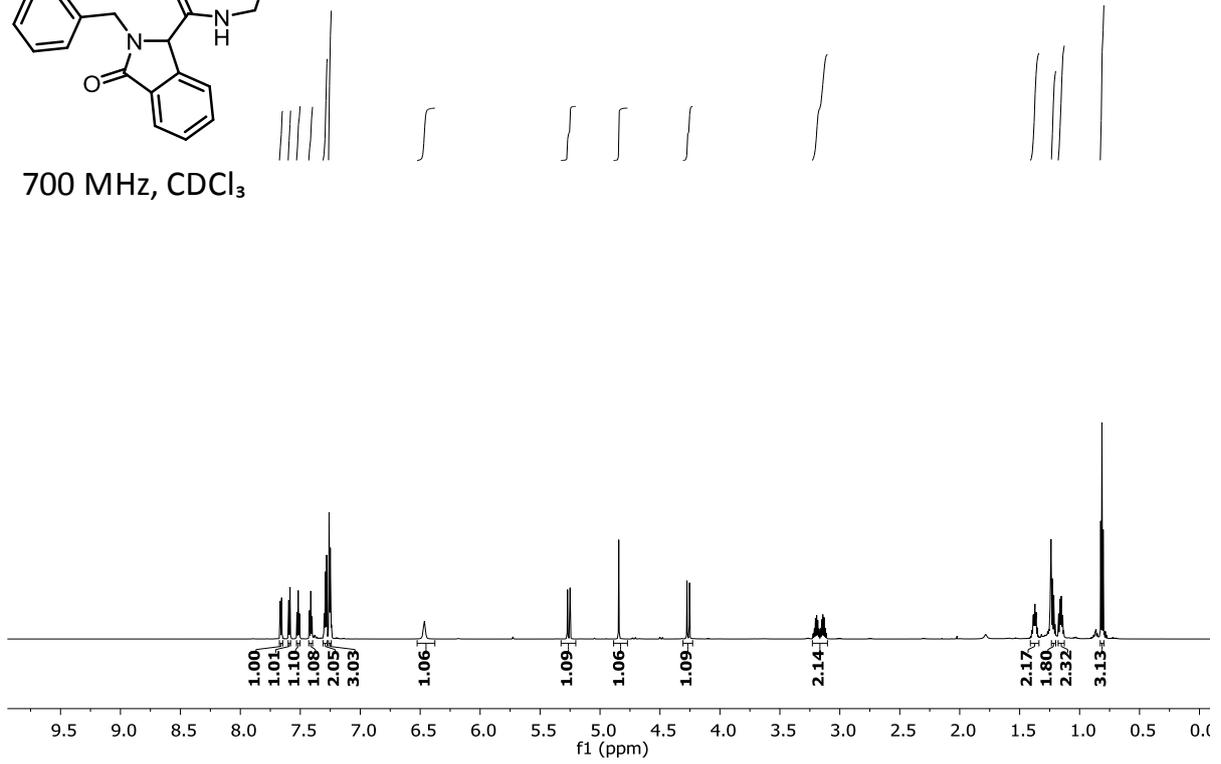


Figura S21. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-N-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210a**).



700 MHz, CDCl₃



176 MHz, CDCl₃

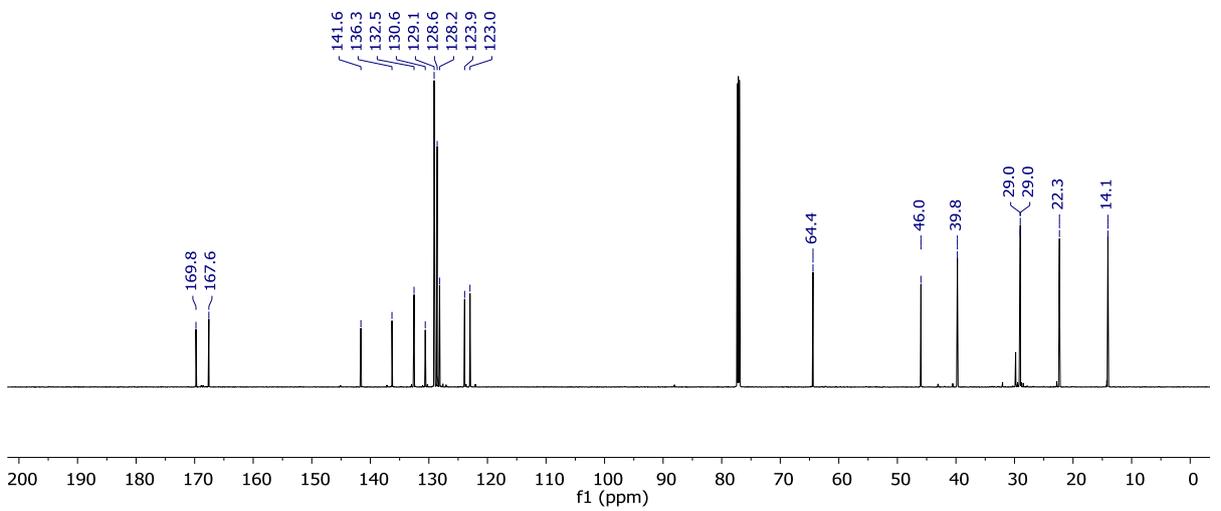
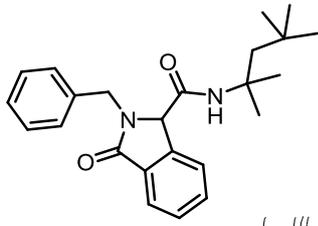
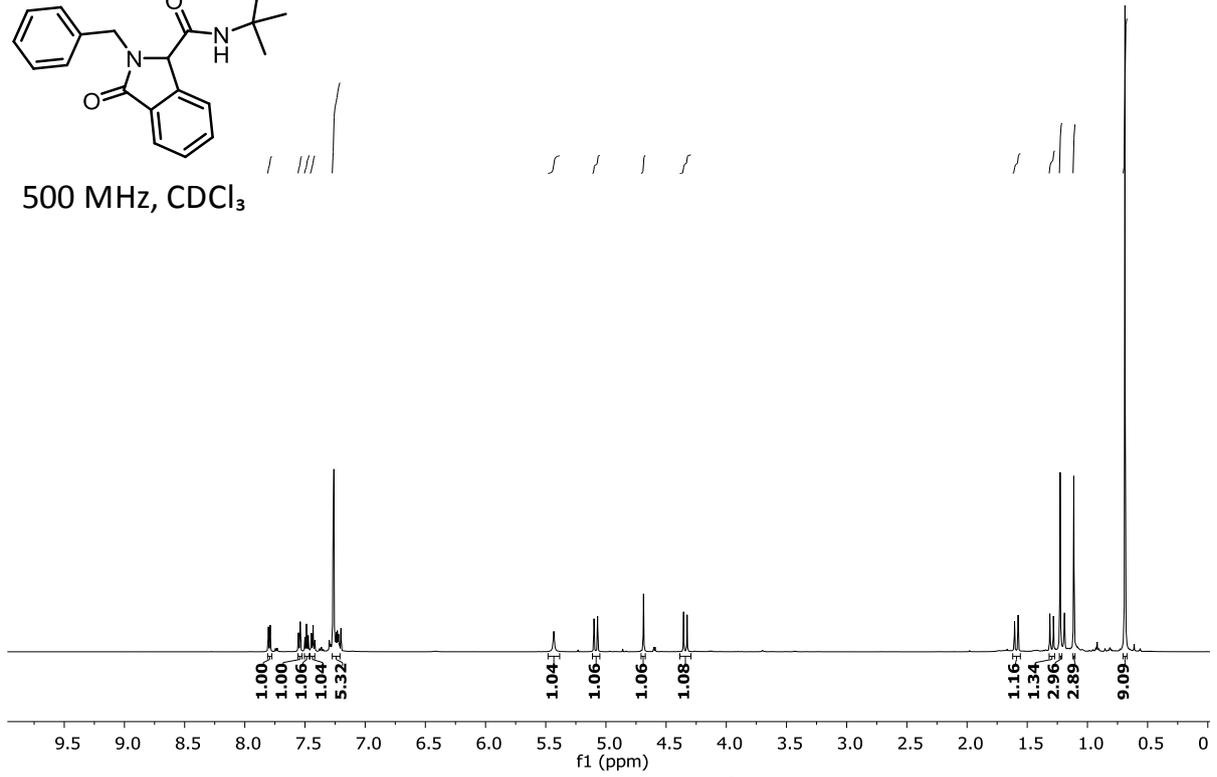


Figura S22. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-3-oxo-N-pentylisoindolina-1-carboxamida (**210b**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

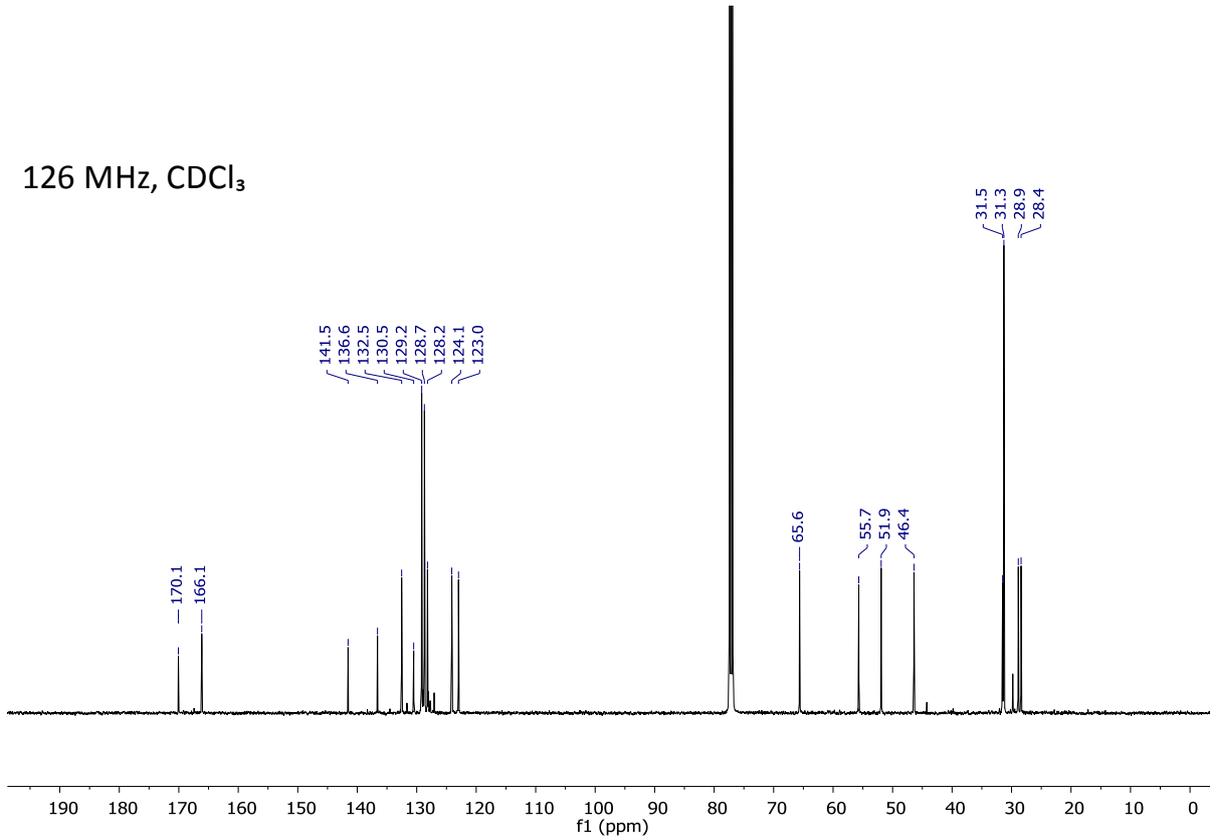
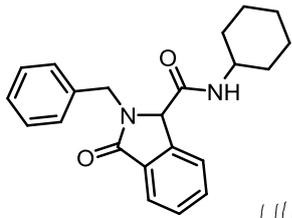
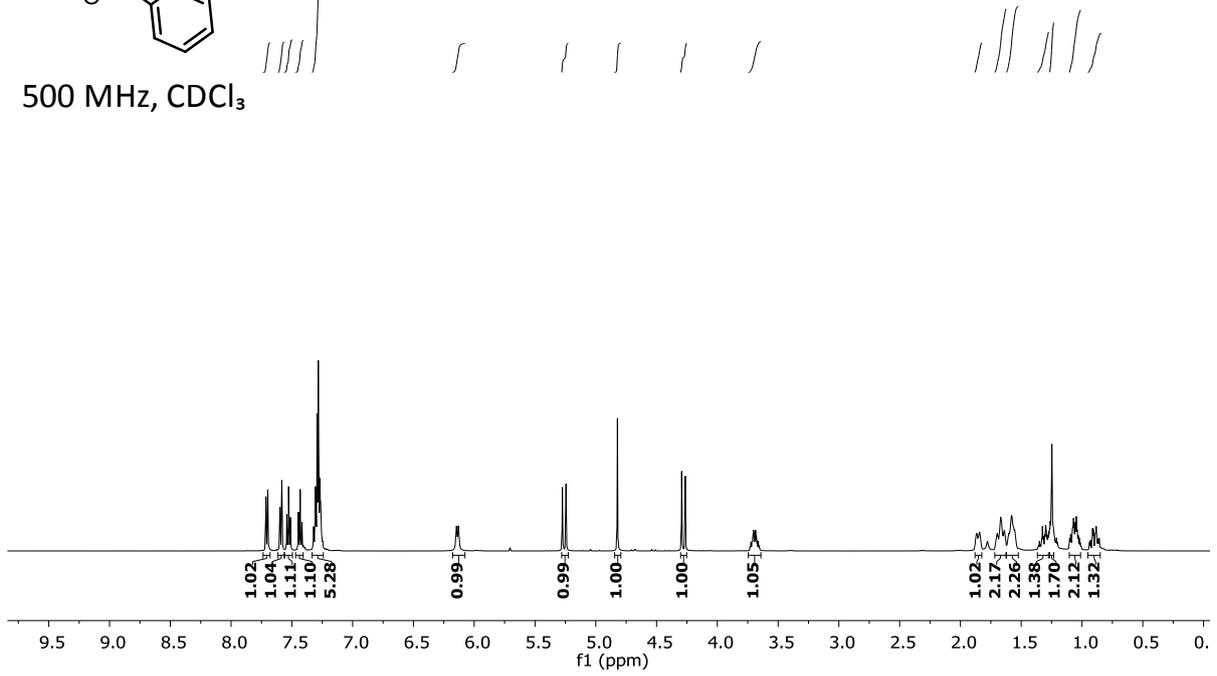


