



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

EMPLEO DE PERSULFATOS COMO GENERADORES DE RADICALES LIBRES EN SISTEMAS 1,3-DICARBONÍLICOS Y SU APLICACIÓN EN EL ESTUDIO SINTÉTICO DEL SISTEMA TRICÍCLICO BÁSICO DE LAS YEZO'OTOGTIRINAS A-C.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ANDRÉS BORJA MIRANDA

**TUTOR. DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA, INSTITUTO DE QUÍMICA,
UNAM.**

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2021



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

Empleo de persulfatos como generadores de radicales libres en sistemas 1,3-dicarbonílicos y su aplicación en el estudio sintético del sistema tricíclico básico de las Yezo´otogirinas A-C.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M en C. ANDRÉS BORJA MIRANDA

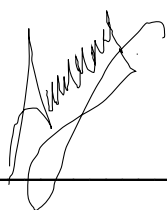
TUTOR: DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



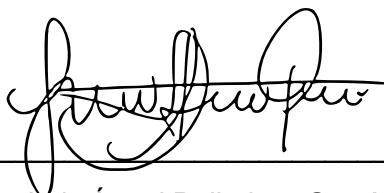
Ciudad de México, Año. 2021

Jurado asignado

Presidente	Dr. Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil	BUAP
Vocal	Dr. Fernando León Cedeño	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	Instituto de Química, UNAM



M. en C. Andrés Borja Miranda
Sustentante



Dr. Luis Ángel Polindara García
Tutor

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

- Al CONACyT por la beca otorgada para mis estudios de doctorado CVU/Becario: 580081/576513.
- Al honorable jurado por sus valiosas aportaciones, que ayudaron a enriquecer éste trabajo.
- Al Dr. Alfredo Vázquez y al Dr. Marcos Hernández miembros del comité tutor que cada semestre me guió y aconsejó para concluir ésta etapa.
- A los miembros del comité tutor ampliado Dr. Luis D. Miranda y Alejandro Cordero por sus consejos y guía.
- Al Instituto de Química por abrirme las puertas para realizar en sus instalaciones mis estudios de posgrado.
- Al Dr. Luis Polindara por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por sus consejos y amistad.
- A la Dra. Anahí Sánchez Chávez por su gran aportación a mi formación, por sus consejos y amistad.
- A los técnicos académicos del Instituto de Química: Elizabeth Huerta, Ma. De los Ángeles Peña, Beatriz Quiroz, Rocío Patiño Maya, Simón Hernández Ortega, Virginia Gómez Vidales, Mayra León Santiago por su ayuda y asesoría para la conclusión de los proyectos.
- A mis amigos y compañeros del laboratorio, especialmente a los miembros del laboratorio 2-3: Anahí, Gemma, Fabiola, Nathalia, Jennifer, Rodolfo, Diego, Juvenal, Lorenia, Sarahí, Joanna e Itzia.
- A mis amigos del posgrado, Itzel, Karlita, Edgar, Eduardo, Jorge, Mónica, Jazmín, Aranis, Iván, Adrián, William, Paco y Mateo. Sin ustedes no hubiera sido lo mismo.
- A mis padres, por el apoyo, por el tiempo y por la guía que me han dado durante todos estos años para formar a la persona quien soy al día de hoy. Los amo.
- A mi hermana, por estar siempre ahí, por sus consejos y por las enseñanzas que hemos aprendido el uno del otro. Te amo gemela.

El presente trabajo doctoral fue realizado en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química, UNAM, bajo la supervisión y dirección del Dr. Luis Ángel Polindara García, con el apoyo de la beca doctoral de CONACyT (No de becario: 53817) y del proyecto PAPIIT IA202019. Parte del trabajo se presentó en Congreso Nacional organizado por la Sociedad Química de México en el año 2018 en el 53° Congreso Mexicano de Química, 37° Congreso Nacional de Educación Química y en el simposio anual organizado por el Instituto de Química, dónde fue premiado con el primer lugar en modalidad cartel.

Otra parte fue presentada en un congreso Internacional en el 4° Simposio Iberoamericano de Química Orgánica, realizado en Cayo Santa María, Cuba en Diciembre, 2019.

Como resultado de la investigación, se publicaron dos artículos:

Andrés Borja-Miranda, Anahí C. Sanchez-Chávez, Luis A. Polindara-García. Ammonium Persulfate Promotes Radical Cyclization of 1,3-Dicarbonyl-Ugi 4-CR Adducts: Synthesis of Polysubstituted γ -Lactams in Aqueous Media. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *14*, 2453-2471.

Andrés Borja-Miranda, Fabiola Valencia-Villegas, J. Armando Luján-Montelongo, Luis A. Polindara-García. Synthesis of Polysubstituted Isoindolinones via Radical Cyclization of 1,3-Dicarbonyl Ugi-4CR Adducts Using Tetrabutylammonium Persulfate and TEMPO. *J. Org. Chem*, **2021**, *86*, 929-946.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	5
Resumen.....	6
Abstract.....	7
1. Introducción.....	8
2. PRIMERA PARTE: Síntesis de γ -lactamas e isoindolinonas polisustituidas a partir de aductos de Ugi empleando una ciclación radicalaria intramolecular.....	10
2.1 Antecedentes.....	11
2.1.1 γ -Lactamas: Generalidades y métodos de síntesis.....	11
2.1.2 Isoindolinonas: Generalidades y métodos de síntesis.....	17
2.1.3 Reacciones multicomponente: Reacción de Ugi.....	21
2.1.4 Generalidades y reactividad de los radicales libres	27
2.1.5 Adición de radicales libres a sistemas aromáticos.....	31
2.1.6 Formación de radicales en sistemas 1,3-dicarbonílicos y sus aplicaciones sintéticas.....	34
2.1.7 Radicales persistentes: Generalidades y aplicaciones en síntesis orgánica.....	36
2.1.8 Sales de oxamonio: Generalidades, características y usos en síntesis orgánica..	42
2.1.9 Peroxisulfatos: Generalidades, características y usos en síntesis orgánica.....	46
3. Planteamiento del Problema.....	52
3.1 Objetivos Generales y Específicos.....	53
3.2 Resultados y Discusión.....	54
3.2.1 Síntesis de γ -lactamas polisustituidas.....	54
3.2.2 Síntesis de isoindolinonas polisustituidas.....	71
3.3 Conclusiones.....	88
4. SEGUNDA PARTE: Síntesis del núcleo tricíclico básico de las Yezoótogirinas A-C empleando una reacción radicalaria como paso clave.	90
4.1 Antecedentes.....	90
4.1.1 Terpenos: Generalidades y características.....	90
4.1.2 Género <i>Hypericum</i>	91
4.1.3 <i>Hypericum yezoense</i> : Estructura y características de las	

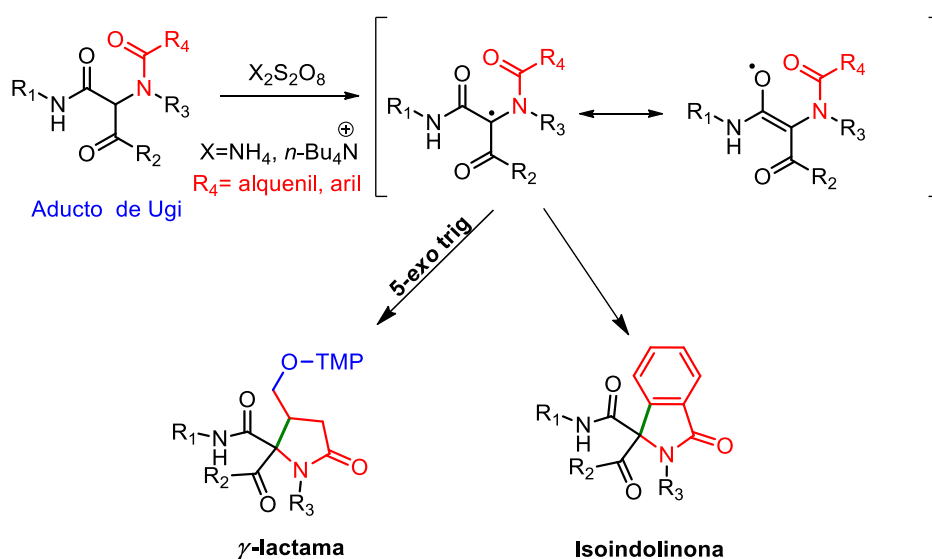
Yezo'otogirinas A-C	93
4.1.4 Metodologías sintéticas para la obtención las Yezo'otogirinas A-C y moléculas relacionadas.....	94
4.2 Planteamiento del Problema.....	98
4.3 Objetivos Generales y Específicos.....	99
4.4 Resultados y Discusión.....	100
4.4.1 Primera aproximación.....	100
4.4.2 Segunda aproximación.....	106
4.5 Conclusiones.....	115
5. Parte Experimental.....	116
5.1 Metodología General.....	116
5.2 PRIMERA PARTE: Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos.....	116
5.3 SEGUNDA PARTE: Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos.....	160
5.4 TERCERA PARTE: Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos.....	190
6. ANEXO.....	193
7. RAYOS X.....	194
8. Publicaciones Obtenidas	

ABREVIATURAS

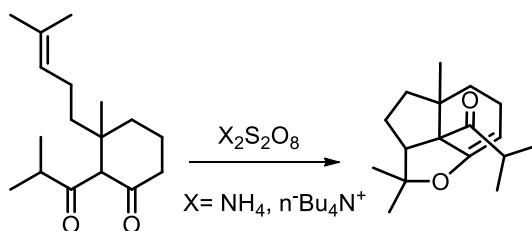
Abreviación	Nombre químico
AcOEt	Acetato de etilo
A.L	Ácido de Lewis
AMVN	2,2'-Azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo)
Bn	Bencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDC	Acoplamiento deshidrogenativo cruzado (Cross-Dehydrogenative Coupling)
CDCl₃	Cloroformo deuterado
Cp	Ciclopentadienilo
COSy	Espectro de correlación ¹ H- ¹ H (Correlation Spectroscopy)
DCE	1,2-Dicloroetano
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
DFT	Teoría del funcional de la densidad (Density-functional theory)
DLP	Peróxido de dilaurilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPEN	1,2-Difenil-1,2-etilendiamina
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
EA	Electroatractor
ED	Electrodonador
EM	Espectrometría de masas
EPR	Resonancia paramagnética electrónica (Electron Paramagnetic Resonance)
Et₂O	Éter etílico
G.P	Grupo protector
HAT	Transferencia de átomo de hidrógeno (Hydrogen Atom Transfer)
HMBC	Correlación heteronuclear de múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Coherencia heteronuclear (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
IMCR	Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (Isocyanide Based Multicomponent Reactions)
MCR	Reacciones multicomponente
MeOH	Metanol
MTBE	Metil <i>t</i> -butil éter
MW	Microondas (Microwave)
NBO	Orbital de enlace neutral
Piv	Pivaloilo
PMP	Parametoxifenilo
ppm	Partes por millón
SET	Transferencia monoeléctronica (Single Electron Transfer)
TBAF	Fluoruro de tetra <i>n</i> -butilamonio
TEMPO	Radical 2,2,6,6-tetrametilpiridi-1-oxil
TMS	Trimetilsilano
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo (tosil)

RESUMEN

El presente trabajo se divide en 2 partes. La primera parte titulada “**Síntesis de γ -lactamas e isoindolinonas polisustituidas a partir de aductos de Ugi empleando una ciclación radicalaria intramolecular**”, reporta el desarrollo de dos metodologías para la síntesis de dichos núcleos usando la reacción de Ugi-4CR y una reacción radicalaria que emplea TEMPO y persulfato como reactivos clave. En el caso de las γ -lactamas, el proceso transcurre vía una ciclación radicalaria de tipo 5-*exo-trig* y la inserción del radical transiente TEMPO. Para el caso de las isoindolinonas, el método emplea un proceso de adición radicalaria aromática intramolecular.

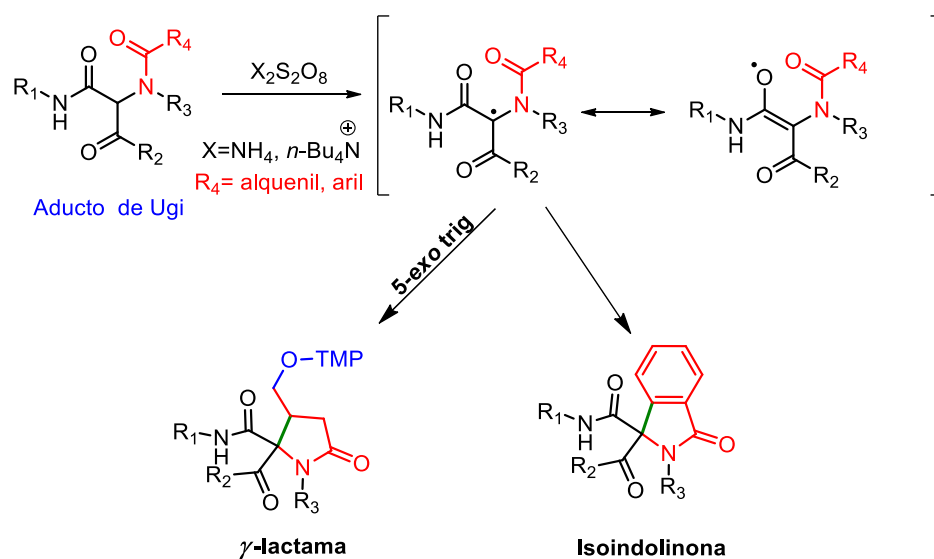


En la segunda parte titulada “**Síntesis del núcleo tricíclico básico de las Yezo’otogirinas A-C empleando una reacción radicalaria como paso clave**”, se explora el empleo de persulfatos y TEMPO como generadores radicalarios en sistemas 1,3-dicarbonílicos avanzados como reactivos clave en la síntesis del núcleo principal de las Yezo’otogirinas A-C.

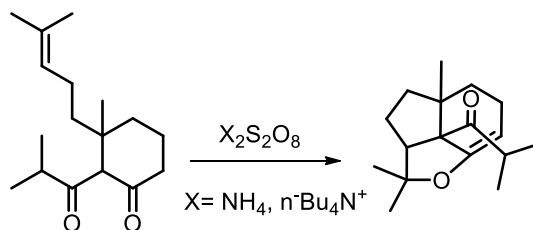


ABSTRACT

This dissertation is divided into two sections. The first one is entitled “**Synthesis of polysubstituted γ -lactams and isoindolinones from Ugi adducts using an intramolecular radical cyclization**”, which describes the development of two individual methodologies for the synthesis of these structural motifs using the Ugi 4-CR reaction followed by radical cyclization that involves persulfates and the persistent radical TEMPO as key reagents. For γ -lactams, the 5-*exo*-trig cyclization and insertion of the temporary radical TEMPO. In the case of isoindolinones, the method employs an aromatic radical cyclization-oxidative aromatization process.



In the second part, entitled “**Synthesis of the basic tricyclic nucleus of Yezo’otogyrins A-C using a radical reaction as key step**”, the use of persulfates and TEMPO as radical generators in advanced 1,3-dicarbonyl systems for the synthesis of the main nucleus of Yezo’otogirins A-C was explored.



1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los objetivos primordiales de la síntesis orgánica es el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan acceder a estructuras más complejas a partir de materias primas de fácil acceso. En éste contexto, el diseño de dichos procesos se ha orientado a la inclusión de una serie de principios que permitan alcanzar la denominada “síntesis ideal”, por ejemplo: 1) empleo de disolventes más amigables con el medio ambiente, 2) reducción de subproductos, 3) facilidad de purificación, 4) evitar el uso de grupos protectores, 5) alta economía atómica y 6) posibilidad de escalar el proceso, entre otros. Sin embargo, la aplicación de estas estrategias ha sido limitada en moléculas de origen natural debido a la complejidad estructural que poseen. Diversos grupos de investigación han dedicado innumerables estudios al diseño de nuevos protocolos sintéticos que cumplan con la mayoría de los requisitos mencionados anteriormente. Esto, con el objetivo de solucionar problemas y acceder a arreglos estructurales interesantes de manera eficiente.

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados son parte medular de muchos compuestos naturales y sintéticos como alcaloides, lactamas, e isoindolinonas, entre otros. De manera puntual, las γ -lactamas e isoindolinonas poseen una amplia gama de propiedades como antifúngicos, anticancerígenos y en algunos casos como fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades¹. Estas moléculas son accesibles de manera convencional mediante protocolos que emplean metales de transición, reacciones de cicloadición, catálisis redox y fotoredox, entre otras².

En conexión con la síntesis ideal, las reacciones multicomponente cumplen con diversos requisitos cercanos a este precepto, como por ejemplo: 1) simplicidad de proceso, 2) alta economía atómica y 3) disminución de subproductos. De manera complementaria, una de las reacciones más estudiadas en este campo es la reacción de Ugi-4CR, la cual genera un aducto de tipo peptídico en un solo paso utilizando cuatro componentes: aldehído, amina, isonitrilo y ácido carboxílico.

¹ a) Aszodi, J.; Rowlands, D. A.; Mauvais, P.; Collette, P.; Bonnefoyc, A.; Lampilas, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2004**, *14*, 2489–2492, b) Chen, X.; Zhao, S.; Li, H.; Wang, X.; Geng, A.; Cui, H.; Zhu, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 110-122.

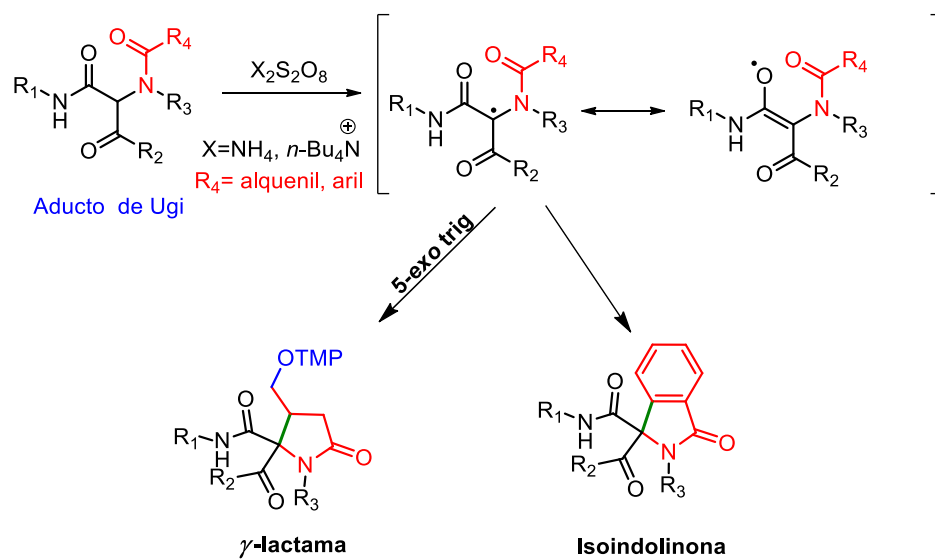
² a) Savela, R.; Méndez, G. C. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 5344-5378, b) Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Bhosale, A.; Toyao, T.; Mahara, Y.; Ohyama, J.; Satsuma, A.; Shimizu, K. *Chem. Cat. Chem.* **2018**, *10*, 789-795.

Por otra parte, uno de los grupos más extensos y estudiados de los productos naturales son los terpenos, los cuales poseen innumerables aplicaciones en la búsqueda y el diseño de fármacos debido a su amplia variedad estructural. Particularmente, los diterpenos han sido foco de estudio, ya que están presentes como metabolitos secundarios en plantas y hongos, así como en otras fuentes. En este contexto, en 2019 Kobayashi aisló de la parte aérea del género *Hypericum yezoense* (familia Clusiaceae) tres novedosos compuestos denominados Yezo'otogirinas A, B y C, los cuales son interesantes desde el punto de vista sintético y biológico.

A continuación, se abordará la síntesis de γ -lactamas e isoindolinonas a partir de aductos de Ugi, así como la síntesis del núcleo tricíclico básico de las Yezo'otogirinas a partir de un sistema 1,3-dicarbonílico avanzado.

2. PRIMERA PARTE

SÍNTESIS DE γ -LACTAMAS E ISOINDOLINONAS POLISUSTITUIDAS A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI A TRAVÉS DE UNA CICLACIÓN RADICALARIA



2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Lactamas: Generalidades y métodos de síntesis

Las lactamas, son amidas cíclicas que conforman un grupo de compuestos que poseen un átomo de nitrógeno y un grupo carbonilo en posición dos, cuya única variante es el número de átomos que conforman el anillo lactámico. Así, estos compuestos se pueden clasificar en dos grupos: 1) lactamas de tamaño pequeño (4-6 miembros) y 2) lactamas de tamaño superior (7-15 miembros).³

Para su nomenclatura, se utilizan las letras β , γ , δ , ε , etc como prefijo, indicando en cada caso el número de metilenos que conforman el ciclo (Figura 1).

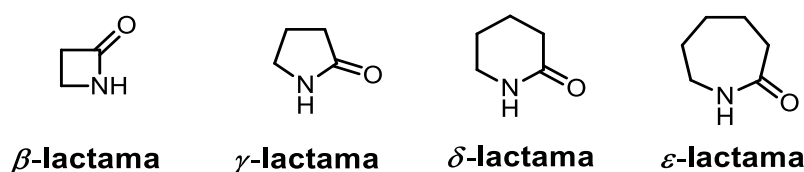


Figura 1. Nomenclatura de lactamas

En el caso de las β -lactamas, el ejemplo más sobresaliente es la penicilina G (**1**), la cual es un antibiótico efectivo contra las bacterias Gram negativas (Figura 2).⁴

γ -Lactamas

Dentro del grupo de las γ -lactamas, se ha reportado una gran cantidad de compuestos con actividad anticancerígena como la (-)-salinosporamida **2**,⁵ antifúngica como la (-)-pramanicina **3**,⁶ así como diversos compuestos con potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer) como la (-)-clausenamida **4**.⁷ También, se han reportado lactamas de orden superior que tienen entre siete y quince miembros como la cripowellina B (**5**)⁸ (10 miembros) y la fluvirucina B₂ (**6**)⁹ (14 miembros), las cuales presentan propiedades antiproliferativas y antifúngicas, respectivamente (Figura 2).

³ Metz, P.; *Topics in current chemistry, Stereoselective Heterocyclic Synthesis III*, **2001**, 216, 133-193.

⁴ Liu, Q.; Li, Y.; Li, W.; Liang, X.; Zhang, C.; Liu, H. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4, 609-615.

⁵ Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9346–9367.

⁶ Schwartz, R. E.; Helms, G. L.; Bolessa, E. A.; Wilson, K. E.; Giacobbe, R. A.; Tkacz, J. S.; Bills, G. F.; Liesch, J. M.; Zink, D. L.; Curotto, J. E.; Pramanik, B.; Onishi, J. C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1675–1686.

⁷ Feng, Z.; Li, X.; Zheng, G.; Huang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2112–2115.

⁸ Presley, C. C.; Krai, P.; Dalal, S.; Su, Q.; Cassera, M.; Goetz, M.; Kingston, D. G. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 5418-5422.

⁹ Guignard, G.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1788-1791.

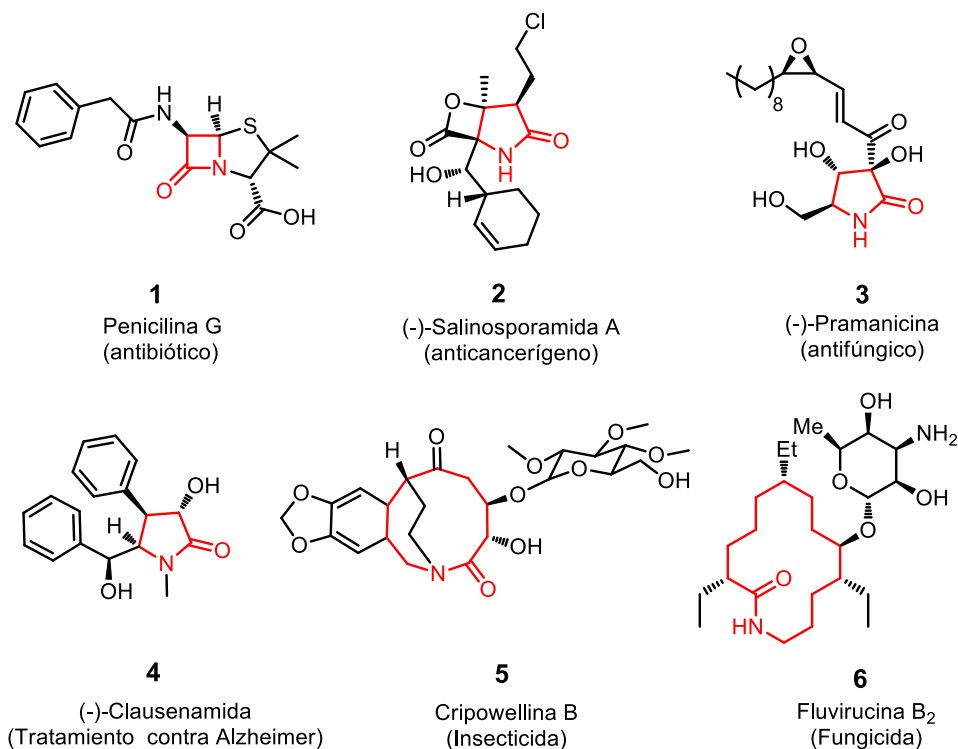


Figura 2. Ejemplos de lactamas de importancia biológica

Respecto a su síntesis, se ha descrito en la literatura que las lactamas que poseen entre 4 y 6 miembros pueden ser obtenidas mediante procesos de expansión de anillo,¹⁰ ciclación, cicloadición, reacciones redox y fotoredox; mientras que las lactamas de tamaño superior (7-15 miembros) pueden ser accesibles mediante reordenamientos de Beckman,¹¹ Schmidt¹² y de oxaziridina.¹³ Las lactamas de tamaño superior se ciclan empleando condiciones de alta dilución con el fin de evitar reacciones intermoleculares.

En éste contexto, el uso de metales como catalizadores en reacciones de acoplamiento [Cu (II), Ru (II),¹⁴ Rh (I),¹⁵ Pd (II),¹⁶ Fe (II), Ir (III)¹⁷] ha sido una valiosa herramienta para la

¹⁰ a) Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8717-8722, b) Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1644–1649.

¹¹ Lachia, M.; Richard, F.; Bigler, R.; Kolleth-Krieger, A; Dieckmann, M.; Lumbruso, A.; Karadeniz, U.; Catak, S.; De Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1896–1901.

¹² Thigulla, Y.; Ranga, S.; Ghosal, S.; Subbalakshmi, J.; Bhattacharya, A. *Chemistry Select* **2017**, *2*, 9744 – 9750.

¹³ Aubé, *J. Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 269-277.

¹⁴ Xing, Q.; Chan, C.-M.; Yeung, Y.-Y.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3849-3853.

¹⁵ Lang, Q.; Gu, G.; Cheng, Y.; Yin, Q.; Zhang, X. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4824-4828.

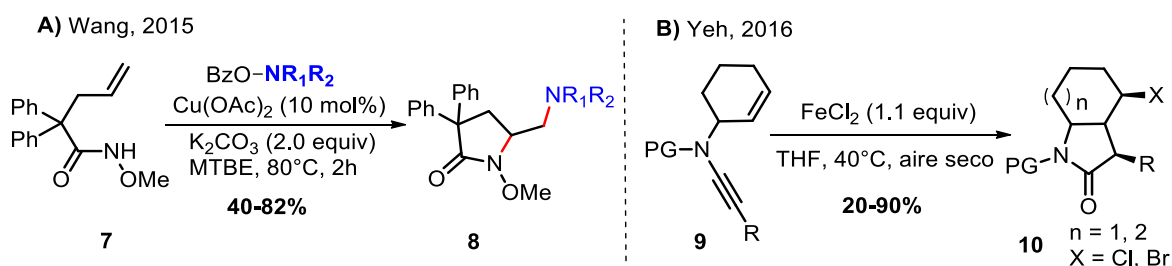
¹⁶ a) Boothe, J. R.; Shen, Y.; Wolfe J. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2777-2786, b) Li, M.; Inge, A. K.; Posevins, D.; Gustafson, K. P. J.; Qiu, Y.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14604-14608.

¹⁷ a) Chen, J.-Q.; Chang, R.; Lin, J.-B.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2395-2398, b) Conway, J. H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 135-138, c) Huh, S.; Hong, S. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2808-2812, d) Jung, H.-Y.; Chang, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7099-7103.

construcción de heterociclos de cinco miembros; sin embargo, el desarrollo de protocolos libres de metales, específicamente aquellos que emplean radicales libres no han sido estudiados de forma extensiva.

En 2015, Wang y su grupo de investigación reportaron la síntesis de amidas cíclicas de 5 miembros **8** a partir de la diaminación estereo y regioselectiva de alquenos **7** catalizada por Cu(II).¹⁸ El proceso transcurre vía la introducción directa de un grupo amino empleando *O*-acilhidroxilaminas, logrando acceder de manera eficiente luego de una serie de etapas al receptor parcial agonista de dopamina D4 denominado (+/-)-FAUC-179 (Esquema 1, **A**).

En 2016, Yeh y colaboradores documentaron la síntesis estereoselectiva de γ -lactamas bicíclicas halogenadas **10** vía una cloroaminación intramolecular de eninamidas **9** empleando catálisis con Fe(II) (Esquema 1, **B**).¹⁹



Esquema 1. Síntesis de lactamas vía: **A)** diaminación catalizada por Cu(II), **B)** cloroaminación catalizada por Fe(II)

Recientemente se han reportado varios protocolos que involucran el empleo de metales de transición como catalizadores para la obtención de heterociclos de interés biológico, destacando el uso de Iridio (II) y (III).

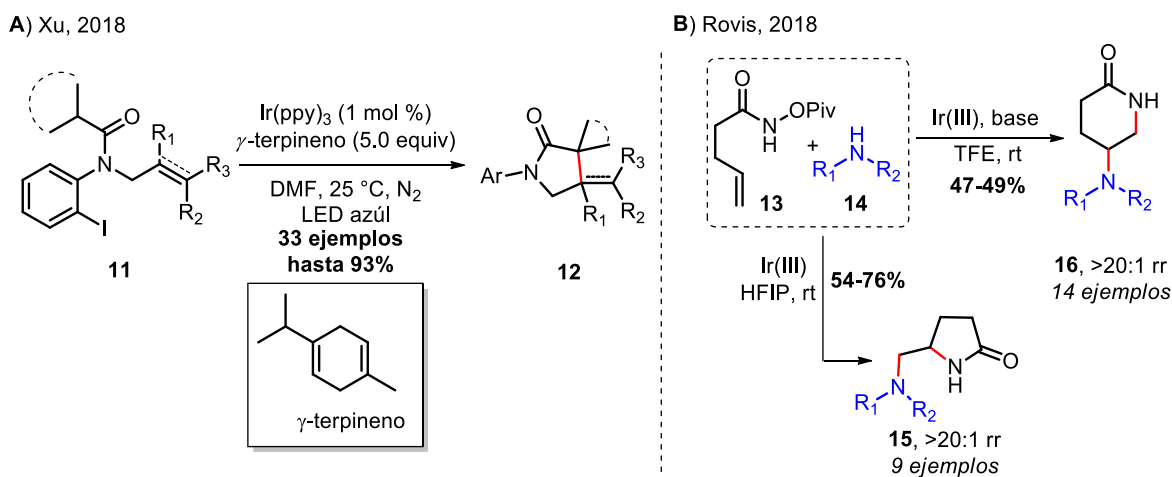
En 2018, Xu y colaboradores desarrollaron un método fotocatalítico para la síntesis de γ -lactamas espirocíclicas **12** vía un proceso tándem 1,5-HAT/ciclación intramolecular y utilizando γ -terpineno como donador de hidrógeno.²⁰ La metodología les permitió obtener espiro-lactamas en condiciones suaves de reacción y en rendimientos que van de buenos a excelentes, así como su expansión en sustratos que poseen un grupo alquino (Esquema 2, **A**). De manera similar, Rovis y colaboradores reportaron la síntesis de γ y δ -lactamas (**15** y **16**) a partir de alqueniil *N*-pivaloil-hidroxiato **13** empleando una diaminación de alquenos catalizada por Iridio(III). Presumiblemente, la regioselectividad de la reacción es

¹⁸ Shen, K.; Wang, Q. *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 4279-4283.

¹⁹ Yeh, M.-C. P.; Shiue, Y.-S.; Lin, H.-H.; Yu, T.-Y.; Hu, T.-C.; Hong, J.-J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2407-2410.

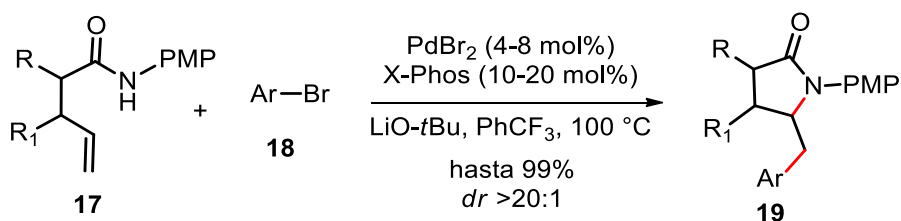
²⁰ Chen, J.-Q.; Chang, R.; Lin, J.-B.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2395-2398.

controlada por el disolvente y el ligante ciclopentadienilo (Cp*) presente en el metaloceno (Esquema 2, **B**).²¹



Esquema 2. A-B) Síntesis de lactamas mediadas por Ir(III)

Wolfe y su grupo de investigación desarrollaron en 2017 una metodología eficiente para la obtención diastereoselectiva de γ -lactamas **19** mediante una carboaminación de alquencilaminas **17** empleando bromuro de arilo **18**, PdBr₂, X-Phos, LiO-*t*Bu y PhCF₃ como disolvente. Estudios mecanísticos realizados por marcaje isotópico con deuterio, demostraron que la formación del enlace C-N involucra un proceso de *anti*-aminopaladación del doble enlace (Esquema 3).²²



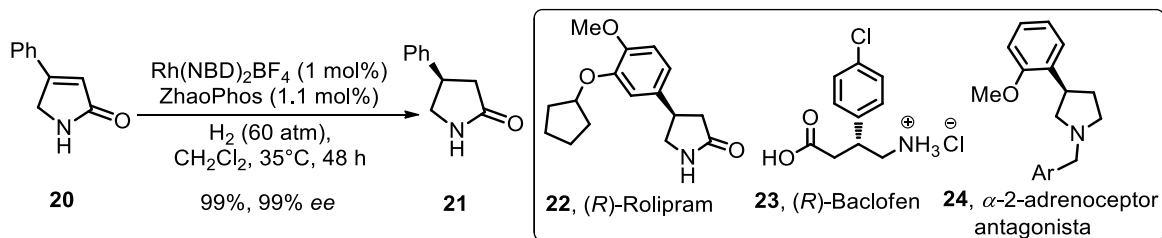
Esquema 3. Síntesis de γ -lactamas vía una carboaminación con Pd(II)

Zhang y colaboradores reportaron la síntesis quiral de γ -lactamas **21** a partir de la hidrogenación asimétrica de lactamas α,β -insaturadas **20** catalizada por un sistema de Rh(NBD)₂BF₄/bifosfina-tiouréa (ZhaoPhos). El protocolo resultó ser un método útil para la síntesis posterior de compuestos bioactivos como el (*R*)-rolipram **22** (96 % rto., 94% ee), el

²¹ Conway, J. H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 135-138

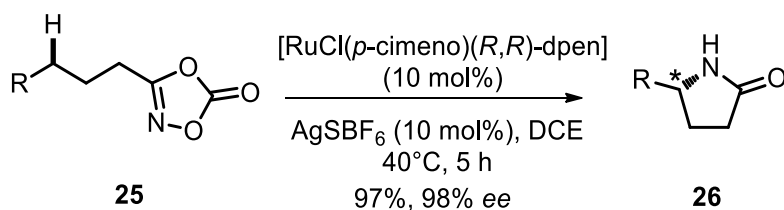
²² Boothe, J. R.; Shen, Y.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2777-2786.

(*R*)-baclofen **23** (receptor agonista GABA) y la pirrolidina 3-aryl-*N*-sustituida **24** (α -2-adrenoceptor antagonista) (Esquema 4).²³



Esquema 4. Síntesis de lactamas quirales vía hidrogenación asimétrica.