Figura S23. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-3-oxo-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)isoindolina-1-carboxamida (**210c**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

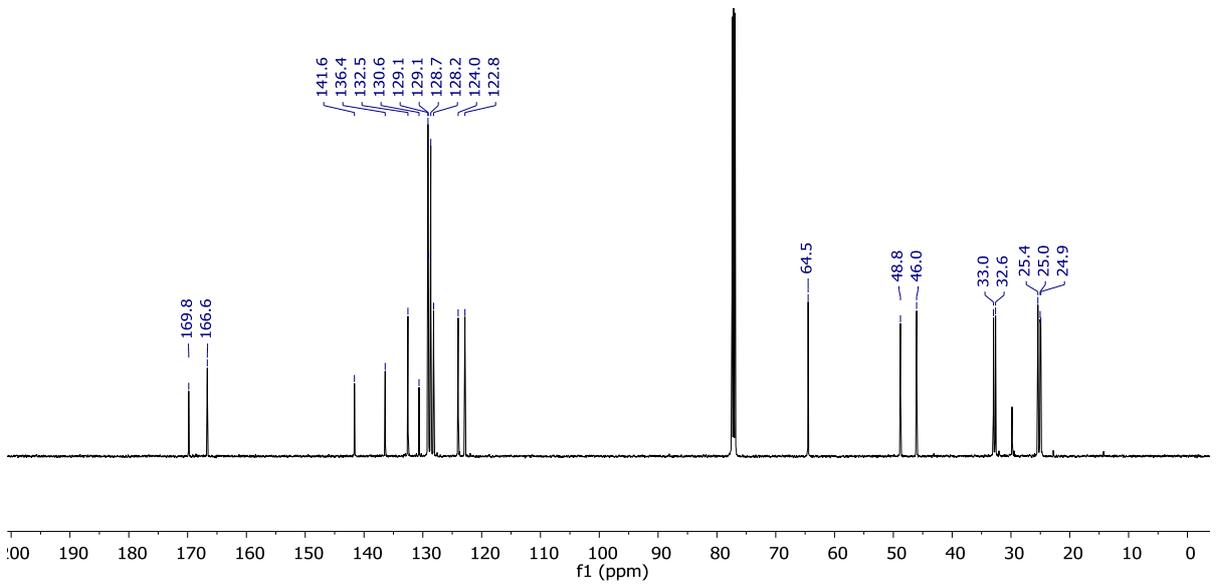
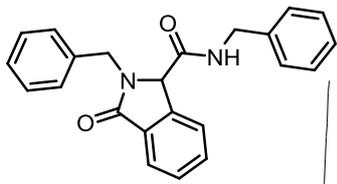
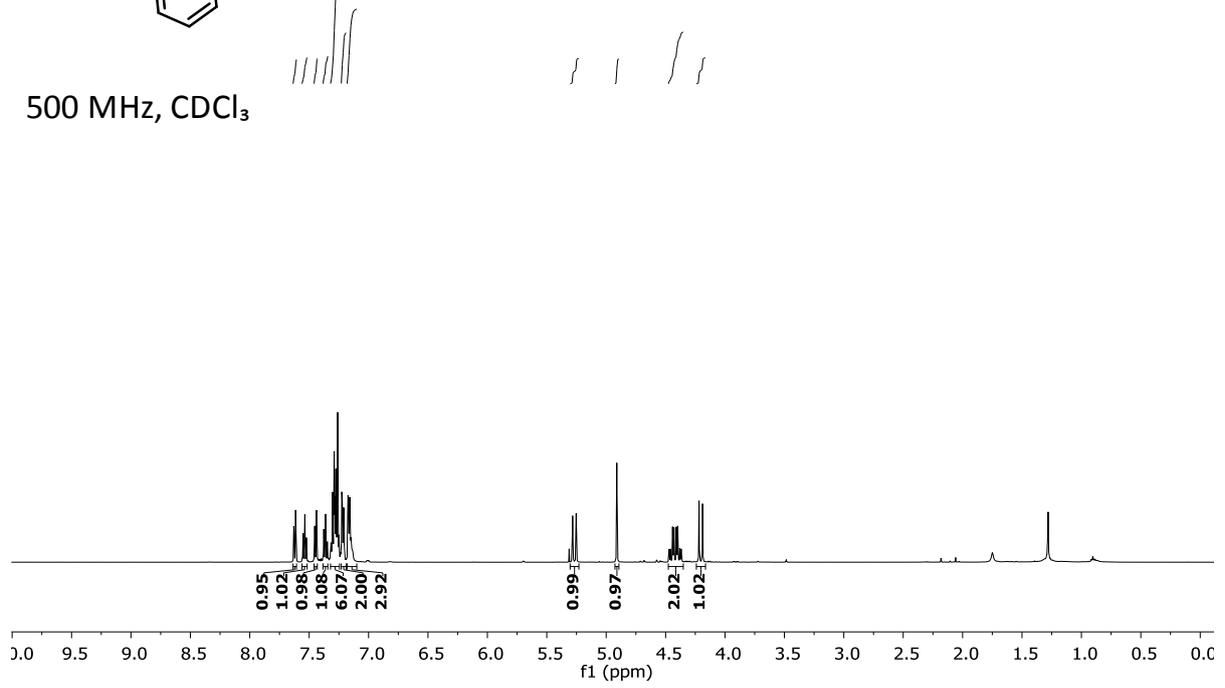


Figura S24. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-N-ciclohexil-3-oxoindolina-1-carboxamida (**210d**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

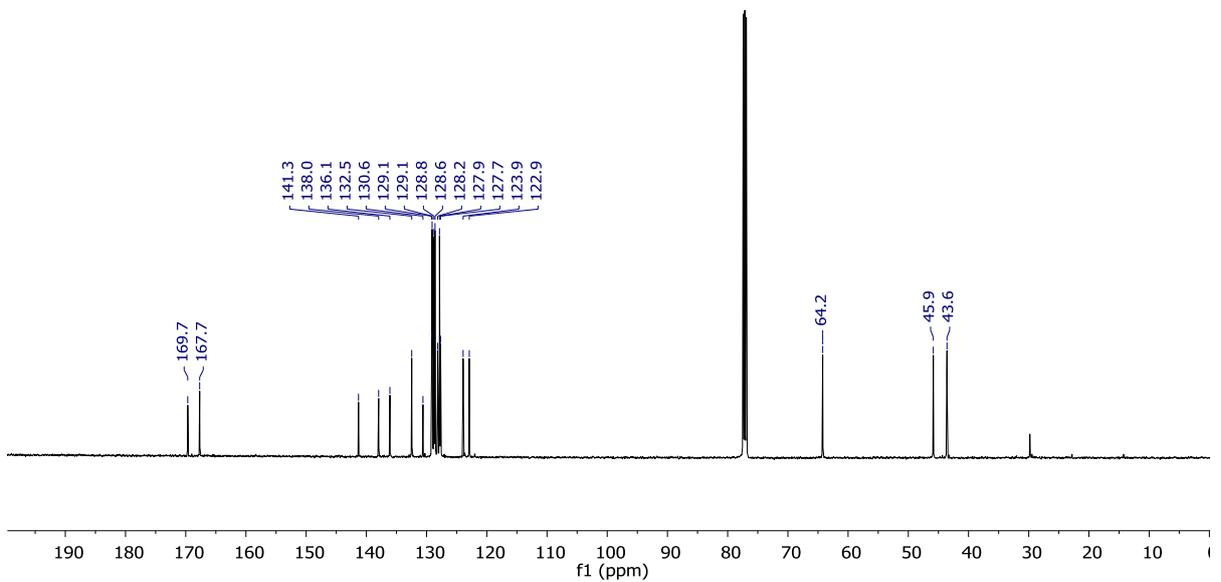
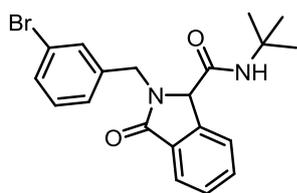
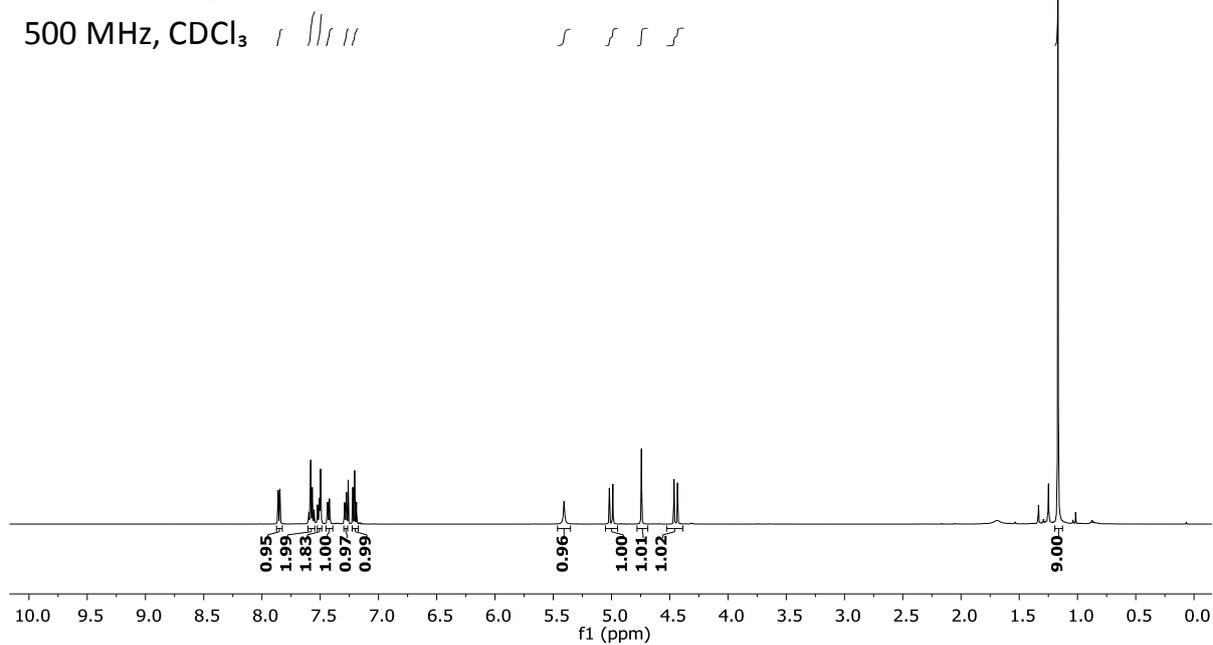


Figura S25. ¹H y ¹³C de *N*,2-dibencil-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210e**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

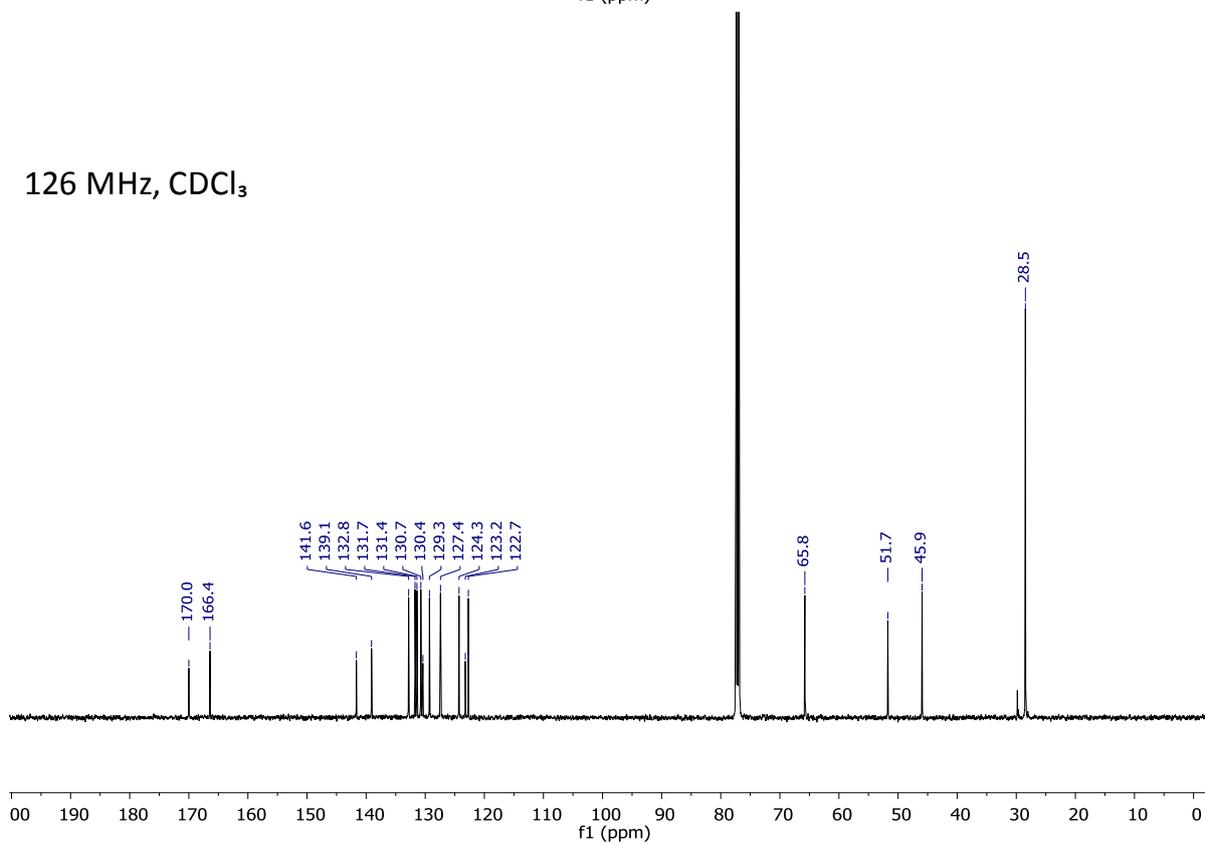
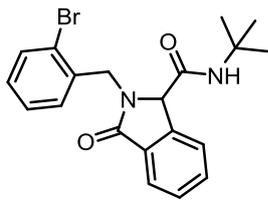
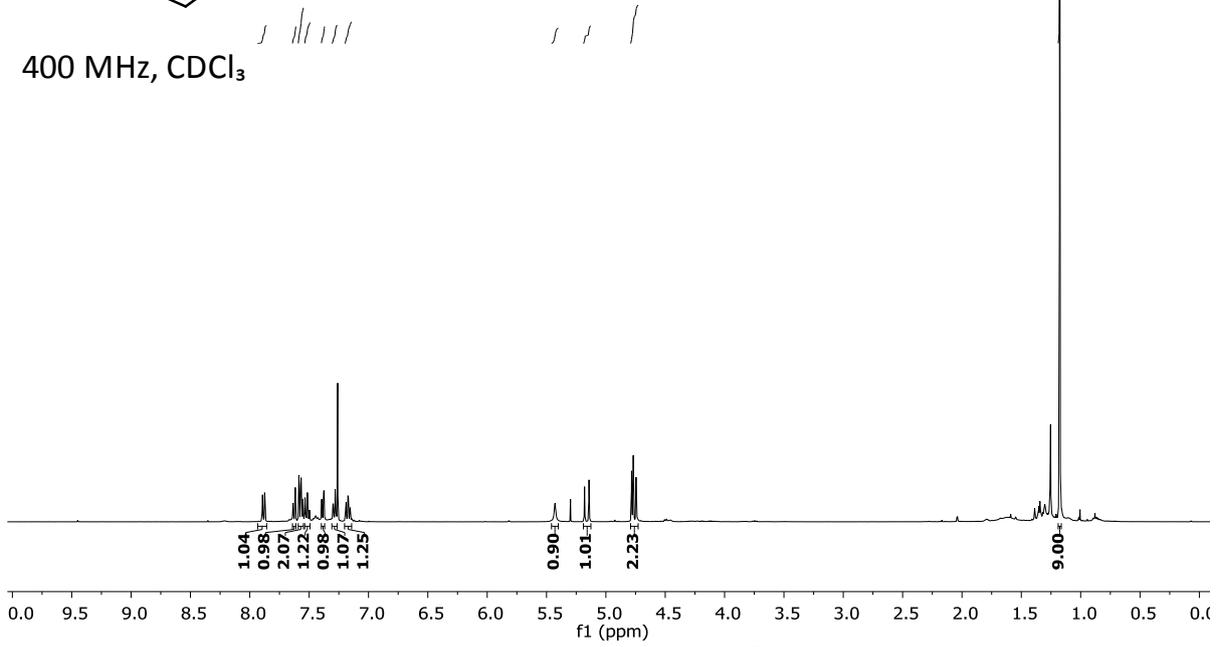


Figura S26. ¹H y ¹³C de 2-(3-Bromobencil)-N-(*tert*-butil)-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (**210f**).



400 MHz, CDCl₃



101 MHz, CDCl₃

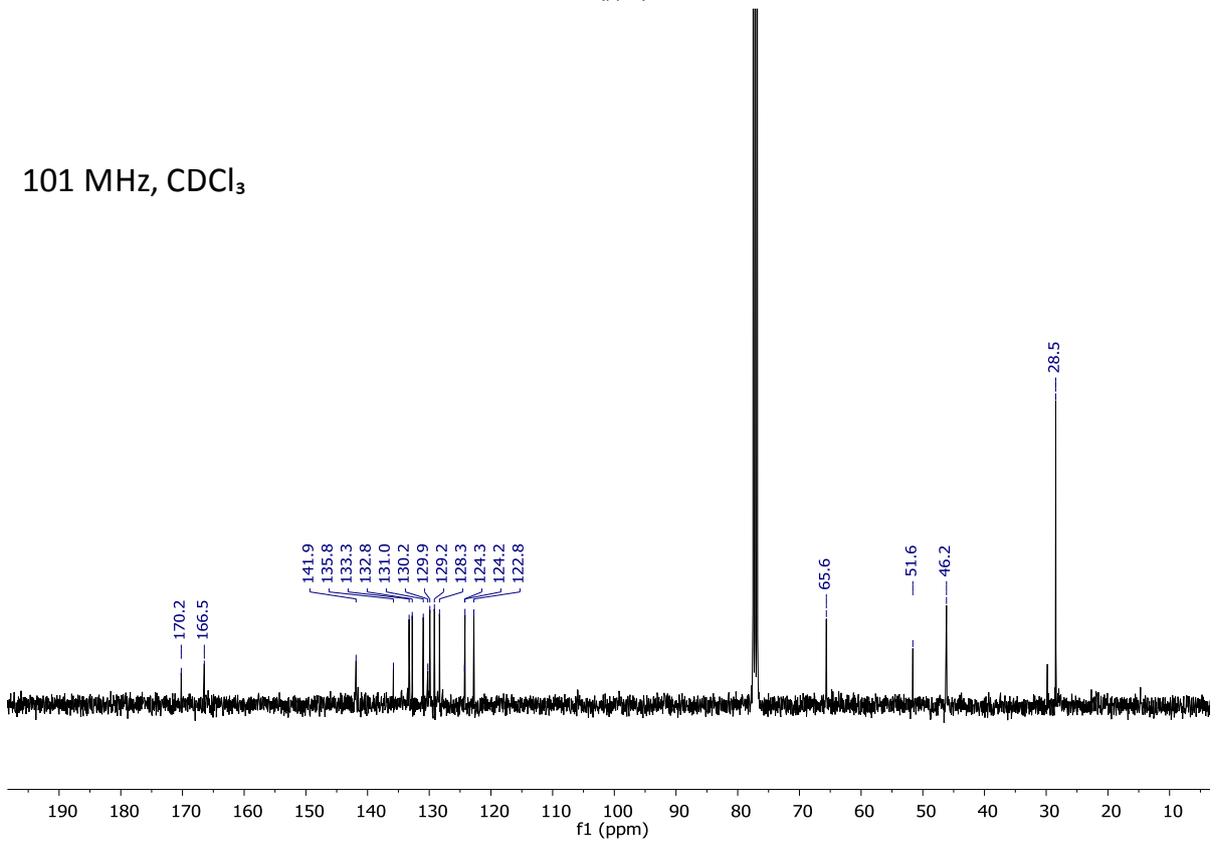


Figura S27. ¹H y ¹³C de 2-(2-Bromobencil)-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoindolina-1-carboxamida (210g).

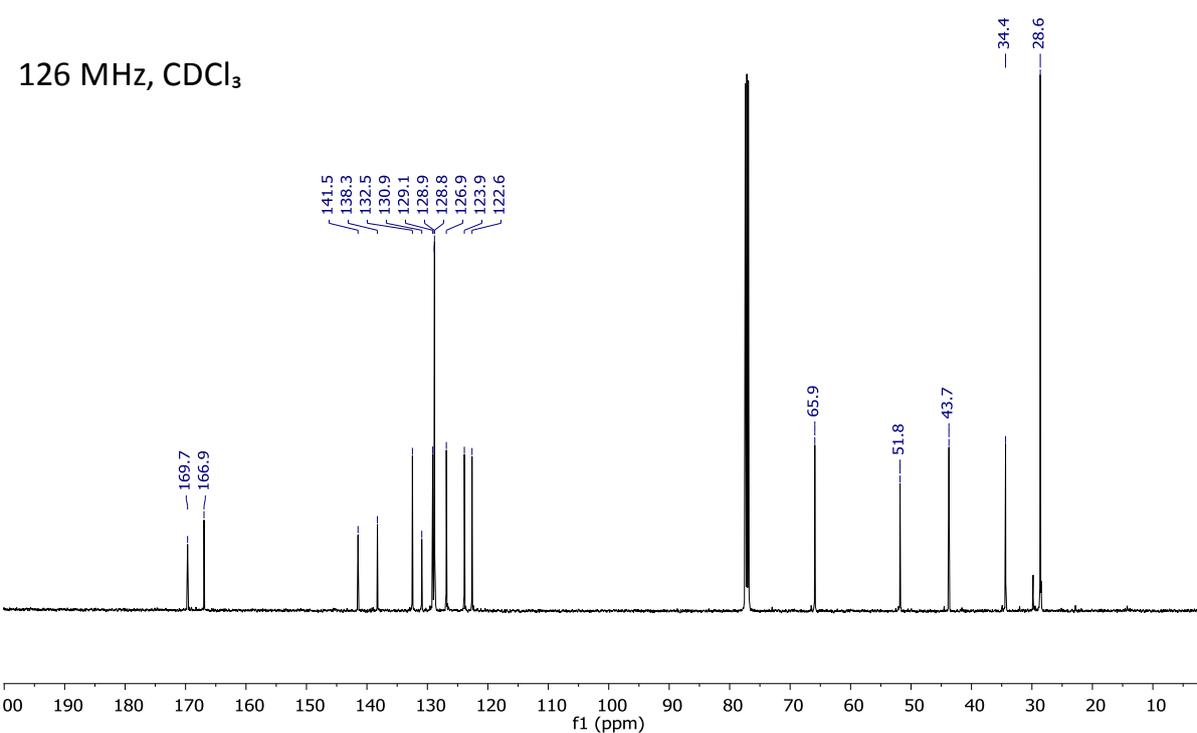
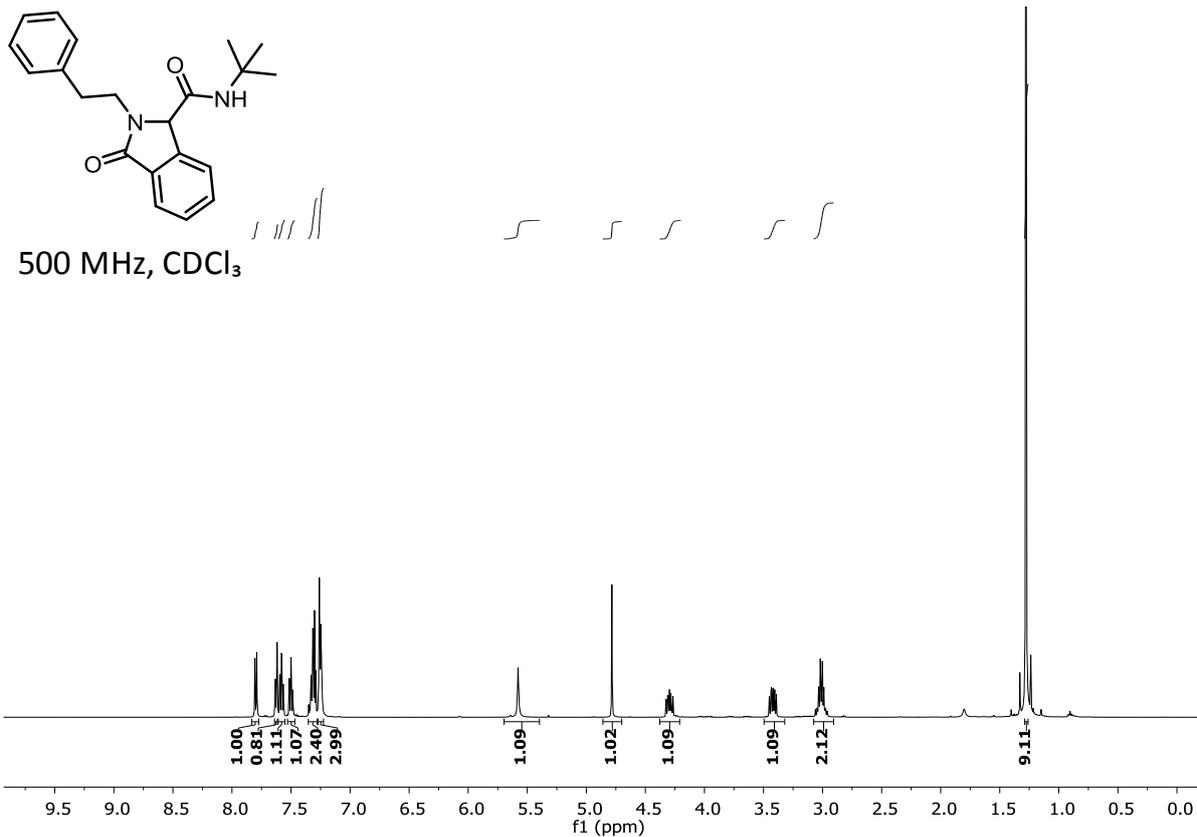
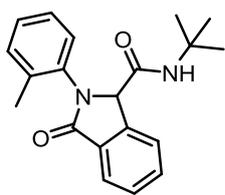
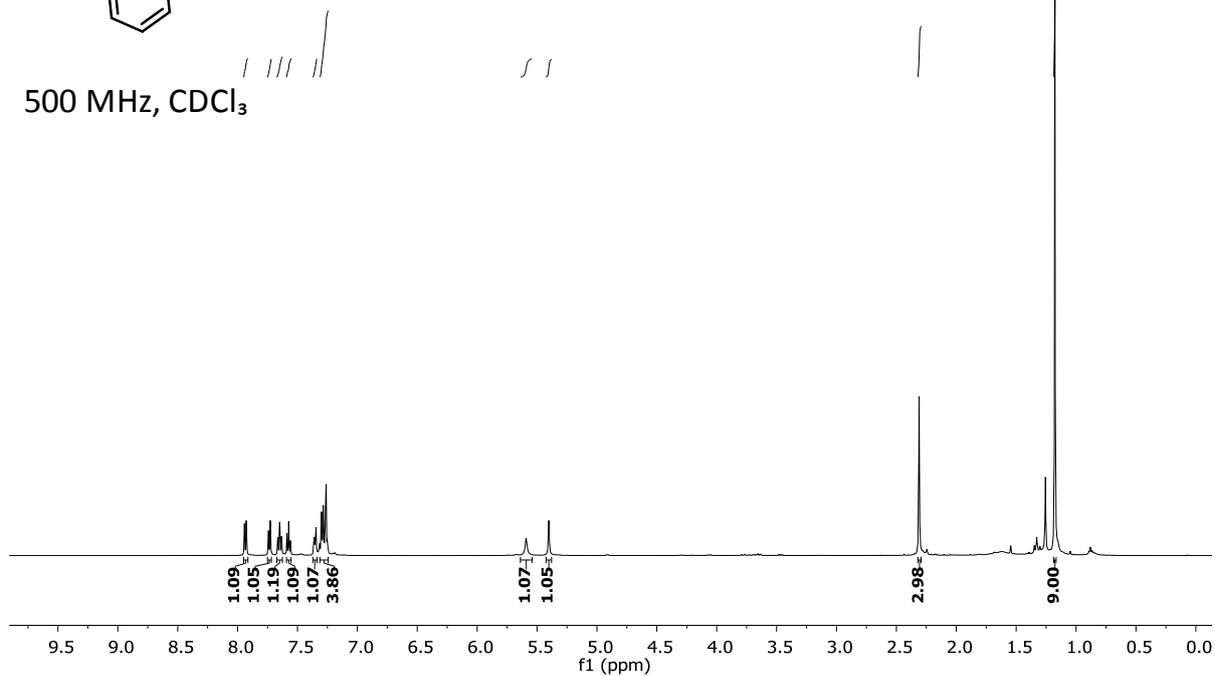