Recientemente, Yu reportó la síntesis asimétrica de lactamas **26** (97% rto, 98% ee) a partir de la anulación de 1,4,2-dioxazol-5-onas **25** catalizadas por RuCl(*p*-cimeno) vía una inserción C-H de una especie carbonilnitreno y empleando un ligante quiral de tipo difeniletildiamina (DPEN). La reacción ocurre de manera quimio y enantioselectiva, por lo que el reordenamiento no deseado de tipo Curtius es suprimido. El alcance de la metodología demostró que es posible usar sustratos que poseen dobles y triples enlaces (Esquema 5).²⁴



Esquema 5. Síntesis de γ -lactamas catalizadas por Ru(I)

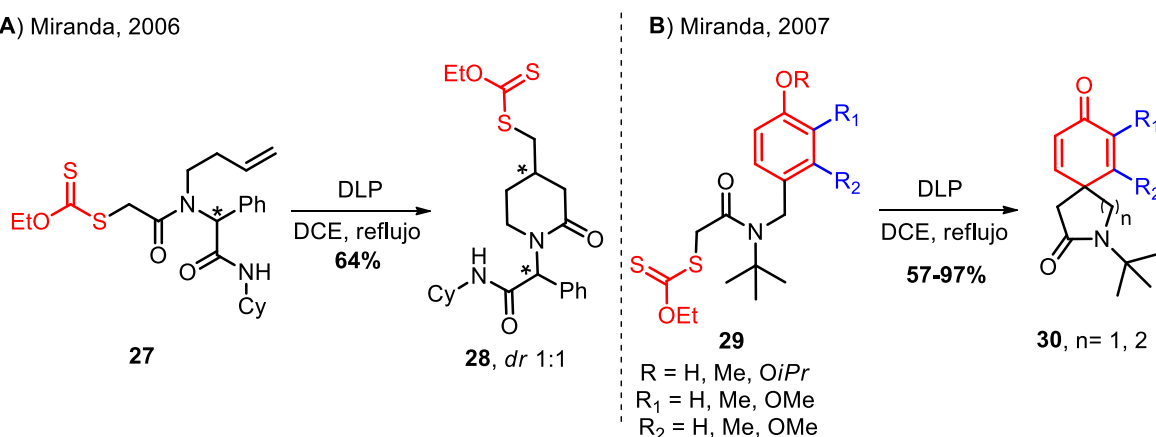
Una de las formas más sencillas de generar radicales libres es mediante el uso de metales de transición. De hecho, la síntesis de heterocícllos como las γ -lactamas usando radicales bajo condiciones libres de metales ha sido poco estudiada. Miranda y colaboradores reportaron la síntesis de lactamas **28** vía una ciclación intramolecular radicalaria de aductos de Ugi **27** que poseen el grupo xantato.²⁵ La metodología permite el acceso a lactamas de 5 a 8 miembros dependiendo de la posición estratégica del alqueno en el aducto de Ugi **27** (Esquema 6, **A**).

²³ Lang, Q.; Gu, G.; Cheng, Y.; Yin, Q.; Zhang, X. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4824-4828.

²⁴ Xing, Q.; Chan, C.-M.; Yeung, Y.-W.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3849-3853.

²⁵ El Kaïm, L.; Grimaud, V.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259-8261.

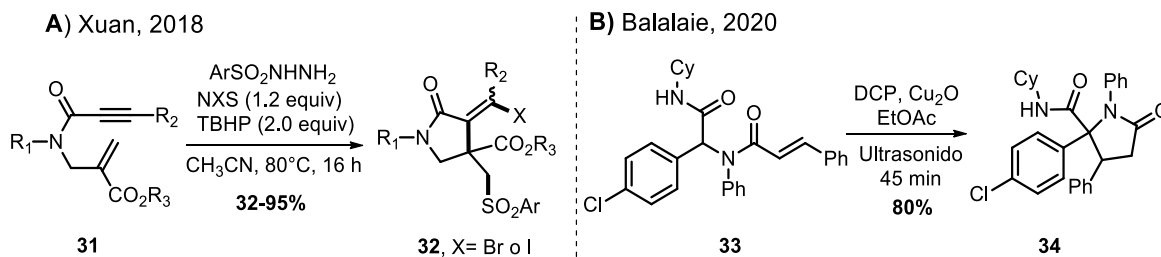
El mismo grupo,²⁶ reportó la síntesis de espiro- γ -lactamas 3-sustituidas **30** mediante un proceso de ciclación radicalaria aromática empleando DLP como iniciador (Esquema 6, **B**).



Esquema 6. Síntesis de: **A)** δ -lactamas y **B)** espiro- γ -lactamas via radicales libres.

En 2018, Xuan y colaboradores reportaron la construcción de haloalquenil- γ -lactamas **32** vía una ciclación radicalaria en cascada entre derivados de 1,6-eninos **31** y radicales arilsulfonilo promovidos por hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP). El protocolo permite la formación de tres enlaces en un solo paso incluyendo C-C, C-S y C-X (X=Br o I), lo que abre la puerta a la construcción de lactamas polisustituidas (Esquema 7, **A**).²⁷

En conexión, Balalaie y su grupo de investigación reportaron la síntesis de γ -lactamas **34** vía una ciclación radicalaria de tipo 5-*endo*-trig a partir de aductos de Ugi **33** y utilizando peróxido de dicumilo como generador radicalario y Cu₂O como co-oxidante en EtOAc. Esto, bajo condiciones de ultrasonido durante 45 minutos (Esquema 7, **B**).²⁸



Esquema 7. Síntesis de γ -lactamas: **A)** vía una ciclación radicalaria en cascada, **B)** a partir de aductos de Ugi 4-CR.

²⁶ Ibarra-Rivera, T. R.; Gámez-Montaño, R.; Miranda, L. D. *Chem. Comm.* **2007**, 3485-3487.

²⁷ Cao, X.; Cheng, X.; Xuan, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 449-452.

²⁸ Rahimi, A. N.; Ghazvini, H. J.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Tejeneki, H. Z.; Bijanzadeh, H. R. *Synlett*, **2020**, *31*, 871-877.

Con base en lo anterior, es importante mencionar que la búsqueda de nuevos protocolos sintéticos libres de metales, amigables con el medio ambiente y de bajo costo para la construcción de este núcleo de importancia biológica, se ha convertido en un tema muy importante para la síntesis orgánica actual.

2.1.2 Isoindolinonas: Generalidades y métodos de síntesis

En la naturaleza, existen diversos compuestos que contienen nitrógeno en su estructura. Un grupo sobresaliente de estos compuestos son los alcaloides, algunos de ellos aislados de plantas y responsables de la estimulación del Sistema Nervioso Central, como son la cafeína y la nicotina. Se han reportado otros alcaloides aislados de plantas como por ejemplo: la nuevamina **35** y su isómero no natural isonuevamina **36**, cuya aplicación hasta el momento no ha sido estudiada con profundidad.

En particular, las isoindolinonas representan una clase importante de alcaloides que poseen un anillo bencénico fusionado a una γ -lactama. Por ejemplo, se ha documentado que la lactama **37**, la taliscanina **38**²⁹ y la chilénina **39** presentan propiedades medicinales como inhibidor de la transcriptasa VIH-reversa no-nucleosídico,³⁰ anti-Parkinson y de vasodilatación, respectivamente (Figura 3).³¹

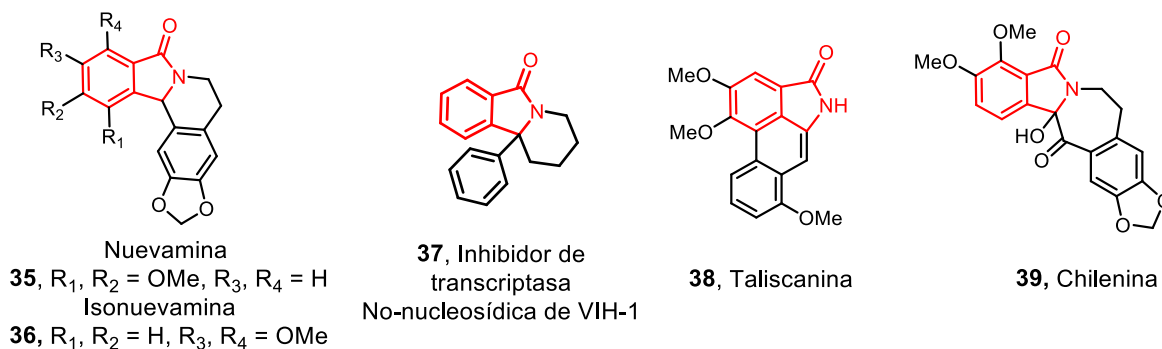


Figura 3. Ejemplos de isoindolinonas biológicamente activas

Se han desarrollado diferentes métodos de síntesis de isoindolinonas; entre ellos se encuentran las reacciones tipo aza-Wittig,³² Diels-Alder,³³ ciclaciones electrofílicas,³⁴

²⁹ Chen, Z.-L.; Zhu, D.-Y. Ed. Academic Press: New York, **1987**, Vol. 31, pp 29–62.

³⁰ Mertens, A.; Zilch, H.; König, B.; Schafer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, U.; Leinert, H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526–2535.

³¹ Kato, Y.; Takemoto, M.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2003–2006.

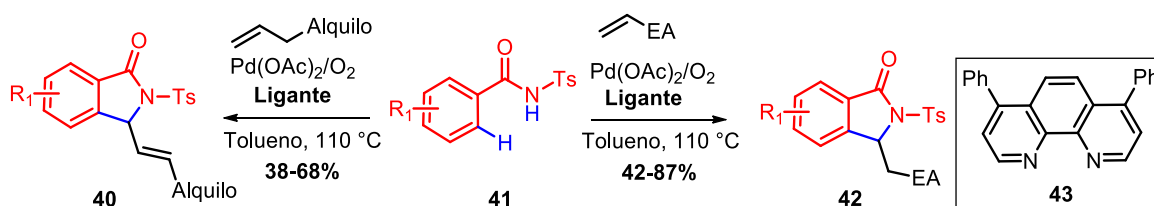
³² Mamidyala, S., K.; Cooper, M., A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8407–8409.

³³ a) Huang, X.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8859–8861, b) Huntley, R. J.; Gurrum, M.; Walker, J. R.; Jenkins, D. M.; Robé, E. J.; Ahmed, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2286–2289.

³⁴ Yao, T.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432–1437.

radicalarias,³⁵ oxidaciones, reacciones mediadas por metales de transición como paladio,^{36,37} cobre,³⁸ entre otros, siendo estos últimos los métodos más empleados.

En 2011, Zhu³⁹ y colaboradores documentaron la obtención de *N*-tosil-isoindolinonas **40** y **42**, las cuales se obtienen a partir de *N*-tosil-benzamidas **41** vía un proceso tandem de olefinación C-H/ciclación de tipo Fujiwara-Mortiani. El protocolo emplea olefinas con grupos electrodonadores y electroattractores, así como Pd(OAc)₂ y la fenantrolina **43** como ligante. En el caso de alquenos no conjugados, se observó la formación del núcleo de isoquinolinona en rendimientos moderados (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de *N*-tosil-isoindolinonas mediada por Pd(II)

Zhang⁴⁰ y colaboradores desarrollaron en 2019 una reacción multicomponente Ugi 3-CR para la obtención de isoindolinonas *N*-2-piridin-sustituidas **47** a partir de benzaldehídos **44**, 2-amino-piridinas **45** y alquenos electro-deficientes **46**. Esto, bajo catálisis por Rh(III) y empleando Cu(OAc)₂ como oxidante. Ésta metodología demostró que la especie de Rh(III) participa en la formación de un intermediario de tipo *N*-piridil-2-benzamida y que éste juega un papel fundamental como grupo director en el proceso subsecuente de activación C-H/adición de Michael intramolecular mediado por Rh(III). Adicionalmente, demostraron que es posible la obtención de la pagoclonona **48** y la pazinaclona **49** utilizando esta metodología (Esquema 9).

³⁵ Thapa, P.; Corral, E.; Sardar, S.; Pierce, B.; Foss, F. W. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1025-1034.

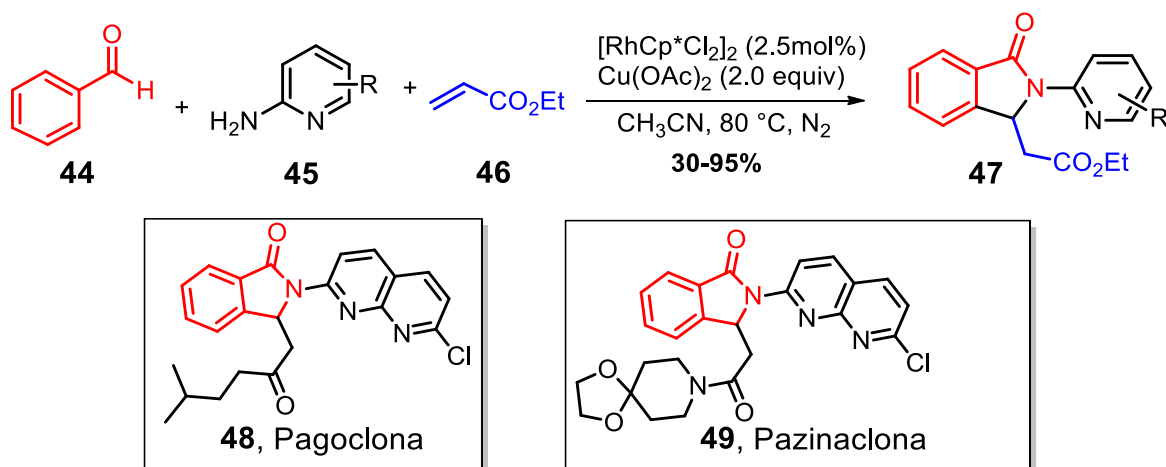
³⁶ Fu, L.-Y.; Ying, J.; Qi, X.; Peng, J.-B.; Wu, X.-F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1421-1429.

³⁷ Jing, K.; Yao, J.-P.; Li, Z.-Y.; Li, Q.-L.; Lin, H.-S.; Wang, G.-W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12715-12725.

³⁸ Yamamoto, C.; Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7675-7684.

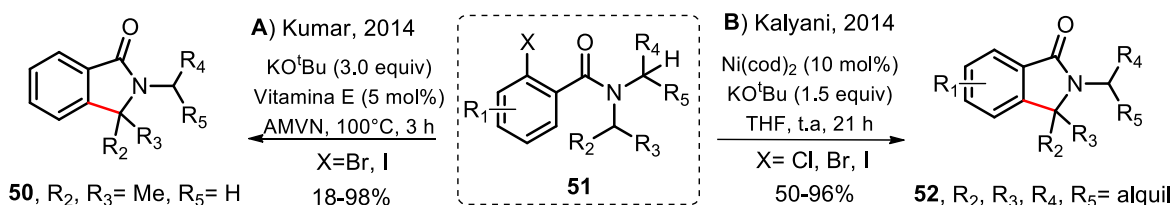
³⁹ Zhu, C.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1214-1217.

⁴⁰ Zhang, Y.; Zhu, H.; Huang, Y.; Hu, Q.; He, Y.; Wen, Y.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1273-1277.



Esquema 9. Síntesis de isoindolinonas catalizada por Rh(III).

Es importante mencionar que las metodologías para la síntesis de isoindolinonas que emplean radicales libres han sido poco estudiadas; no obstante, Kumar⁴¹ y colaboradores en 2014 reportaron la síntesis de dimetil-isoindolinonas **50** a partir de halobenzamidas **51** mediante la generación de un anión radical generado por K^tBuO y Vitamina E, y el cual transcurre vía un mecanismo radicalario de transposición 1,5-H/ciclación/re-aromatización (Esquema 10, **A**).



Esquema 10. A-B) Síntesis de Isoindolinonas *N*-sustituidas a partir de halobenzamidas

En el mismo año, el grupo de Kalyani⁴² reportó la construcción de isoindolinonas *N*-sustituidas **52** a partir de halo-benzamidas **51**. El método transcurre bajo condiciones suaves vía un proceso SET mediado por Ni(0), seguido de una ciclación intramolecular y re-aromatización del anillo (Esquema 10, **B**).

Recientemente, se han desarrollado nuevas metodologías que emplean la química de reacciones multicomponente como andamios moleculares para la construcción de heterociclos de alto valor sintético. En el marco de la síntesis de isoindolinonas, se ha

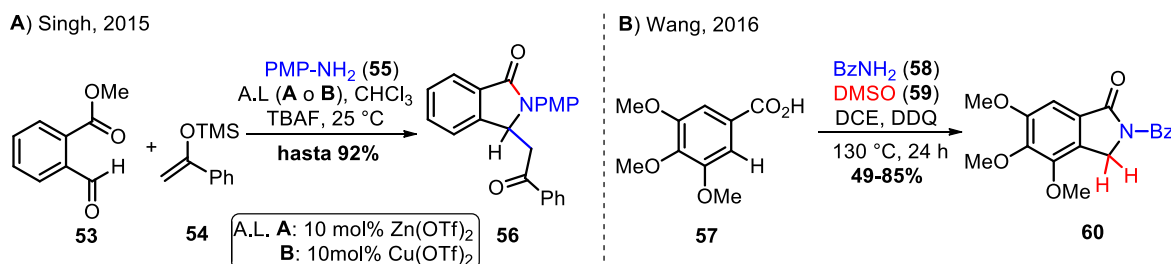
⁴¹ Bhakuni, B. S.; Yadav, A.; Kumar, S.; Patel, S.; Sharma, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2944–2954.

⁴² a) Wertjes, W. C.; Waller, P. J.; Shelton, K. E.; Kalyani, D. *Synthesis* **2014**, *46*, 3033–3040, b) Wertjes, W. C.; Wolfe, L. C.; Waller, P. J.; Kalyani, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5986–5989.

documentado en los últimos años el desarrollo de diversos procesos que constan de pocos pasos y que permiten obtener buenos rendimientos de los productos deseados.

En 2015, Singh y colaboradores reportaron la síntesis de isoindolinonas *N*-protegidas⁴³ **56** vía un proceso domino de tres componentes entre un silil enol éter **54**, la *p*-metoxifenilamina **55** y el *o*-formil-benzoato de metilo **53**. La síntesis involucra la formación de tres enlaces a partir una lactamización de Mukaiyama-Mannich/alquilación, usando un ácido de Lewis como catalizador (Esquema 11, **A**).

Posteriormente, Wang y colaboradores en 2016⁴⁴ reportó la obtención de isoindolinonas *N*-sustituidas **60** a partir de una reacción libre de catalizadores y aditivos que emplea un proceso tandem de acomplamiento deshidrogenativo cruzado [Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC)] y un posterior reordenamiento tipo Pummerer. Esto, utilizando el ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico **57**, una benzamida sustituida **58** y DMSO **59** como donador de metileno. El método demostró también ser tolerante al uso de sulfonamidas sustituidas en la construcción del núcleo de isoindolinona (Esquema 11, **B**).



Esquema 11. Síntesis de isoindolinonas vía: **A)** un protocolo *one-pot* de lactamización Mukaiyama-Mannich/ alquilación, **B).** vía una CDC libre de catalizadores

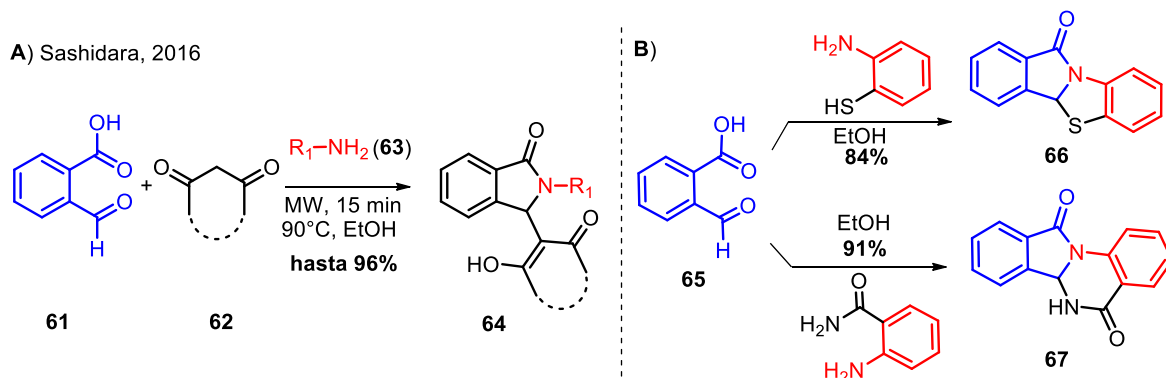
En el mismo año, Sashidhara y colaboradores⁴⁵ documentaron el desarrollo de un procedimiento *one-pot* de tres componentes libre de catalizadores utilizando ácido 2-formilbenzóico **61**, una amina primaria **63** y un sistema 1,3-dicarbonílico **62** para obtener isoindolinonas polisustituidas **64**. El trabajo propone un mecanismo de dos etapas: 1) la formación de una imina transiente, la cual es atacada por el sistema 1,3-dicarbonílico en su forma enólica por medio de una adición de Michael, y 2) una ciclación nucleofílica intramolecular para generar el sistema heterocíclico (Esquema 12, **A**). El alcance de ésta

⁴³ Dhanasekaran, S.; Kayet, A.; Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2780–2783.

⁴⁴ Wang, P.-M.; Pu, F.; Liu K.-Y.; Li, C.-J.; Liu, Z.-W.; Shi, X.-Y.; Fan, J.; Yang, M.-Y.; Wei, J.-F. *Chem. Eur. J.* - **2016**, *22*, 6262 – 6267.

⁴⁵ Sashidhara, K. V.; Singh, L. R.; Palnati, G. R.; Avula, S. R.; Kant, R. *Synlett* **2016**, *27*, 2384-2390.

metodología incluye la formación de isoindolinonas fusionadas con anillos de cinco y seis miembros en ausencia de la 1,3-dicetona vía la formación de enlaces C-C, C-S **66** y C-N **67** (Esquema 12, **B**).



Esquema 12. A) Síntesis de isoindolinonas empleando reacciones multicomponentes, **B)** Alcance de la metodología

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas metodologías utilizando reacciones multicomponente se han convertido en una herramienta valiosa para la síntesis de moléculas complejas, cuyo objetivo es disminuir el número de pasos y tiempos de reacción, así como aumentar el número de enlaces formados en beneficio de la economía atómica. Por lo anterior, se hace importante seguir innovando dichos protocolos para que puedan tener aplicaciones, por ejemplo, a nivel industrial.

2.1.3 Reacciones de Multicomponentes: Reacción de Ugi

Las reacciones multicomponente (RMC's) son definidas como reacciones dónde tres o más componentes interaccionan para generar un producto (aducto) que contiene la mayoría de de átomos presentes en las materias primas.

Las RMC's han facilitado la construcción de bibliotecas de moléculas de importancia biológica y de manera eficiente, ya que requieren de menor número de pasos, tiempo y recursos para su preparación. Esto, comparado con los procedimientos sintéticos que emplean una secuencia lineal (paso a paso). La química combinatoria de las RMC's, la cual permite la evaluación de diversos grupos funcionales en las materia primas de manera acelerada, ha estimulado su aplicación a nivel industrial para la búsqueda de moléculas líderes para el tratamiento de enfermedades de interés mundial (Figura 4).

Históricamente, la síntesis de aminoácidos desarrollada por Adolph Strecker en 1850 en Tübingen (Alemania) y denominada reacción de Strecker, es considerada como la primera reacción multicomponente, emplea acetaldehído, amoníaco y ácido cianhídrico en un proceso *one-pot* para generar un aminonitrilo que en una segunda etapa se hidroliza a un α -aminoácido.⁴⁶

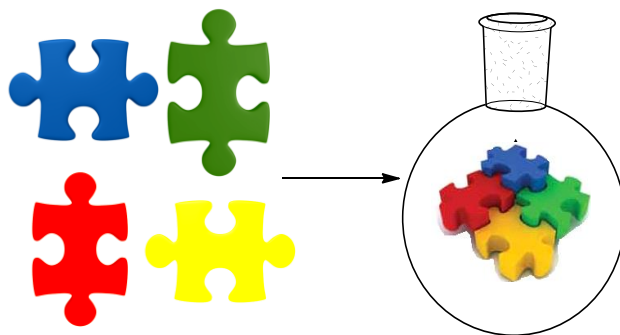


Figura 4. Reacción multicomponente

Desde el desarrollo de la reacción de Strecker, se han reportado un gran número de reacciones multicomponente, por ejemplo, destacan la síntesis de 1,4-dihidropiridinas y de pirroles por Hantzsch (1881, 1890),⁴⁷ la reacción de Biginelli en 1891 para la obtención de dihidropirimidonas,⁴⁸ la reacción de tres componentes de sistemas β -aminocarbonílicos propuesta por Mannich en 1917,⁴⁹ así como la síntesis de α -aciloxiamidas o aductos de Passerini desarrollada por Mario Passerini en 1921. Esta última emplea un aldehído, un ácido carboxílico y un isonitrilo, representando la primera reacción multicomponente a base de isonitrilos reportada en la historia.⁵⁰

Derivado de este proceso, en 1941, Ivar Ugi descubrió una variante de la reacción de Passerini que permitía generar un sistema de tipo peptídico al hacer reaccionar una amina **70**, un ácido carboxílico **69**, un aldehído **68** y un isonitrilo **71** para generar un aducto **72** con una alta economía atómica, ya que solamente se pierde una molécula de agua en el proceso (Esquema 13). Esta transformación, también conocida como la reacción de Ugi de

⁴⁶ Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-31.

⁴⁷ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.

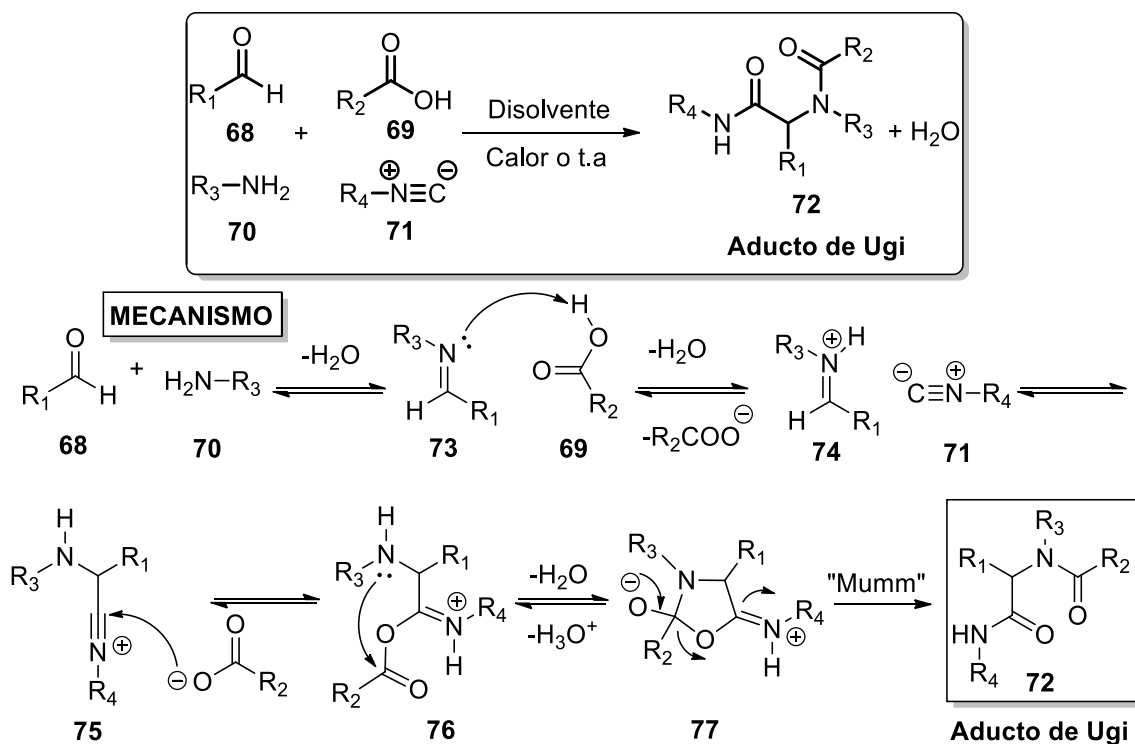
⁴⁸ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317-1320.

⁴⁹ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.

⁵⁰ Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.

cuatro componentes (Ugi 4-CR), ha sido clave en el desarrollo del campo de las reacciones multicomponentes a base de isonitrilo (IMCR's: por sus siglas en inglés).

El mecanismo propuesto para esta reacción, plantea la formación inicial de la imina **73**, que a su vez es protonada por el ácido carboxílico **69** para generar el ión iminio **74**. Este último reacciona con el isonitrilo **71**, generando un intermediario **75**, el cual sufre un ataque nucleofílico por parte del carboxilato sobre el carbono *sp* proveniente del isonitrilo. Después, el carbonilo procedente del ácido carboxílico presente en **76** sufre un ataque nucleofílico intramolecular por parte de la amina, generando un intermediario transitorio cíclico de cinco miembros **77**, seguido del reordenamiento de Mumm para generar el aducto de Ugi **72**. Es importante reiterar que el único subproducto de la reacción es una molécula de agua, lo cual resulta importante desde los preceptos de la química verde (Esquema 13).⁵¹



Esquema 13. Mecanismo para la formación del aducto de Ugi **72**.

En este mecanismo, el ácido carboxílico juega un papel doble: 1) como ácido de Brønsted activando a la imina intermediaria y también, 2) incorporándose en el aducto final de Ugi.

⁵¹ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc, USA, **2005**, 462-463.

Sin embargo, algunos grupos de investigación han demostrado que los ácidos pueden ser reemplazados por otros activadores,⁵² generando una riqueza estructural única.

En este sentido, se han reportado diversas modificaciones a lo largo de los años. Desde el empleo de disolventes más amigables con el medio ambiente o incluso en ausencia de ellos,⁵³ hasta la sustitución u omisión de uno de sus componentes conocidas como Ugi 3-CR. Las modificaciones en las Ugi 4-CR y 3-CR se han reflejado en 3 direcciones: i) cambios en la metodología, tales como el uso de catalizadores, la generación *in situ* de iminas y el uso de isonitrilos convertibles, ii) el desarrollo de reacciones de Ugi enantio- y diastereoselectivas; y iii) aplicaciones de la metodología en síntesis de compuestos con actividad biológica.⁵⁴

Por ejemplo, Srivastava y colaboradores reportaron la síntesis *one-pot* de quinolinas fusionadas **A** por medio de una reacción tipo Povarov en medio ácido (Esquema 14).⁵⁵ El grupo de investigación de Xu documentó la obtención de oxazepino-isoquinolinas **B** por medio de una ciclación intramolecular en medio básico asistido por irradiación en microondas.⁵⁶ El Kaïm, Miranda y colaboradores reportaron la obtención de lactamas de 8 miembros **C** a partir de una reacción radicalaria empleando aductos de Ugi que poseen un grupo xantato. De igual manera, se han reportado *post*-transformaciones para la obtención de pirrolo-benzodiazepinas **D** vía una reducción de grupo nitro y una posterior ciclación intramolecular por el grupo de García-Valverde,⁵⁷ el acceso a 2-indolonas **E** mediante una reacción de amidación intramolecular de Buchwald-Hartwig por el grupo de Zhu,⁵⁸ además de la obtención de piperazinonas **F** empleando un proceso de ciclación y adición nucleofílica (Esquema 14).⁵⁹

De manera complementaria, en 2016 Srivastava y colaboradores reportaron un protocolo para la obtención de sistemas tricíclicos complejos **G** que involucra un proceso en cascada

⁵² Rostamnia, S.; Hassankhani, A. *RSC Advances*. **2013**, *3*, 18626-18629.

⁵³ Polindara, G., L.,A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *6*, 1095-1102

⁵⁴ a) Riva, R. *Science*. **2018**, *361*, 1072-1074, b) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300-1308, c) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. *ACS Omega*, **2020**, *5*, 972-979. d) Wang, Q.; Wang, D. X.; Wang, M.-X.; Zhu, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290-1300.

⁵⁵ Ghoshal, A.; Yugandhar, D.; Nanubolu, J. B.; Srivastava, A. K. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 600-608.

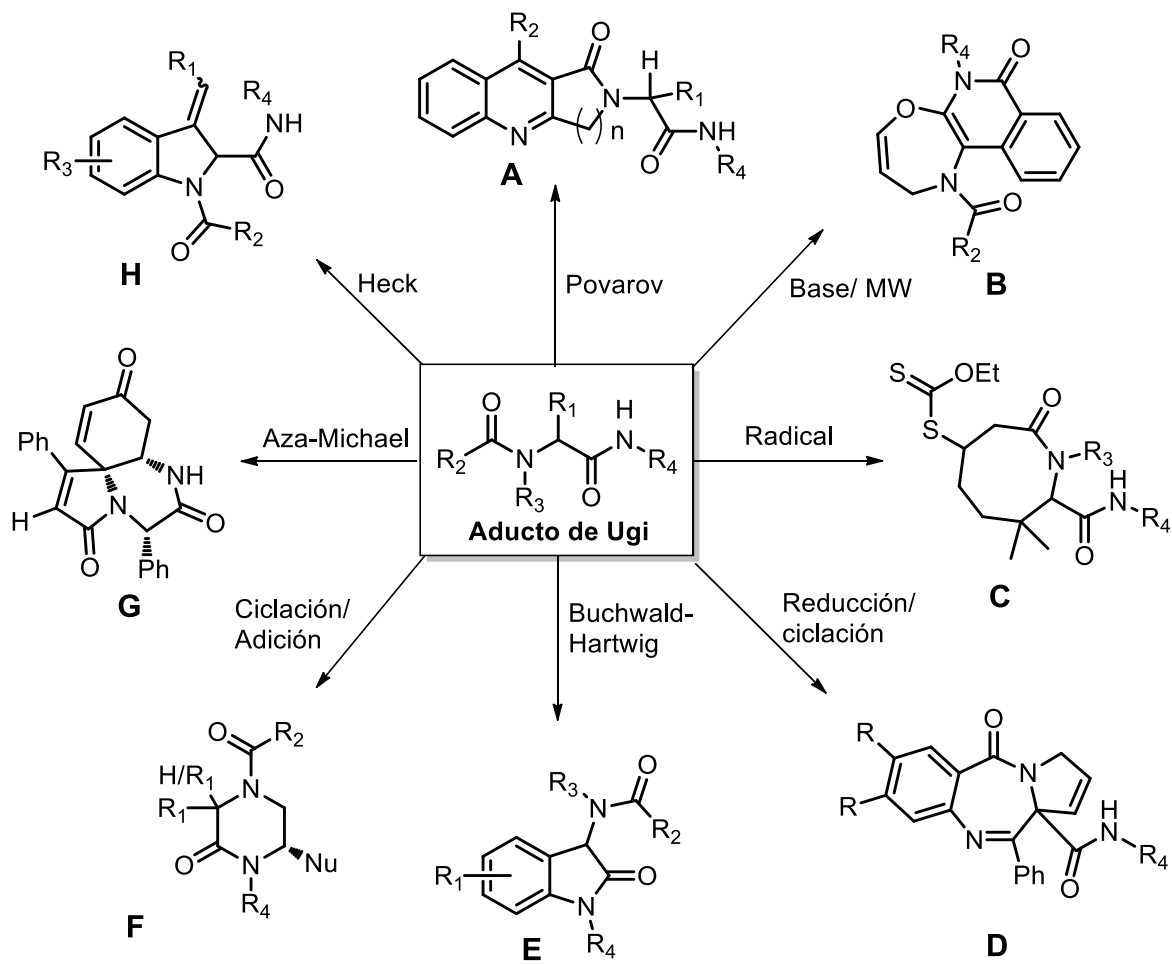
⁵⁶ Li, Y.; Meng, J.-P.; Lei, J.; Chen, Z.-Z.; Tang, D.-Y.; Zhu, J.; Zhang, J.; Xu, Z.-G. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 324-330.

⁵⁷ Pertejo, P.; Carreira-Barral, I.; Peña-Calleja, P.; Quesada, R.; García-Valverde, M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2291-2302.

⁵⁸ Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351-4354.

⁵⁹ Tripathi, S.; Ambule, M. D.; Srivastava, A., K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6910-6923.

regioselectiva Ugi/ciclación *ipso*/ciclación Aza-Michael⁶⁰ y en 2006, Kalinski reportó una metodología que involucra una secuencia Ugi/Heck para la obtención de 3-alquenil-indolinas poli-sustituidas **H** (Esquema 14).⁶¹



Esquema 14. Ejemplos de aplicaciones de la reacción de Ugi 4-CR

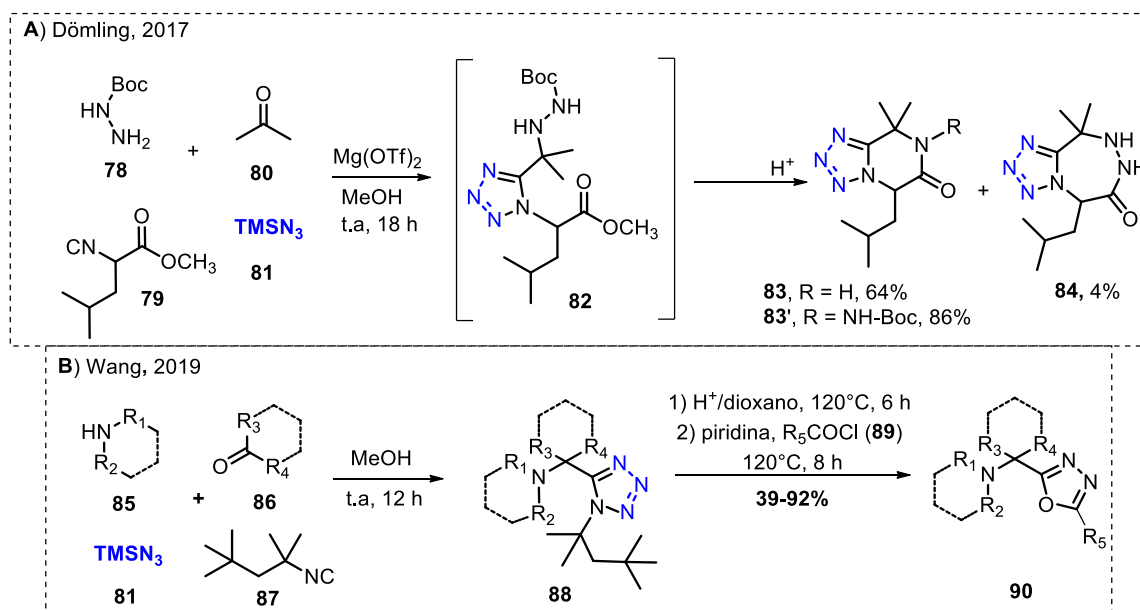
Una variante interesante en este campo es la reacción de Ugi-tetrazol, la cual emplea trimetilsililazida **81** como reactivo clave. Por ejemplo, el grupo de investigación de Dömling utilizó esta reacción para construir el aducto de Ugi **82**, el cual fue transformado a un tetrazol fusionado **83** y **83'** en buen rendimiento vía un proceso de desprotección/ciclación intramolecular en medio ácido (Esquema 15, **A**).⁶² Posteriormente, el mismo autor documentó la obtención de 1,3,4-oxadiazoles **90** empleando un proceso de

⁶⁰ Yugandhar, D.; Kuriakose, S.; Nanubolu, J. B.; Srivastava, A. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1040-1043.