Figura S28. ¹H y ¹³C de *N*-(*tert*-Butil)-3-oxo-2-fenetilisoindolina-1-carboxamida (**210h**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

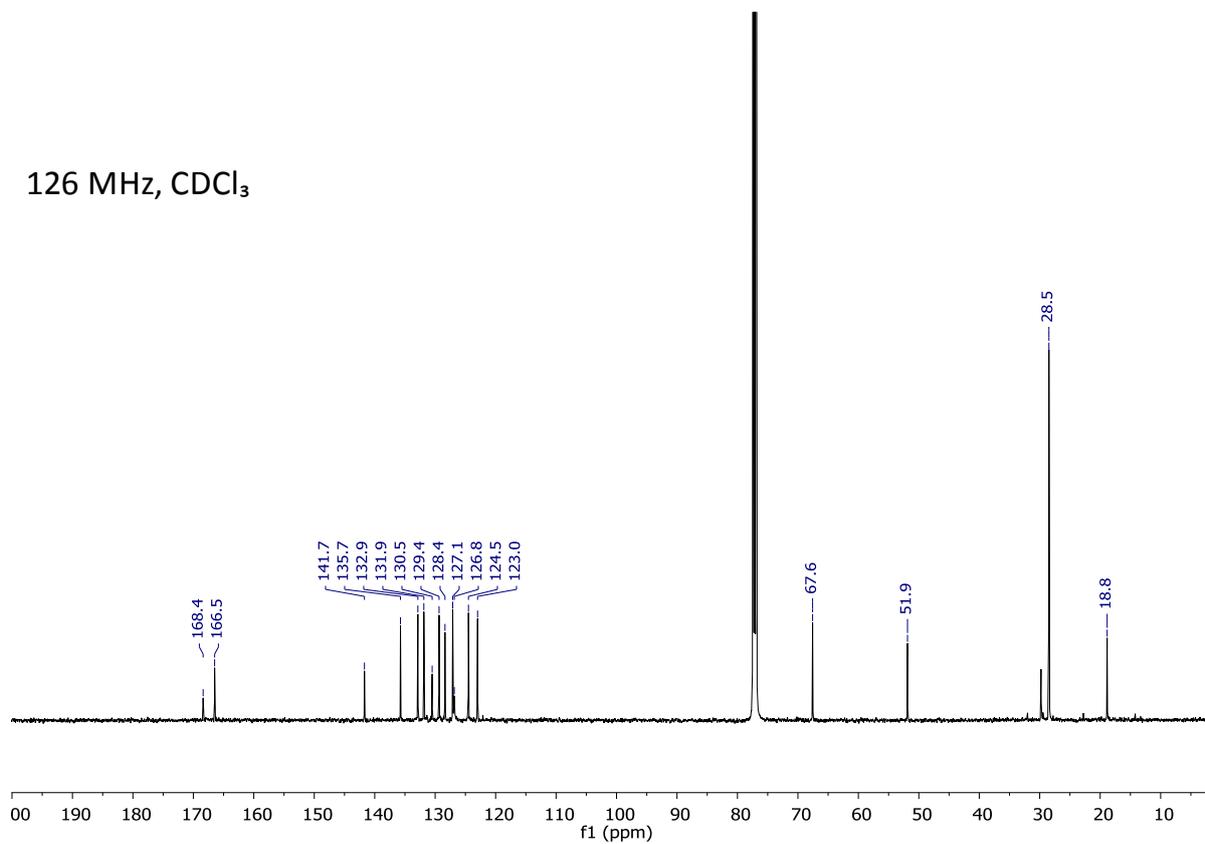


Figura S29. ¹H y ¹³C de *N*-(*tert*-Butil)-3-oxo-2-(*o*-tolil)isoindolina-1-carboxamida (**210i**).

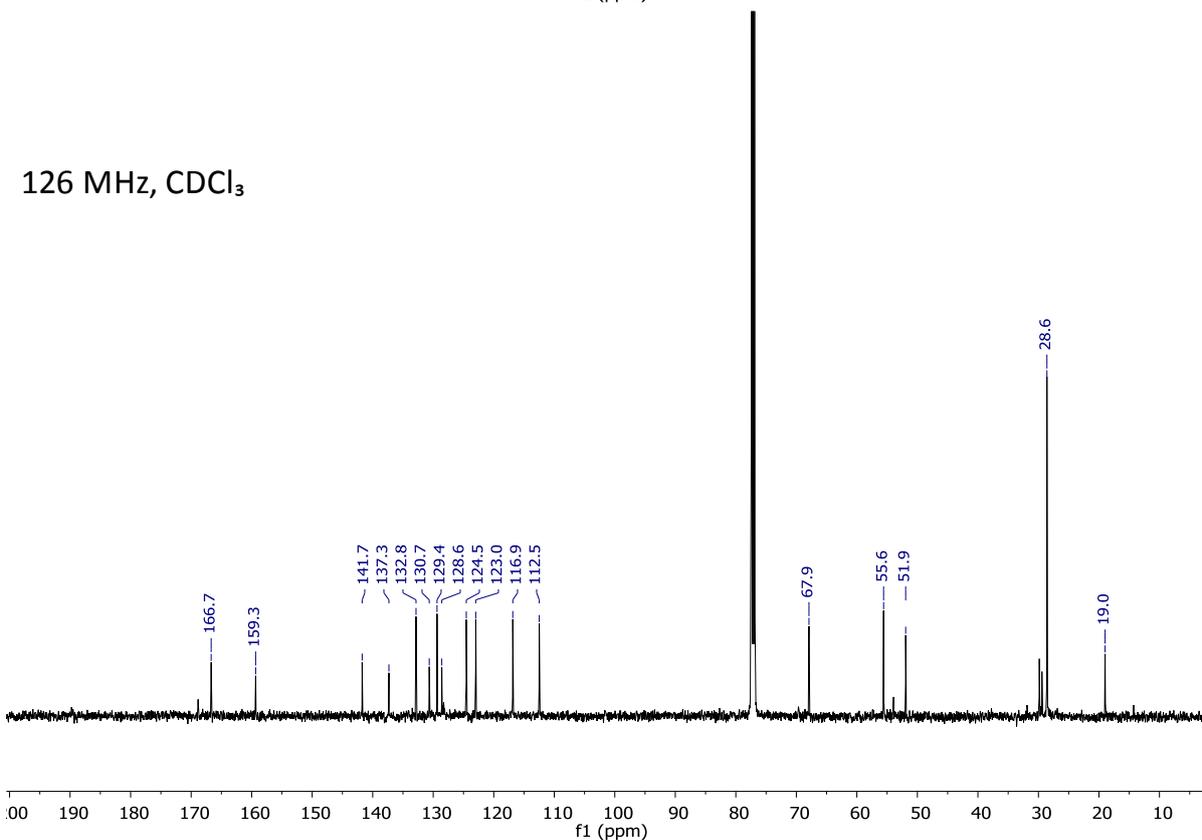
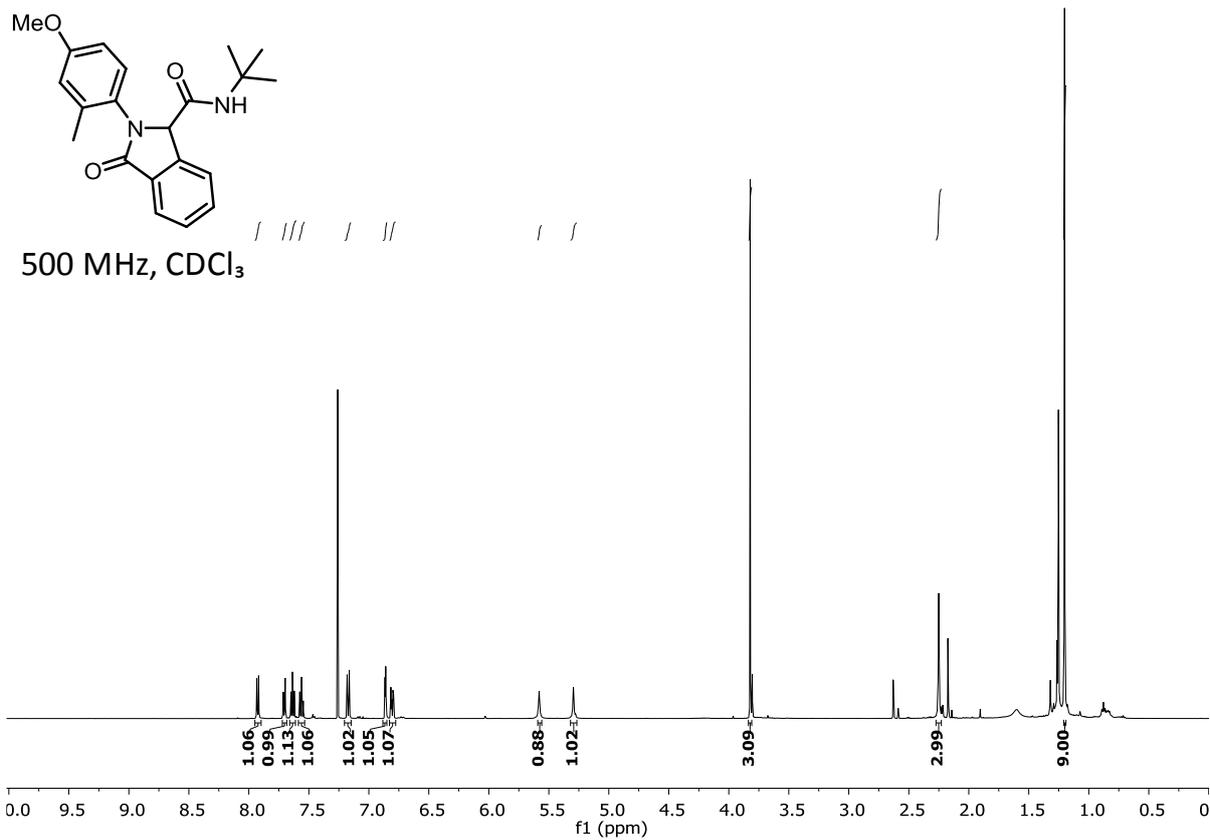
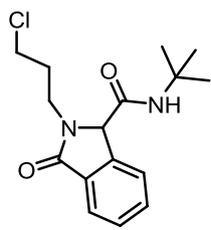
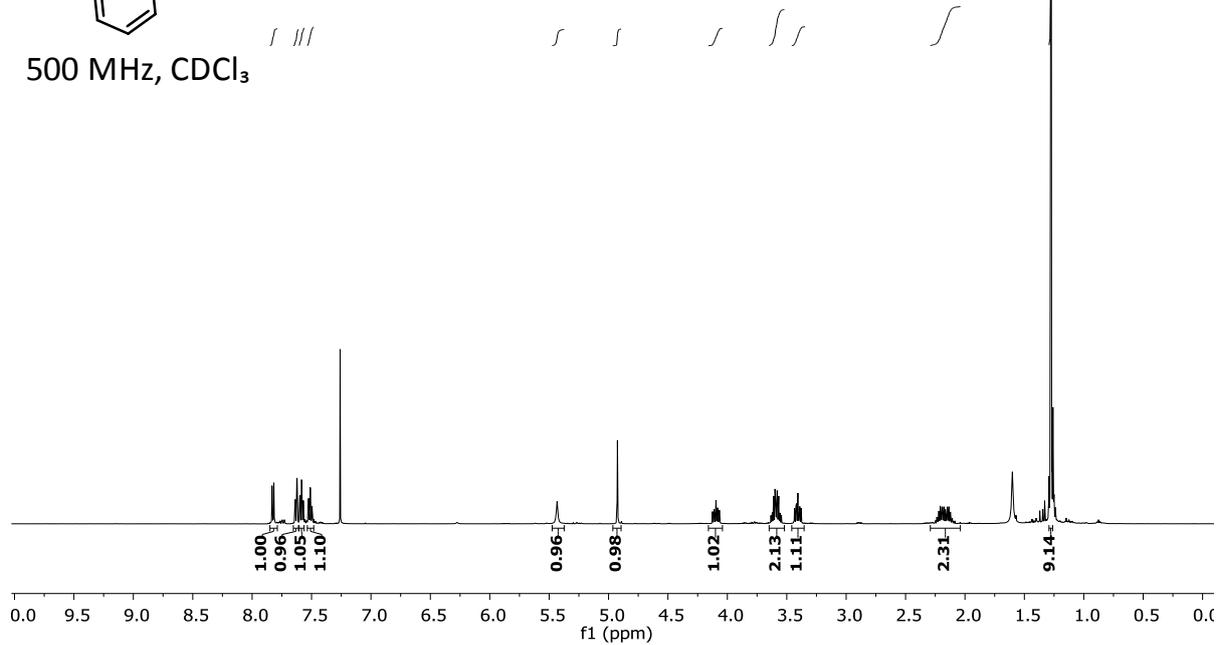


Figura S30. ¹H y ¹³C de *N*-(*tert*-Butil)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-oxoisoindolina-1-carboxamida (**210j**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

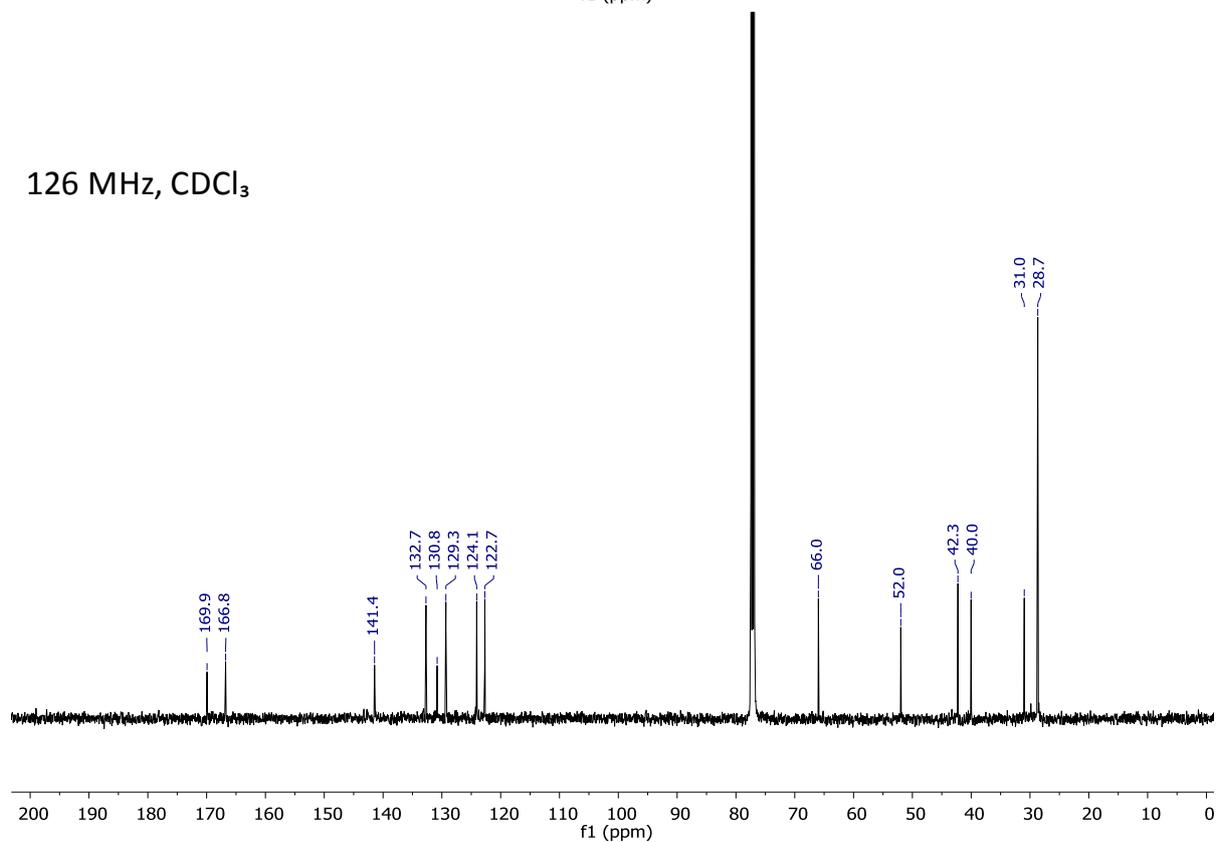
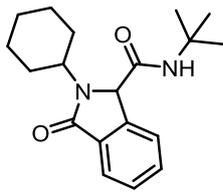
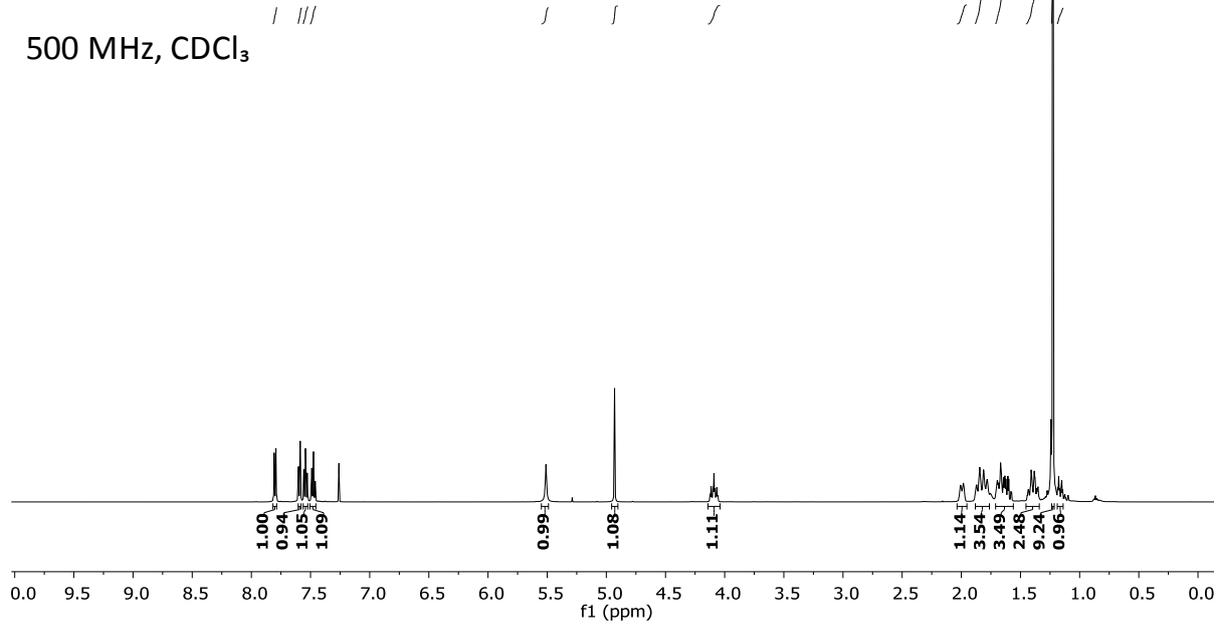


Figura S31. ¹H y ¹³C de *N*-(*tert*-Butil)-2-(3-cloropropil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210k**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

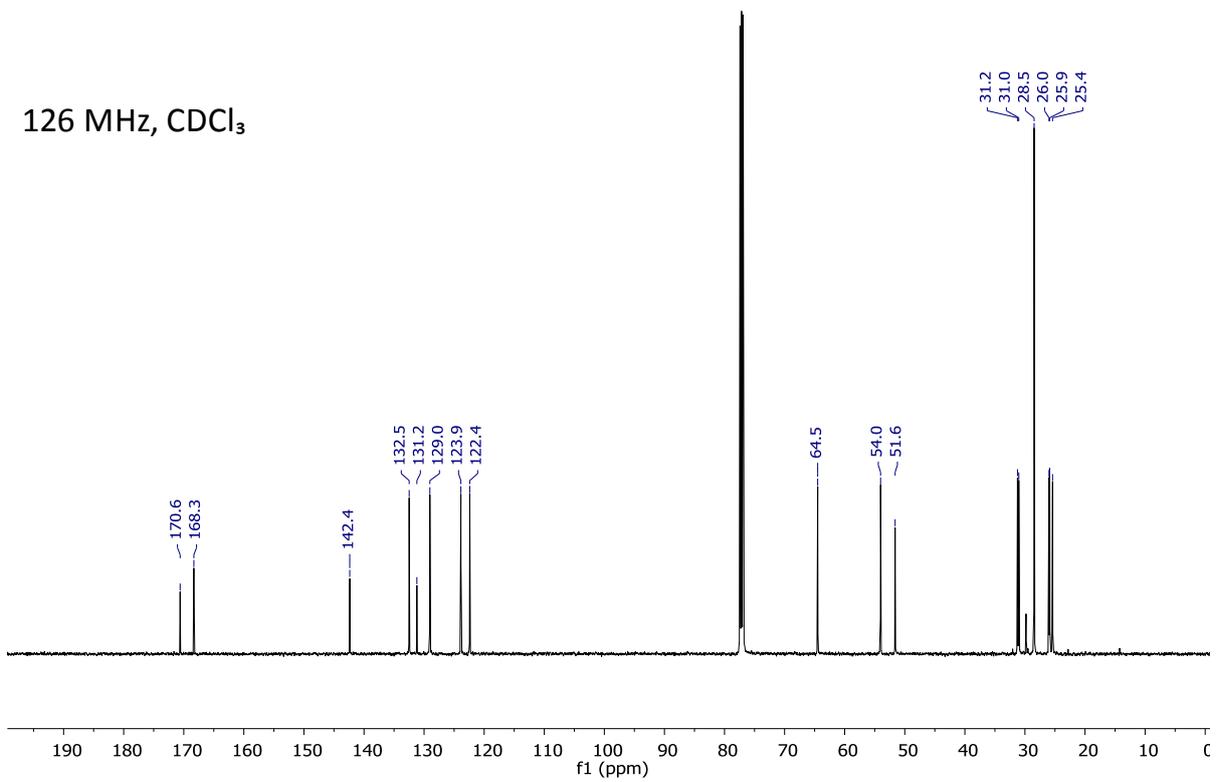
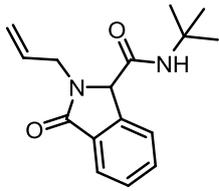
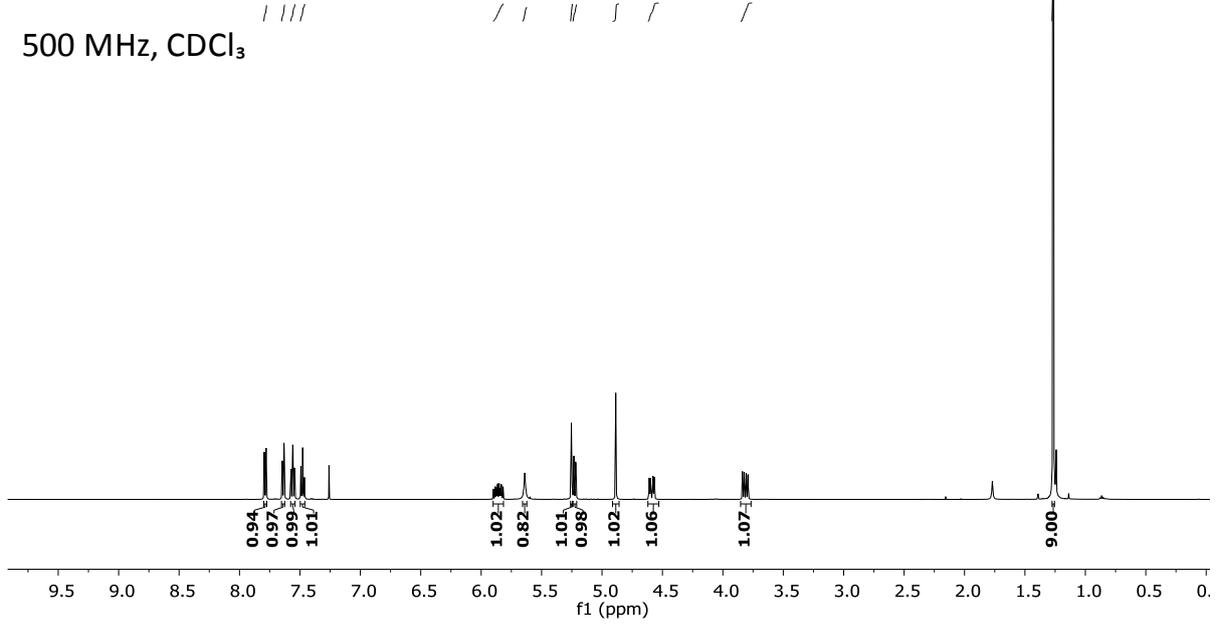


Figura S32. ¹H y ¹³C de *N*-(*tert*-Butil)-2-ciclohexil-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210I**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

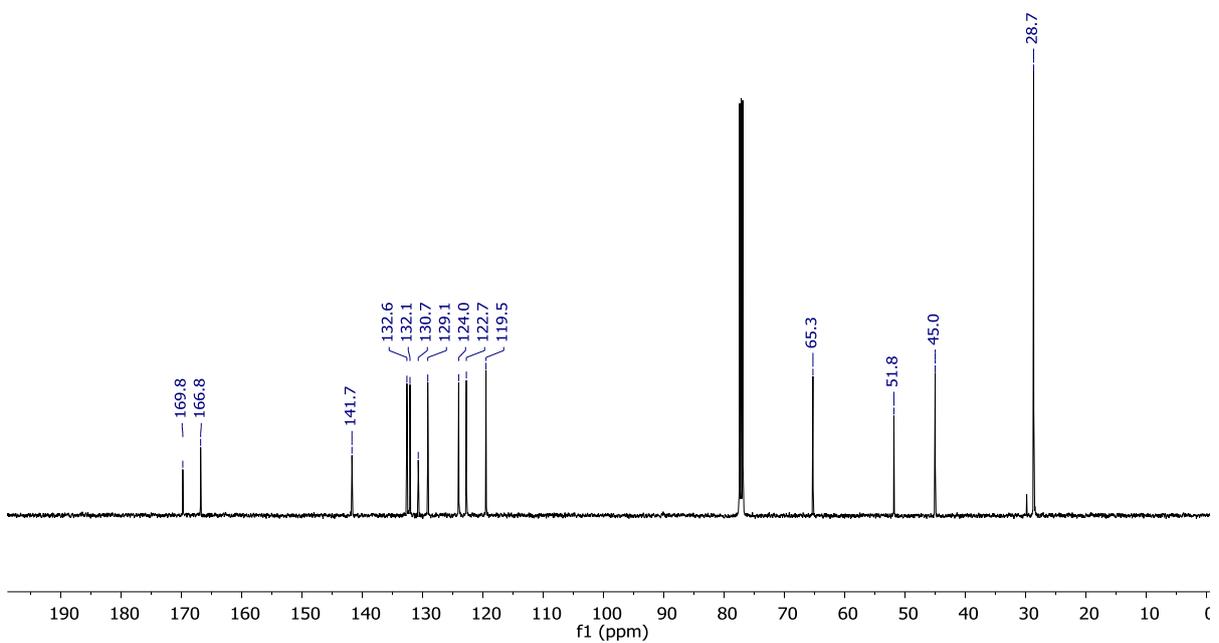
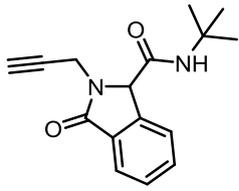
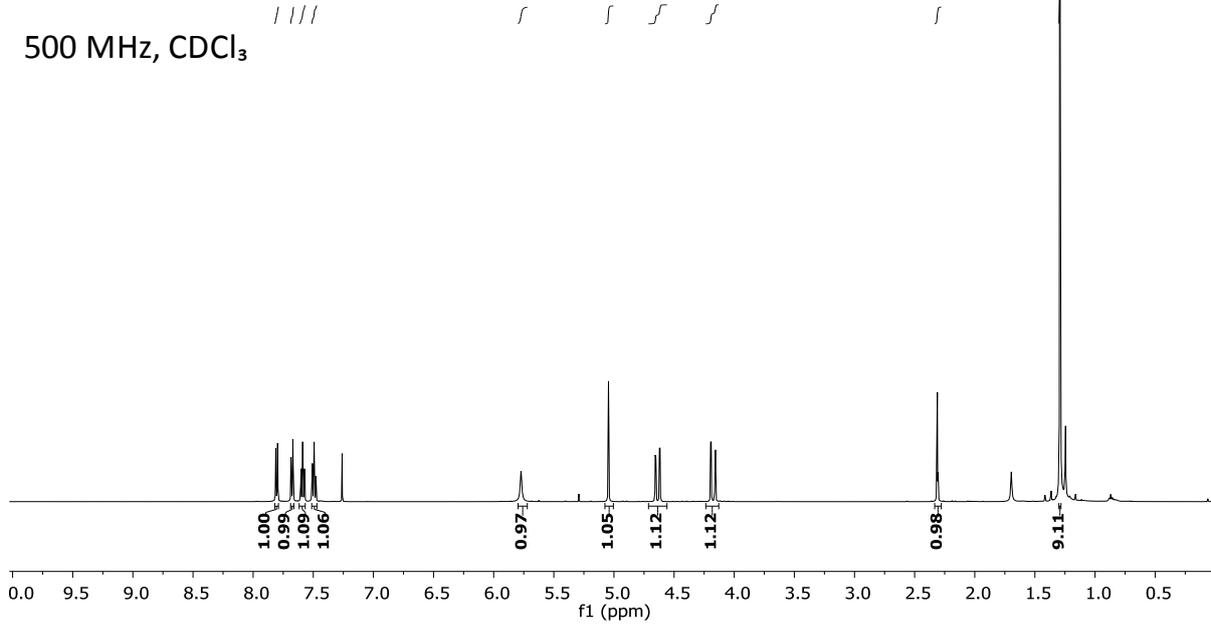