⁶¹ Kalinski, C.; Umkeher, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffman, S. D.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683-4687.

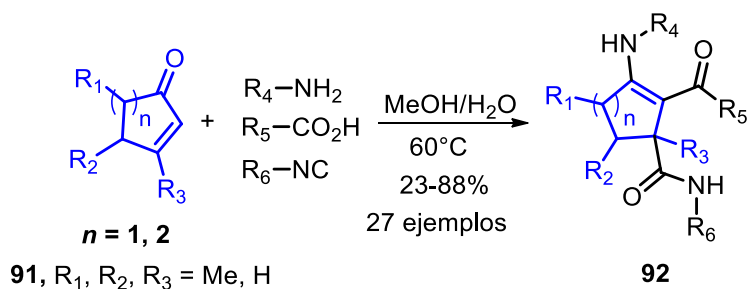
⁶² Wang, Y.; Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 193-198.

hidrólisis/cicloadición de Huisgen mediado por ácido y cloruros de ácido **89** a partir del aducto de Ugi **88** (Esquema 15, **B**).⁶³



Esquema 15. A) Síntesis de tetrazoles fusionados, **B)** Reacción Ugi-azida/Huisgen para obtener 1,3,4-oxadiazoles.

En conexión, Lu implementó un novedoso proceso multicomponente de adición 1,4/Ugi-4CR empleando cetonas α,β -insaturadas cíclicas⁶⁴ **91** como fuente de carbonilo. Mediante esta técnica, lograron acceder de manera eficiente a estructuras bicíclicas y tricíclicas **92** con fragmentos piridinona y quinolinona, dos unidades básicas en productos naturales y farmacéuticos (Esquema 16).

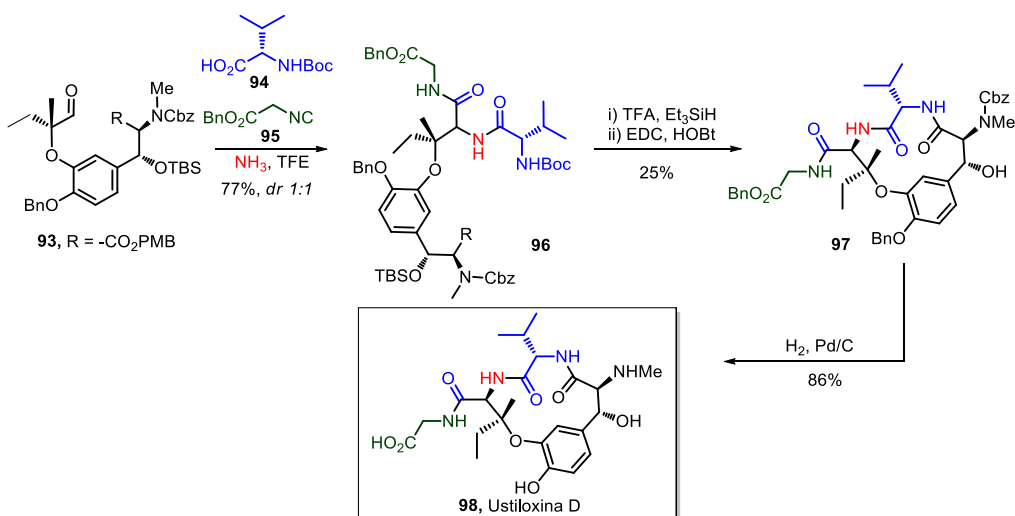


Esquema 16. Desarrollo de un proceso de adición 1,4/Ugi 4-CR usando cetonas α,β -insaturadas

⁶³ Wang, Q.; Mgimpatsang, K. C.; Konstantinidou, M.; Shishkina, S. V.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7320-7323.

⁶⁴ Lu, K.; Ma, Y.; Gao, M.; Liu, Y.; Li, M.; Xu, C.; Zhao, X.; Yu, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5038-5041.

En 2015, Hutton y colaboradores reportaron la síntesis total de un péptido cíclico altamente funcionalizado llamado ustiloxina D (**98**).⁶⁵ La estrategia involucró la transformación del intermediario avanzado β -hidroxidopa **93** al tripéptido lineal **96** a través de una reacción Ugi-4CR-Amoniaco. Una subsecuente desprotección/macrolactamización permitió el acceso al intermediario **97**, el cual luego de ser sometido a una hidrogenación heterogénea permitió el acceso al macrociclo ustiloxina D (**98**) (Esquema 17).



Esquema 17. Ruta Ugi-4CR-amoniaco para la construcción del macrociclo ustiloxina D (**98**).

Las reacciones multicomponentes han sido pieza clave en el desarrollo de nuevas metodologías encaminadas en la construcción de sistemas heterocíclicos, así como en la búsqueda acelerada de moléculas de interés biológico; sin embargo, este campo aún requiere el desarrollo de nuevos métodos que procuren la síntesis total de productos naturales, procesos enantioselectivos y aplicaciones a nivel industrial.⁶⁶

2.1.4 Generalidades y reactividad de los radicales libres

Una de las moléculas que ha sido ampliamente investigada en diversos procesos en síntesis orgánica, en especial, en el campo de la química de radicales libres, es el oxígeno molecular (O₂). Este compuesto se caracteriza por su naturaleza biradicalaria y que además puede ser transportado a todo el cuerpo humano por medio de la respiración vía procesos

⁶⁵ Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831-9837.

⁶⁶ a) Turner, C. D.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4970-4973; b) Li, D.; Shen, X.; Lei, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2466-2475.

de asociación y disociación en el fragmento *hemo* de la hemoglobina.⁶⁷ Debido a la importancia de la química de radicales en la naturaleza, la generación controlada de los mismos y su empleo en la química ha sido estudiada ampliamente en las últimas décadas. Por ejemplo, en procesos de combustión, polimerización, atmosféricos y bioquímicos, entre otros (Figura 5).

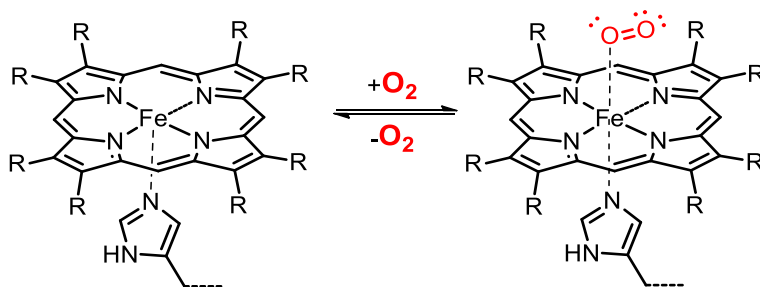


Figura 5. Interacción entre el grupo *hemo* y el oxígeno molecular.

Los radicales libres pueden ser definidos como especies que poseen un electrón desapareado. En compuestos de carbono, los radicales libres pueden ser considerados como especies planas, bien porque posean una hibridación sp^2 , con el electrón desapareado en el orbital p sin hibridar. O bien por que posean hibridación sp^3 y, por consiguiente estructura piramidal, pero en un rápido equilibrio entre dos estructuras equivalentes. El orbital ocupado individualmente es de especial importancia para la química de radicales libres y a menudo se abrevia como SOMO (Single Occupied Molecular Orbital).

El electrón desapareado puede tener un spin $1/2$ o $-1/2$, por lo que hay dos estados de spin que se distinguen energéticamente en presencia de un campo magnético, pero que en ausencia de este campo externo, son isoenergéticos. Los radicales libres se denominan dobletes de spin debido a la existencia de estos dos estados discretos. De la misma forma, las especies químicas con dos electrones no apareados se denominan tripletes, ya que existen tres estados de spin distinguibles de dicho sistema. Así mismo, las especies con todos los electrones apareados tienen solo un estado de spin se denominan singletes.

En 1900, Moses Gomberg propuso por primera vez la existencia de un radical libre centrado en carbono denominado trifenilmetilo, el cual provenía de la extracción homolítica del radical $Cl\cdot$ en el Ph_3CCl al usar Ag y Zn , y que era responsable de la coloración amarilla de la

⁶⁷Rifkind, Joseph M.; Nagababu, E.; Ramsey, S.; Ravi, L., B. *Redox Rep.* **2003**, 8, 234-237.

disolución formada (Figura 6, **B**). Gomberg planteó inicialmente que el radical formado era relativamente estable y que podía reaccionar consigo mismo de manera reversible en disolución para generar el compuesto hexafeniletano luego. Sin embargo, en 1970 se demostró luego de estudios por resonancia magnética nuclear que dicho producto en realidad se trataba del dímero no simétrico, ya que la formación del dímero simétrico es difícil de formar dada la alta demanda estérica (Figura 6, **C**).⁶⁸

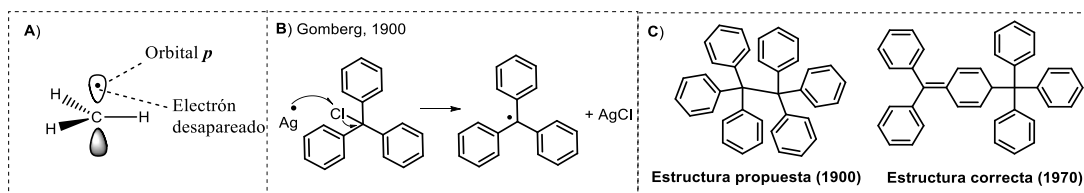


Figura 6. A) Radical metilo, **B)** Radical trifenilmetil, **C)** Estructura del dímero propuesto por Gomberg (izquierda) y la confirmada por RMN (derecha)

En general, la facilidad de formación de radicales, refleja por un lado, la fuerza del enlace C-H y por otro la estabilidad del radical R generado. Así, la estabilidad de los radicales está gobernada por hiperconjugación y resonancia.⁶⁹

En general, la estabilidad de radicales alquilo es resultado de fenómenos de “hiperconjugación” (figura 7), efectos que son mas débiles en comparación a aquellos estabilizados por conjugación, en los que involucra orbitales de tipo π .

Otro medio de estabilizar radicales que es incluso más efectivo que la hiperconjugación, se conoce como estabilización por resonancia conjugativa, que involucra solo los enlaces π relativamente más débiles. Los radicales alilo y bencilo son ejemplos de prototipos de este tipo de estabilización. Los radicales a su vez, también son estabilizados indistintamente por grupos electroattractores y electrodonadores (Figura 7).

⁶⁸ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd edition, Oxford, **2001**, 970-984.

⁶⁹ Bruckner, R.; Harmata, M. *Advanced Organic Chemistry*, Elsevier, **2002**, 1-42.

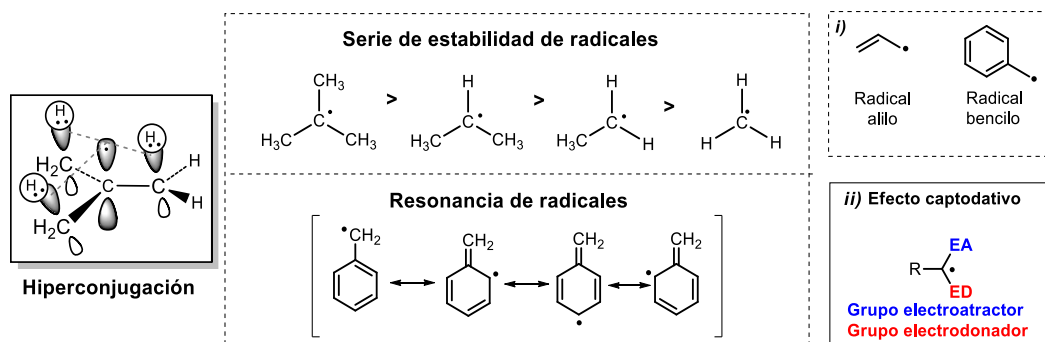


Figura 7. Estabilidad de radicales por hiperconjugación y resonancia

Existen reportados diversos métodos para la generación de radicales libres (Tabla 1).⁷⁰

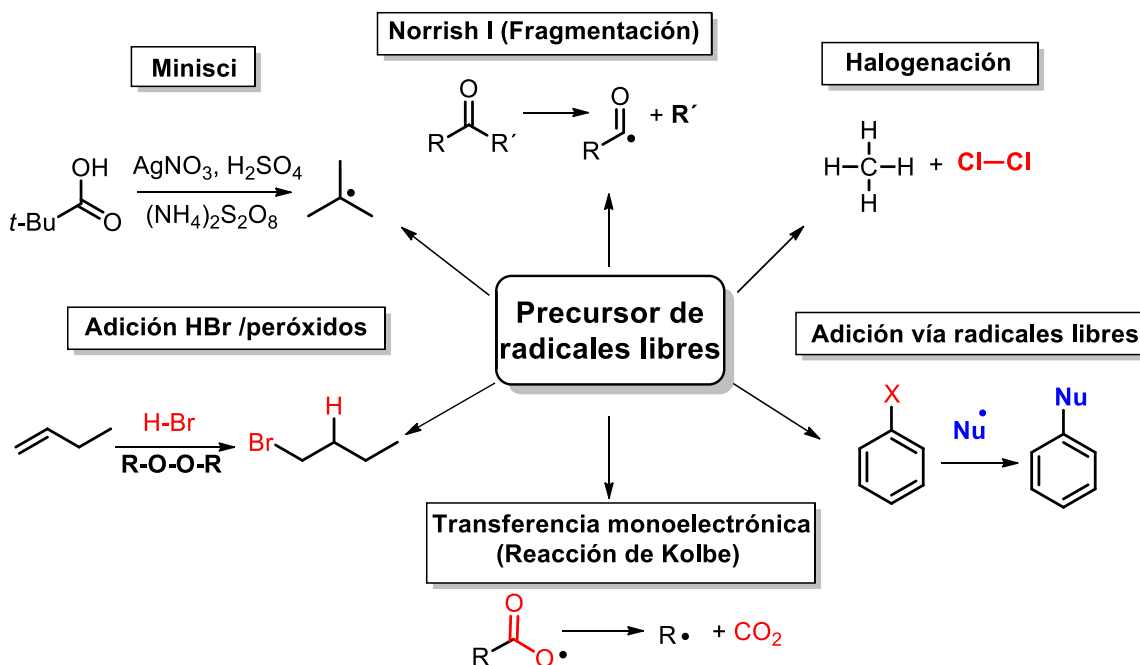
Tabla 1. Métodos para generar radicales libres.

Método	Características	Ejemplo
Termólisis	<ul style="list-style-type: none"> Peróxidos/azo-compuestos. Radicales centrados en oxígeno (ruptura homolítica) 	
Descarboxilación	<ul style="list-style-type: none"> Ácidos carboxílicos Radicales centrados en carbono Pérdida de CO₂ 	$\text{R}-\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{O})-\text{O} \longrightarrow \text{R}\cdot + \text{CO}_2$ <p>Ej: Kolbe, Hunsdiecker, Barton.</p>
Reacciones fotoquímicas	<ul style="list-style-type: none"> Irradiación UV aldehídos/cetonas bi-radicales 	$\pi \text{C}=\text{O} \text{ Norrish I y II}$ $\text{R}-\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{O})-\text{R}' \longrightarrow \text{R}\cdot + \overset{\cdot}{\text{C}}(\text{O})-\text{R}'$
Condiciones reductivas	<p>Fe²⁺, Cu⁺, Ti³⁺, Sm²⁺</p> <ul style="list-style-type: none"> Radicales centrados en carbono Sistemas carbonílicos Diferencias de energías de disociación MP y productos 	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{O})-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{SmI}_2} \text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{O}^-\text{SmI}_2)-\text{CH}_3$
Condiciones oxidativas	<p>Mn³⁺, Cu²⁺ y Fe³⁺ (SET)</p> <ul style="list-style-type: none"> Radicales centrados en carbono 	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{O})-\text{R} \xrightarrow[\text{AcOH}]{\text{Mn}(\text{OAc})_3} \text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{R} + \text{H}^+$ <p>Ej: Sistemas 1,3-dicarbonílicos</p>

Los radicales libres conforman uno de los grupos más versátiles e importantes de especies reactivas en síntesis orgánica. Su aplicación ha sido extensa y de gran utilidad en diversos

⁷⁰ Togo, H. *Advanced free radical reactions for organic synthesis*, 2004, 1st Edition, Elsevier, 1-24.

procesos. Existen diversas reacciones de importancia como: i) Sustitución vía radicales libres, cuyo ejemplo más representativo es la halogenación de alcanos,⁷¹ ii) Adición radicalaria de halógenos a alquenos, iii) fragmentación y homólisis, iv) transferencia monoeléctrica, v) sustitución homolítica aromática y vi) reacciones de descarboxilación (Kolbe y Minisci)⁷² (Esquema 18).



Esquema 18. Principales reacciones de radicales libres

2.1.5 Adición de radicales libres a sistemas aromáticos

Las reacciones radicalarias que involucran anillos aromáticos, especialmente la sustitución nucleofílica radicalaria aromática⁷³ han sido documentadas desde 1970.⁷⁴

En el 2000, el grupo de investigación de Zard reportó la formación de macrociclos de 7 miembros **101** a partir de una adición intermolecular de un radical secundario derivado de la ruptura térmica homolítica del xantato 2-metilindólico **100** mediante el uso de DLP como iniciador.⁷⁵ Cabe mencionar que la construcción de este tipo de sistemas tricíclicos solo

⁷¹ Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*. 2001, 1a Edición, Wiley-VCH.

⁷² Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M. *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3575-3579.

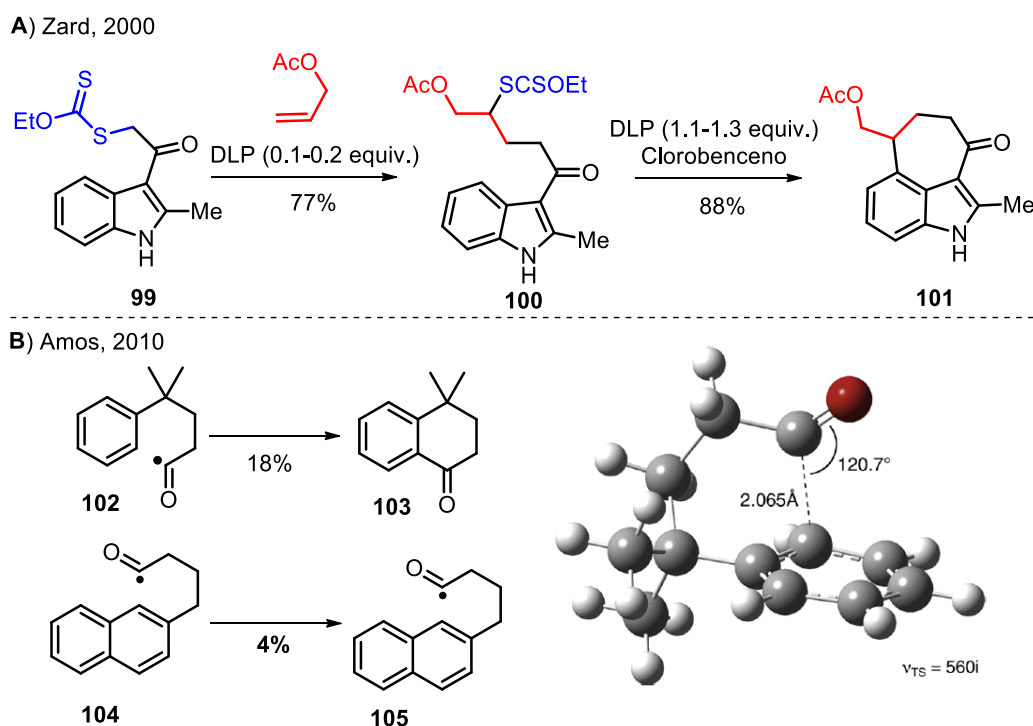
⁷³ Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago, A. *Organic Reactions*. **1999**, 54, Wiley & Sons, 3-45.

⁷⁴ a) Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 95, 7463-7464; b) Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 95, 7464-7466.

⁷⁵ Kaoudi, T.; Sire, B. Q.; Seguin, S.; Zard, S.-Z. *Angew. Chem.* **2000**, 39, 731-733.

habían sido posibles por vía iónica y que el uso de radicales libres no había sido explorado para este fin, debido a que la ciclación de estos sustratos es un lenta (Esquema 19, **A**).

Por otro lado, Amos y colaboradores calcularon las energías de interacción orbital de adiciones radicalarias intramoleculares del grupo acilo a sistemas aromáticos, usando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), en especial un análisis NBO (Neutral Bond Orbital).⁷⁶ El estudio les dio la pauta para afirmar que los radicales acilo correspondientes **102** y **104** reaccionan predominantemente como electrófilos con el anillo de benceno, anilina, naftaleno y trifluorometilbenceno (Esquema 19, **B**).



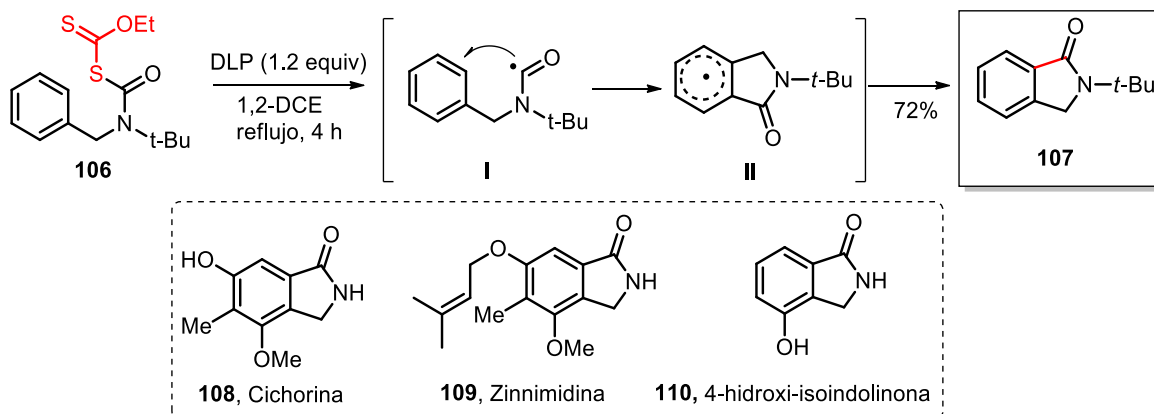
Esquema 19. A) Síntesis de triciclos indólicos mediados por xantatos, **B)** Predicciones de adición radicalaria a sistemas aromáticos: estructura optimizada del estado de transición de la adición radicalaria.

En 2011, Miranda y colaboradores⁷⁷ reportaron la obtención de *tert*-butilisoindolin-1-onas **107** mediante un proceso de ciclación radicalaria oxidativa a partir de carbamoil-xantatos **106** y utilizando peróxido de dilauroilo (DLP) como iniciador radicalario. El proceso comprende la formación de un radical carbamoilo, una adición radicalaria intramolecular y

⁷⁶ Amos, R. I. J.; Smith, J. A.; Yates, B. F.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7600-7604.

⁷⁷ Lopez-Valdez, G.; Olgún-Urbe, S.; Millan-Ortíz, A.; Gamez-Montaña, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 2693-2701.

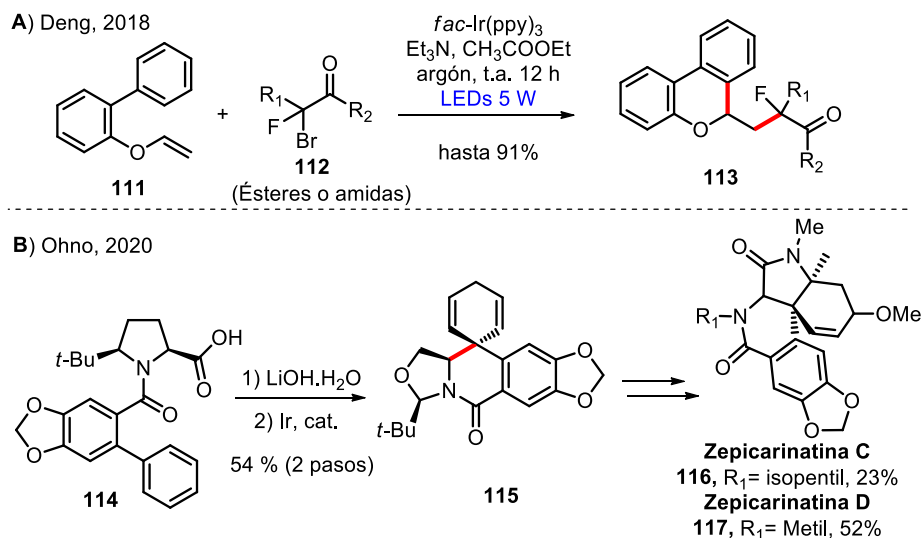
la re-aromatización del anillo de benceno. El nuevo protocolo les permitió obtener isoindolinonas interesantes como la cichorina **108**, su derivado prenilado zinnimidina **109** y la 4-hidroxi-isoindolinona **110** (Esquema 20).



Deng y colaboradores en 2018 reportaron el desarrollo de un protocolo de fluoroacetilación/ciclación de bifenil vinil éteres **111** promovido por Ir(III) y luz, para obtener núcleos de 6-fluoroalquil 6*H*-benzo[*c*]cromenos **113**. El proceso emplea BrCF₂CO₂Et o 2-Br-2,2-difluoroamidas **112** como fuente de radicales fluoroacetilo, seguido de una adición radicalaria sobre el anillo aromático (Esquema 21, **A**).⁷⁸ En este contexto, el grupo de investigación de Ohno utilizó un procedimiento similar para la síntesis total de las zepicarinas C (**116**) y D (**117**) a partir de una secuencia no biomimética basada en una ciclación radicalaria *ipso*-reductiva fotocatalítica (Esquema 21, **B**).⁷⁹

⁷⁸ Deng, Q.; Tan, L.; Xu, Y.; Liu, P.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6151-6161.

⁷⁹ Takeuchi, H.; Inuki, S.; Nakagawa, K.; Kawabe, T.; Ichimura, A.; Oishi, S.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 21210-21215.



Esquema 21. Síntesis de compuestos de importancia mediante la adición radicalaria a un anillo aromático.

2.1.6 Formación de radicales en sistemas 1,3-dicarbonílicos y sus aplicaciones sintéticas.

La generación de radicales centrados en carbono empleando metales de transición o bajo condiciones libres de metales ha sido una estrategia ampliamente utilizada en síntesis orgánica para la construcción de productos naturales complejos.⁸⁰ Dentro de este amplio y complejo campo, se ha destacado el uso del $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ como generador radicalario en sistemas 1,3-dicarbonílicos.⁸¹ Por ejemplo, la adición de radicales α -carbonilo generados por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ y CAN (nitrato cérico amoniacal, Cerium Ammonium Nitrate en inglés) a sistemas aromáticos fue reportada por primera vez por Heiba y colaboradores en 1972.⁸² De igual manera, se ha aprovechado la forma enólica de dichos sistemas para generar especies radicalarias relevantes en la síntesis de tetrahydrobenzofuranos, naftalenos y compuestos trifluoroacetil-sustituídos.⁸³

De acuerdo con el mecanismo propuesto, el $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ reacciona con la forma enólica del sistema 1,3-dicarbonílico **118** formando un complejo Mn(III)-enolato **A**. En esta estructura el Mn(III) es reducido a Mn(II) para formar el radical α -carbonilo. Dicho radical se puede

⁸⁰ (a) Pitre, S. P.; Weires, N. A.; Overman, L., E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2800–2813, b) Romero, K., J.; Galliher, M. S.; Pratt, D., A.; Stephenson, C. R., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7851-7866

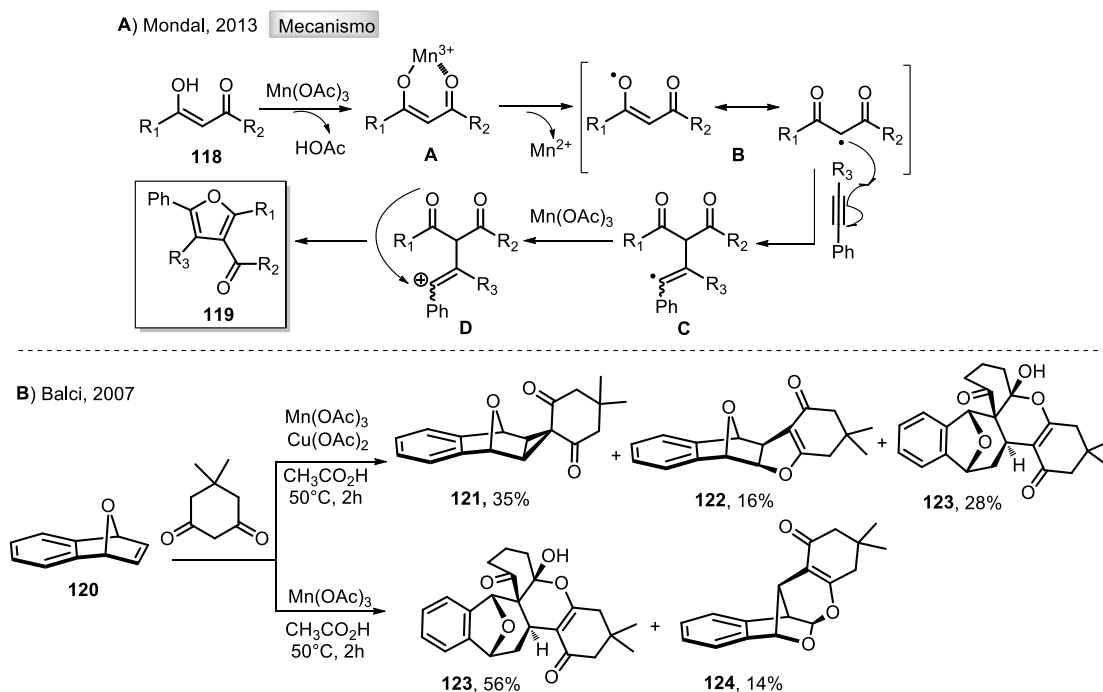
⁸¹ Snider, B. B. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 10738-10744.

⁸² Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2888–2889.

⁸³ Alagoz, O.; Yilmaz, M.; Pekel, A. T. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1005-1013.

adicionar de forma intra o intermolecular a diversos aceptores. Por ejemplo, puede adicionarse a un alquino interno para formar el intermediario **C**, el cual puede ser oxidado al carbocatión **D** con otra molécula de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ y finalmente formar el núcleo de furano **E** luego de una ciclación intramolecular (Esquema 22, **A**).⁸⁴

Se ha documentado la construcción de varios núcleos de importancia, asistidos por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en presencia o ausencia de co-oxidantes; por ejemplo especies de $\text{Cu}(\text{II})$. En este contexto, Balci y colaboradores reportaron la adición del radical centrado en carbono de la dimedona mediado por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ y empleando el benzo-norbornadieno **120** como aceptor en presencia o ausencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.⁸⁵ En dicho estudio se demostró que la adición de un co-oxidante como el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ permite la formación de dos compuestos (**121-122**) luego de una ciclación oxidativa y un compuesto inesperado **123** derivado de un re-ordenamiento de Wagner-Meerwein. Se demostró que la ausencia de especies de $\text{Cu}(\text{II})$ permite la formación de **123** en mejor rendimiento (56%). Esto, acompañado de otro producto rearrreglado **124** en 14% de rendimiento (Esquema 22, **B**).

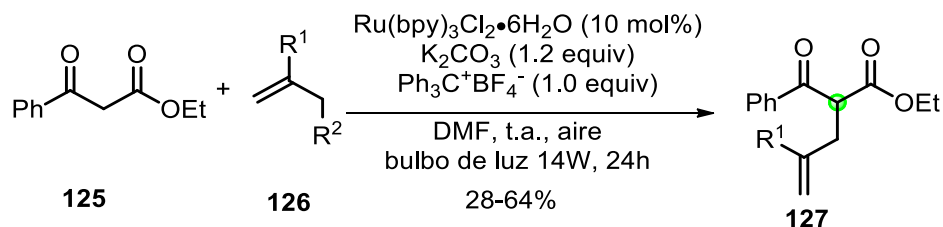


Esquema 22. Aplicación del $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en: **A**) la síntesis de furanos tetrasustituidos, **B**) la adición de la dimedona al benzo-norbornadieno.

⁸⁴ Mondal, M.; Bora, U. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18716–18754.

⁸⁵ Caliskan, R.; Ali, M. F.; Sahin, E.; Watson, W. H.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3353-3359.

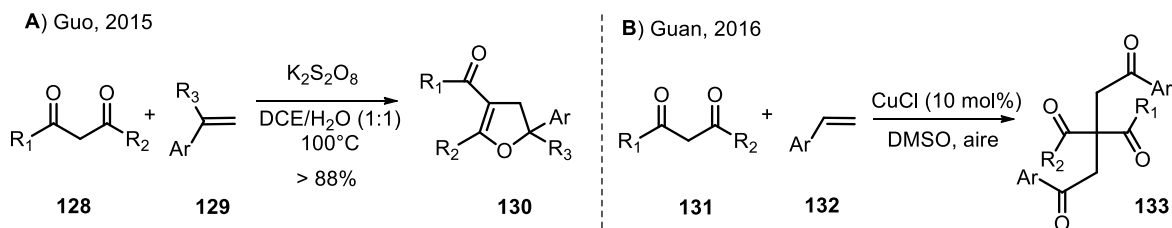
En 2014, Ollivier y colaboradores reportaron un protocolo de oxidación monoeléctrica fotocatalítica para la alquilación de β -cetoésteres **125** usando aceptores **126** mediado por $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ como fotocatalizador y luz visible como fuente de energía. Esto, utilizando el sistema tetrafluoroborato de tritilio/oxígeno (Esquema 23).⁸⁶



Esquema 23. Alquilación de β -cetoésteres **125** mediante un proceso oxidativo fotocatalítico.

Por otra parte, Guo y colaboradores reportaron en 2015 una metodología libre de metales para la síntesis de dihidrofuranos **130** mediante una adición/ciclación tándem entre un sistema 1,3-dicarbonílico **128** y estireno **129** promovido por $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Esquema 24, **A**).⁸⁷

El mismo grupo de investigación documentó la síntesis de compuestos tetracarbonílicos **133** a partir del acoplamiento radicalario aeróbico catalizado por $\text{Cu}(\text{I})$ en DMSO a partir del dicarbonilo **131** y el estireno **132**. Este proceso involucra la formación de dos enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ y dos enlaces C=O en un proceso *one-pot*.⁸⁸ Cabe mencionar que los compuestos tetracarbonílicos están presentes en fármacos, alimentos y fibras en el campo de los materiales (Esquema 24, **B**).



Esquema 24. A) Síntesis de dihidrofuranos y **B)** de compuestos tetracarbonílicos vía radicales libres a partir de 1,3-dicarbonilos.

Debido a la importancia de los sistemas 1,3-dicarbonílicos como andamios estructurales en la síntesis de productos naturales y heterociclos, se hace relevante el estudio y desarrollo

⁸⁶ Daniel, M.; Fensterbank, L.; Goddard, J. P.; Ollivier, C. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 551-555.

⁸⁷ Wang, S.; He, L.; Guo, L. *Synthesis* **2015**, *47*, 3191-3197.

⁸⁸ Zhang, M.; Zhao, M.; Chen, M.; Ren, Z. H.; Wang, Y.; Guan, Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6127-6130.

de nuevos protocolos sintéticos para su funcionalización mediante rutas libres de metales que empleen pocos pasos y sean amigables con el medio ambiente.

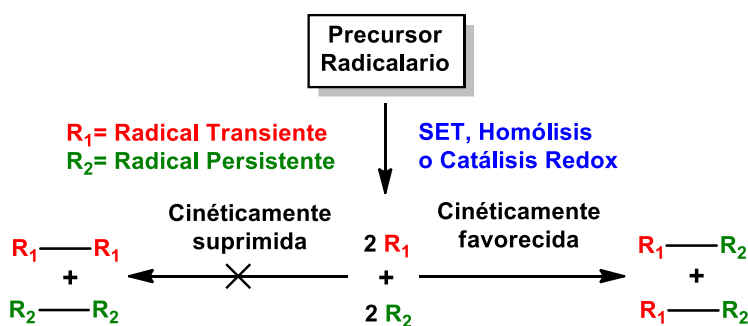
2.1.7 Radicales persistentes: Generalidades y aplicaciones en síntesis orgánica

Ciertos radicales libres son cinéticamente estabilizados por efectos electrónicos y por la presencia de sustituyentes voluminosos. Estos radicales poseen la particularidad de sobrevivir indefinidamente, en algunos casos días e incluso meses, siendo catalogados como “radicales persistentes”.

El Efecto Radical Persistente (ERP) es un principio general que explica la alta especificidad de la formación de productos acoplados por entrecruzamiento entre dos radicales R_1 y R_2 . Cuando una de las dos especies es persistente (R_1) y la otra es un radical transiente (R_2), ambos radicales son formados en velocidades iguales (Esquema 25).⁸⁹

A primera vista, el acoplamiento selectivo entre dos intermediarios reactivos parece sorprendente. La razón detrás de ésta interesante reactividad reside en la baja tendencia de los radicales persistentes a sufrir de homo acoplamiento; por tanto, los radicales persistentes solo pueden desaparecer a través de una reacción cruzada con un radical transiente.

Sin embargo, el radical transiente puede reaccionar en un proceso de homo-acoplamiento para formar R_2-R_2 y los productos de desproporción correspondientes. Esto, a su vez, conduce a una acumulación de radical persistente y a una reacción altamente selectiva de acoplamiento cruzado (Esquema 25).