Figura S33. ¹H y ¹³C de 2-Alil-N-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (210m).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

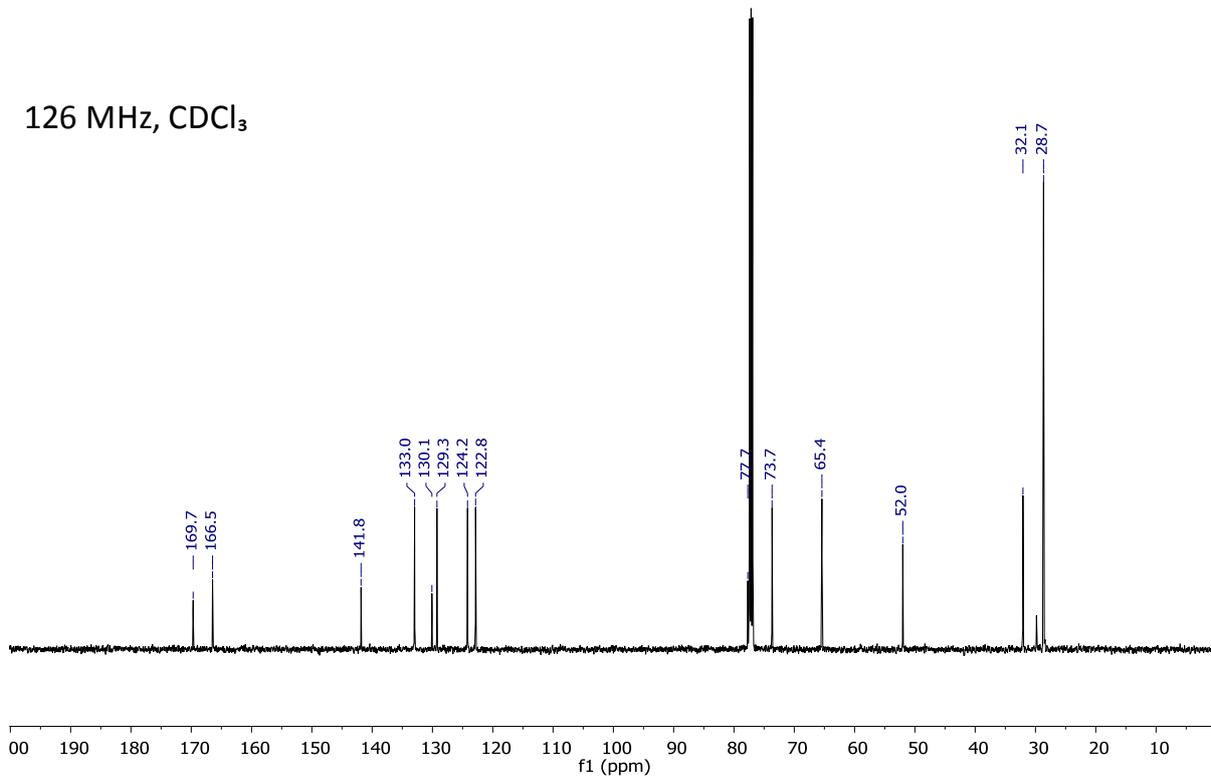
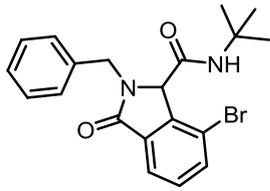
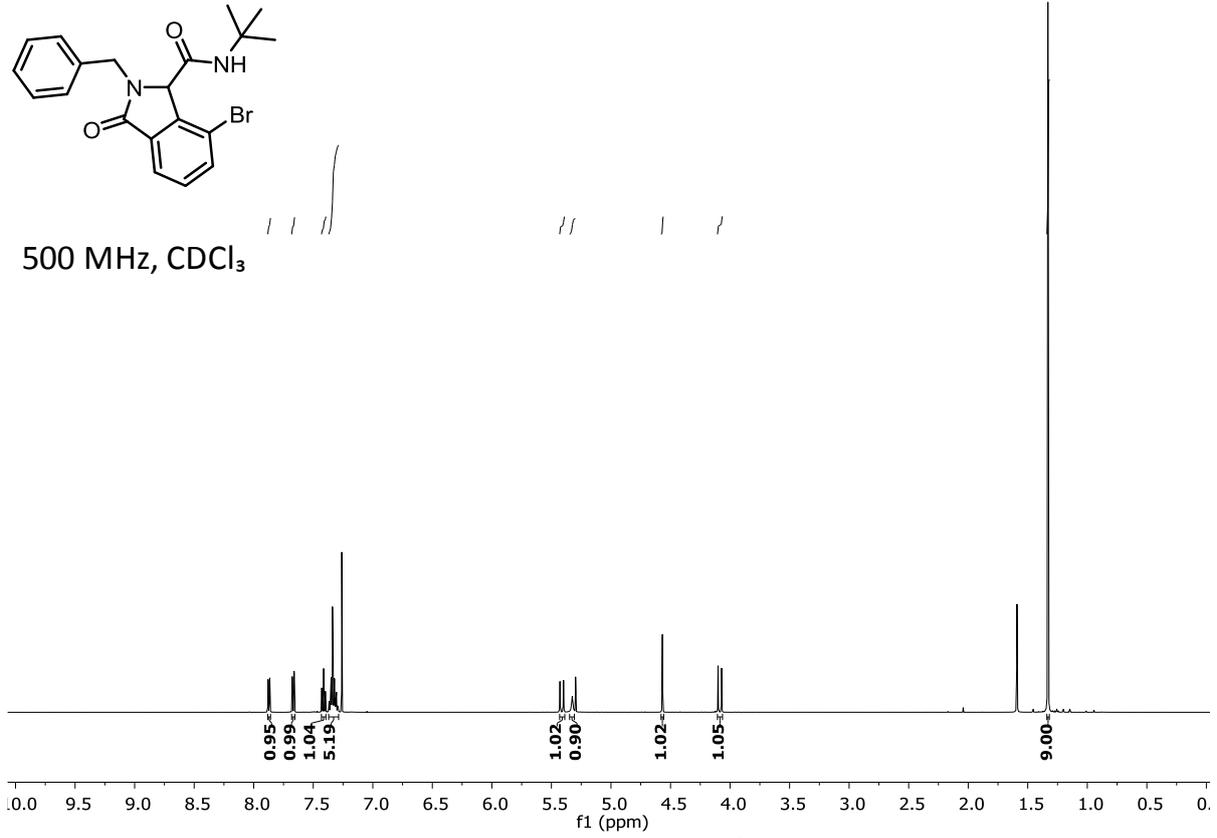


Figura S34. ¹H y ¹³C de *N*-(*tert*-Butil)-3-oxo-2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1-carboxamida (210n).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

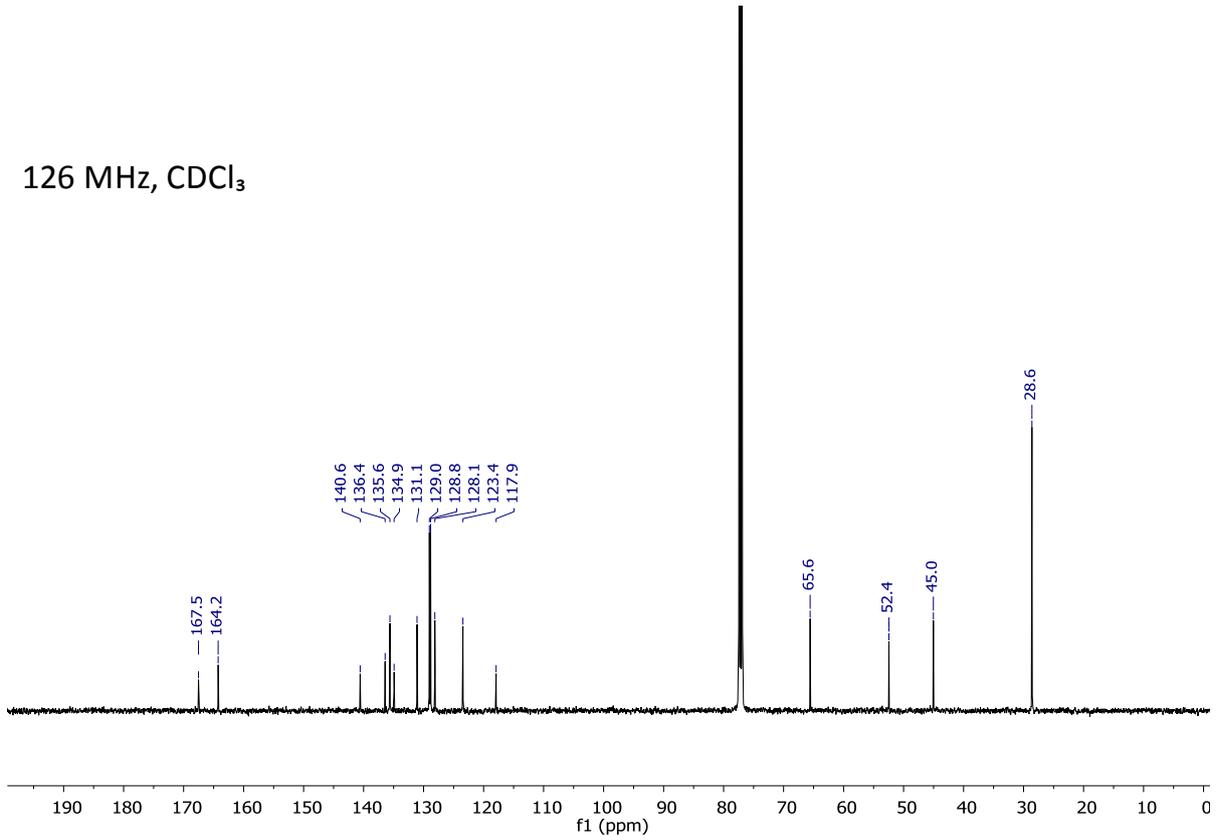
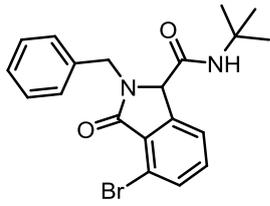
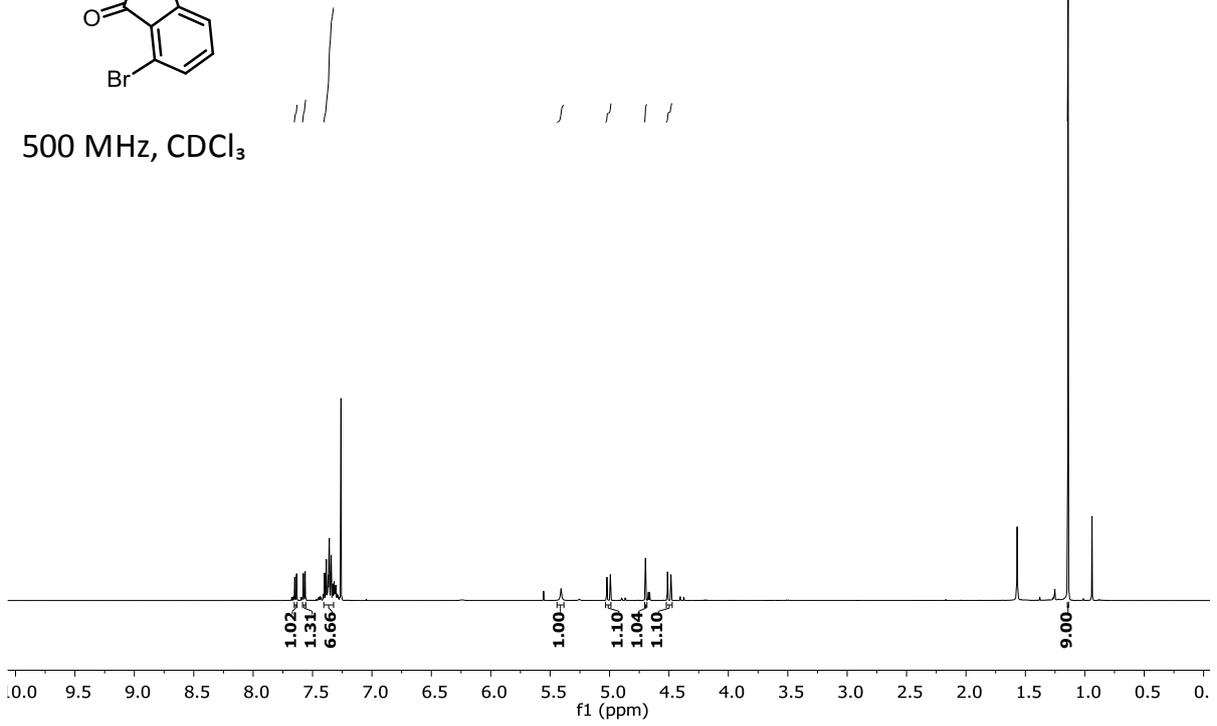


Figura S35. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-7-bromo-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210ñ**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

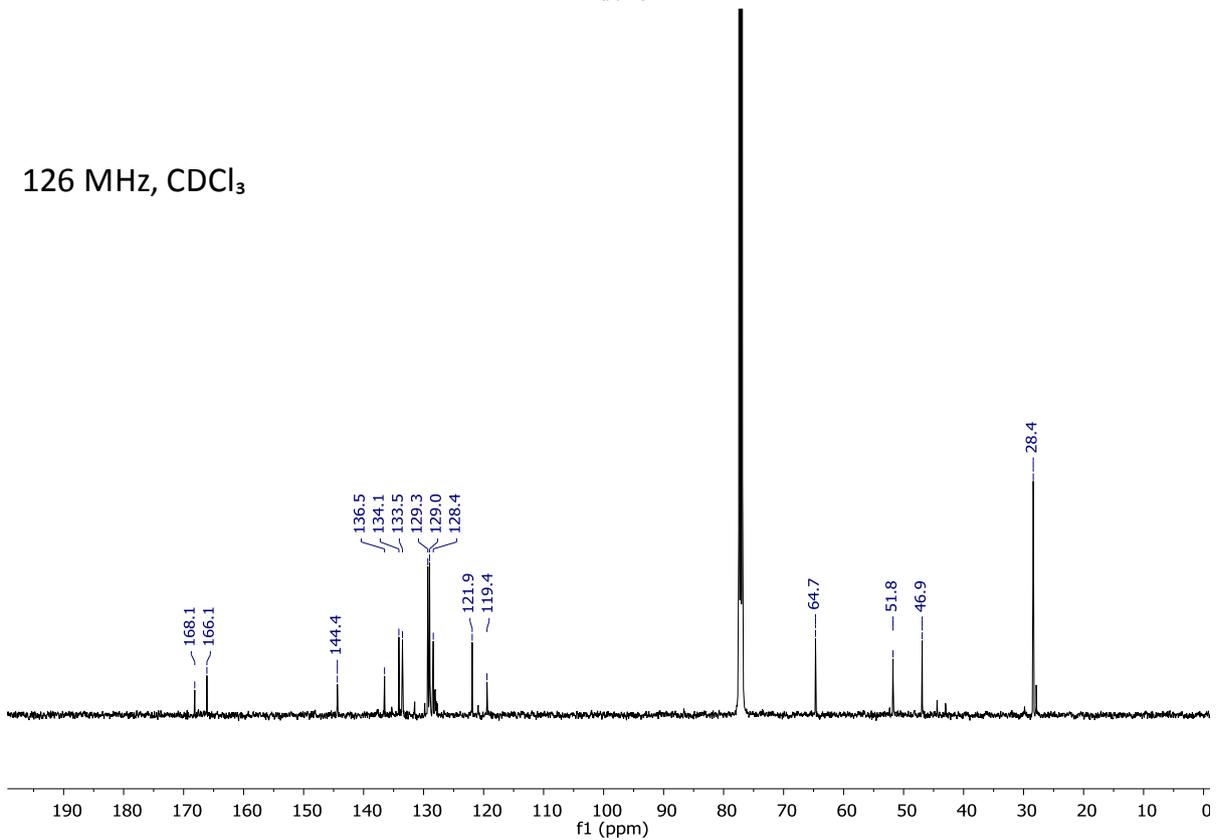
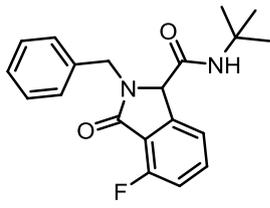
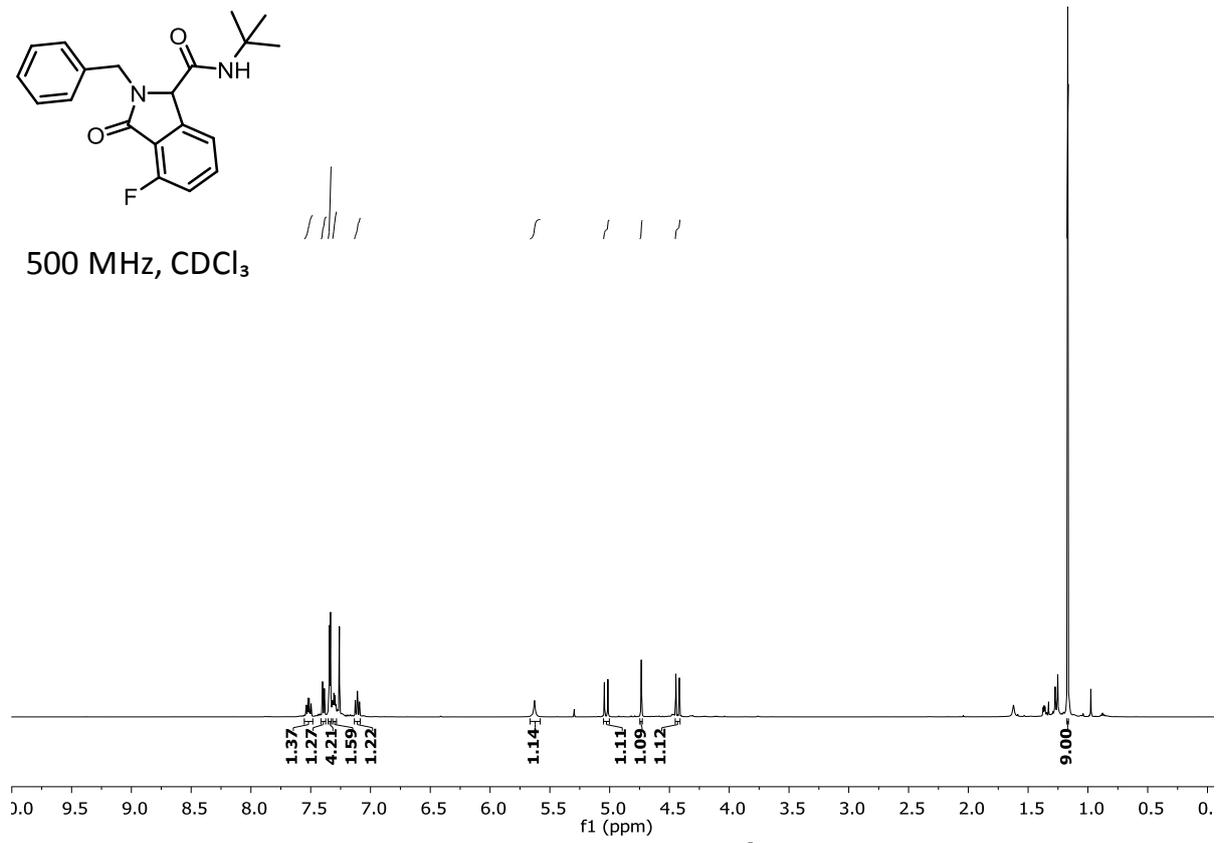


Figura S36. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-4-bromo-*N*-(*tert*-butil)-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210o**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

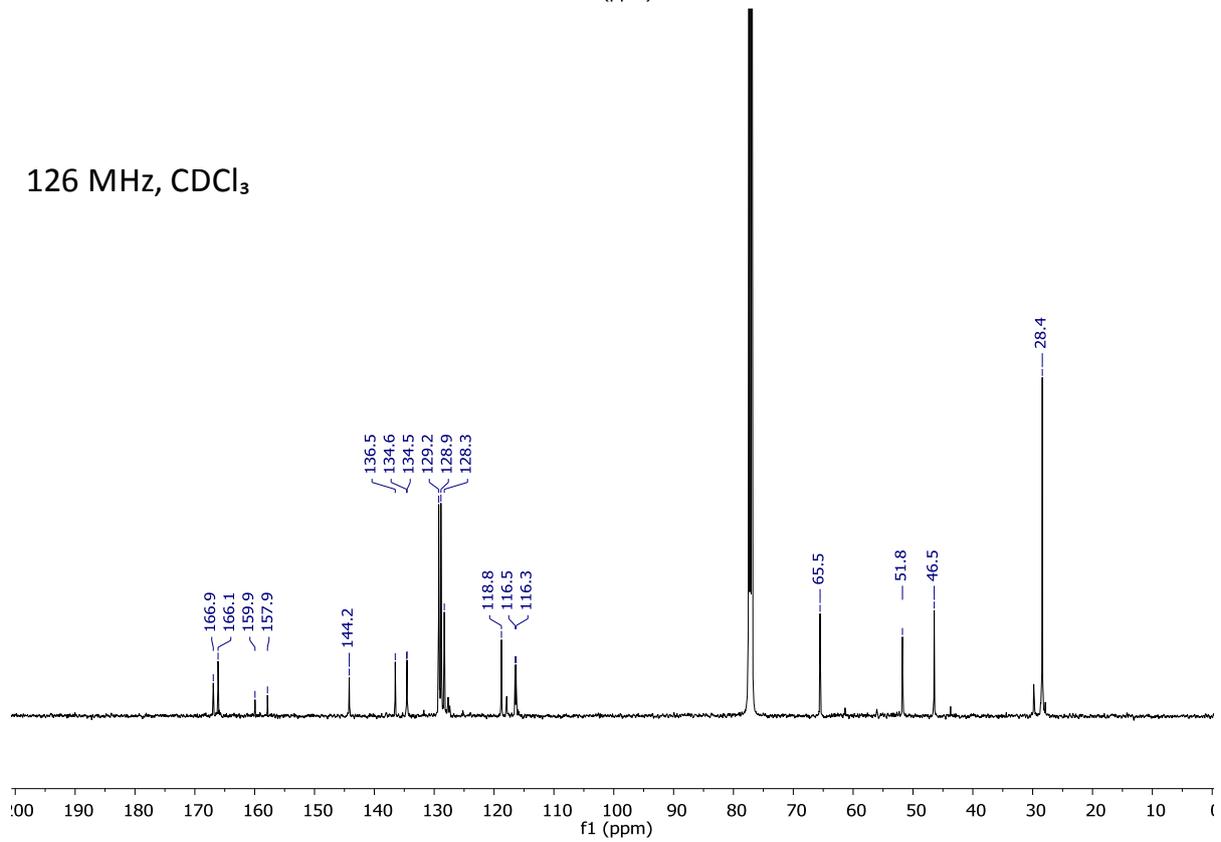
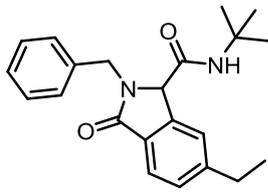
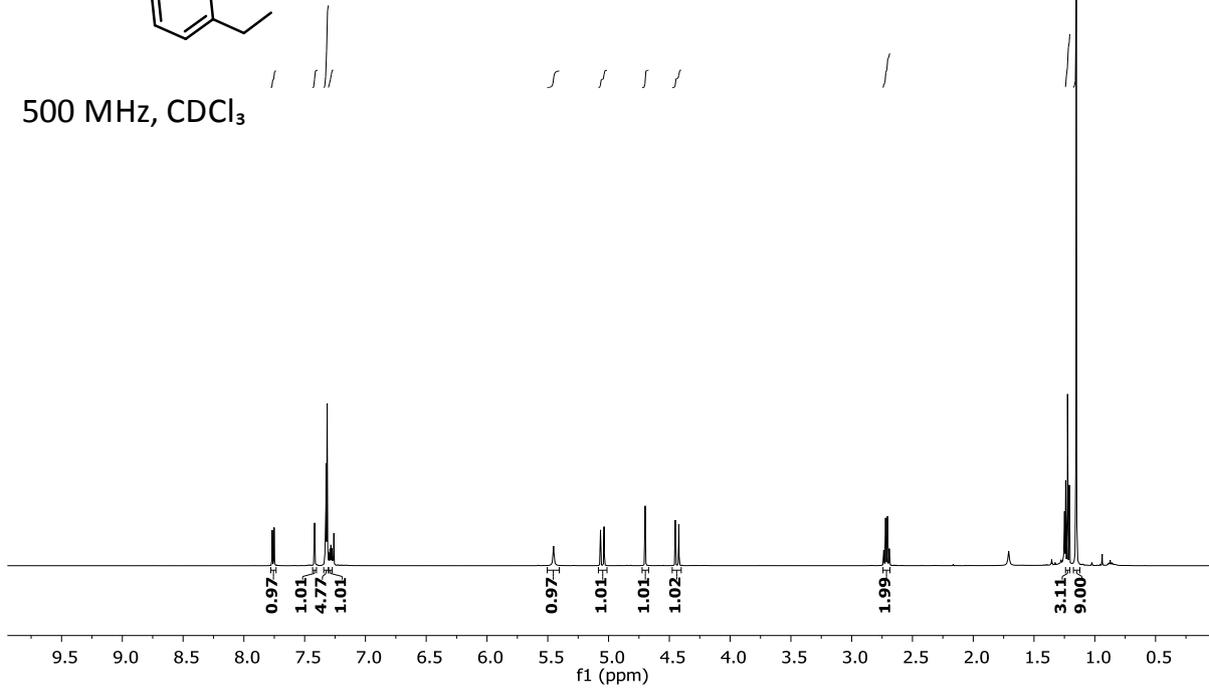


Figura S37. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-*N*-(*tert*-butil)-4-fluoro-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210p**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