Esquema 25. Radicales Persistentes

⁸⁹ Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 267–273.

Entre los ejemplos más sobresalientes de radicales persistentes se encuentra el grupo de los nitroxilos; por ejemplo, el radical (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO)⁹⁰ **134** y el radical *N*-oxilftalimida (PINO)⁹¹ **135**, que son utilizados exhaustivamente en el desarrollo de nuevas metodologías orgánicas y en la construcción de intermediarios clave para la síntesis de productos naturales.

Otro ejemplo importante es 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo **136** (DPPH por sus siglas en inglés) que es utilizado como inhibidor radicalario en pruebas antioxidantes.⁹² Además, se conocen radicales comercialmente disponibles como el Galvinoxilo **137**, utilizado en el estudio de reacciones radicalarias y como inhibidor en reacciones de polimerización (Figura 8).⁹³

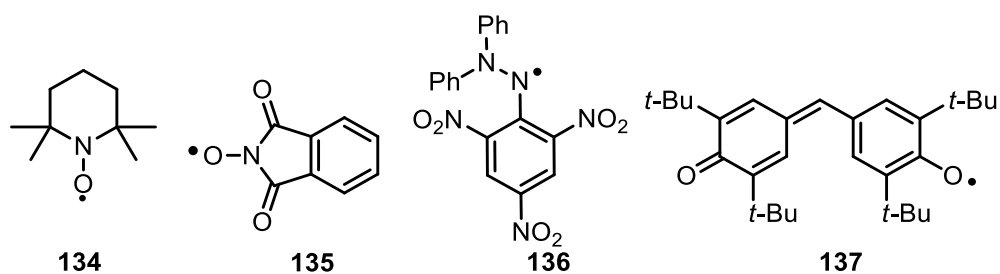
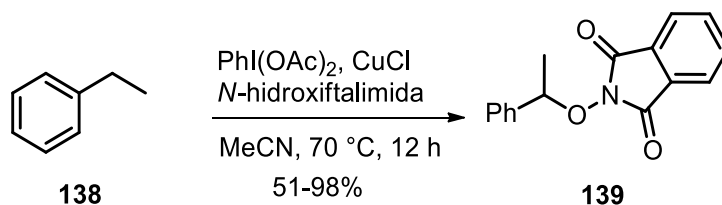


Figura 8. Radicales persistentes de importancia en síntesis orgánica

Se han reportado un sinnúmero de aplicaciones de los radicales persistentes en síntesis orgánica, lo que ha impulsado un continuo interés en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos. Por ejemplo, Lee y colaboradores documentaron en 2008 la generación de alcoxiaminas **139** vía la oxidación de enlaces C-H en sustratos bencílicos **138** mediados por el radical PINO, el cual es formado *in situ* a partir de la *N*-hidroxifthalimida empleando CuCl y PhI(OAc)₂ (Esquema 26).⁹⁴



Esquema 26. Oxidación de alquenos con radical PINO

⁹⁰ Novak, I.; Harrison, L. J.; Pratt, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7628-7634.

⁹¹ Dian, L.; Wang, S.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3836-3842.

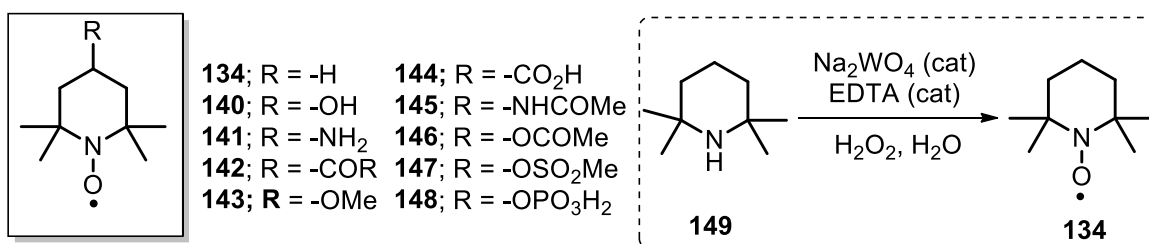
⁹² Yeo, J.; Shahidi, F. *J. Agric. Food. Chem.* **2019**, *67*, 7526-7529.

⁹³ Lampp, L.; Azarkh, M.; Malte, D.; Imming, P. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 2737-2747.

⁹⁴ Lee, J. M.; Park, E. J.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7824-7825.

Por otro lado, la posibilidad de detectar especies radicalarias mediante técnicas analíticas como la Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR por sus siglas en inglés), ha impulsado el uso de radicales persistentes de tipo nitroxilo (**134**, **140-148**) en varias áreas de estudio. En general, los nitroxilos son preparados a partir de la oxidación de aminas secundarias que no posean hidrógenos en los carbonos α al átomo de nitrógeno. Así, el TEMPO y otros análogos se pueden obtener a partir de la amina correspondiente y peróxido de hidrógeno bajo catálisis por Na_2WO_4 .

Los nitroxilos como 2,2,6,6-tetrametil piridin-1-oxilo **134** y su análogo hidroxisustituido en posición 4 (**140**), han demostrado ser útiles para la dismutación de superóxido, en un proceso que involucra la oxidación del nitroxido al catión oxoamonio, el cual es reducido nuevamente al nitroxido, cediendo también O_2 y H_2O_2 (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de TEMPO y sus derivados más comunes

El mecanismo involucrado en este proceso puede ser dependiente de los pares redox involucrados en el mismo. En este contexto, Blinco⁹⁵ y colaboradores en 2008 determinaron los potenciales redox por voltamperometría cíclica y compararon éstos valores con potenciales calculados para 25 nitroxilos con anillos de tipo piridina, piperidina e isoindolina. Encontraron que las sustituciones en los anillos tienen un efecto pequeño, pero predecible sobre los potenciales redox, por lo que es posible elegir el tipo de sustituyente en el anillo en función del sustrato que se desea oxidar.

De esta manera, el TEMPO presenta un desempeño redox invaluable,⁹⁶ gracias a lo cual se ha empleado de manera extensa como reactivo y/o catalizador en un amplio rango de procesos industriales. Por ejemplo, en *química sintética* como catalizador efectivo en oxidaciones,⁹⁷ formación de enlaces C-C y C-N, además de síntesis de productos

⁹⁵ Blinco, J. P.; Hodgson, J. L.; Morrow, B., J.; Walker, J. R.; Will, G. D.; Coote, M. L.; Bottle, S. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6763-6771.

⁹⁶ Krishna, M. C.; Grahame, D. A.; Samuni, A.; Mitchell, J. B.; Russo, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 5537-5541.

⁹⁷ Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357-2367.

naturales.⁹⁸ En *química de polímeros*, en procesos de polimerización mediada por nitróxilo (NMP, por sus siglas en inglés), haciendo posible la síntesis de macromoléculas de arquitectura compleja.⁹⁹ En el campo de la *electroquímica*, para la construcción de baterías a partir de un sistema polimérico que posee TEMPO, demostrando tener buena estabilidad y cinética.¹⁰⁰ En *química medicinal*, puede actuar como antioxidante,¹⁰¹ acarreador de fármacos¹⁰² y pruebas spin efectivas en Resonancia Magnética de Imagen (RMI),¹⁰³ además de su aplicabilidad en sondas fluorescentes, estudios de estabilidad de emulsiones y tecnología de empaques en alimentos.¹⁰⁴

En el campo de la síntesis de productos naturales, el TEMPO ha jugado un papel destacado. Por ejemplo, en la síntesis de la (-)-fusarisetina reportada por Theodorakis en 2012.¹⁰⁵ En este trabajo se exploró la formación del intermediario **152** vía un proceso de oxoaminación de 1,3-dicarbonilos mediante la generación de un anión-radical usando el LiHMDS, la sal de ferroceno **151** y TEMPO **134**. El intermediario dicarbonílico **152**, posteriormente permitió la formación de un radical centrado en carbono mediante la ruptura térmica del enlace C-O, seguido de un proceso de ciclación intramolecular 5-exo-trig/aminólisis y la migración del TEMPO para generar **154a** y **154b** como mezcla diastereomérica en un 70%. Finalmente, el diastereómero **154b** se sometió a un tratamiento reductivo, seguido de una condensación de Dieckman/hemiacetalización, generando la (-)-fusarisetina **155** (Esquema 28, A).

Otro ejemplo sobresaliente fue documentado por Jahn en 2015 para la síntesis formal del antibiótico biciclomicina **159**.¹⁰⁶ El protocolo involucró la generación de un enolato con LiHMDS a partir de la dicetopiperazina **156**, seguido de un proceso de oxoaminación

⁹⁸ a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051–1071; b) Sheldon, R. A. *Catal. Today*, **2015**, *247*, 4–13.

⁹⁹ a) Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068; b) Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis*, **2008**, 1979–1993.

¹⁰⁰ a) Gracia, R.; Mecerreyes, D. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2206–2214; b) Janoschka, T.; Hager, M. D.; Schubert, U. S. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 6397–6409; c) Muench, S.; Wild, A.; Friebe, C.; Häupler, B.; Janoschka, T.; Schubert, U. S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9438–9484.

¹⁰¹ Soule, B. P.; Hyodo, F.; Matsumoto, K.; Simone, N. L.; Cook, J. A.; Krishna, M. C.; Mitchell, J. B. *Free Radical Biol. Med.* **2007**, *42*, 1632–1650.

¹⁰² a) Rivera, E. J.; Sethi, R.; Qu, F.; Krishnamurthy, R.; Muthupillai, R.; Alford, M.; Swanson, M. A.; Eaton, S. S.; Eaton, G. R.; Wilson, L. J. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 3691–3698; b) Weishaupt, R.; Siqueira, G.; Schubert, M.; Tingaut, P.; Maniura-Weber, K.; Zimmermann, T.; Thöny-Meyer, L.; Faccio, G.; Ihssen, J. *Biomacromolecules*, **2015**, *16*, 3640–3650.

¹⁰³ Davis, R. M.; Mitchell, J. B.; Krishna, M. C. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2011**, *11*, 347–358.

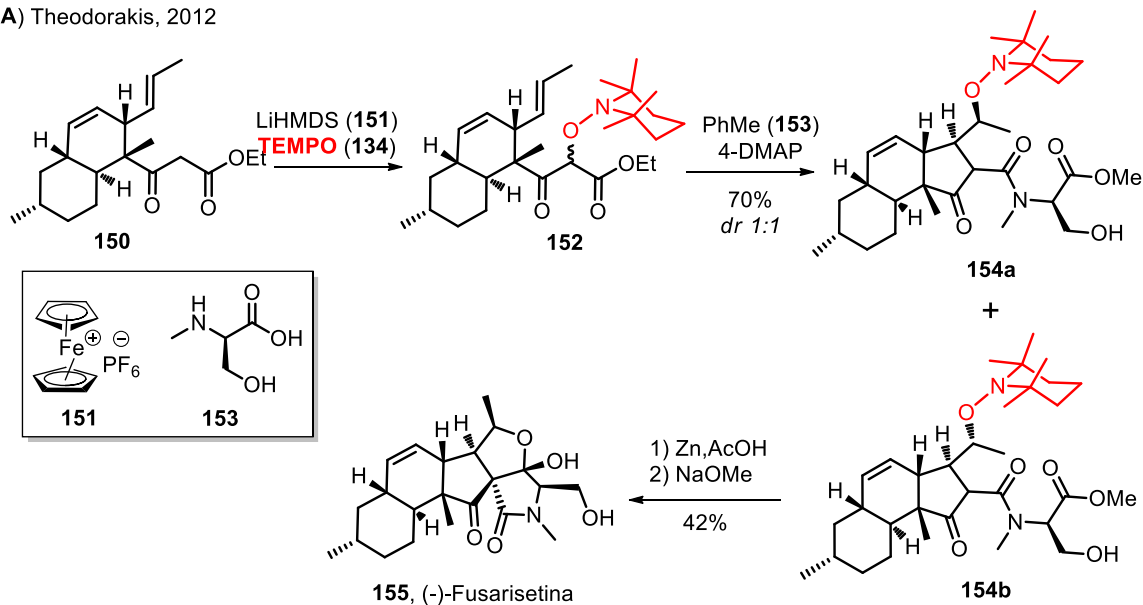
¹⁰⁴ a) Lopez de Arbina, A.; Rezende, M. C.; Aliaga, C. *Food Chem.* **2017**, *224*, 342–346; b) Suppakul, P.; Miltz, J.; Sonneveld, K.; Bigger, S. W. *J. Food Sci.* **2003**, *68*, 408–420.

¹⁰⁵ Xu, J.; Caro-Díaz, E. J. E.; Trzoss, L.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072–5075.

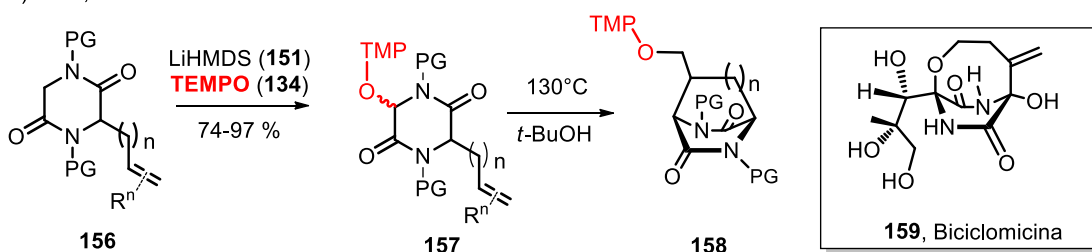
¹⁰⁶ Amatov, T.; Pohl, R.; Cisarová, I.; Jahn, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12153–12157.

oxidativa para generar el compuesto **157**. Posteriormente, dicho intermediario experimento bajo condiciones térmicas la ruptura homolítica del enlace C-O y la subsecuente ciclación de tipo 6-exo-trig/migración del TEMPO para obtener las diazabicyclo[2.2.2]octan-3,6-dionas **158**. El trabajo demostró la aplicación del metodo mediante la síntesis formal de la biciclomicina **159** (Esquema 28, **B**).

A) Theodorakis, 2012



B) Jahn, 2015

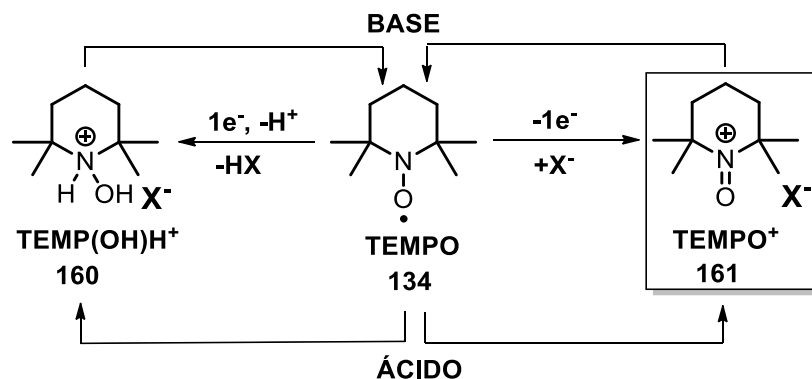


Esquema 28. A-B) Aplicaciones del TEMPO en la síntesis total de productos naturales

A la fecha, se han documentado diversos protocolos que involucran al radical persistente TEMPO y sus derivados, sobre todo en procesos oxidativos y como inhibidores de reacciones radicalarias como método para elucidación de mecanismos de reacción. Sin embargo, el empleo de sales de oxoamonio, en especial de TEMPO, han sido menos estudiadas en síntesis orgánica. A continuación, se abordara de manera breve este tipo de sales.

2.1.8 Sales de oxamónio: Generalidades, características y usos en síntesis orgánica

La oxidación de TEMPO **134** conduce a la formación del catión oxoamónio (TEMPO⁺ **161**), un oxidante específico y poderoso ($E^{\circ} = +0.76\text{V}$),¹⁰⁷ cuya utilidad en síntesis orgánica se ha explorado en los últimos años.¹⁰⁸ En condiciones ácidas, el TEMPO puede dismutar para generar el catión oxoamónio **161** e hidroxilamina protonada (TEMP(OH)H⁺) **160**. En condiciones básicas dismuta un equivalente de TEMPOH con un equivalente de TEMPO⁺ para dar dos equivalentes de radical TEMPO **134**. Combinado con diversos aniones (X⁻), las sales de oxoamónio [TEMPO⁺] X⁻ **161** son estables y a menudo pueden ser aisladas (Esquema 29).¹⁰⁹



Esquema 29. Formación de la sal de oxoamónio derivada del TEMPO

Desde el primer reporte de una sal de oxoamónio derivada del TEMPO conocida como la sal de Bobbitt,¹¹⁰ se han sintetizado otras sales similares con diferentes contraiones con el fin de ser usados como oxidantes en nuevos protocolos sintéticos.

Los contraiones de las sales de oxoamónio involucradas en reacciones de oxidación de alcoholes, juegan un papel importante aunque aún no bien comprendido. Sin embargo se sabe que sales con contraiones como tetrafluoroborato (BF₄⁻) son utilizadas frecuentemente

¹⁰⁷ a) Ma, J.; Lloyns, C.; Price, P.; Chechik, V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5573-5578, b) Hodgson, J., L.; Namazian, M.; Bottle, S. E.; Coote, M. L. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111*, 13595-13605.

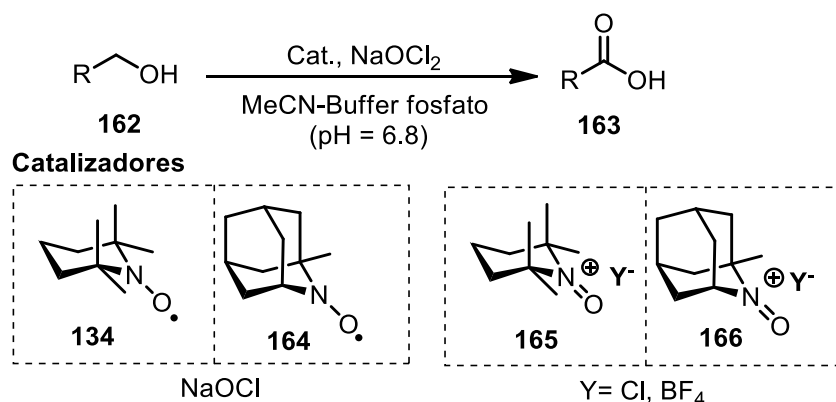
¹⁰⁸ a) Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Bobbitt, J. M.; Tilley, J. L.; Leadbeater, N. E. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 666-676, b) Merbouh, N.; Bobbitt, J. M.; Brückner, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 1-31.

¹⁰⁹ a) Bobbit, J. M.; Bruckner, C. *Organic Reactions*, *74*, **2009**, Ed. Wiley & Sons, 106-117, b) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051-1071.

¹¹⁰ Ma, Z.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110-6114.

por su bajo carácter higroscópico, en comparación con aquellas sales formadas con contraiones halógeno.¹¹¹

Por ejemplo, el grupo de investigación de Iwabuchi (2009) documentó la oxidación de alcoholes primarios **162** a ácidos carboxílicos **163** empleando un sistema catalítico que consiste en 1-Me-Azado X⁺/NaClO₂. Las sales de oxoammonio provenientes de radicales *N*-oxilos de aza-adamantano (AZADOs) **166** son menos impedidos y exhiben mayor reactividad en la oxidación catalítica, comparada con aquellos oxoammonios derivados del TEMPO **165**, lo cual puede ser explicado por sus potenciales de oxidación. Los radicales AZADOs **164** poseen un E° más pequeño que el TEMPO **134** (E° vs Ag/Ag° 1-Me-AZADO 186 mV, AZADO 236 mV, TEMPO 294 mV). (Esquema 30).¹¹²



Esquema 30. Oxidación de alcoholes primarios con sales de oxoammonio

En 2013, Leadbeater y colaboradores describieron un proceso deshidrogenativo en trifluoropent-3-en-2-onas alquílicas **167** para obtener cetonas α,β -insaturadas **169** en rendimientos de hasta 98% empleando la sal de Bobbitt **168** en condiciones básicas (Esquema 31, **A**).¹¹³

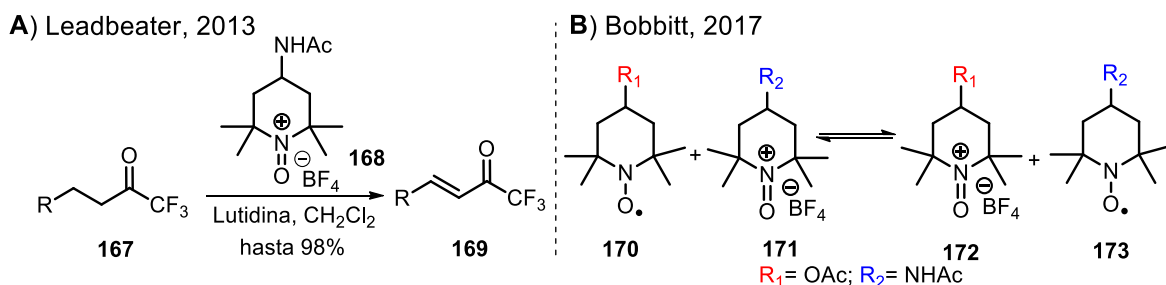
En 2017, Bobbitt y colaboradores sintetizaron una serie de derivados de 4-*N*-amido-TEMPO y sus respectivas sales de oxoammonio a partir de la 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiridina **170**. El trabajo demostró que existe un equilibrio redox entre las sales de oxoammonio y trazas de

¹¹¹ Bobbitt, J. M.; Guttermuth, M. C. F.; Ma, Z.; Tang, H. *Heterocycles* **1990**, *30*, 1131-1140.

¹¹² Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739-1741.

¹¹³ Hamlin, T. A.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *18*, 3658-3661.

radical nitroxilo luego del seguimiento por RMN de ^{13}C , ya que el uso de RMN de ^1H no aporta evidencia contundente en este tipo de sistemas (Esquema 31, **B**).¹¹⁴



Esquema 31. A) Obtención de cetonas α,β -insaturadas vía un proceso deshidrogenativo, **B)** Preparación de sales de oxoammonio 4-sustituidas

Más tarde, Zhang y colaboradores documentaron la síntesis de pirrolin-4-onas **176** vía la formación de precursores de tipo enamina generados por la condensación de β -oxoamidas **174** con clorhidratos de aminas **175**, seguido de un acoplamiento oxidativo, una ciclación intramolecular y posterior migración 1,2- de alquilo. Estudios mecanísticos posteriores proponen que la formación *in situ* de la sal de oxoammonio TEMPO⁺ es crucial para la transformación (Esquema 32, **A**).¹¹⁵

En el mismo contexto, Martín-Matute y colaboradores reportaron en 2018 el primer método para la síntesis de aciloínas no simétricas **179** vía la formación de un complejo de Ir(III) en alcoholes alílicos **177** a través de un rápido intercambio 1,3- de hidrógeno y seguido de la oxidación con TEMPO⁺BF₄⁻ **178**.¹¹⁶ Las cetonas α -aminoxiladas pueden ser convertidas posteriormente en aciloínas por la ruptura del enlace N-O catalizada por Zn/AcOH (Esquema 32, **B**).

Si bien, las propiedades oxidantes de las sales de oxoammonio han sido en su mayoría dirigidos hacia la oxidación de alcoholes, también se han explorado otros mecanismos de reacción, especialmente aquellos que involucran procesos deshidrogenativos.

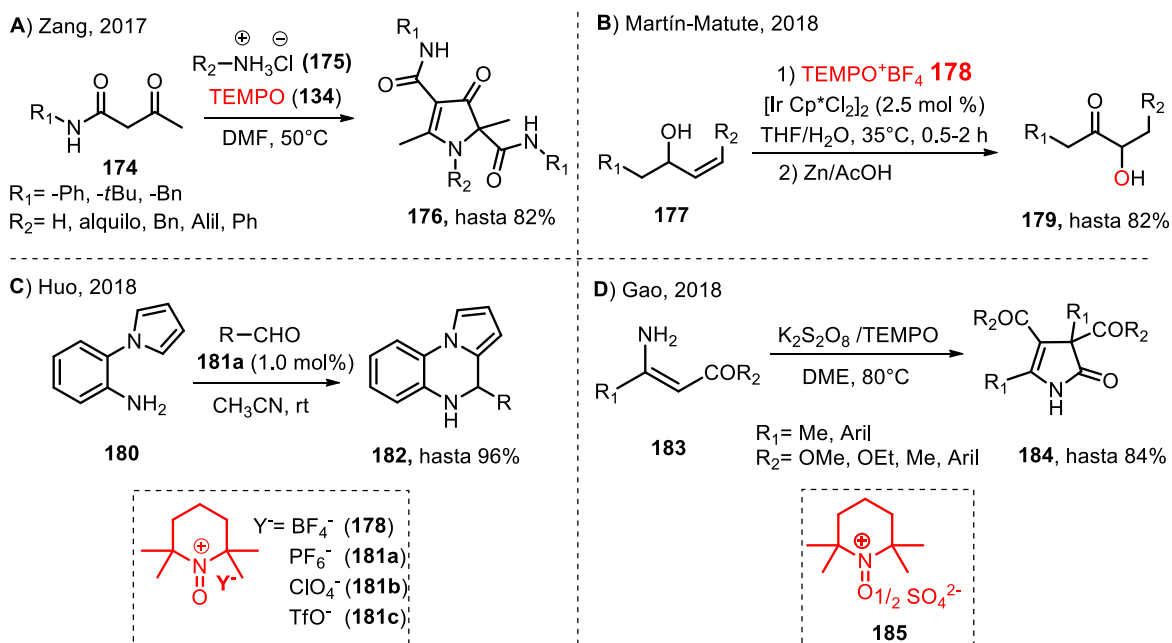
¹¹⁴ Bobbitt, J. M.; Eddy, N. A.; Cady, C. X.; Jin, J.; Gascon, J. A.; Gelpi-Dominguez, S.; Zakrzewski, J.; Morton, M. D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9279–9290.

¹¹⁵ Zhao, X.; Liu, T.-X.; Ma, N.; Zhang, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6125-6132.

¹¹⁶ Sanz-Marco, A.; Martínez-Erro, S.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11564- 11567.

El grupo de investigación de Huo describió la síntesis *one-pot* de quinoxalinas **182** a partir de iminas derivadas de anilinas 2-pirrolo-sustituidas **180** y aldehídos vía una reacción tipo Pictet-Spengler mediada por sales de oxoamonio **178** y **181a-c** (Esquema 32, **C**).¹¹⁷

En 2018, Gao y colaboradores reportaron la formación de 1*H*-pirrol-2(3*H*)-onas **184** vía una ciclación oxidativa de enamino ésteres *N*-desprotegidos **183** y utilizando como intermediario clave la sal de oxoamonio **185** generada *in situ* a partir del TEMPO y el K₂S₂O₈ (Esquema 32, **D**).¹¹⁸



Esquema 32. A-D) Síntesis de núcleos de importancia empleando sales de oxoamonio

En la actualidad varios grupos de investigación continúan explorando y proponiendo nuevas metodologías que involucran el uso de sales de oxoamonio derivadas del TEMPO¹¹⁹, por lo que se espera un futuro prometedor en el campo.

¹¹⁷ Huo, H.-R.; Tang, X.-Y.; Gang, Y.-F. *Synthesis* **2018**, *50*, 2727-2740.

¹¹⁸ Gao, P.; Wang, J.; Bai, Z.; Fan, M., J.; Yang, D., S.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3627-3630.

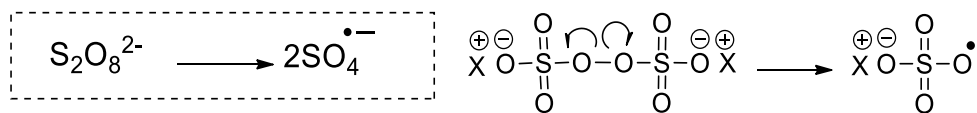
¹¹⁹ Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis*, **2008**, *13*, 1279-1993.

2.1.9 Persulfatos: Generalidades, características y usos en síntesis orgánica.

GENERALIDADES

El desarrollo de nuevos protocolos para la formación de enlaces C-C, C-N, C-O y C-S, entre otros, bajo condiciones oxidativas, se ha convertido en un tema de alta relevancia. Se han reportado el uso de un vasto número de oxidantes de naturaleza orgánica e inorgánica, por ejemplo: O₂, DDQ, *p*-benzoquinona, *tert*-butil-hidroperóxido, PhI(OAc)₂, I₂, oxidantes metálicos, y persulfatos, entre otros. En este campo, las sales de persulfato o peroxidisulfatos se han utilizado como oxidantes inorgánicos efectivos y de bajo costo para una variedad de transformaciones tanto a nivel académico como industrial.¹²⁰ Entre los persulfatos más empleados se encuentran las sales de sodio (Na₂S₂O₈), potasio (K₂S₂O₈) y amonio ((NH₄)₂S₂O₈); sin embargo, existen también sales menos utilizadas como la sal de tetra *n*-butilamonio ((*n*-Bu₄N⁺)₂S₂O₈), la cual es soluble en disolventes orgánicos. En general, los persulfatos pueden ser activados empleando condiciones térmicas,¹²¹ alcalinas,¹²² luz UV, nanomateriales de carbono, metales de transición¹²³ y ultrasonido¹²⁴. Los persulfatos han sido empleados con éxito para la degradación de contaminantes en la purificación de agua y en síntesis orgánica en procesos de extracción de hidrógeno, adición a dobles enlaces y transferencia monoelectrónica.

Los mecanismos de reacción implicados en la activación de persulfatos por calentamiento, irradiación UV y ultrasonido involucran el suministro de energía al anión persulfato, resultando en la ruptura del enlace O-O del peróxido para formar dos radicales sulfato (Esquema 33).



Esquema 33. Formación de radicales sulfato

¹²⁰ Mandal, S.; Bera, T.; Dubey, G.; Saha, J.; Laha, J. K. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5085-5144.

¹²¹ Yang, S. Y.; Wang, P.; Yang, X.; Shan, L.; Zhang, W.; Shao, X.; Niu, R. *J. Hazard. Mater.* **2010**, *179*, 552-558.

¹²² Liang, C.; Su, H.-W. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, *48*, 5558-5562.

¹²³ Rastogi, A.; Al-Abed, S. R.; Dionysiou, D. D.; *Appl. Catal. B.* **2009**, *85*, 171-179.

¹²⁴ Suslick, K. S.; Flannigan, D. J. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 659-683.

MÉTODOS DE ACTIVACIÓN DE PERSULFATOS

De manera general, la activación de persulfatos sigue un mecanismo cuyo resultado es la formación de radicales sulfato ($\text{SO}_4^{\cdot-}$); sin embargo, existen diversas formas en las que se pueden activar como se muestra en la Tabla 2

Tabla 2. Tipos de activación de los persulfatos

ACTIVACIÓN	CARACTERÍSTICAS	OBSERVACIONES
Térmica	Acelera la recombinación de radicales, aunque es posible activarlos a temperatura ambiente. ¹²⁵	A pH bajo el radical sulfato predomina, ($\cdot\text{OH}$ y $\text{SO}_4^{\cdot-}$) presentes a pH = 9; radical hidroxilo exclusivamente a pH=12. ¹²⁶
Alcalina	La Base cataliza la hidrólisis del persulfato. Formación de hidroperóxido y persulfato para generar radical.	Útil en la remoción de diclorometano (DCM) en aguas subterráneas. NaOH/ $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ no afecta la degradación de DCM a pH=12. ¹²⁷
Ultrasonido	2 mecanismos: Colapso de burbujas de cavitación (aumento temperatura). Descomposición de moléculas de agua en región interfacial de burbujas de cavitación.	Pasos de la activación: Burbujas de cavitación crecen hasta un máximo. Las burbujas de cavitación colapsan bajo compresión Implosión de burbujas de cavitación.
Radiación	Uso de UV y rayos gamma (254 nm). Mecanismo: transferencia electrónica del radical hidrogeno, generado de una molécula de H_2O y persulfato.	Eficiencia de la activación calculada por rendimiento cuántico (ϕ). $\phi_{\text{máx}}$ es cerca de 1.4 (248 - 253 nm). ¹²⁸
Metales y óxidos metálicos	Formación del $\text{SO}_4^{\cdot-}$ por SET (Ag (I), Cu(II), Co(III), Fe(II), Ir(III) y Mn(III)). Clasificados en homogéneos y heterogéneos. Se pueden usar magnetita y siderita. ¹²⁹	Ag^+ es un activante eficiente Eficiencia de la activación $\text{Fe(II)} > \text{Fe(III)}$. ¹³⁰ El Iridio (III) produce Ir(III)^* , el cual genera radicales sulfato.
Materiales basados en carbono.	Amplia superficie de contacto Costo-beneficio adecuado Se utiliza carbono/grafeno. ¹³¹ Mecanismo: electrones abstraídos directamente de la superficie del material. ¹³²	Formación de radicales sulfato después de ciclo redox por transferencia electrónica entre persulfato y grupos funcionales oxigenados depositados sobre la superficie del material.

¹²⁵ Zhao, D.; Liao, X.; Yan, X.; Huling, S. G.; Chai, T.; Tao, H. *J. Hazard. Mater.* **2013**, 254, 228–235.

¹²⁶ Maztek, L. W.; Carter, K. E. *Chemosphere.* **2016**, 151, 178-188.

¹²⁷ Domínguez, C. M.; Rodríguez, V.; Montero, E.; Romero, A.; Santos, A. *Sep. Purif. Tecnol.* **2020**, 241, 16670-116679.

¹²⁸ Herrmann, H. *Phys. Chem.* **2007**, 9, 3935–3964.

¹²⁹ a) Usman, M.; Faure, P.; Ruby, C.; Hanna, K. *Chemosphere.* **2012**, 87, 234–240. b) Teel, A. L.; Ahmad, M.; Watts, R. J. *J. Hazard. Mater.* **2011**, 196, 153–159.

¹³⁰ a) Anipsitakis, G. P.; Dionysiou, D. D. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, 38, 3705–3712. b) Zou, J.; Ma, J.; Chen, L.; Li, X.; Guan, Y.; Xie, P.; Pan, C. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, 47, 11685–11691.

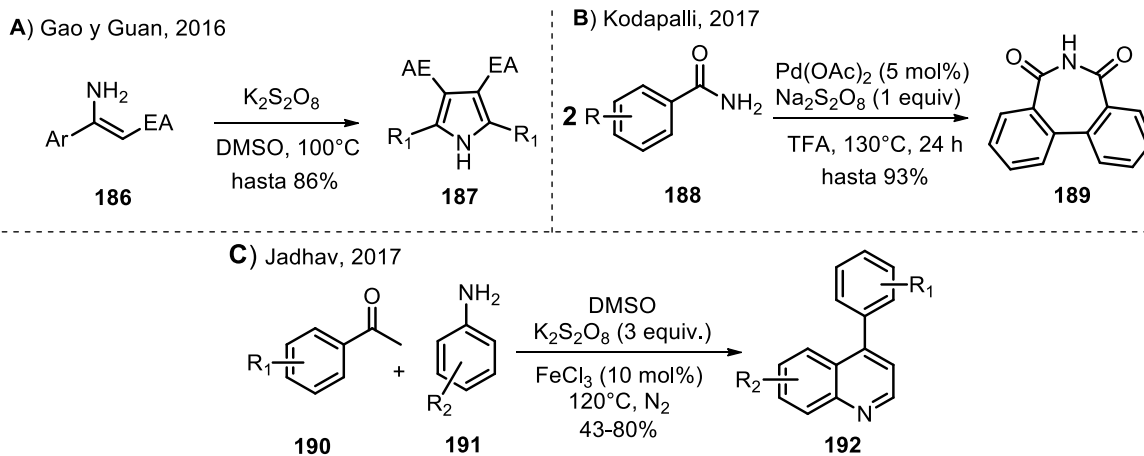
¹³¹ Karthikeyan, S.; Boopathy, R.; Sekaran, G. *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, 448, 163–174.

¹³² Duan, X.; Sun, H.; Kang, J.; Wang, Y.; Indrawirawan, S.; Wang, S. *Acs. Catal.* **2015**, 5, 4629–4636.

Existen también métodos de activación híbridos que juntan las ventajas de cada una de los métodos de activación antes mencionados con el objetivo de mejorar el desempeño de la misma.

USOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

En 2016, Gao y Guan reportaron la síntesis de pirroles polisustituidos **187**¹³³ a partir de una ciclación oxidativa de enaminas **186** bajo condiciones libres de metales, empleando $K_2S_2O_8$ como único oxidante (Esquema 34, **A**). Por otra parte, Kondapalli y colaboradores documentaron en 2017 un método *one-pot* de homoacoplamiento de benzamidas **188** para la síntesis de 5*H*-dibenzo[*c,e*]azepina-5,7[6*H*]-dionas **189** vía una doble activación C-H en posición *orto* catalizada por Pd (II) empleando persulfato de sodio. Lo anterior, usando la amida primaria como grupo director (Esquema 34, **B**).¹³⁴ Jadhav y colaboradores reportaron la síntesis de 4-arylquinolinas **192** vía una anillación oxidativa a partir de anilinas **191**, arilcetonas **190** y dimetilsulfóxido (DMSO), vía la formación de un ión sulfonio promovido por $K_2S_2O_8$ (Esquema 34, **C**).¹³⁵



Esquema 34. Empleo de persulfatos en síntesis orgánica

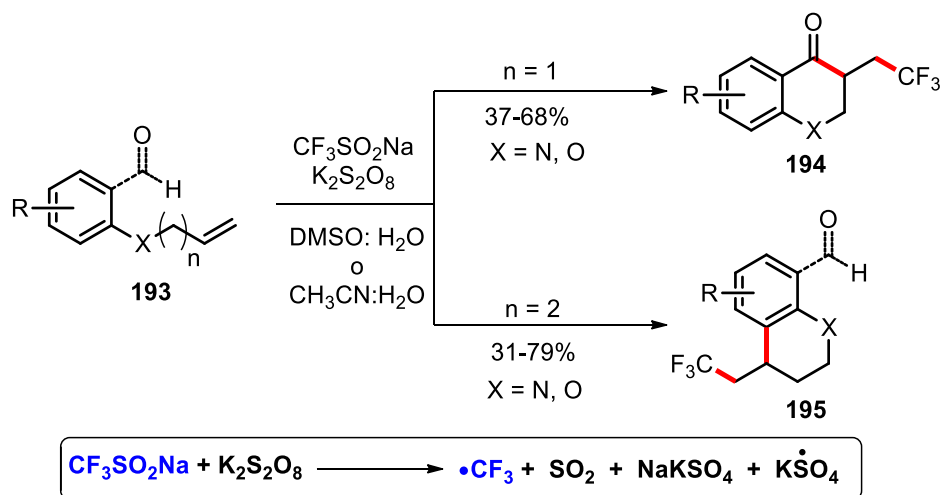
En 2018, Tang y colaboradores reportaron la síntesis de los sistemas heterocíclicos **194** y **195** vía un proceso de trifluorometil-acilación y arilación radicalaria de alquenos **193**, empleando el radical trifluorometilo ($\cdot CF_3$) derivado del CF_3SO_2Na y $K_2S_2O_8$. La metodología

¹³³ Gao, P.; Wang, J.; Bai, Z.-J.; Shen, L.; Yan, Y.-Y.; Yang, D.-S.; Fan, M.-J.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6074-6077.

¹³⁴ Kondapalli, V.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2288-2293.

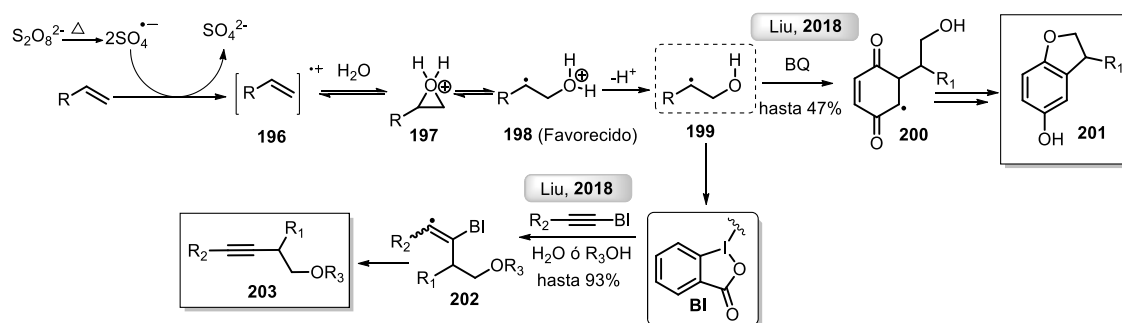
¹³⁵ Jadhav, S. D.; Singh, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5673-5676.

es valiosa debido a que permite un fácil acceso a intermediarios trifluorometilados de importancia para la industria farmacéutica (Esquema 35).¹³⁶



Esquema 35. Trifluorometil-acilación y arilación radicalaria de alquenos mediada por $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Posteriormente, Liu y colaboradores reportaron la síntesis de dihidrobenzofuranos 3-sustituídos **201**. Esto, vía un proceso de oxiarilación de alquenos con benzoquinona y agua, el cual transcurre mediante la formación del radical **199** luego de un proceso de epoxidación/apertura del catión radical alquenilo **196**.¹³⁷ En otro trabajo, el mismo autor reportó un proceso de oxialquilación del radical intermediario **199** empleando la fenil-etinilbenzodioxolona como reactivo clave, además de H_2O o alcoholes como fuentes de oxígeno. Esto, para generar los alquinos **203** en buenos rendimientos (Esquema 36).¹³⁸



Esquema 36. Oxoarilación y oxoalquilación de alquenos utilizando $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

¹³⁶ Tang, L.; Yang, Z.; Chang, X.; Jiau, J.; Ma, X.; Rao, W.; Zhou, Q.; Zheng, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6520-6525.

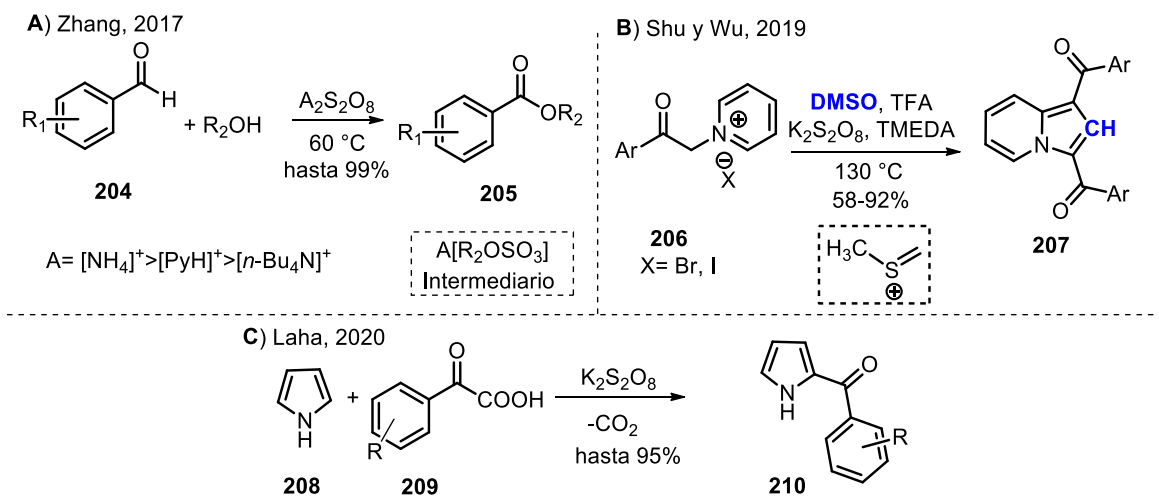
¹³⁷ Feng, G.; Sun, S.; Liu, G.; Long, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7522-7525.

¹³⁸ Li, Y.; Lu, R.; Sun, S.; Liu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6836-6839.

Zhang y colaboradores estudiaron el comportamiento de sales de persulfato en la esterificación de aldehídos aromáticos **204** usando un sistema redox basado en el radical sulfato. El estudio mecanístico plantea la existencia de un intermediario poco usual de forma $A[R_2OSO_3]$ generado por la esterificación entre HSO_4^- y MeOH en el paso limitante del proceso. Los autores concluyeron que el oxidante que posea más enlaces N-H en el catión $[(NH_4)_2S_2O_8]$ es más activo en comparación con el $(PyH)_2S_2O_8$ y el $(n-Bu_4N^+)_2S_2O_8$ (Esquema 37, **A**).¹³⁹

Shu y Wu reportaron la síntesis de indolizinas **207** vía un proceso de oxidación/cicloaddición 1,3-dipolar de iluros de piridinio **206** con DMSO mediado por $K_2S_2O_8$, trimetiletilendiamina (TMEDA) y ácido trifluoroacético (TFA). En esta reacción libre de metales, la fuente de carbono proviene del DMSO y es activada por el radical persulfato para generar la especie más electrofílica denominada ión tionio (Esquema 37, **B**).¹⁴⁰

Recientemente, Laha y colaboradores describieron la monoacilación regioselectiva sobre pirroles ricos electrónicamente **208** a partir de ácidos acil-glioxálicos **209** bajo condiciones libres de Ag. Experimentos de control confirmaron la formación de un radical acilo, aunque el mecanismo de reacción requiere de estudios complementarios (Esquema 37, **C**).¹⁴¹



Esquema 37. Empleo de persulfatos en síntesis orgánica.

El grupo de investigación de Wu describió la arilación de heteroareños **211** con alcanos no activados **212** vía una la transferencia de hidrógeno radicalaria utilizando la combinación

¹³⁹ Guo, Y.-F.; Mahmood, S.; Xu, B.-H.; Yao, X.-Q.; He, H.-Y.; Zhang, S.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1591-1599.

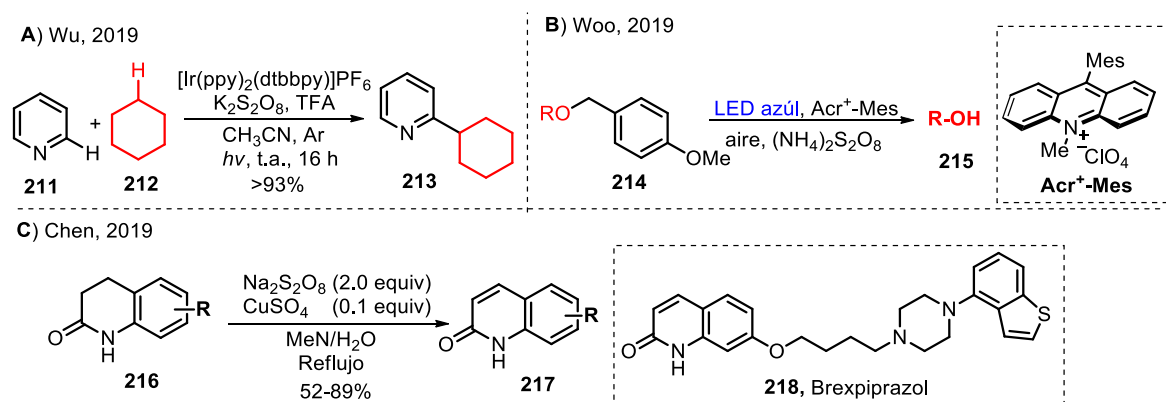
¹⁴⁰ Shu, W.-M.; He, J.-X.; Zhang, X.-F.; Wang, S.; Wu, A.-X. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2962-2968.

¹⁴¹ Laha, J. K.; Hunjan, M. K.; Hedge, S.; Gupta, A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1442-1447.

sinérgica del complejo polipiridil-Ir(III)/K₂S₂O₈ bajo irradiación $h\nu$ con LED's azules ($\lambda = 450$ nm) (Esquema 38, **A**).¹⁴²

En éste contexto, Woo y colaboradores describieron un método de desprotección libre de metales de *p*-metoxibencil éteres (PMB) **214** empleando el fotocatalizador Acr⁺-Mes, persulfato de amonio y aire como oxidante terminal. El procedimiento permite la desprotección a escala de gramos en excelentes rendimientos, además de ser compatible con alcoholes primarios, secundarios y terciarios. Los estudios mecanísticos apoyan la propuesta de que la reacción involucra una oxidación monoeléctrica del éter PMB (Esquema 38, **B**).¹⁴³

Recientemente, el grupo de investigación de Chen documentó un protocolo que conduce a la aromatización oxidativa de 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-onas **216** a quinolin-2(1*H*)-onas **217** a través de la activación de persulfatos con Cu(II). El protocolo demostró ser económico y útil en la síntesis del intermediario clave de brexpiprazol **218** en escala de 100 g (Esquema 38, **C**).¹⁴⁴



Esquema 38. Empleo de persulfatos activados por irradiación o por especies fotocatalíticas en síntesis orgánica.

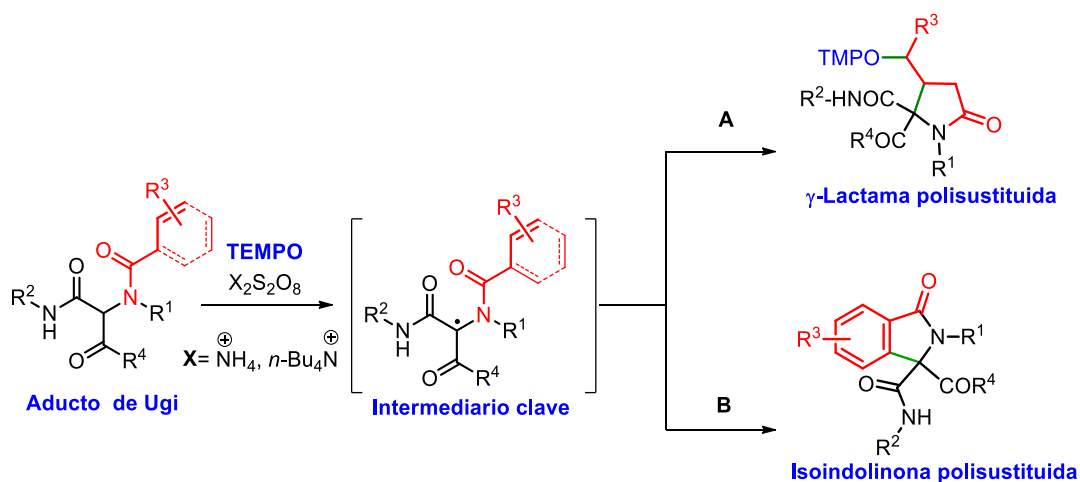
¹⁴² Huang, C.; Wang, J.-H.; Qiao, J.; Fan, X.-W.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12904-12912.

¹⁴³ Ahn, D. K.; Kang, Y. W.; Woo, S. K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3612-3623.

¹⁴⁴ Chen, W.; Sun, C.; Zhang, Y.; Hu, T.; Zhu, F.; Jiang, X.; Abame, M. A.; Yang, F.; Suo, J.; Shi, J.; Shen, J.; Aisa, H. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8702-8709.

3. Planteamiento del Problema

Tomando en cuenta la importancia biológica, sintética y estructural de las γ -lactamas e isoindolinonas, sumado a los escasos reportes para su obtención empleando reacciones multicomponentes y persulfatos como generadores radicalarios, en la primera sección del presente trabajo se aborda la síntesis del núcleo de γ -lactama a partir de aductos de Ugi-4CR de tipo 1,3-dicarbonílico, a través de un proceso de ciclación radicalaria/oxoaminación y usando persulfatos y TEMPO (Esquema 39, A). En la segunda sección, el trabajo aborda la síntesis del núcleo de isoindolinona a partir de un proceso de ciclación radicalaria intramolecular a un sistema aromático bajo condiciones similares a las mencionadas anteriormente (Esquema 39, B).



Esquema 39. Propuesta general para la síntesis de γ -lactamas e isoindolinonas a partir de aductos de Ugi-4CR.

3.1 Objetivo General

Desarrollar una metodología que involucre las sales de persulfato como generadores radicalarios en aductos de Ugi 4-CR de tipo 1,3-dicarbonílico para la síntesis del núcleo de γ -lactama e isoindolinona.

Objetivos específicos

1. Sintetizar un aducto de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílico modelo, empleando como reactivos clave, el ácido vinilacético para el caso de las γ -lactamas y el ácido benzoico para las isoindolinonas.
2. Estandarizar las condiciones de ciclación radicalaria en aductos de Ugi empleando persulfatos con diversos contraiones y usando oxidantes como el TEMPO.
3. Explorar el alcance de la reacción en la síntesis de γ -lactamas e isoindolinonas.
4. Explorar el uso de las lactamas e isoindolinonas obtenidas en este trabajo como intermediarios sintéticos avanzados para la construcción de compuestos de interés.
5. Caracterizar mediante diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas todos los compuestos obtenidos.

Hipótesis

Las sales de persulfato serán capaces de generar radicales libres en la posición peptídica de los aductos de Ugi, para después llevar a cabo una ciclación y generar los productos correspondientes. Esto, con asistencia del TEMPO, que en una etapa estratégica puede atrapar el radical de la posición peptídica.

3.2 Resultados y Discusión

3.2.1 Primera sección: Síntesis de γ -lactamas polisustituidas

Inicialmente, se logró obtener el aducto de Ugi **223a** en 63% de rendimiento a partir de la reacción entre el etilglioxaldehído **219**, la bencilamina **222**, *tert*-butil isonitrilo **221**, el ácido vinilacético **220** y InCl_3 (2 mol%) en metanol bajo calentamiento por microondas (MW, 70 °C, 2h) (Esquema 40).

En el espectro de RMN- ^1H del aducto de Ugi **223** (Figura 9), se observó a 1.23 ppm un triplete correspondiente a metilo del éster H-23, seguido de un singulete que integra para 9 hidrógenos asignados a los metilos del grupo *t*-butilo H-24, H-25 y H-26. Posteriormente, se observó a 4.16 ppm un multiplete asignado al metileno del grupo éster H-22, seguido de un singulete a 4.45 ppm que corresponde al hidrógeno peptídico H-4 del aducto de Ugi. Después, se observan dos dobletes a 4.70 y 4.84 ppm ($J = 16.9$ Hz) que integran para un hidrógeno y que son atribuibles al metileno H-7, seguido de un multiplete a 5.21 ppm que integra para dos hidrógenos y un doble de doble de triples (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz) a 5.93 ppm que integra para 1H correspondientes a los protones vinílicos H-21 y H-20, respectivamente. Se observan también las señales asignadas a los protones del anillo aromático entre 7.28-7.35 ppm, por ejemplo, el hidrógeno en posición *para* H-11, seguido de los hidrógenos H-9 y H-13 en posición *orto* y los correspondientes hidrógenos en posición *meta* H-10 y H-12. Finalmente, se observa en 7.36 ppm el hidrógeno de amida H-1 (Figura 9).

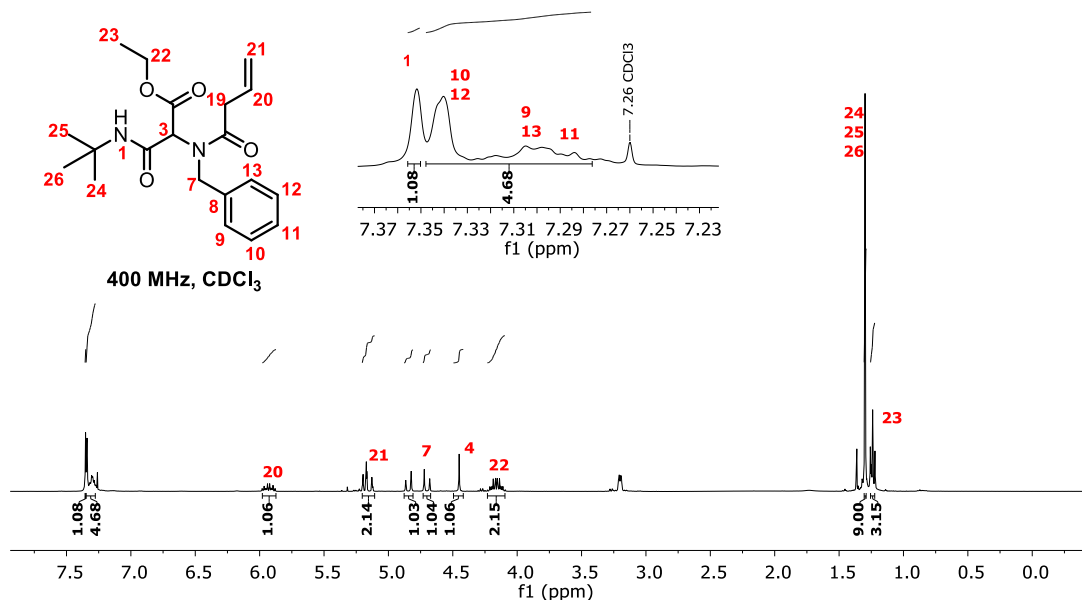


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H del aducto de Ugi **223a**.

En el espectro de RMN-¹³C (Figura 10), se observó una señal en 14.0 ppm correspondiente al carbono del metilo del éster C-23, seguido de una señal intensa a 28.6 ppm asignada a los metilos del grupo *t*-butilo C-24-26. Se observaron a 38.6 y 51.6 ppm dos carbonos correspondientes al metileno en posición alílica C-19 y al carbono cuaternario del grupo *t*-butilo C-14. También, se observó a 53.4, 62.0 y 64.2 ppm tres carbonos que corresponden al carbono bencílico C-7, el metileno C-22 y el carbono peptídico C-3, respectivamente. A 118.5 y 127.4 ppm se observaron dos señales que corresponde al carbono vinílico C-21 y a los carbonos en posición *orto* del anillo aromático C-9 y C-13. A 128.0 ppm se observó una señal correspondiente al carbono en posición *para* C-11 y a 128.8 ppm una señal atribuible a los carbonos en posición *meta* del anillo aromático C-10 y C-12. Además, se observó a 130.9 y 136.2 ppm dos señales correspondientes al carbono vinílico C-20 y al carbono *ipso* del anillo aromático C-8, respectivamente. Finalmente, se observaron tres señales a 164.8, 168.1 y 172.8 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos C-5, C-2 y C17, respectivamente (Figura 10).

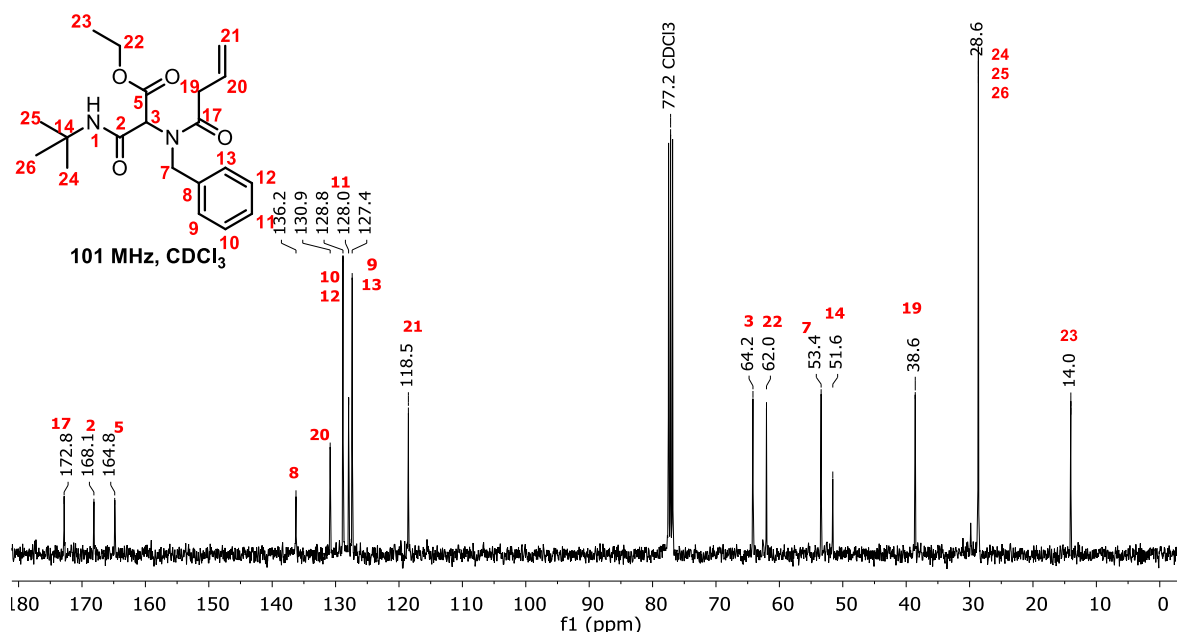
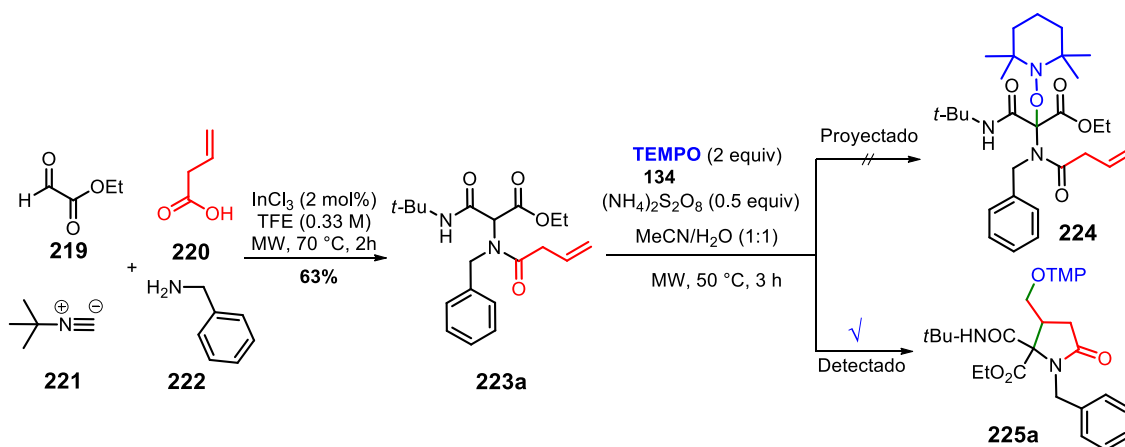


Figura 10. Espectro de RMN de ¹³C del aducto de Ugi **223a**.

Una vez caracterizado el aducto de Ugi **223a**, se hizo reaccionar con (NH₄)₂S₂O₈, y TEMPO usando una mezcla acetonitrilo/agua (1:1) como disolvente. Esto con el objetivo de formar el radical en la posición peptídica y acceder al compuesto oxoaminado **224**. Sin embargo, no se detectó el producto planteado, probablemente debido al alto impedimento estérico que posee la posición peptídica y del propio sistema 2,2,6,6-tetrametilico del TEMPO. En su lugar, se identificó otro compuesto inesperado que resultó ser la γ -lactama **225a**, la cual se obtuvo como una mezcla separable de diastereoisómeros luego de un proceso de ciclación intramolecular/oxoaminación intermolecular (Esquema 40).



Esquema 40. Exploración inicial de la formación de un radical en posición peptídica.

Debido a la novedad del proceso radicalario en aductos de Ugi, se exploró la estandarización y alcance de la metodología para acceder a este importante núcleo estudiando el efecto en el rendimiento de la reacción, modificando las principales variables independientes, como temperatura, tiempo, cantidades de persulfato y TEMPO (Tabla 3).

Inicialmente, se hizo reaccionar el aducto de Ugi **223a** con 0.5 equivalentes de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ y 2.0 equivalentes de TEMPO en $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (0.13 M) calentamiento por irradiación con microondas a 50 °C durante 3 horas, obteniendo la γ -lactama esperada **225a** en 61% de rendimiento (Tabla 3, entrada 1). La evaluación de una mayor temperatura (75 °C) bajo las mismas condiciones dio resultados negativos, indicando que al parecer la concentración molar utilizada de 0.13 M no favorece la transformación (Tabla 3, entrada 2).

El uso de cantidades estequiométricas de persulfato de amonio como iniciador radicalario, en condiciones más diluidas (0.07 M) incrementó significativamente el rendimiento de la γ -lactama **225a** hasta alcanzar el 80% (Tabla 3, entrada 3). De manera notable, el uso de 50 mol % de persulfato de amonio en condiciones diluidas condujo a un incremento moderado en el rendimiento (87%), atribuido probablemente a las bajas condiciones oxidantes del medio (Tabla 3, entrada 4).

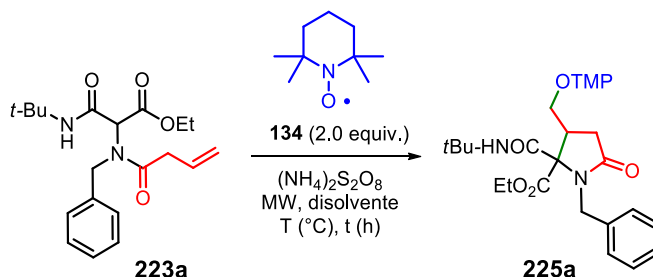
La γ -lactama **225a** fue obtenida casi cuantitativamente como una mezcla diastereomérica separable (98%) utilizando 0.5 equivalentes de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ y 2 equivalentes de TEMPO en una mezcla de $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (1:1) (0.07 M) y después de 3.5 h de calentamiento en microondas (75 °C) (Tabla 3, entrada 5).

El efecto de la temperatura en el proceso de ciclación no mejoró el rendimiento de la lactama **225a** (Tabla 3, entrada 6-7). El uso de otras sales como el persulfato de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), arrojó resultados similares en la conversión (Tabla 3, entrada 8). La evaluación de otra mezcla de disolventes como 1,4-dioxano- H_2O (1:1) permitió la obtención del producto esperado, aunque en menor rendimiento (Tabla 3, entrada 9). En caso contrario, el uso de la mezcla $\text{DMF-H}_2\text{O}$ no generó el producto deseado (Tabla 3, entrada 9-10).

El estudio de otras condiciones permitió determinar que la presencia de agua en el medio es fundamental para el avance de la reacción, debido la baja solubilidad del persulfato de amonio en disolventes orgánicos (Tabla 3, entrada 11). Finalmente, se llevaron a cabo experimentos de control. Por ejemplo, la ausencia de TEMPO y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ en la reacción

conduce a la supresión del progreso de la reacción, demostrando que ambas especies son necesarias para la ciclación intramolecular radicalaria (Tabla 3, entrada 12-13)

Tabla 3. Optimización de la reacción de ciclación radicalaria a partir del aducto de Ugi **223a**.^a



Entrada	Disolvente (v/v)	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (Eq.)	T [°C]	t [h]	Rto. 225a (%) ^c
1 ^b	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	50	3.0	61
2 ^b	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.0	52
3	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	1.0	75	3.0	80
4	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.0	87
5	CH₃CN:H₂O (1:1)	0.5	75	3.5	98
6	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	85	3.5	96
7	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	95	3.5	89
8 ^d	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	98
9	1,4-dioxano:H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	89
10	DMF/H ₂ O	0.5	75	3.5	0
11 ^d	CH ₃ CN	0.5	75	3.5	0
12 ^e	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	0
13	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1)	-	75	3.5	0

^a**Condiciones de reacción:** Una disolución de aducto de Ugi **223a** (0.1 mmol), TEMPO **134** (0.2 mmol) y (NH₄)₂S₂O₈ en el disolvente indicado (0.07 M) fue calentada bajo irradiación en microondas durante el tiempo mencionado. ^b0.13 M, ^cRendimientos de productos aislados como mezcla diastereoisomérica, ^dK₂S₂O₈, ^eSin TEMPO. MW: microondas, TFE= 2,2,2-Trifluoroetanol.

Es importante mencionar que, durante la estandarización, se observó la obtención de dos diastereoisómeros (*dr* 72:28) totalmente separables por métodos convencionales de purificación, lo cual nos permitió caracterizar espectroscópicamente cada diastereoisómero.

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 11), se observó la presencia de un multiplete entre 0.98 y 1.09 ppm que integra para 14 hidrógenos correspondientes a los metilos H26-29 y al metileno H-23 del grupo TEMPO. Entre 1.45 y 1.25 ppm se observó un multiplete que

integra para para 7 hidrógenos y que son atribuibles al metilo del grupo éster H-33 y a los metilenos del grupo TEMPO H-22 y H-24. Posteriormente, se observó un singulete a 1.44 ppm que integra para 9 hidrógenos correspondientes a los metilos del grupo *tert*-butilo H-34-36. Se observó también dos señales doble de doble de dobles a 2.53 y 2.59 ppm ($J = 16.5, 8.9, 16.3, 11.4$ Hz) que integra para un hidrógeno cada uno y que corresponden al metino H-2. También, se observó entre 3.10 ppm una señal multiple que integra para un hidrógeno y que es atribuible al metino H-3. En 3.12 y 3.82 se observan dos dobles de dobles que integran para un hidrógeno cada uno y que corresponden a los hidrógenos del metileno base de oxígeno H-14. De igual manera, se observaron dos señales doble de dobles a 3.62 y 3.69 ppm ($J = 32.8, 9.5, 7.2$ Hz) correspondientes a los hidrógenos del metileno base de oxígeno H-32. En 3.80 y 5.13 ppm se observaron dos dobletes ($J = 14.7$ Hz) que integran para un hidrógeno cada uno y que corresponden al metileno H-6 de la bencilamina. Entre 7.22 y 7.27 ppm se observa una señal multiple que integra para 5H y que corresponden a los hidrógenos aromáticos H-8-12. Finalmente, en 8.61 se observó un singulete amplio que integra para un hidrógeno y que es atribuible a la amida N-H 17 (Figura 11).

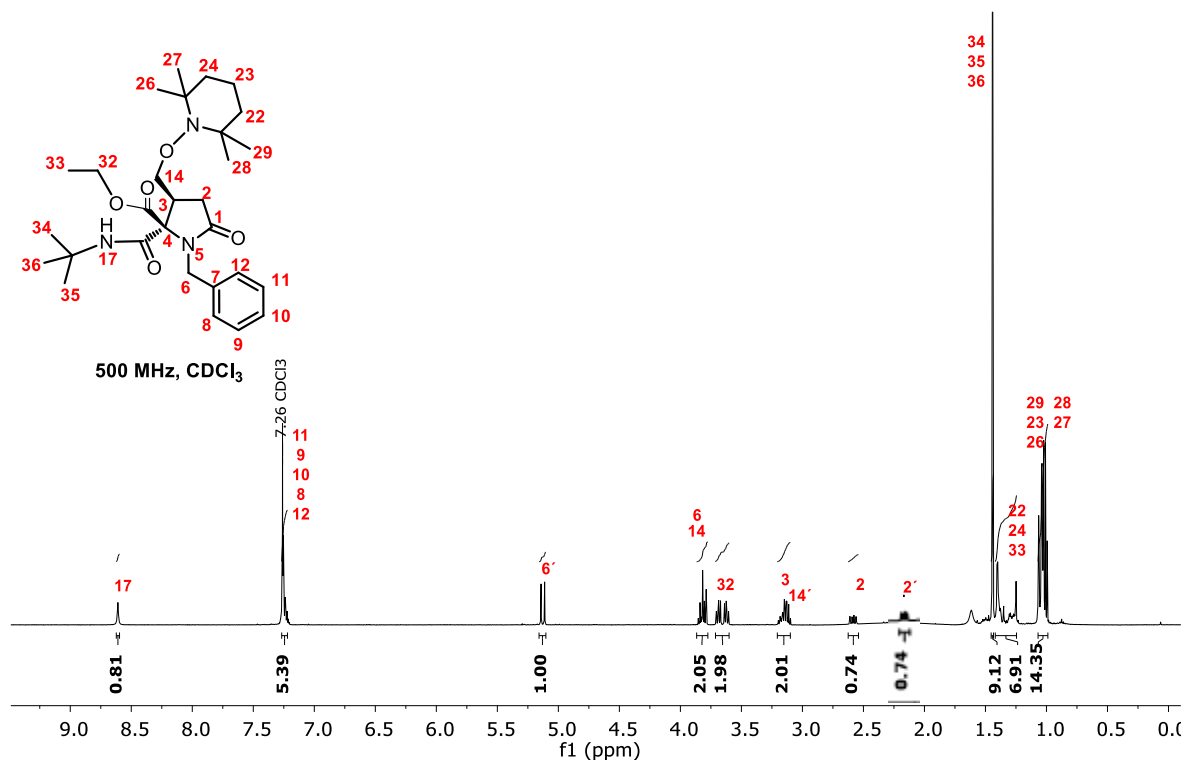


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de la γ -lactama **225a**

En el espectro de RMN-¹³C se observa a 13.8 ppm una señal correspondiente al carbono del metilo de grupo éster C-33, seguido del carbono C-23 a 17.1 ppm asignado al carbono de uno de los metilenos del TEMPO. Posteriormente se observan dos señales a 20.2 y 20.3 ppm asignadas a los carbonos de los metilos del grupo TEMPO C-26, C-27, C-28 y C-29, seguido de una señal intensa a 28.8 ppm correspondiente a los carbonos de los metilos en el grupo *t*-butilo. Después, se observa una señal a 32.9 y 35.7 ppm asignados a los carbonos de los metilenos del grupo TEMPO C-24 y C-22, también se observa una señal a 39.7 ppm asignado al carbono del metino β al carbonilo del éster C-3, seguido de una señal a 42.5 ppm correspondiente al carbono en posición α al carbonilo de la lactama C-2. Posteriormente se observa una señal a 45.4 ppm asignada al carbono bencílico C-6 y una señal a 51.9 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo *t*-butilo C-34.

Después, se observan dos señales a 60.0 y 60.1 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios del grupo TEMPO C-25 y C-21 respectivamente, seguido de las señales en 62.2, 72.0 y 75.5 ppm correspondiente a los carbonos del éster C-32, al carbono cuaternario del anillo lactámico C-4 y el carbono del metileno base de oxígeno C-14.

Posteriormente se observan las señales asignadas a los carbonos del anillo aromático a 127.9 ppm el carbono en posición *para* del anillo aromático, seguido de las señales en 128.3 y 130.2 ppm correspondientes a los carbonos en posición meta C-9, C-11 y los carbonos en posición orto C-8, C-12, respectivamente. Finalmente se observa a 135.8 ppm una señal correspondiente al carbono ipso del anillo C-7, seguido de tres señales a 165.7, 172.2 y 175.0 ppm asignadas a los carbonos de los carbonilos C-19, C-16 y C-1 respectivamente.