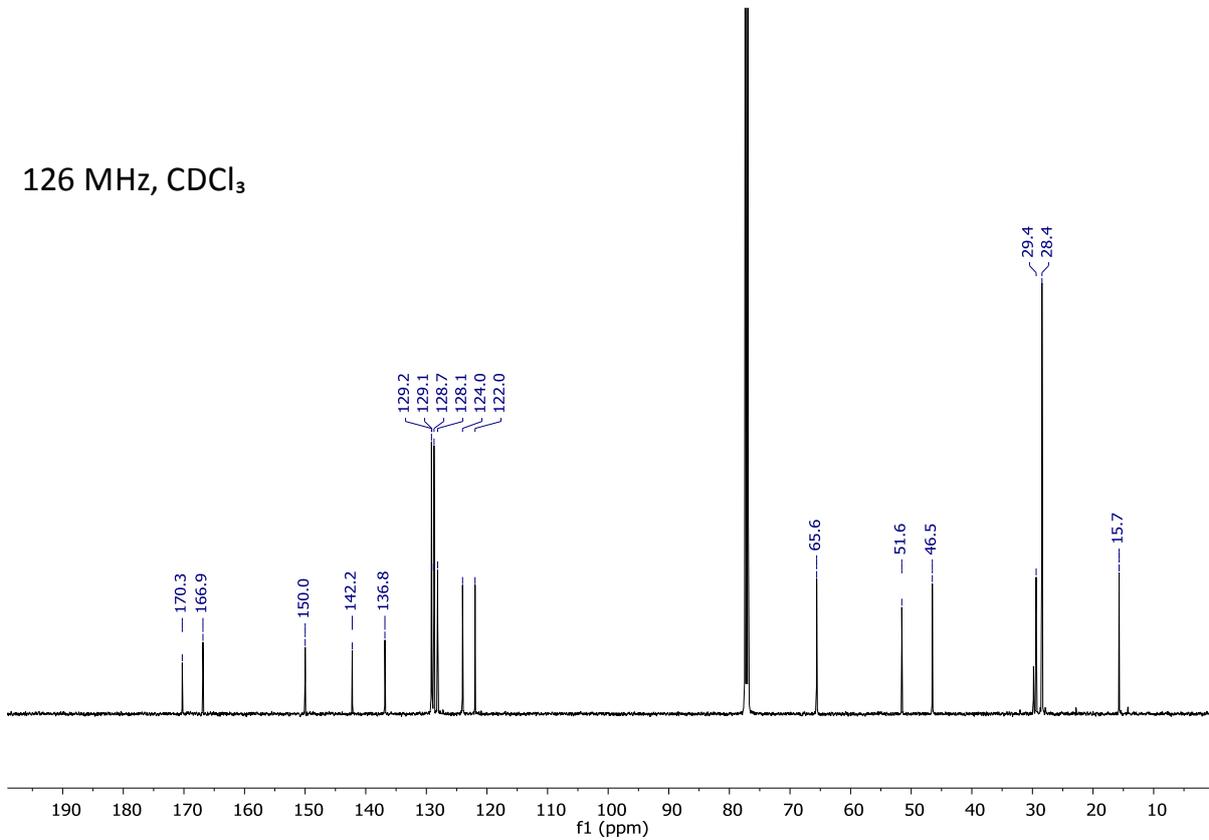
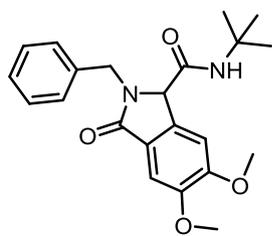
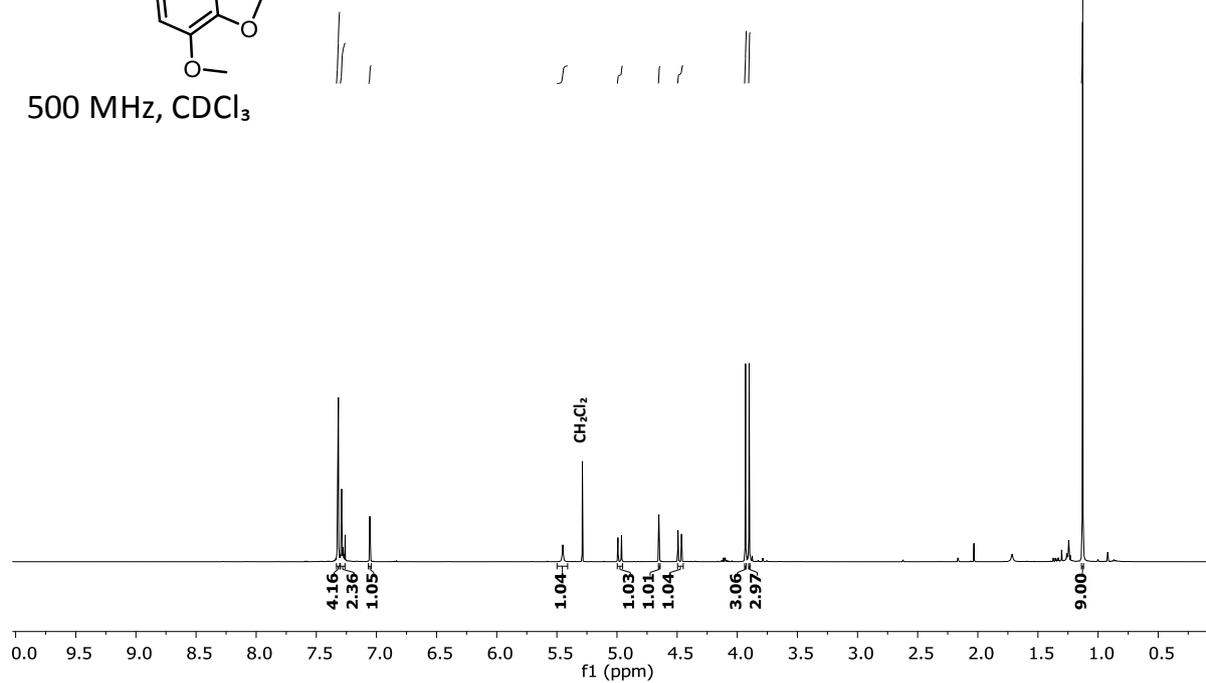


Figura S38. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-*N*-(*tert*-butil)-6-etil-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210q**).



500 MHz, CDCl₃



126 MHz, CDCl₃

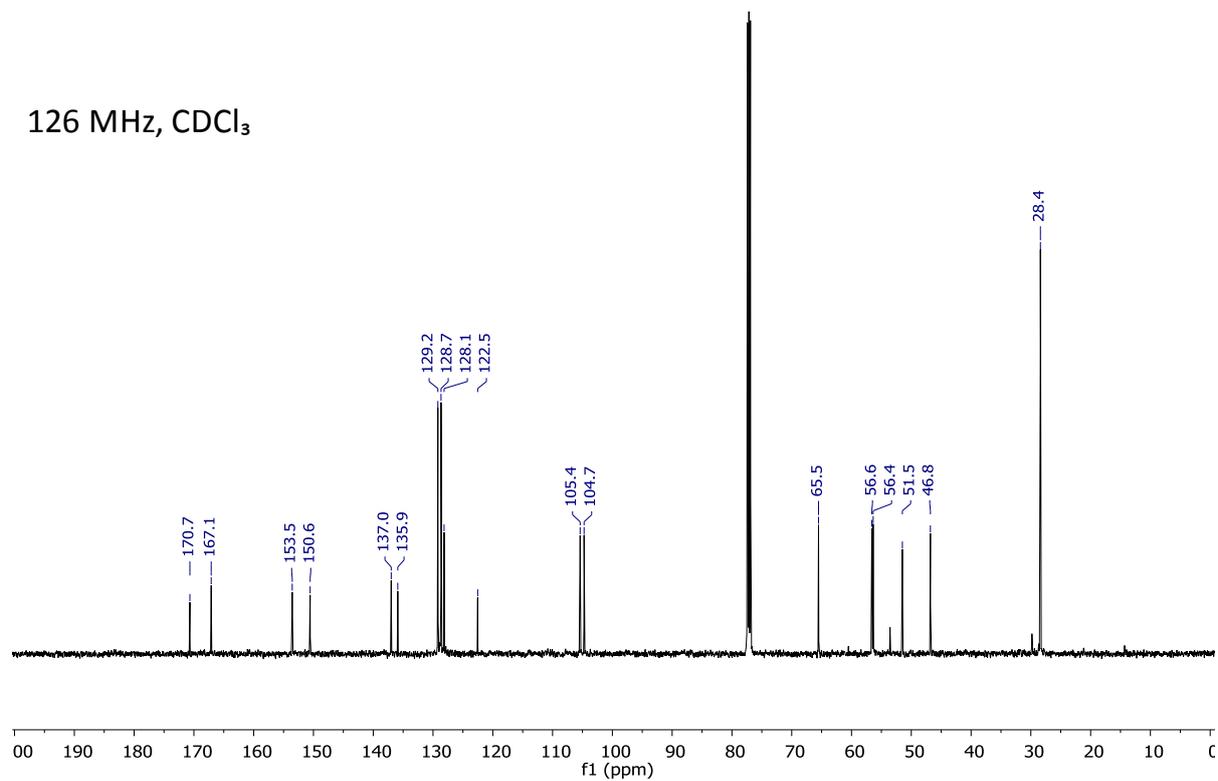
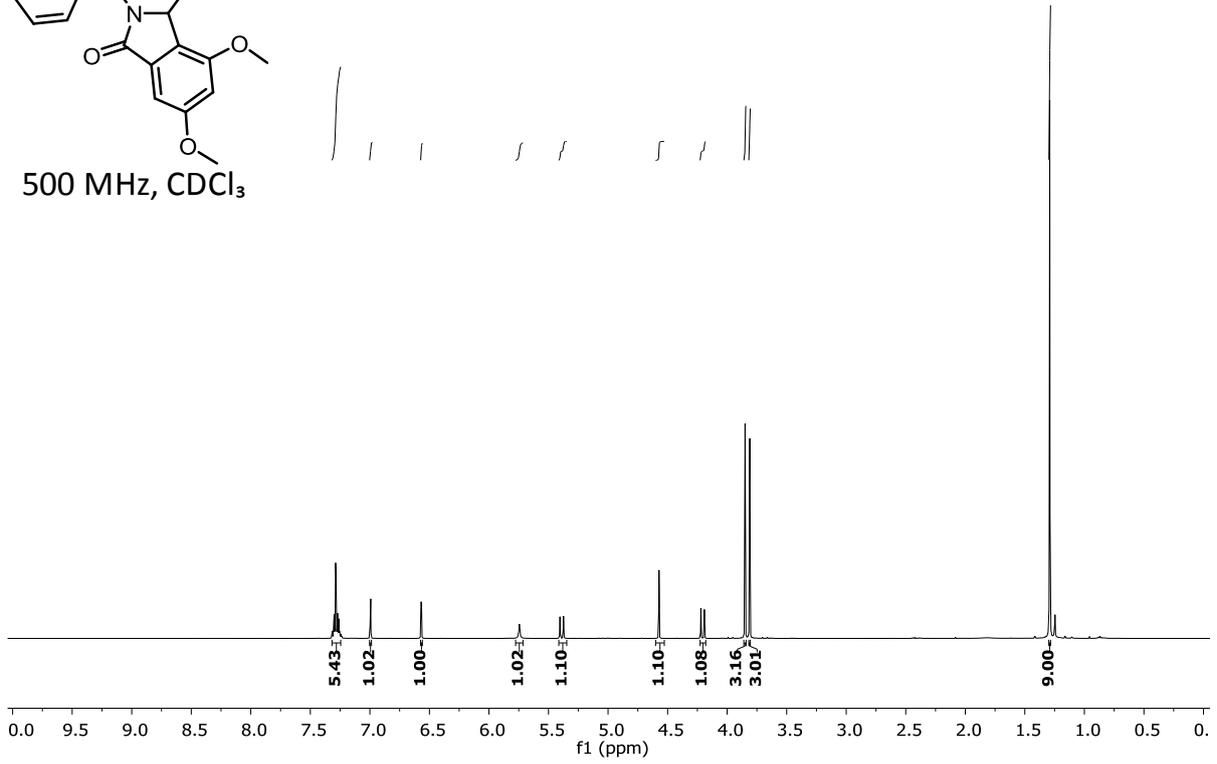
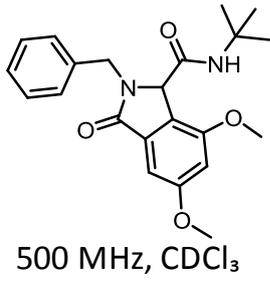


Figura S39. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-*N*-(*tert*-butil)-5,6-dimetoxi-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210r**).



126 MHz, CDCl₃

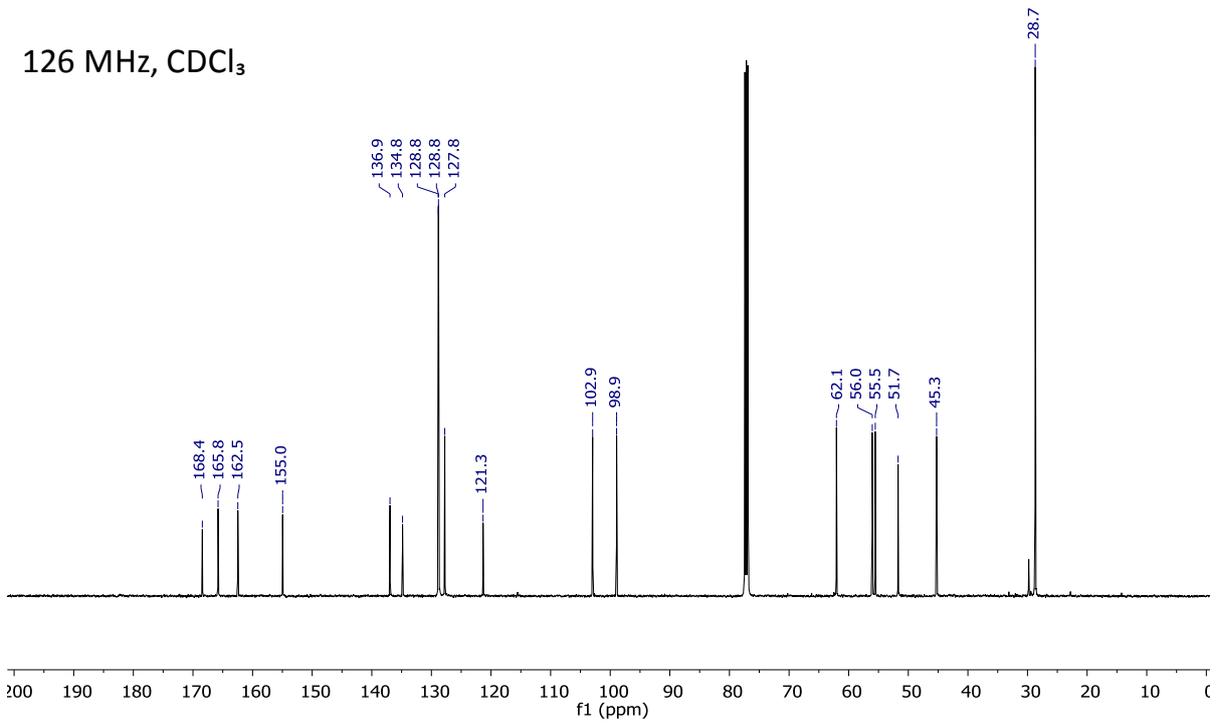


Figura S40. ¹H y ¹³C de 2-Bencil-N-(*tert*-butil) -5,7-dimetoxi-3-oxoisindolina-1-carboxamida (**210s**).