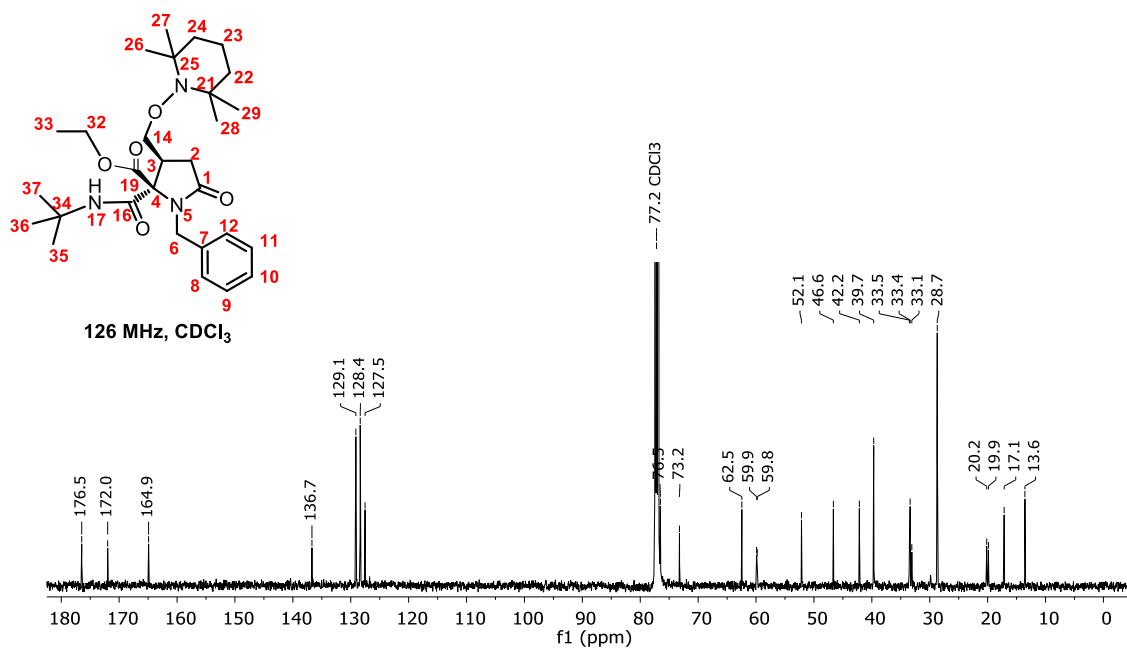
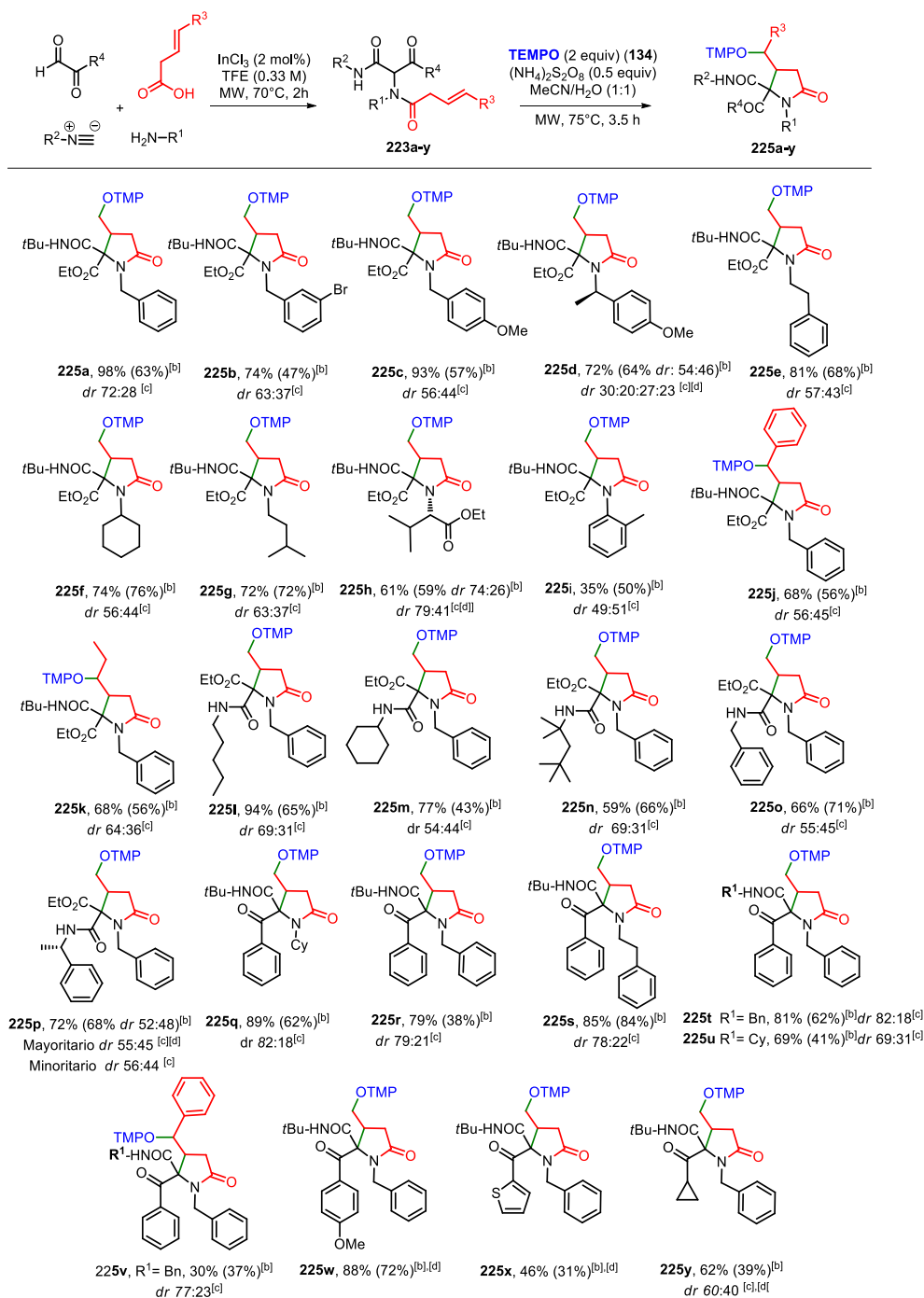


Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C de la γ -lactama **225a**

Con las condiciones de ciclización óptimas ya establecidas, se llevó a cabo la síntesis de una serie de aductos de Ugi (**223b-y**) empleando condiciones similares a las utilizadas para **223a** (Ver parte experimental). Estos se obtuvieron en buenos rendimientos luego de su purificación por cromatografía en columna flash y se caracterizaron en su mayoría por ser estables (Tabla 4).

Tabla 4. Ciclación radicalaria de aductos de Ugi hacia las γ -lactamas polisustituidas **225a-y**.^a



Condiciones de reacción: Una disolución de aducto de Ugi **223a-y** (0.1 mmol), TEMPO (0.2 mmol) y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.05 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.07M) fue calentada bajo irradiación por microondas a 75 °C durante 3.5 h. ^[a] Rendimiento de γ -lactamas reportados como mezcla de diastereómeros. ^[b] En paréntesis se muestra el rendimiento de los aductos de Ugi. ^[c] Proporción diastereomérica determinada por RMN-¹H en el crudo de reacción. ^[d] Diastereoisómero mayoritario. MW= Microondas, TFE= 2,2,2-Trifluoroetanol.

La ciclación radicalaria de sustratos derivados de 3-OMe-bencil y 3-bromo-bencilamina fueron satisfactorios, conduciendo a las γ -lactamas **225b** y **225c** en 74 y 93% de rendimiento, respectivamente. La evaluación del aducto de Ugi **223d** sintetizado de la amina quiriral (*R*)-(+)-4-OMe- α -Me-bencilamina (dos estereoisómeros, *dr* 54:46) mostró un buen comportamiento en la ciclación (**225d**, 72%), aunque con un leve decremento en el rendimiento, debido probablemente a efectos estéricos (4 estereoisómeros detectados por HPLC, *dr* 30:20: 27:23). De igual forma, la metodología da acceso a γ -lactamas polisustituidas **225e-g** a partir de aductos de Ugi derivados de aminas alifáticas tales como fenetil, ciclohexil e *isopentil*amina (72-81%). El protocolo permite el uso del aducto de Ugi derivado de un aminoácido ópticamente puro **223h** en la ciclación (isómero mayoritario), permitiendo la síntesis de la γ -lactama **225h** en 61% de rendimiento (dos diastereómeros detectados, *dr* 59:41) (Tabla 4).

Adicionalmente, la evaluación de un aducto derivado de la *o*-toluidina **223i** no generó buenos resultados (**225i**, 35%). Esto, debido probablemente a la presencia de una mezcla de atropoisómeros, la cual no permite la conclusión de la reacción y complica el proceso de purificación. Por otro lado, se evaluó el efecto de los sustituyentes en el fragmento del ácido carboxílico, demostrando que el empleo de aductos de Ugi 1,3-dicarbonílicos derivados de ácido *trans*-estiril acético **223j** y ácido *trans*-3-hexenóico **223k** permite la síntesis de las γ -lactamas **225j-k** en buenos rendimientos (62-68%).

También, fue posible utilizar aductos de Ugi derivados de diversos isonitrilos como el *n*-pentil, ciclohexil, 1,1,3,3-tetrametilbutil, bencil y (*S*)-(-)- α -metilbencilisonitrilo **223l-p**, dando excelentes resultados en la ciclación (**225l-p**, 59-94%). Finalmente, se evaluaron diversos aductos de Ugi **223q-u** sintetizados combinatoriamente de otros glioxaldehídos, obteniendo las γ -lactamas polisustituidas **225q-u** (69-89%).

En este contexto, la proporción diastereomérica incrementó con respecto a las reacciones llevadas a cabo con derivados de etilglioxalato; por ejemplo, el isómero mayoritario de **225q** (*dr* 82:18) se incrementó en comparación con **225f** (*dr* 56:44). De manera interesante la γ -lactama poliaromática **225v** pudo obtenerse de manera rápida con alta eficiencia atómica, aunque en rendimiento moderado (30%). La evaluación de diferentes aldehídos como 4-MeO-fenil, 2-tiofen y ciclopropopil-glioxaldehído también generaron las γ -lactamas **225w-y** en rendimientos que van de moderados a buenos (46-88%) (Tabla 4).

La estructura del diastereoisómero minoritario de la γ -lactama **225a** fue confirmada de manera inequívoca por difracción de rayos X de monocristal, luego de una recristalización lenta en una mezcla CH_2Cl_2 :Hexano. Este compuesto presentó un sistema monoclinico y un grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$. Además, permitió observar la presencia de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo lactámico y el hidrógeno de la amida (N-H-O) con una distancia (H--O) de 2.135 Å. Adicionalmente, el análisis cristalográfico de otras estructuras permitió identificar inequívocamente al isómero mayoritario **225b** y los minoritarios **225a**, **225e**, **225f** y **225g** (Figura 9).

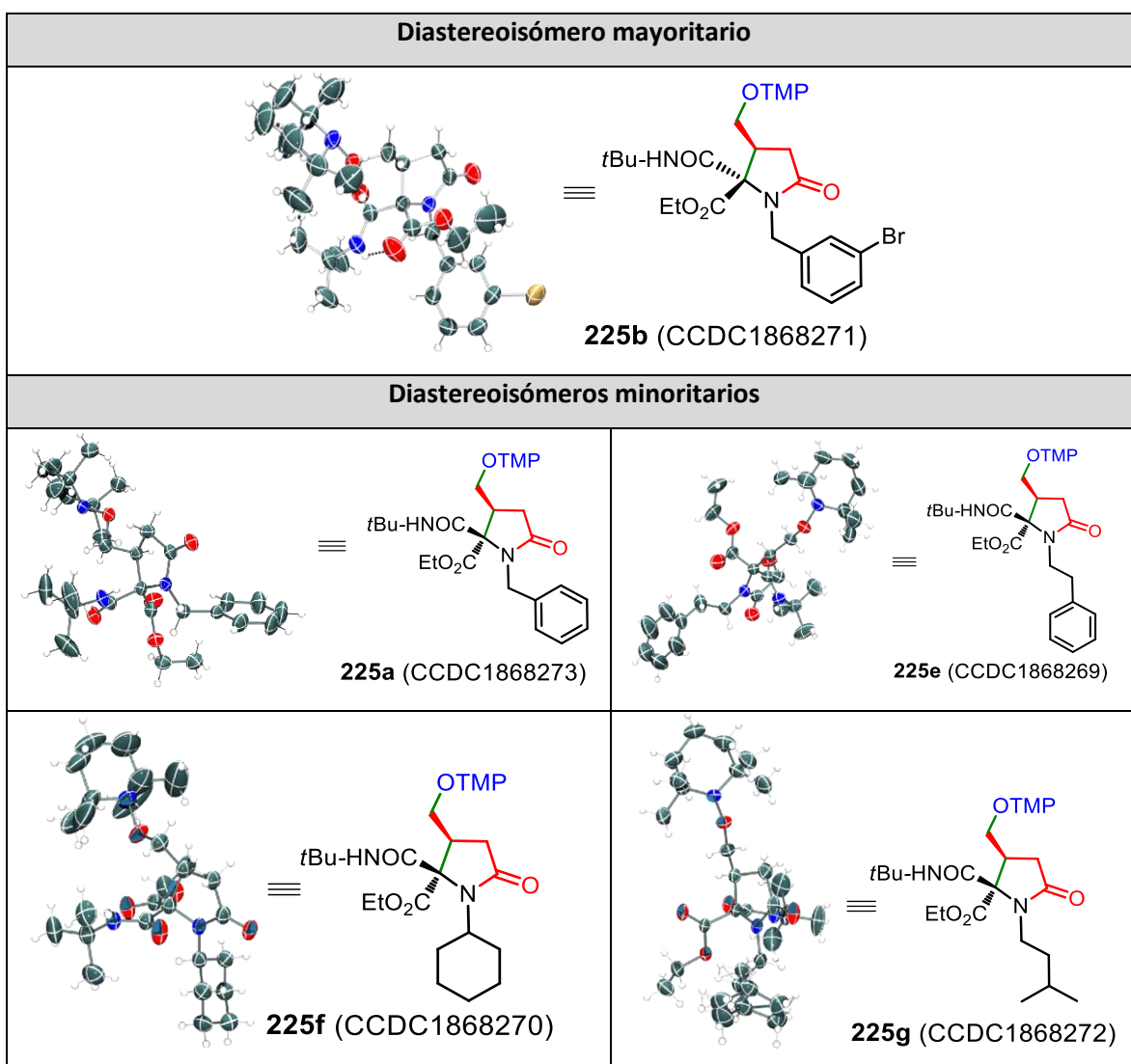


Figura 9. Proyección de tipo ORTEP del diastereoisómero mayoritario **225b** y los minoritarios **225a**, **225e**, **225f** y **225g**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 45-55% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

Con base en los estudios de difracción de rayos X, se puede concluir que el proceso de ciclación radicalaria toma lugar preferentemente en posición *syn* al sustituyente C2-éster en los isómeros mayoritarios, la cual es la posición menos impedida estéricamente. En consecuencia, el isómero minoritario muestra un comportamiento opuesto con respecto a la ciclación radicalaria.

Haciendo una comparación de los espectros del aducto de Ugi **223a** y la γ -lactama **225a** se observaron las principales diferencias en los espectros de RMN-¹H, los cuales se muestran en la figura 13. En dicha figura se pueden observar las señales del protón peptídico (H-4, 4.45 ppm) y las correspondientes a los protones vinílicos (H-21, H-20; 5.21, 5.93) que se modifican en el espectro de **225a**, dando pie a la aparición de las señales que hacen parte de la lactama (H-2, H-3, y H-4) a campo alto, además de la aparición de una señal en 3.66 ppm asignada a un protón con base de oxígeno H-14.

Adicionalmente, se observa en el espectro de **225a**, la aparición de señales entre 0.9-1.3 ppm correspondientes a los protones del grupo TEMPO (H-22, H-23, H-24, H-26, H-27, H-28 y H-29), así como la modificación en los desplazamientos de las señales correspondientes a los protones bencílicos (H-6 y H-6') y el desplazamiento a campo bajo del protón unido a nitrógeno de la amida (H-17, 8.5 ppm).

En la espectrometría de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación *m/z* a 516.34200, que correlaciona con el ión molecular [M+1] de la γ -lactama **225a** y con la fórmula molecular condensada C₂₉H₄₅N₃O₅, con lo cual se confirmó la obtención de **225a**.

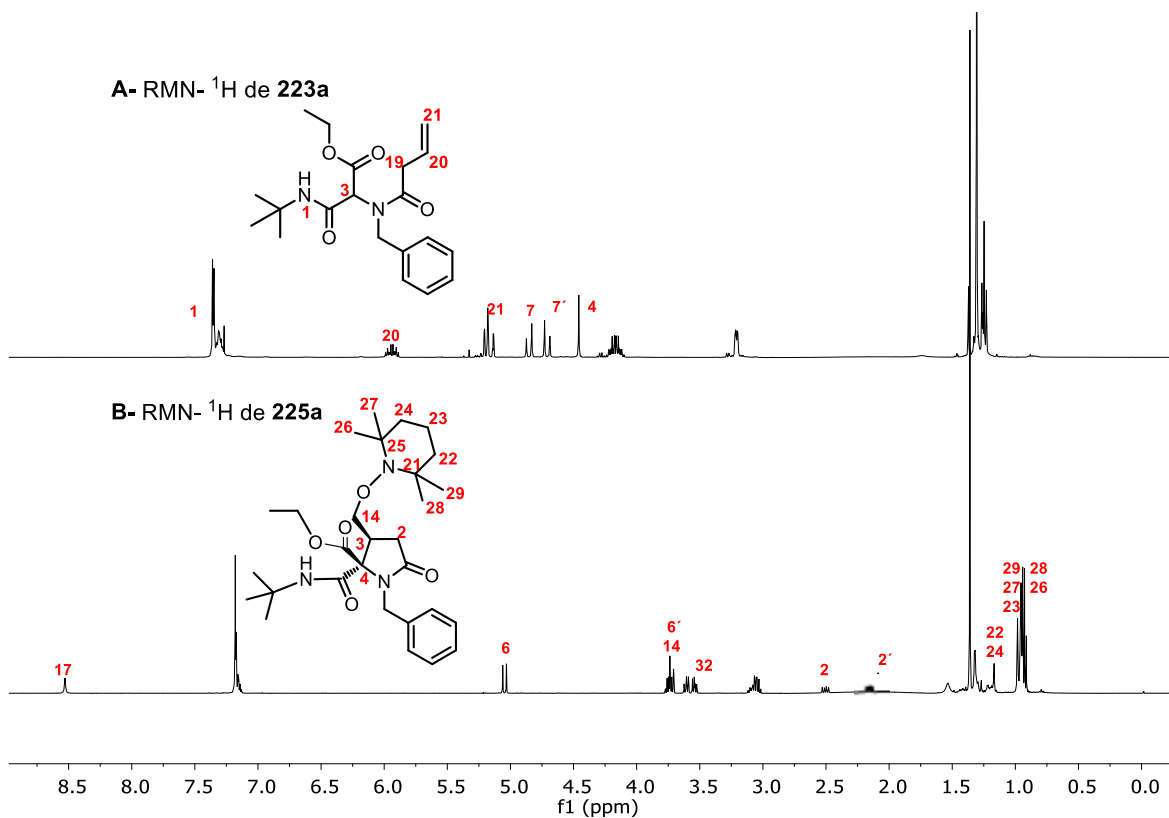
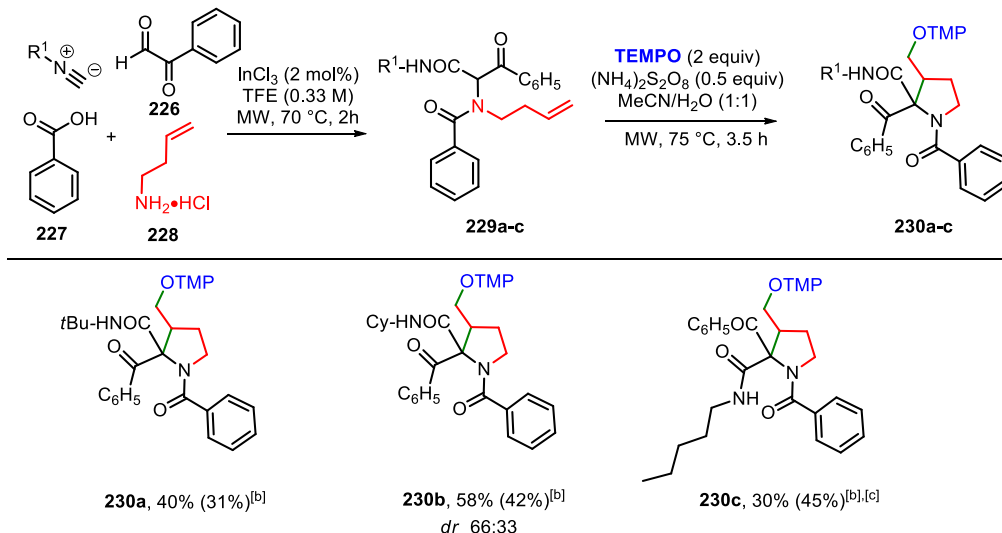


Figura 13. Comparación entre los espectros de RMN de ^1H de (A) **223a** (400 MHz, CDCl_3) y (B) **225a** (700 MHz, CDCl_3)

Por otro lado, con el objetivo de evaluar el alcance de la nueva metodología propuesta, nos planteamos la construcción del núcleo de pirrolidina¹⁴⁵ simplemente cambiando la amina primaria en el aducto de Ugi y siguiendo el mismo concepto de ciclación 5-*exo-trig*. De ésta manera, se obtuvieron tres aductos de Ugi **229a-c** luego de la reacción entre el fenilgloxal **226**, el clorhidrato de la 3-butenilamina **228**, el ácido benzoico **227** y diferentes isonitrilos en 2,2,2-trifluoroetanol bajo condiciones estándar. El proceso de ciclización/oxoaminación se llevó a cabo exitosamente, logrando obtener las pirrolidinas **230a-c** en rendimiento moderados (30-58%) y demostrando la flexibilidad y utilidad de la nueva metodología libre de metales (Tabla 5).

¹⁴⁵ Adrio, J.; Carretero, J., C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11979-11991.

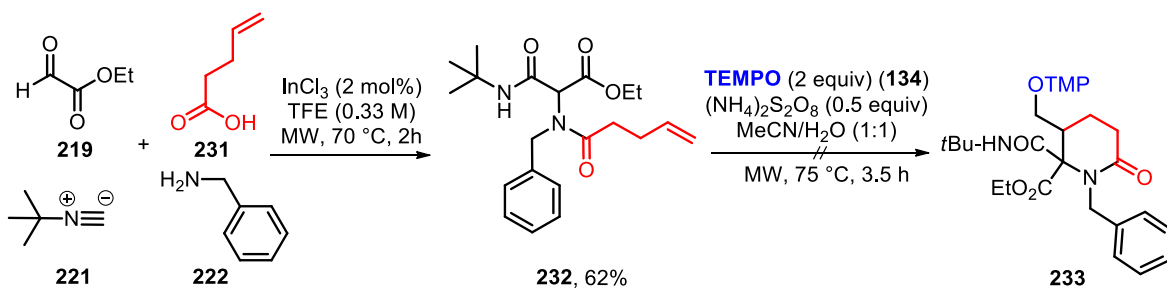
Tabla 5. Síntesis de pirrolidinas **230a-c** mediante un proceso de ciclización radicalaria a partir de aductos de Ugi **229a-c**.^[a]



Condiciones de reacción: Una disolución de aducto de Ugi **229a-c** (0.1 mmol), TEMPO (0.2 mmol) y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.05 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (0.07 M) fue calentada bajo irradiación por microondas durante 3.5 h. ^[a] Rendimiento de pirrolidinas **230a-c** reportado como mezcla diastereoisomérica. ^[b] En paréntesis se reporta el rendimiento de los aductos de Ugi. ^[c] Solo se aisló el diastereómero mayoritario. MW= Microondas, TFE= 2,2,2-Trifluoroetanol.

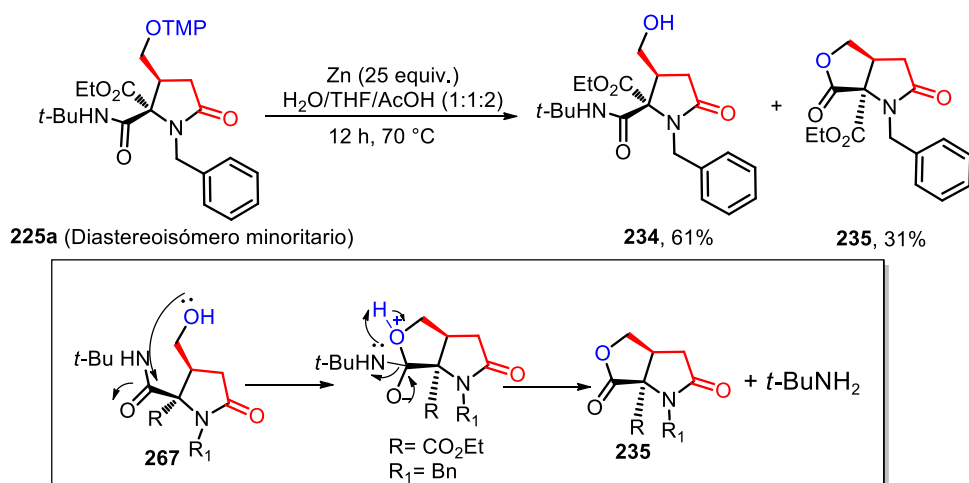
Inspirados en los resultados obtenidos en la obtención de pirrolidinas, contemplamos la posibilidad de acceder a δ -lactamas a partir del aducto de Ugi **232** derivado del ácido 4-pentenóico **231**. El aducto **232** fue evaluado usando las mismas condiciones de ciclación óptimas; sin embargo, el proceso radicalario no generó resultados positivos para la obtención de la lactama de seis miembros **233**, observando en su lugar la descomposición del aducto de Ugi. Este comportamiento puede ser atribuido a que la ciclación radicalaria en el caso del proceso 6-exo-trig es relativamente más lento que el proceso 5-exo-trig, favoreciendo posibles eventos de sobre-oxidación del radical en posición peptídica (Esquema 41).¹⁴⁶

¹⁴⁶ Chea, J.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10294–10298.



Esquema 41. Experimento de ciclación radicalaria para la síntesis de la δ -lactama **233**.

Por otro lado, y con el fin de resaltar la utilidad sintética de la metodología, se realizaron una serie de transformaciones sobre algunas de las γ -lactamas obtenidas. Por ejemplo, se realizó la eliminación reductiva del grupo TEMPO empleando el diastereómero minoritario **225a** como material de partida y utilizando zinc activado (polvo) en condiciones ácidas. El sistema generó como resultado el alcohol primario **234** (61%) y la lactona-pirrolidinona bicíclica fusionada **235** como componente minoritario en 31% de rendimiento (Esquema 42). Esta interesante estructura bicíclica **235** ha sido reconocida como parte de algunos productos naturales como la neooxazolomicina,¹⁴⁷ un compuesto aislado del género *Streptomyces* y el cual presenta actividad anticancerígena y antibiótica.¹⁴⁸ También, ha sido intermediario clave para la síntesis total de la (-)-salinosporamida A (**2**), el cual es importante en el tratamiento del mieloma múltiple.¹⁴⁹



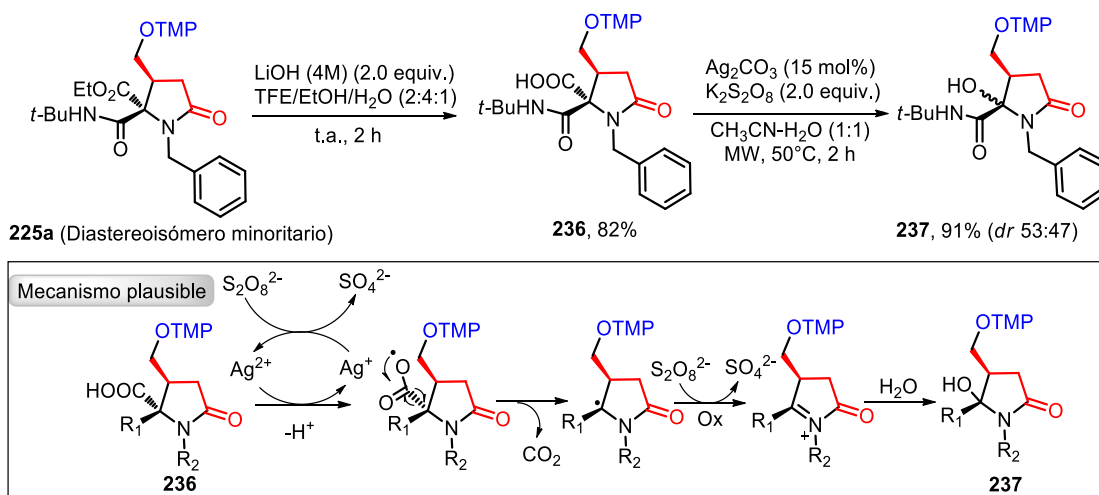
Esquema 42. Remoción del grupo TEMPO bajo condiciones reductivas en la γ -lactama **225a**.

¹⁴⁷ Eto, K.; Yoshino, M.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398–5401.

¹⁴⁸ Bagwell, C. L.; Moloney, M. G.; Thompson, A. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4081–4086.

¹⁴⁹ Marx, L. B.; Burton, J. W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6747–6754.

De manera complementaria, se evaluó el proceso de descarboxilación radicalaria a partir del ácido carboxílico **236** y usando las condiciones reportadas por Minisci,¹⁵⁰ las cuáles emplean $K_2S_2O_8$ y Ag_2CO_3 . En este experimento, se logró obtener la α -hidroxi- γ -lactama **237** como una mezcla diastereomérica (*dr* 53:47) en 91% de rendimiento, destacando que dicho sintón ha sido utilizado en la síntesis de productos quirales y sistemas policíclicos de importancia biológica (Esquema 43).¹⁵¹



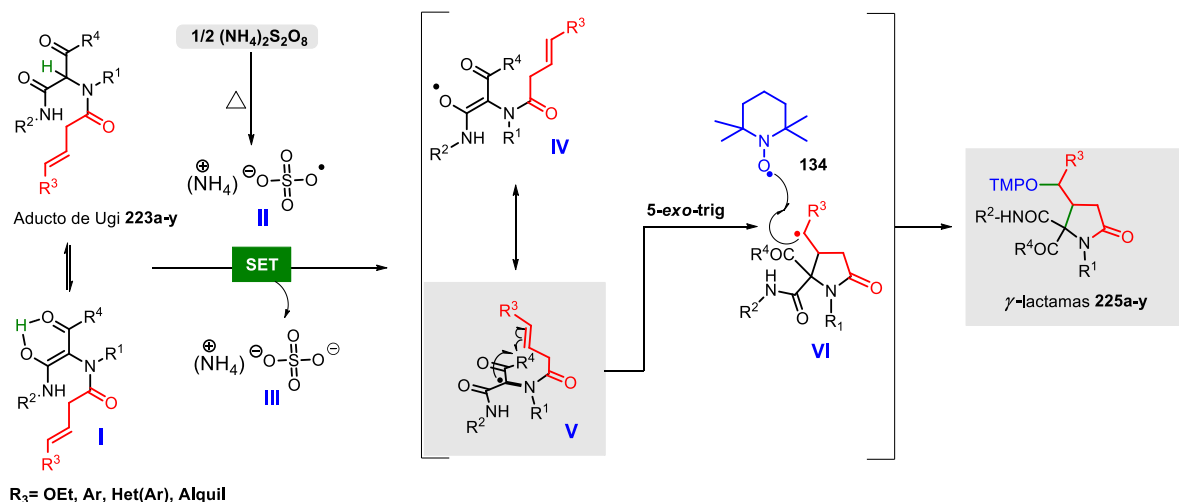
Esquema 43. Síntesis de la α -hidroxi- γ -lactama **237** mediante un proceso de descarboxilación radicalaria usando las condiciones de Minisci.

Un mecanismo plausible para la síntesis de γ -lactamas mediante un proceso de ciclación radicalario se muestra en el Esquema 44. Inicialmente, el persulfato de amonio $[(NH_4)_2S_2O_8]$ sufre un proceso de ruptura homolítica térmica del enlace O-O para generar dos especies aniónicas radicalarias $(NH_4)^+SO_4\bullet$ (II). Dicho radical centrado en oxígeno, interacciona con la forma enólica del aducto de Ugi-4CR 1,3-dicarbonílico (I) mediante un transferencia monoeléctronica (SET, por sus siglas en inglés), para generar el radical centrado en oxígeno (IV) y $(NH_4)^+SO_4H$ (III). Subsecuentemente, un proceso de deslocalización radicalaria da acceso al radical centrado en carbono (V), el cual reacciona de forma 5-*exo*-trig con el doble enlace, generando el radical transiente (VI). Finalmente, el acoplamiento radical-radical entre la especie (VI) con el TEMPO **134**, promueve la formación de las γ -lactamas **225a-y**. El protocolo no muestra evidencia de un proceso de oxoaminación en la

¹⁵⁰ a) Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579, b) - Deng, J.; Zhang, Q.-G.; Pan, T.; Xu, Q.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27541-27544.

¹⁵¹ Yuan, Q.; Liu, D.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1886–1889.

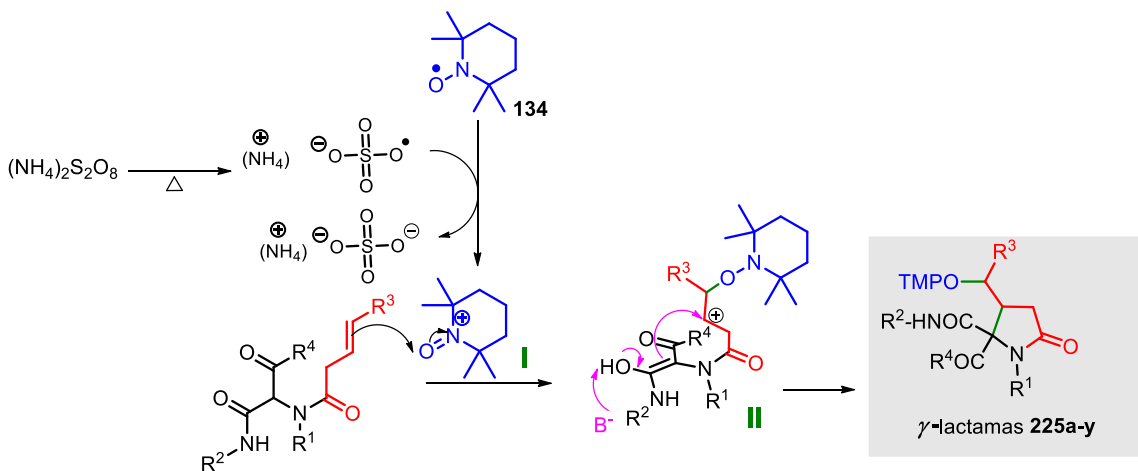
posición peptídica del aducto de Ugi 1,3-dicarbonílico o un proceso de sobre-oxidación del radical (**V**) hacia el catión en dicha posición, probablemente debido a la alta velocidad de ciclación y a factores estéricos (Esquema 44).



Esquema 44. Mecanismo plausible para la ciclación radicalaria.

El mecanismo mostrado en el esquema 44 fue postulado con base en las observaciones realizadas durante la escritura y publicación del artículo correspondiente. Sin embargo, en los últimos años se han publicado más estudios referentes al uso del TEMPO en diversos sistemas¹⁵². Es por ello, que puede proponerse un segundo mecanismo que involucra la oxidación del TEMPO **134** por parte del persulfato para dar una sal de oxoammonio **I**, ésta a su vez puede funcionar como especie electrofílica y reaccionar con el alqueno del aducto de Ugi **223a** y generar el catión secundario más estable **II**, que es intermediario para la ciclación de la lactama **225a** (Esquema 45).

¹⁵² Chamorro-Arenas, D.; Osorio-Nieto, U.; Quintero, L.; Hernández-García, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15333-15346.



Por lo anterior, consideramos que esta nueva metodología de síntesis de γ -lactamas y pirrolidinas polisustituidas, contribuirá en un futuro al desarrollo de nuevos protocolos que hagan uso de las sales de persulfato como generadores de radicales libres en posiciones estratégicas en otras moléculas de interés.

3.2.2. Segunda sección: Síntesis de isoindolinonas polisustituidas

Tomando en cuenta la utilidad de la metodología descrita previamente, en la cual empleamos la sal de persulfato de amonio como generador de radicales libres en la posición peptídica de un aducto de Ugi, decidimos expandir dicho concepto en la síntesis de otros núcleos importantes como el de la isoindolinona. Esto, mediante una adición radicalaria a un sistema aromático.

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis del aducto de Ugi modelo **238a** mediante la reacción entre etilgloxaldehído **219**, ácido benzoico **227**, bencilamina **222**, *tert*-butil isonitrilo **221** e InCl_3 (2 mol%) en TFE (2,2,2-trifluoroetanol) (0.33 M) bajo condiciones de calentamiento por irradiación en microondas (49%), mismo que fue sometido a una serie de experimentos de ciclación (Tabla 6).

En el espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi **238a** (Figura 14), se observó a 1.30 ppm un multiplete que corresponde al metilo del éster H-8, seguido de un singulete a 1.36 ppm asignado a los metilos del grupo *t*-butilo H-15-17. Posteriormente, se observó un multiplete a 4.24 ppm que integra para tres hidrógenos, de los cuales dos de ellos corresponden al metileno del grupo éster H-7 y uno al hidrógeno de la posición peptídica H-4.

Se observó también dos dobletes a 4.69 y 4.80 ppm ($J = 16.1$ Hz) asignados a los hidrógenos del metileno H-23 y H-23', seguido de un multiplete entre 7.28-7.41 ppm correspondiente a los hidrógenos aromáticos del sistema bencílico en posición *orto* (H-25, H-29) y en posición *para* (H-27), además de los hidrógenos en posición *meta* (H-26, H-28). Posteriormente se observó las señales correspondientes a los hidrógenos en posición *meta* (H-19, H-21), seguido del hidrógeno en posición *para* (H-20) y los hidrógenos en posición *orto* (H-18, H-22) del sistema benzóico. Finalmente, se observó una señal simple ancha a 7.75 ppm correspondiente al *NH* de la amida H-2 (Figura 14).

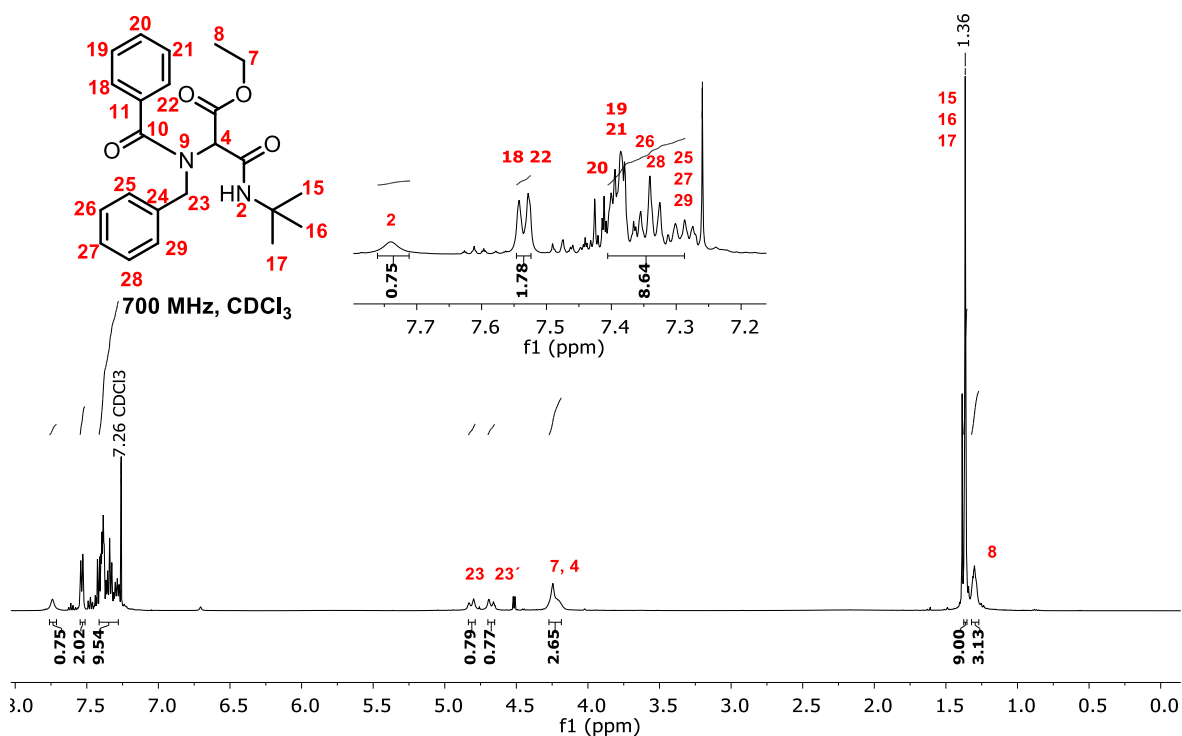


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi **238a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del aducto **238a** (Figura 15), se observó a 14.1 ppm una señal correspondiente al metilo del grupo éster C-8, seguido de una señal intensa asignada a los metilos del grupo *t*-butilo C-15, C-16 y C-17. Posteriormente, se observaron dos señales a 51.5 y a 55.5 ppm, las cuales son correspondientes al carbono bencílico C-23 y al carbono cuaternario C-1, respectivamente.

También, se observó a 62.2 y 63.9 ppm dos señales atribuibles al metileno del grupo éster C-7 y al metino C-4. En campo bajo, se observó las señales correspondientes a los carbonos en posición *orto* C-25 y C-29, seguido de los carbonos en posición *para* C-27 y en posición *meta* C-19 y C-21, así como los carbonos en posición *orto* C-22 y C-18 y en posición *meta* del bencilo C-28 y C-26. Posteriormente, se observó los carbonos C-20, C-11 y C-24 correspondientes al carbono en posición *para*, así como las dos posiciones *ipso*, respectivamente. Finalmente, se observó a 164.5, 168.3 y 172.9 ppm las señales de los grupos carbonilo que corresponden a los carbonos C-10, C-5 y C-3, respectivamente (Figura 15).

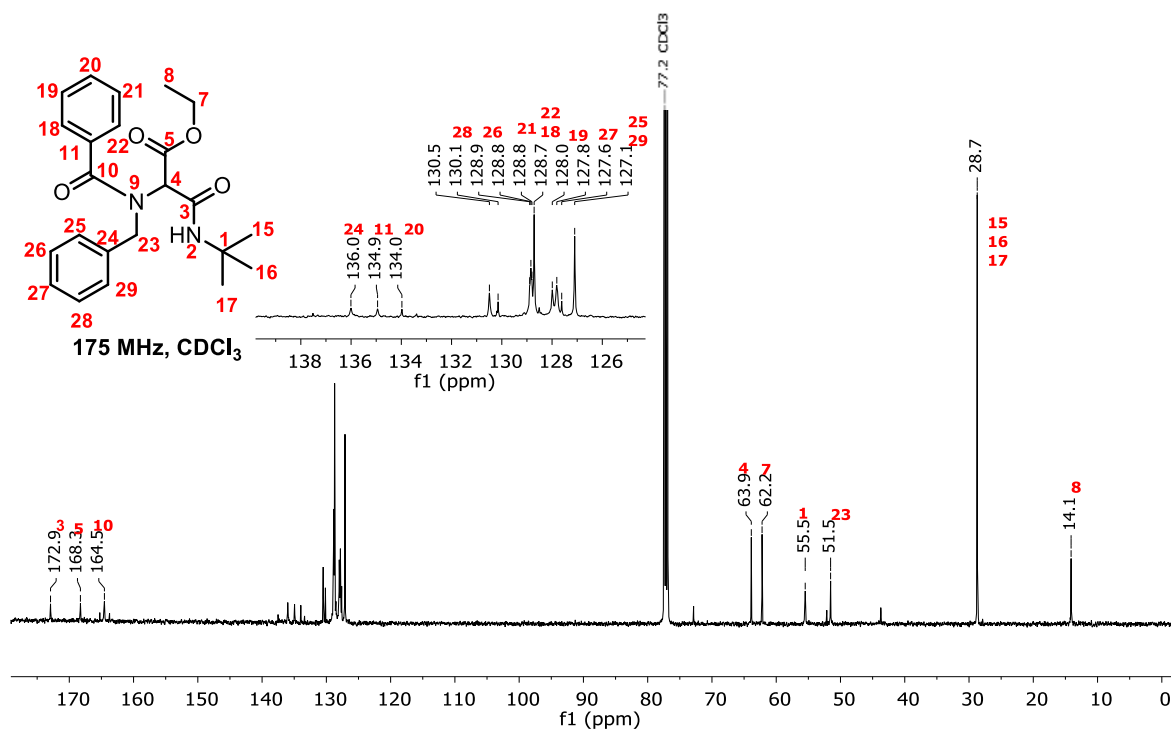
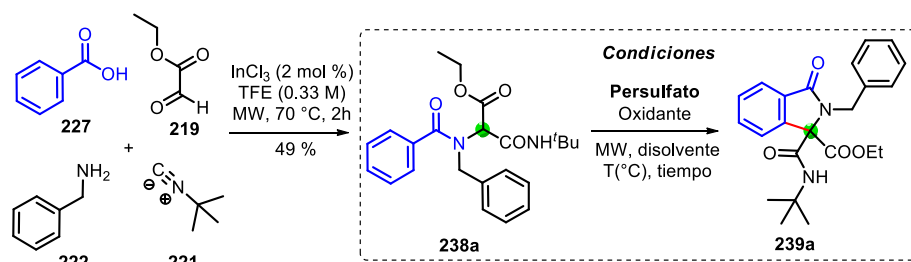


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C del aducto de Ugi **238a**

Tabla 6. Evaluación de condiciones de reacción para la obtención de la isoindolinona **239a**.^a



Experimento	[X] ₂ S ₂ O ₈ (Equiv)	Oxidante (Equiv)	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rto. 239a (%) ^b
1	[NH ₄](0.5)	CAN (2)	Diox-H ₂ O	85	2 h	0
2	[NH ₄](0.5)	DDQ (1)	Diox-H ₂ O	85	3 h	0
3	[NH ₄](0.5)	AgNO ₃ (1)	Diox-H ₂ O	85	2 h	0
4	[NH ₄](0.5)	TEMPO (2)	Diox-H ₂ O	85	3 h	54
5	[NH ₄](2.0)	TEMPO (3)	Diox-H ₂ O	85	3 h	56
6	[TBA](0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	78
7	[TBA](0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	75	3 h	75
8	[TBA](0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	25	168 h	29
9 ^c	[TBA](0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	67
10 ^c	[TBA](0.25)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	75	3 h	77
11	[TBA](0.75)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	51
12	[TBA](1.0)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	76
13	[TBA](1.0)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	1.5 h	79
14	[TBA](1.0)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	1 h	79
15	[TBA](1.0)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	30 min	95
16	[TBA](1.0)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	10 min	96
17	[TBA](1.0)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	10 min	96
18	[TBA](1.0)	TEMPO (1.5)	CH₃CN	85	10 min	98
19	[TBA](1.0)	TEMPO (1)	CH ₃ CN	85	10 min	89
20	[TBA](0.5)	TEMPO (1)	CH ₃ CN	85	10 min	73
21	[TBA](1.0)	TEMPO (1.5)	DMF	85	10 min	62
22	[TBA](1.0)	TEMPO (1.5)	Dioxano	85	10 min	-
23	[TBA](1.0)	TEMPO (1.5)	Tolueno	85	10 min	-
24	[TBA](1.0)	TEMPO (1.5)	CHCl ₃	85	10 min	-
25	[TBA](1.0)	TEMPO (1.5)	CCl ₄	85	10 min	-

^a**Condiciones de reacción:** Una disolución de aducto de Ugi **238a** (0.1 mmol), oxidante y [X]₂S₂O₈ en el disolvente indicado (0.08M) fue calentado bajo irradiación de microondas durante el tiempo y temperatura (°C) indicados. ^bRendimiento de producto aislado. ^c Se usó una concentración de 0.13 M. MW= Microondas, TFE= 2,2,2-trifluoroetanol, Diox= 1,4-dioxano, TBA= *n*-Bu₄N⁺, TEMPO= 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidina-1-oxil. CAN = Nitrato cerico (IV) amoniacal, DDQ= 2,3-Dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona.

Se evaluó la influencia de la sal $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.5 equiv.) como iniciador radicalario y en presencia de oxidantes como nitrato cérico amoniacal (CAN), DDQ y AgNO_3 en medio acuoso; sin embargo, la formación del producto esperado **239a** no ocurrió (entradas 1-3). El empleo de TEMPO (2.0 equiv.) como oxidante bajo las mismas condiciones, condujeron a la obtención de la isoindolinona **239a** en 54% de rendimiento, aunque con evidente descomposición de la materia prima (entrada 4). El incremento de equivalentes del persulfato (2.0 equiv.) y TEMPO (3.0 equiv.) no dieron buenos resultados (entrada 5). Con el objetivo de demostrar el posible efecto negativo de la presencia de agua en el medio de reacción, evaluamos su eliminación mediante el uso de la sal de $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (soluble en disolventes orgánicos) en CH_3CN anhidro (0.08 M) bajo las mismas condiciones de reacción, encontrando que dicha sal en combinación con el TEMPO genera satisfactoriamente el heterociclo **239a** en 78% de rendimiento (Tabla 6, Entrada 6)

La evaluación de las condiciones a temperaturas (25 y 75 °C) (entradas 7-8), condiciones más concentradas (0.13 M) (entradas 9-10) y diversos equivalentes de persulfato (entrada 11-12), no dieron resultados positivos para el desempeño de la ciclación radicalaria con respecto a los reportados en la entrada 6. El empleo de 1.0 equivalente de persulfato de tetra *n*-butilamonio y tiempos de reacción reducidos, condujeron a resultados superiores en la síntesis de isoindolinona **239a** (entradas 13-17). De manera interesante, el uso de 1.5 equivalentes de TEMPO **134** y 10 minutos de calentamiento en microondas a 85°C en CH_3CN anhidro, permitió la obtención y aislamiento de **239a** en 98% de rendimiento (entrada 18). Experimentos finales demostraron que un incremento en equivalentes de TEMPO (1.0 equiv) o persulfato (0.5 equiv) (entradas 19-20), así como el desempeño de la reacción utilizando otros disolventes como DMF, 1,4-dioxano, tolueno, CHCl_3 y CCl_4 , producen un impacto negativo en el progreso de la reacción (Tabla 6, entradas 21-25).

La isoindolinona **239a** se caracterizó inicialmente por RMN- ^1H . En el espectro de la lactama **239a** (Figura 16), se observó a 0.99 ppm un triplete que corresponde al metilo del grupo éster H-29, seguido de un singulete a 1.07 ppm asignado a los metilos del grupo *t*-butilo. Después, se observaron dos dobles de quintuples a 3.84 y 3.95 ppm correspondientes a los hidrógenos del metileno H-28 y H28', seguido de dos dobletes a 4.80 y 4.95 ppm ($J = 15.3$ Hz) asignados al metileno H-11 y H-11', respectivamente. Posteriormente, se observó una señal ancha a 6.34 ppm que corresponde al *NH* de la amida H-19. Finalmente, se observó una multiplete entre 7.17-7.18 ppm atribuible al hidrógeno *para*-H-15 del bencilo, seguido de un multiplete entre 7.20-7.24 ppm que corresponde a los hidrógenos H-13 y H-17 del bencilo. Posteriormente, se observó un doblete a 7.34 ppm que corresponde a los hidrógenos H-14 y H-16 en posición *meta* del bencilo. Finalmente, se observó un multiplete entre 7.50 y 7.60 ppm asignado a los hidrógenos H-8, H-9 y H-7 del anillo fusionado a la lactama y un doblete en 7.84 ppm correspondiente al hidrógeno H-6 de mismo anillo (Figura 16).

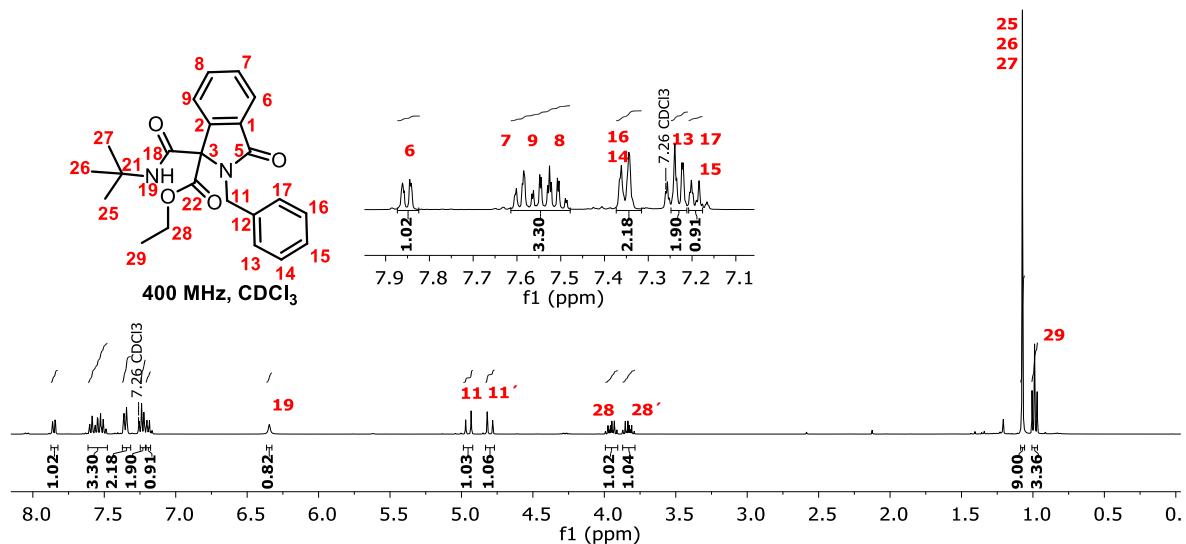


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H de la isoindolinona **239a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de la lactama **239a** (Figura 17), se observó a 13.9 ppm una señal atribuible al metilo C-29, seguido de una señal intensa a 28.5 ppm asignada a los carbonos de los metilos del grupo *t*-butilo C-25-27. Posteriormente, se observan cuatro señales a 46.3, 52.3, 63.1 y 75.6 ppm que corresponden al metileno C-11, el carbono cuaternario C-2, el metileno C-28 y el carbono cuaternario presente en el anillo lactámico

C-3. Después, se observan en 122.1 y 124.7 ppm dos señales correspondientes a los carbonos C-9 y C-6 del benceno fusionado al anillo lactámico, seguido de una señal a 127.9 ppm asignada al carbono en posición *para* del bencilo C-15. De igual manera, se observan dos señales a 128.8 y 129.0 ppm que corresponden con los carbonos en posición *orto* C-13 y C-17, y los carbonos en posición *meta* C-14 y C-16, respectivamente. De igual manera, a 129.3, 130.3 y 131.4 ppm se observaron tres señales asignadas a los carbonos C-7, C-1 y C-8, respectivamente, los cuales parte del benceno fusionado al anillo lactámico.

A 137.7 y 141.7 ppm se observaron dos señales atribuibles a los carbonos *ipso* del benceno C-2 y del bencilo C-12, respectivamente. Finalmente, se evidenciaron tres señales a 164.3, 168.6 y 170.0 ppm que corresponden a los carbonos de los grupos carbonilo del anillo lactámico C-5, la amida C-18 y el éster C-22 (Figura 17).

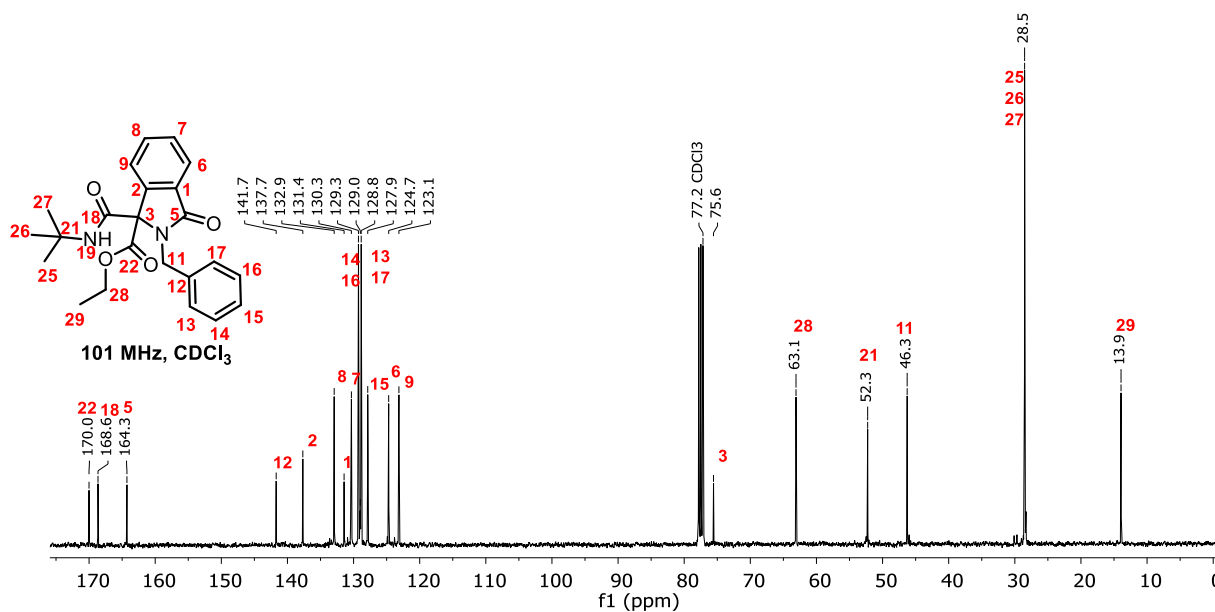


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C de la isoindolinona **239a**.

Haciendo una comparación de los espectros del aducto de Ugi **238a** y la isoindolinona **239a** se observaron las principales diferencias en los espectros de RMN- ^1H , los cuales se muestran en la figura 18. En dicha figura se pueden observar las señales del protón peptídico H-4, el metileno del éster H-7 (4.24 ppm) y la señal ancha que corresponde al protón unido a nitrógeno H-2 (7.75 ppm) que se modifican en el espectro de **239a**. En el espectro de **239a** se observa la ausencia del protón peptídico (H-4) y dos multipletes asignados a los protones del metileno presente en el grupo éster, también se observa el

desplazamiento a campo alto de la señal ancha a 6.34 ppm correspondiente al protón unido a nitrógeno de la amida. También se observan cambios en el desplazamiento de los protones asignados al anillo de benceno fusionado al anillo lactámico H-6, H-7, H-8 y H-9 (Figura 18).

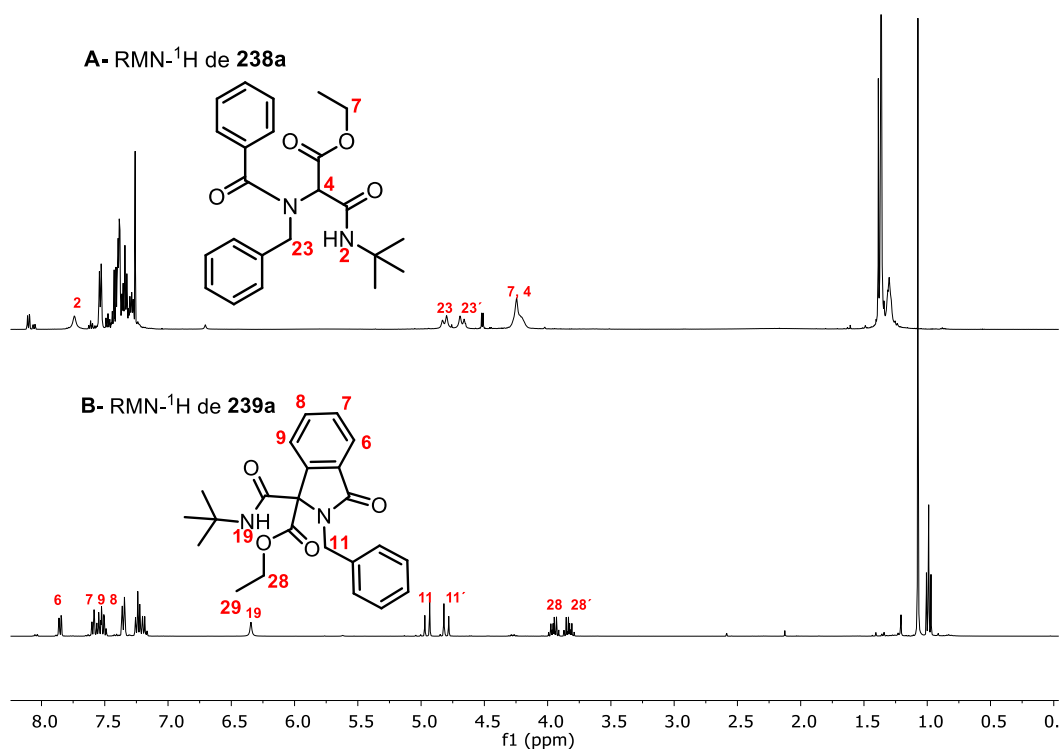


Figura 18. Comparación entre los espectros de RMN de ^1H de (A) **228a** (700 MHz, CDCl_3) y (B) **229a** (400 MHz, CDCl_3)

En la espectrometría de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 395.19572, que correlaciona con el ión molecular $[\text{M}+1]$ de la isoindolinona **239a** y con la fórmula molecular condensada $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, con lo cual se confirmó la obtención de **239a**.

La estructura de la isoindolinona **239a** fue confirmada inequívocamente por difracción de rayos X, luego de recristalización en una mezcla CH_2Cl_2 :Hexano. Este compuesto presentó un sistema triclinico y un grupo espacial P-1. Además, permitió observar la presencia de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del éster y el hidrógeno de la amida (N-H-O) con una distancia (H--O) 2.625 Å (Figura 19).

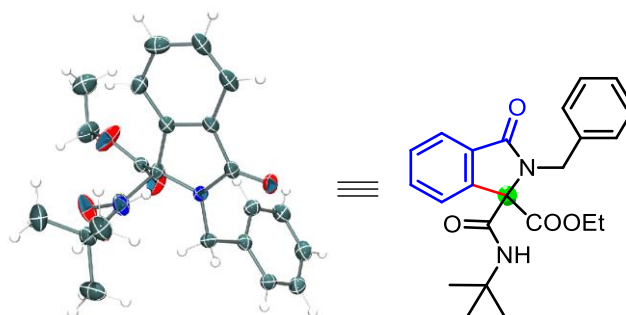


Figura 19. Proyección de tipo ORTEP de la isoindolinona **239a**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 50% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas para el proceso de ciclación radicalaria, extendimos el alcance de reacción sintetizando una biblioteca de aductos de Ugi **238b-t** y sus correspondiente isoindolininas **239b-t** (ver sección experimental) (Tabla 7).

De esta manera, se evaluó la ciclación radicalaria de los aductos de Ugi (**238b-e**) derivados de ácidos benzoicos sustituidos con grupos electroattractores débiles [2-F, 2-Cl, 2-Br, 2-Br-5-OH y 5-Br], moderados [4-CO₂Me, 3,4-COC₆H₄CO-] y fuertes [2-CF₃], dando como resultado las isoindolinonas correspondientes **239b-i** en buenos rendimientos (45-86%, Tabla 7).

En este contexto, la influencia de un grupo hidroxilo en la posición 5 del aducto **239e**, resulta en un mejor rendimiento del producto ciclado **239e** (86%) con respecto a **239d** (45%), esto, atribuido probablemente a la naturaleza electrofílica del radical transiente en la posición peptídica. También, se evaluó el efecto de grupos electrodonadores fuertes y débiles en el anillo aromático de aductos de Ugi como 4-Et y 3,4-diMeO-, 3,4-OCH₂O-, 3,4,5-triMeO, mostrando un buen desempeño frente a la transformación con rendimientos de hasta 97% de los heterociclos esperados **239j-m** (Tabla 7).

De forma similar, se evaluaron satisfactoriamente los ácidos 2-naftóicos y 1-hidroxinaftóico en aductos de Ugi **238n-o**, obteniendo las isoindolinonas **239n** y **239o** en 57 y 84% de rendimiento, respectivamente (Tabla 7). En el caso de la ciclación de aductos de Ugi con dos posiciones disponibles para la ciclación radicalaria tales como **238f**, **238h**, **238l** y **238n**, solo se aislaron los productos regioisoméricos **239f**, **239h**, **239l** y **239n**, respectivamente.

De forma interesante, el comportamiento de éste radical en sistemas poliaromáticos puede ser influenciado por la estabilidad del radical ciclohexadienilo transiente. Dicho

comportamiento da la pauta para la síntesis de análogos potencialmente importantes como la lactonamicina (antibiótico),¹⁵³ derivado del heterociclo **239o** (Tabla 7).

Éste nuevo protocolo puede ser utilizado en síntesis de núcleos que poseen fragmentos fluorescentes en su estructura como el BODIPy, el cual se ha utilizado en la síntesis de celdas solares, biosensores e imagenología médica. En este sentido, la ciclación radicalaria del aducto de Ugi **238p** dio como resultado la isoindolinona-BODIPy **239p** en 59% de rendimiento, demostrando la eficiencia, así como su potencial aplicación en sistemas relacionados con la fluorescencia (Tabla 7).¹⁵⁴

Desafortunadamente, la ciclación de aductos de Ugi **238q-r** derivados de ácidos heterocíclicos tales como el ácido picolínico y el ácido 3-tiofencarboxílico, no dio los compuestos esperados **239q** y **239r** (Tabla 7).

Posteriormente, se determinó la influencia de aminas e isonitrilos sobre el proceso de ciclación en los sustratos **238s-ad** como se muestra en la Tabla 8.

Los aductos de Ugi sintetizados con aminas alifáticas tales como 2-bromo (**238s**), 3-bromobencil (**238t**), fenetil- (**238u**), propargil- (**238v**), alil- (**238w**) y ciclohexilamina (**238x**), fueron transformados eficientemente a las isoindolinonas correspondientes **239s-x** en buenos rendimientos (67-93%). La estructura de la isoindolinona **239v** fue determinada inequívocamente empleando difracción de rayos X de monocristal. De forma sobresaliente, la obtención del producto **239x** fue escalada hasta 1.0 g, obteniéndose con un rendimiento favorable de 88%. Interesantemente, el empleo de aminoácidos y aminas aromáticas como el clorhidrato derivado del éster de *L*-valina y la 4-OMe-anilina, también condujeron a la obtención de las moléculas **239y** (*dr*= 72:28) y **239z** en 75 y 67% de rendimiento, respectivamente. El último ejemplo resulta relevante debido a su similitud estructural con el (+/-)-indoprofeno, una *N*-aril-isoindolinona cuyas propiedades anti-inflamatorias son bien conocidas.¹⁵⁵ Adicionalmente, la ciclación de aductos de Ugi derivados de bencil (**238aa**), pentil (**238ab**), ciclohexil (**238ac**) y 1,1,3,3-tetrametilbutil isonitrilo (**238ad**) también

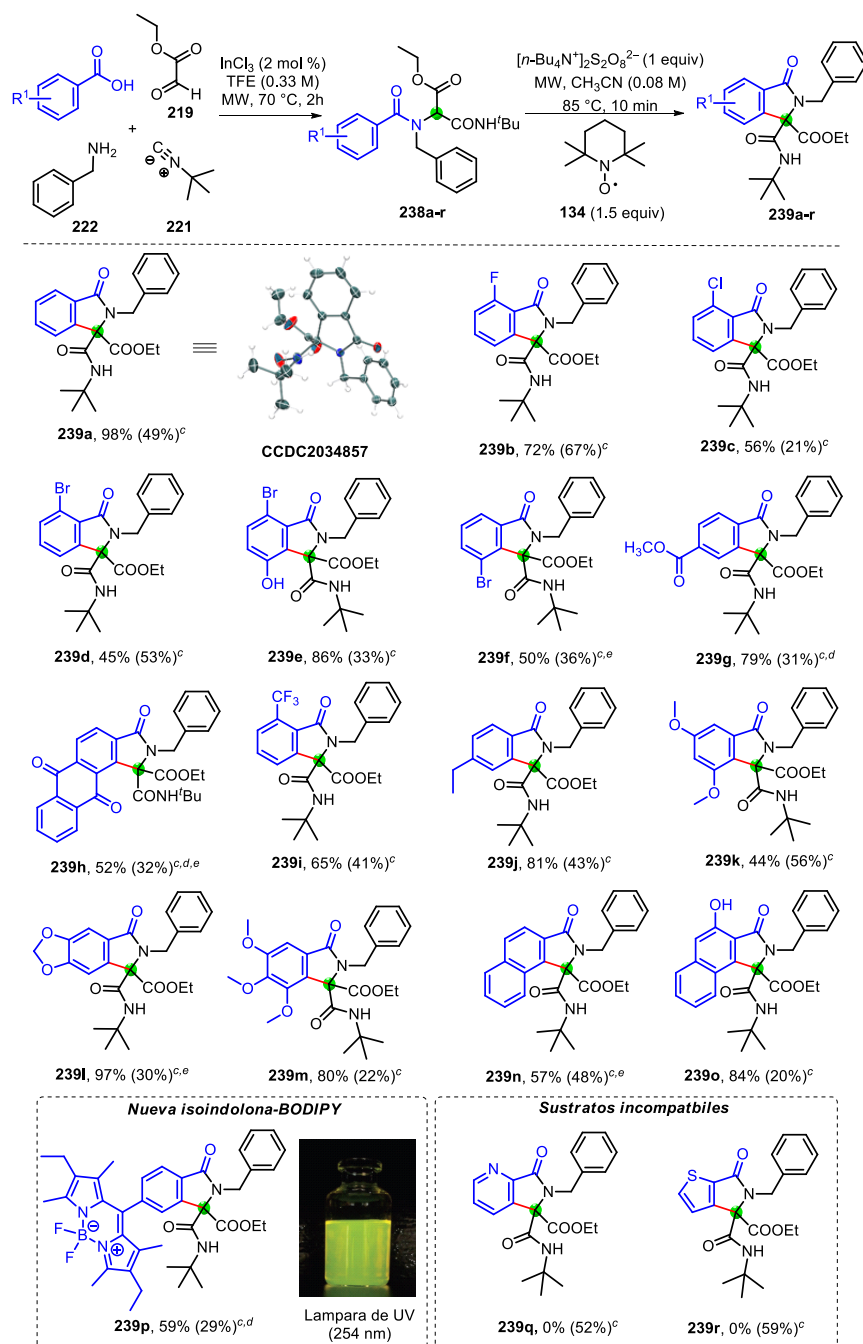
¹⁵³ a) Matsumoto, N.; Tsuchida, T.; Maruyama, M.; Sawa, R.; Kinoshita, N.; Homma, Y.; Takahashi, Y.; Inuma, H.; Naganawa, H.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takaeuchi, T. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 953–954, b) Tatsuta, K.; Tanaka, H.; Tsukagoshi, K.; Hosokawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5546-5549.

¹⁵⁴ Vázquez-Romero, A.; Kielland, N.; Arévalo, M. J.; Preciado, S.; Mellanby, R. J.; Feng, Y.; Lavilla, R.; Vendrell, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16018–16021.

¹⁵⁵ Lunn, M. R.; Root, D. E.; Martino, A. M.; Flaherty, S. P.; Kelley, B. P.; Coovert, D. D.; Burghes, A. H.; Man, T. M.; Morris, G. E.; Zhou, J.; Androphy, E. J.; Sumner, C. J.; Stockwell, B. R. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1489–1493.

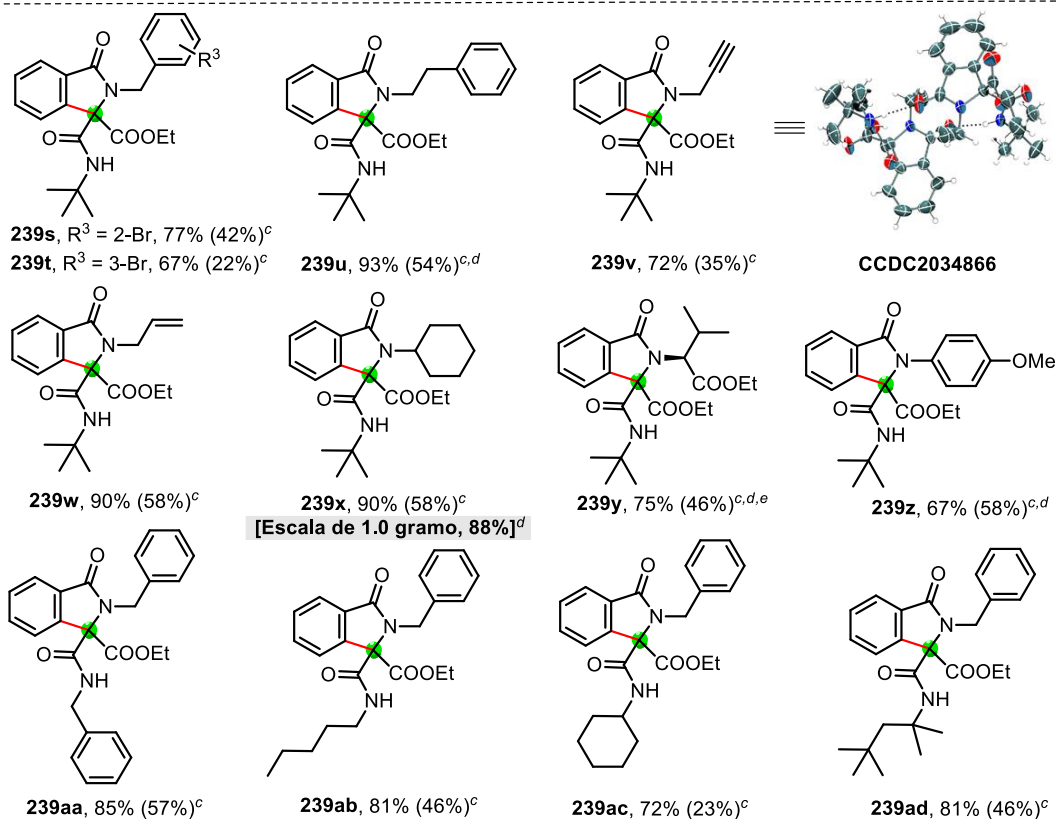
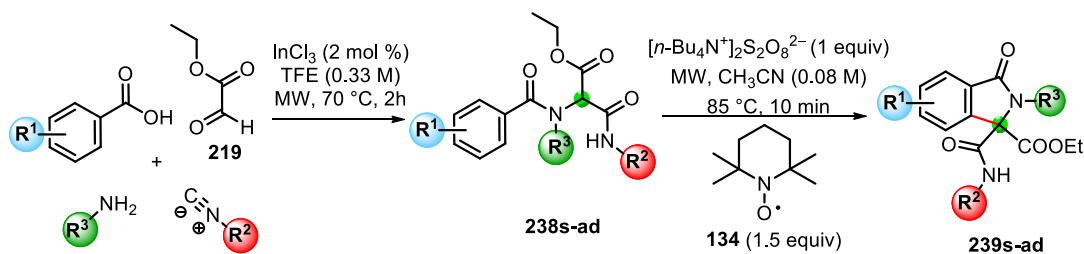
proporcionaron los productos deseados **239aa-ad** en buenos rendimientos (72-85%). EN paréntesis se muestra el rendimiento correspondiente a los aductos de Ugi (Tabla 8).

Tabla 7. Síntesis de isoindolinonas polisustituidas **239a-r**.^[a]



^[a] **Condiciones de reacción:** Una disolución de aducto de Ugi **239a-r** (0.1 mmol), TEMPO **134** (0.15 mmol) y $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.1 mmol) en CH_3CN anhidro (0.08 M) se calentó a 85 °C bajo irradiación de microondas (100 W) por 10 minutos. ^[b]Rendimiento de la isoindolinona aislada. ^[c]En paréntesis, rendimiento de los aductos de Ugi correspondientes. ^[d]30 minutos de reacción. ^[e]Aislado como único regioisómero. MW= Microondas, TFE= 2,2,2-trifluoroetanol.

Tabla 8. Síntesis de isoindolinonas **239s-ad**.

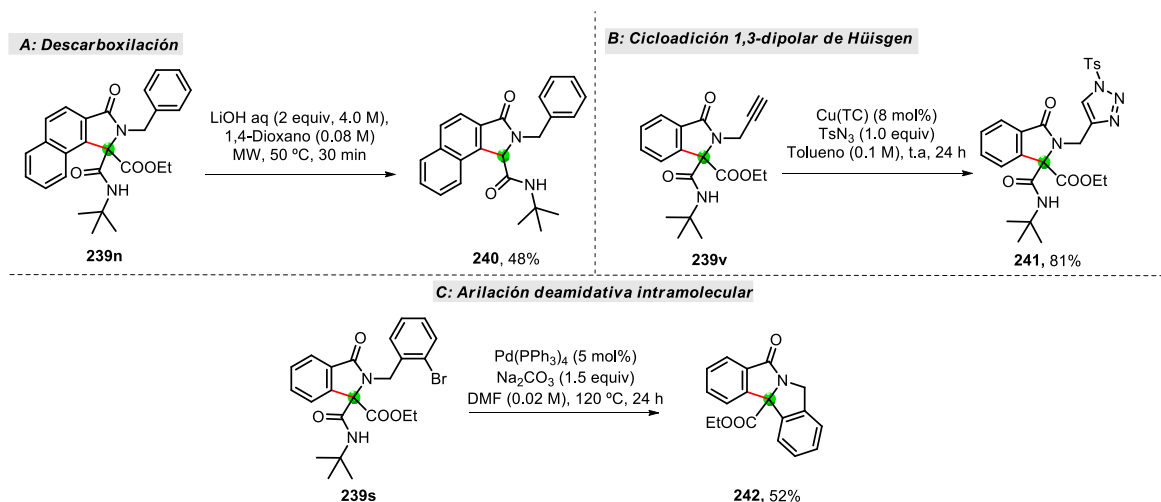


[^a] **Condiciones de reacción:** Una disolución de aducto de Ugi **239s-ad** (0.1 mmol), TEMPO **134** (0.15 mmol) y $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.1 mmol) en CH_3CN anhidro (0.08 M), se calentó a 85 °C bajo irradiación en microondas por 10 minutos. [^b] Rendimiento de la isoindolinona aislada. [^c] En paréntesis, el rendimiento de aductos de Ugi correspondientes. [^d] 30 minutos de tiempo de reacción. [^e] $d/r = 72:28$. MW= microondas, TFE= 2,2,2-trifluoroetanol.

Una vez demostrada la eficiencia de la metodología, nos enfocamos en la exploración de transformaciones útiles de isoindolinonas elegidas estratégicamente (Esquema 46). Para este fin, el producto **239n** fue sometido a un proceso de descarboxilación utilizando una disolución acuosa de LiOH (4M) y obteniendo el producto esperado **240** en 48% de rendimiento (Esquema 45, **A**). En otra transformación, se evaluó la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cobre (II) entre la isoindolinona **239v** que posee un alquino

terminal y tosilaada,¹⁵⁶ permitiendo el acceso al 1,2,3-triazol **241** en 81% de rendimiento (Esquema 46, **B**).

De forma interesante, identificamos el producto tetracíclico **242** al someter la isoindolinona **239s** a Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (1.5 equiv) bajo calentamiento a reflujo de DMF.¹⁵⁷ Se propone que la reacción procede vía un proceso intramolecular de arilación deamidativa catalizada por Pd (II), en correlación con lo reportado previamente por Chauhan, el cual plantea la síntesis de isoindolinonas a partir de aductos de Ugi utilizando sales de Cu(II)¹⁵⁸ (Esquema 46, **C**).



Esquema 46. Transformaciones prácticas de isoindolinonas.

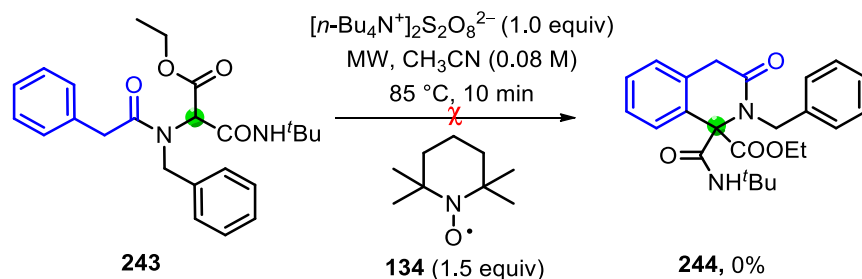
Se propuso la hipótesis de que sería posible expandir el alcance de la metodología, por lo que se evaluó el comportamiento del protocolo para la obtención del núcleo 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ona **244**. Esto, por medio de una ciclación de tipo 6-*endo*-trig a partir del aducto de Ugi **243** derivado del ácido fenilacético. Desafortunadamente, no se logró obtener el producto deseado luego de utilizar las condiciones estándar. Probablemente debido a la deficiente estabilización del radical ciclohexadienilo transiente por la ausencia del grupo carbonilo unido directamente al sistema aromático (Esquema 47).¹⁵⁹

¹⁵⁶ Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952-4955.

¹⁵⁷ (a) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *23*, 7996-8002. (b) Agnelli, F.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8807-8810.

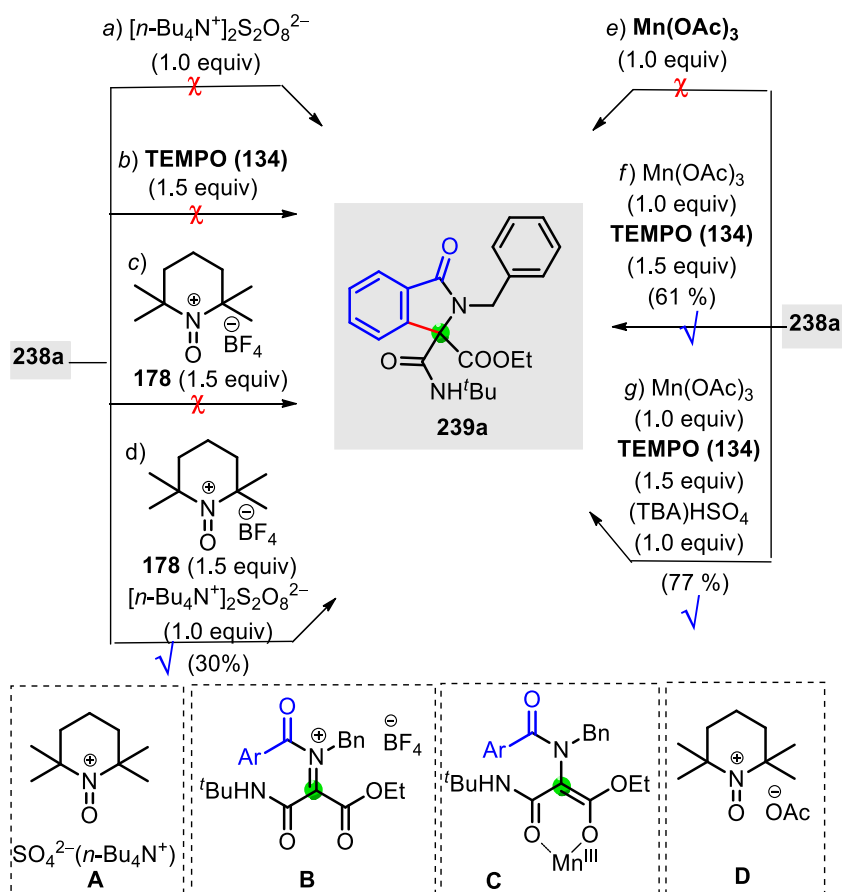
¹⁵⁸ Tyagi, V.; Khan, S.; Chauhan, P. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1279-1284.

¹⁵⁹ Berghausen, J.; Buschmann, N.; Furet, P.; Gessier, F.; Hergovich-Lisztwan, J.; Holzer, P.; Jacoby, E.; Kallen, J.; Masuya, K.; Pissot-Soldermann, C.; Ren, H.; Stutz, S. Isoquinolinone and Quinazolinone Derivatives as -MDM2 and MDM4 Inhibitors and Their Preparation and Use for the Treatment of Diseases. WO2011076786, June 30, 2011.



Esquema 47. Evaluación de la ciclación radicalaria 6-*endo*-trig para la obtención del núcleo de dihidroisoquinolinona.

Se realizaron experimentos control con el fin de indagar la naturaleza del mecanismo de ciclación (Esquema 48).



Esquema 48. Experimentos control en la síntesis de isoindolinonas

Por ejemplo, al emplear únicamente el persulfato de tetra *n*-butilamonio ($n\text{-Bu}_4\text{N}^+$)₂S₂O₈ en ausencia de TEMPO, se pudo observar la completa supresión del avance de reacción, demostrando que el persulfato no puede actuar como iniciador radicalario y oxidante del

radical ciclohexadienilo al mismo tiempo (Esquema 47, Condición a). En un experimento similar, la ausencia de persulfato conduce a la recuperación del aducto de Ugi **238a**, indicando que el TEMPO **134** no participa como iniciador radicalario en la posición peptídica del aducto de Ugi **239a** (Esquema 48, Condición b).

En conexión, se ha reportado que el TEMPO **134** puede ser oxidado a su correspondiente sal de oxoamonio [TEMPO⁺ X⁻] en presencia de sales de persulfato. Estas sales han sido usadas ampliamente como oxidantes relativamente fuertes. Por ejemplo, en la transformación de alcoholes a compuestos carbonílicos, así como también en procesos deshidrogenativos.¹⁶⁰

Intrigados por la posible formación de la sal de TEMPO⁺SO₄(*n*-Bu₄N)⁻ en el medio y su posible participación en un proceso deshidrogenativo, decidimos evaluar la sal TEMPO⁺BF₄⁻ **178** comercialmente disponible en la reacción. Esto, debido a la imposibilidad de aislar la sal TEMPO⁺SO₄(*n*-Bu₄N) **A** después de varios intentos. En el experimento c, no se observaron indicios de formación del producto **239a**, por lo que se recuperó la materia prima **238a**. Este resultado descarta la posible formación de especies *N*-aciliminio **B** después de un proceso deshidrogenativo seguido de una reacción Aza-Nazarov (Esquema 48, c).

Sorprendentemente, la combinación de (*n*-Bu₄N)₂S₂O₈ y TEMPO⁺BF₄⁻ **178** permitió el aislamiento de la isoindolinona **239a** en bajo rendimiento (Esquema 47, condición d), la cual puede ser atribuida a diferencias de solubilidad del contra-ión. Estos resultados indican que es posible considerar la presencia de sales de oxoamonio de tipo [TEMPO⁺SO₄⁻(*n*-Bu₄N)] en la reacción, capaces de oxidar el radical transiente ciclohexadienilo, así como la importancia del persulfato como iniciador radicalario en posición peptídica vía un proceso de transferencia simple de electrón (SET, por sus siglas en inglés).

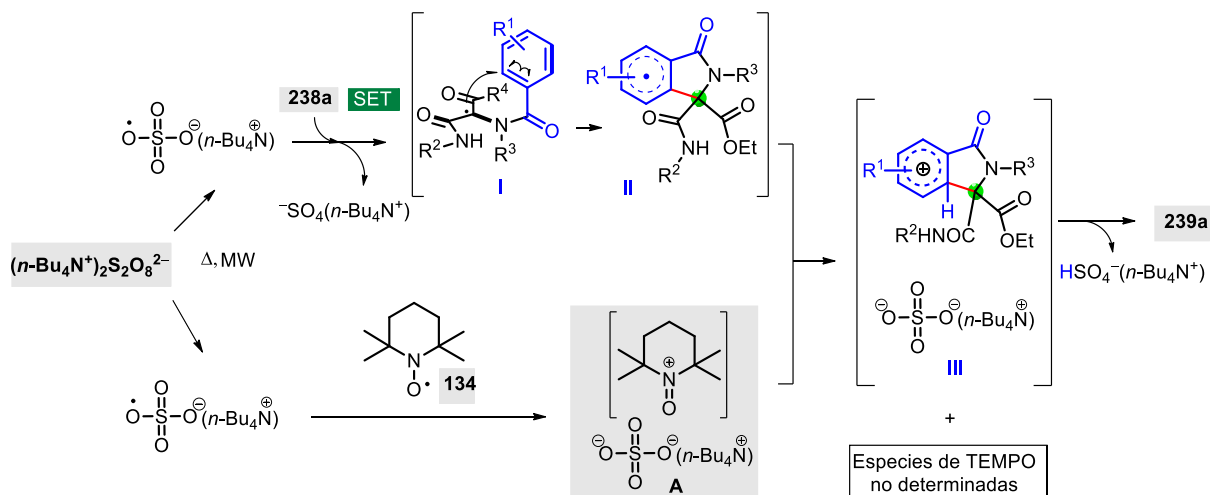
Por otro lado, la generación de radicales libres en compuestos 1,3-dicarbonílicos vía SET ha sido ampliamente estudiada desde los años 60 con reactivos como el Mn(OAc)₃.¹⁶¹ Con el objetivo de demostrar que la síntesis de isoindolinonas **239a** puede ser replicada utilizando otro generador de radicales centrados en carbono usando Mn(OAc)₃, se sometió el aducto de Ugi **238a** a interacción con 1.0 equivalente de Mn(OAc)₃ en condiciones de calentamiento por irradiación con microondas en CH₃CN (Esquema 48, condición e). Desafortunadamente, la reacción no generó el producto esperado **239a**. De manera

¹⁶⁰ Klumpp, D. A.; Zhang, Y.; O'Connor, M. J.; Esteves, P. M.; Almeida, L. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3085-3088.

¹⁶¹ Mondal, M.; Bora, U. *RSC Adv.* **2013**, 3, 18716-18754.

notable, se logró el aislamiento de la isoindolinona en un 61% de rendimiento cuando se utilizó una combinación de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ y TEMPO **134** (Esquema 48, condición f). Estos resultados indican que es posible la generación radicalaria vía transferencia mono-electrónica a partir del intermediario **C** y la formación de especies de tipo $[\text{TEMPO}^+\text{OAc}^-]$ **D** en el medio de reacción, favoreciendo el proceso de oxidación del radical transiente generado después de la adición radicalaria al sistema aromático. Un último experimento nos dio la pauta a corroborar que la generación de éste tipo de sales de oxoamonio juegan un papel relevante en la ciclación, ya que al someter el aducto de Ugi **238a** a una mezcla de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, TEMPO **134** y bisulfato de tetra *n*-butilamonio $[(n\text{-Bu}_4)\text{NHSO}_4]$, se logró la formación de la isoindolinona **239a** en un 77%. Esto podría indicar la posible formación de la sal $[\text{TEMPO}^+\text{SO}_4^-(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)]$ **A** y su efecto positivo como oxidante respecto a la sal $[\text{TEMPO}^+\text{OAc}^-]$ **D** (Esquema 48).

A continuación, se describe el mecanismo de reacción propuesto para la obtención del núcleo de isoindolinona (Esquema 48). Inicialmente, el $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8$ sufre una ruptura térmica homolítica para generar dos equivalentes del radical centrado en oxígeno $\cdot\text{SO}_4(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)$. Estos radicales participan en dos procesos: a) la generación de especies **I** vía un proceso de transferencia mono-electrónica (SET) a partir del aducto de Ugi **238a** y b) la oxidación de TEMPO **134** a la especie $[\text{TEMPO}^+\text{SO}_4^-(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)]$. El radical **I** sufre un proceso de ciclación radicalaria intramolecular 5-*endo*-trig, generando la especie transiente **II**, la cual es posteriormente oxidada al catión **III** por efecto de la sal de oxoamonio **A**. Finalmente, ésta especie sufre una re-aromatización, seguida de una reacción ácido-base para generar el producto **239a** (Esquema 49).

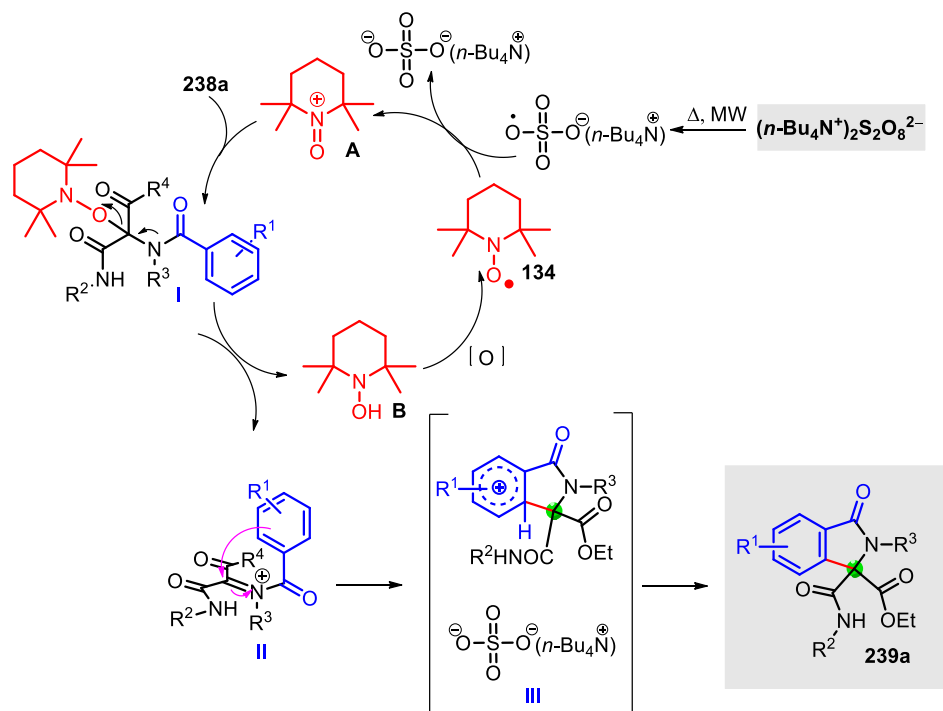


Esquema 49. Mecanismo propuesto para la síntesis de isoindolinonas.

Al igual que en la formación de las γ -lactamas, y con base en lo observado por otros grupos de investigación en años recientes,¹⁶² resulta prudente proponer un mecanismo que involucre procesos no radicalarios. De esta manera en el esquema 50 se muestra el mecanismo de reacción alternativo, el cual, involucra la adición del aducto **238a** sobre la especie catiónica de oxoamonio **A**, para dar el intermediario oxoaminado **I**. Posteriormente, la eliminación de TEMPOH **B** del aducto **I**, restaura el ciclo oxidativo del TEMPO en presencia de radicales sulfato, provenientes de la ruptura homolítica térmica del persulfato.

La formación del intermediario iminio **II**, conduce a la sustitución electrofílica aromática para dar el intermediario ciclado **III**, el cual, después de un proceso de rearomatización conduce a la formación de la isoindolinona **239a** (Esquema 50).

¹⁶² Romero, I. J.; Fuentes, L.; Sartillo, P. F. *Synlett*, **2020**, 31, A-L.



Esquema 50. Mecanismo propuesto para la síntesis de isoindolinonas.

3.3 Conclusiones

Los persulfatos probaron ser aptos para la generación de radicales libres en sistemas 1,3-dicarbonílicos provenientes de aductos de Ugi 4-CR. El TEMPO también demostró ser un reactivo clave en cada caso para la síntesis de γ -lactamas e isoindolinonas, actuando como atrapador de radicales y oxidante respectivamente.

Primera sección:

Se desarrolló un método para acceder a una biblioteca de γ -lactamas (**225a-y**) a partir de aductos de Ugi-4CR 1,3-dicarbonílicos vía un proceso de ciclación 5-*exo*-trig/oxoaminación promovida por persulfato de amonio en medio acuoso, logrando obtener rendimientos que van del 30 al 98%.

Se logró confirmar mediante estudios de difracción de Rayos X la identidad inequívoca del diastereoisómero mayoritario de las lactamas **225b** y los diastereoisómeros minoritarios de **225a**, **225e**, **225f** y **225g**.

El protocolo permitió la extensión del método en la síntesis de un grupo de pirrolidinas polisustituidas bajo condiciones suaves (**230a-c**, 30-58%), demostrando la flexibilidad del proceso radicalario. Se identificó el sistema bicíclico lactona-pirrolidinona **256**, luego de un proceso reductivo de eliminación del grupo TEMPO en el diastereoisómero **225a** mediado por zinc. Además, se obtuvo satisfactoriamente la hidroxilamina **237**, a partir del ácido carboxílico **236** proveniente de la lactama **225a**.

Segunda sección:

Se desarrolló un protocolo eficiente libre de metales para la síntesis de isoindolinonas polisustituidas (**239a-aj**) a partir de aductos de Ugi 4-CR 1,3 dicarbonílicos **238a-aj**, usando el persulfato de tetra *n*-butilamonio y TEMPO **134** como mancuerna iniciador radicalario/oxidante. El estudio permitió la obtención de una biblioteca de isoindolinonas polisustituidas que pueden ser utilizadas como intermediarios avanzados clave para síntesis de productos naturales, así como en futuras aplicaciones en al área de bioimagen, entre otros. También, se logró confirmar mediante estudios de difracción de Rayos X la estructura inequívoca de las isoindolinonas **239a** y **239x**.

Adicionalmente, los experimentos control revelaron que el mecanismo de ciclación es presumiblemente radicalario, además de ofrecer una nueva perspectiva para la generación de radicales libres en posición peptídica de sistemas 1,3-dicarbonílicos. También, el estudio demostró el posible efecto benéfico de las especies de oxoamonio en la adición radicalaria a sistemas aromáticos. Estas observaciones pueden abrir la puerta al diseño de mejores condiciones oxidantes en el amplio campo de la adición de radicales a dichos sistemas.

4. SEGUNDA PARTE:

Síntesis del núcleo tricíclico básico de las Yezo´otogirinas A-C empleando una reacción radicalaria como paso clave.

4.1 Antecedentes

4.1.1 Terpenos: Generalidades y características

Por años, los productos naturales han sido fuente de un gran número de moléculas de estructura y complejidad variada, las cuales en algunos casos han demostrado tener actividades farmacológicas sobresalientes.¹⁶³

Uno de los grupos más extensos y estudiados de compuestos de origen natural es el de los terpenos. Existen más de 30 000 terpenos documentados en la literatura, cuya estructura básica sigue el principio general de la regla del isopreno o 2-metil-1,3-butadieno, la cual fue propuesta por Ruzicka y Wallach.¹⁶⁴ Dicha regla plantea como son construidos los terpenos a partir de unidades de isopreno; es por ello, que los terpenos también son conocidos como “isoprenoides” (Figura 20).

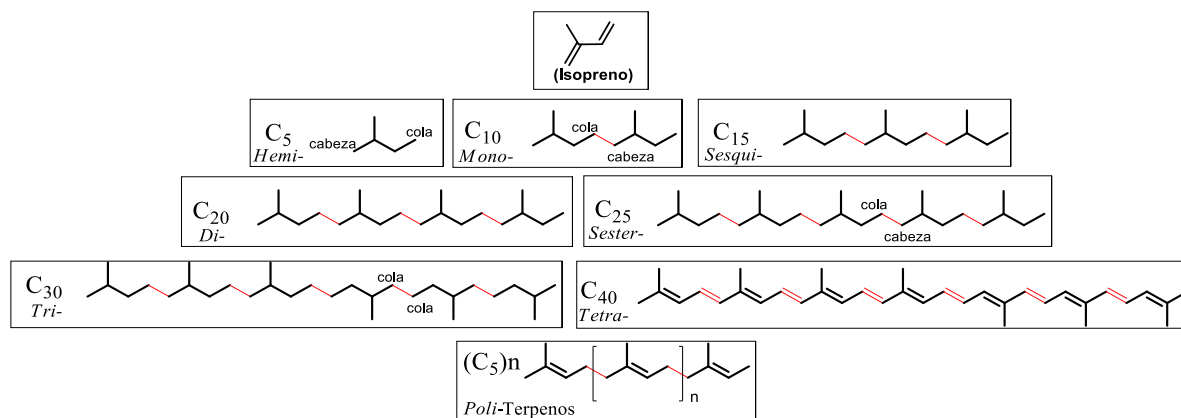


Figura 20. Clasificación de terpenos (isoprenoides).

En la naturaleza, los terpenos se encuentran predominantemente como cadenas hidrocarbonadas, alcoholes y sus glicósidos, éteres, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres. Los terpenos son clasificados dependiendo del número de

¹⁶³ Mosey, R. A.; Floreancig, P. E.; *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *22*, 980-995.

¹⁶⁴ Ruzicka, L. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 341-348.

subunidades de isopreno como: *hemi*-(C5), *mono*-(C10), *sesqui*-(C15), *di*-(C20), *sester*-(C25), *tri*-(C30), tetraterpenos (C40) y politerpenos (C5)_n con n>8 (Figura 13). Estas moléculas han sido ampliamente utilizadas en áreas que van desde la química de alimentos hasta la farmacéutica.¹⁶⁵

4.1.2 Género *Hypericum*

El género *Hypericum* se caracteriza por biosintetizar diversos metabolitos secundarios de tipo floroglucinoles poliprenilados como la (+)-hiperforina **245**, la cual es una molécula de estructura compleja que ha despertado el interés sintético de diversos grupos de investigación. Se cree que la (+)-hiperforina es el componente bioactivo principal de la especie *Hypericum perforatum*, también conocida como hierba de San Juan y la cual ha sido empleada en Europa para el tratamiento de la depresión leve a moderada (Figura 14).¹⁶⁶ En 2010, se reportó el aislamiento y síntesis de un grupo de benzofenonas polipreniladas provenientes de *Hypericum Sampsoni*¹⁶⁷ denominadas las peroxisampsonas A y B (**246a-b**), cuyo empleo empírico en el tratamiento para aliviar la hinchazón y su actividad antitumoral ha sido moderadamente estudiada en China (Figura 14).

De manera similar, se ha reportado el aislamiento de la especie *Hypericum revolutum*¹⁶⁸ de las hiperevolutina A y B (**247a-b**) (Figura 14), la cuales presentan actividades antitumorales, antibióticas, retrovirales VIH y anti-neurodegenerativas. En 2002, Zeng y colaboradores documentaron la síntesis del núcleo de la hiperevolutina A **247a**¹⁶⁹ después de 10 pasos de reacción con un 9% de rendimiento global.

¹⁶⁵ Mote, T. E.; Villalba, J. J.; Provenza, F. D. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2008**, *113*, 57-68.

¹⁶⁶ Richard, J. A.; Chen, Y. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 484-492.

¹⁶⁷ Xiao, Z.-Y.; Zeng, Y. H.; Mu, Q.; Shiu, W. K. P.; Gibbons, S. *Chem. Biodiversity*, **2010**, *7*, 953-958.

¹⁶⁸ Decosterd, L. A.; Evans, H. S.; Chapuis, J. C.; Sonthi, J. D.; Sordat, B.; Hostettman, K. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 464-471.

¹⁶⁹ Young, D. G. J.; Zeng, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3134-3137.

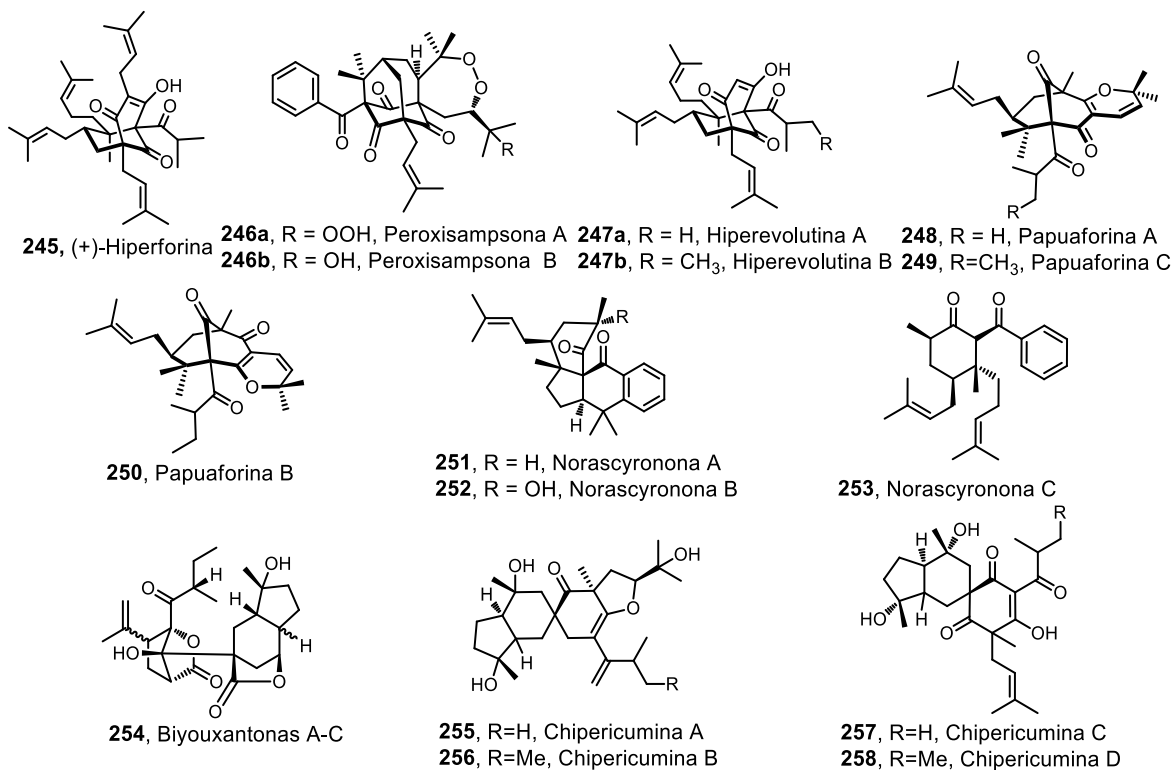


Figura 21. Metabolitos de importancia aislados de diversas especies del género *Hypericum*.

Uno de los metabolitos secundarios que han sido escasamente explorados son las papuaforinas A-C (**248-250**), las cuales provienen de la especie *Hypericum papuanum* (Figura 14). En 2008, el grupo de Kraus reportó un progreso sintético para la obtención de la papuaforina A,¹⁷⁰ la cual posee actividad citotóxica contra la línea celular KB y una modesta actividad antibacterial contra *Mircococcus luteus*, *Staphylococcus epidermis* y *Bacillus cereus*. Recientemente, Barriault y colaboradores documentaron la síntesis de las papuaforinas A-C e hiperforina **245** a partir de intermediarios comunes y usando una carbociclación catalizada por Au (I).¹⁷¹

De acuerdo con la literatura, a la fecha existen más de 540 compuestos reportados de las familias *Hypericaceae* y *Clusiaceae*, de las cuales la mayoría son acilfloroglucinoles bicíclicos poliprenilados (BPAPs por sus siglas en inglés) y que se caracterizan por poseer un sistema biciclo [3.3.1]1,4,9-triona en su estructura.¹⁷² Recientemente, se reportó el

¹⁷⁰ Kraus, G. A.; Jean, I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 286-288.

¹⁷¹ Bellavance, G.; Barriault, L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7215-7230.

¹⁷² Kong, L. M.; Long, X. W.; Yang, X. W.; Xia, F.; Khan, A.; Yan, H.; Deng, J.; Li, X.; Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2113-2117.

aislamiento de tres novedosos derivados de acilfloroglucinoles bicíclicos llamados norascyrononas A-C (**251-253**), los cuales fueron obtenidos de *Hypericum ascyron* (Figura 22).¹⁷³

En 2011, Kobayashi reportó el aislamiento de las xantonas preniladas llamadas biyouxantonas A-C (**254**), provenientes del extracto de las ramas de *H. chinense*.¹⁷⁴ También, su grupo de investigación publicó un año después el aislamiento de cuatro acilfloroglucinoles prenilados tetracíclicos llamados Chipericuminas A-D (**255-258**) de la misma planta (Figura 22).¹⁷⁵

4.1.3 *Hypericum yezoense*: Estructura y características de las Yezo'otogirinas A-C

En 2009, Kobayashi y colaboradores aislaron de la parte aérea de la planta *Hypericum yezoense* (Familia Clusiaceae) tres novedosos diterpenos denominados Yezo'otogirinas A-C (**259-261**), así como tres nuevos acilfloroglucinoles denominados Yezo'otogirinas D-F (**262-264**) y dos nuevos meroterpenos nombrados Yezo'otogirinas G y H (**265-266**) (Figura 15).¹⁷⁶ Puntualmente, las Yezo'otogirinas A-C contienen una estructura tricíclica de tipo octahidroindeno[7,1-*bc*]furano con cuatro a cinco centros estereogénicos contiguos, de los cuales dos son carbonos cuaternarios. Aunque hasta la fecha no se han reportado estudios biológicos de este tipo de moléculas, se conoce que los extractos de esta planta se han empleado ampliamente en medicina tradicional (Figura 22).

¹⁷³ Hu, Y.; Hu, K.; Kong, L.; Xia, F.; Yang, X.; Xu, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1007-1010.

¹⁷⁴ Tanaka, N.; Abe, S.; Hasegawa, K.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5488-5491.

¹⁷⁵ Abe, S.; Tanaka, N.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 484-488.

¹⁷⁶ Tanaka, N.; Tsuji, E.; Kashiwada, Y.; Kobayashi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 991-995.

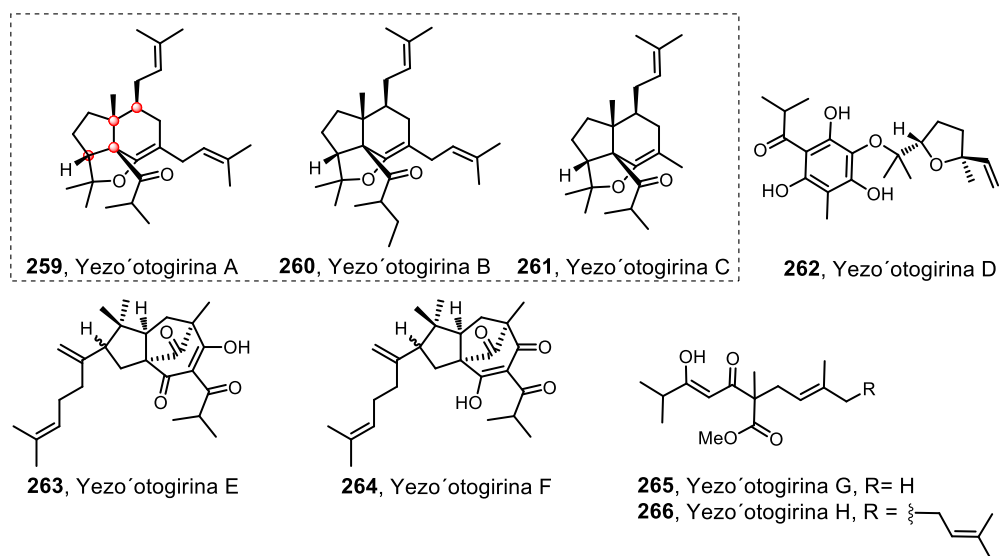


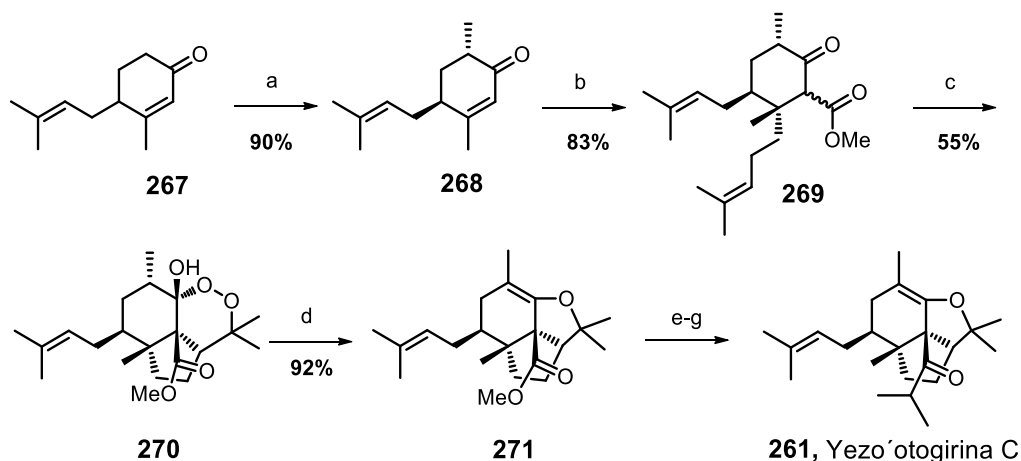
Figura 22. Metabolitos aislados de *Hypericum yezoense*.

4.1.4 Metodologías sintéticas para la obtención las Yezo'otogirinas A-C y moléculas relacionadas.

En 2014,¹⁷⁷ Lee y colaboradores reportaron la síntesis biomimética de la Yezo'otogirina C **261** vía una ciclación radicalaria oxidativa en cascada. Inicialmente, la enona **267** se sometió a un proceso de α -metilación usando LDA y CH₃I para acceder a **268**, la cual se sometió subsecuentemente a un proceso de adición-1,4 usando el cuprato del 4-metilpent-3-en-1-il con la concomitante formación del enolato y su interacción con el cianoformato de metilo para generar el β -cetoéster **269** (Esquema 51).

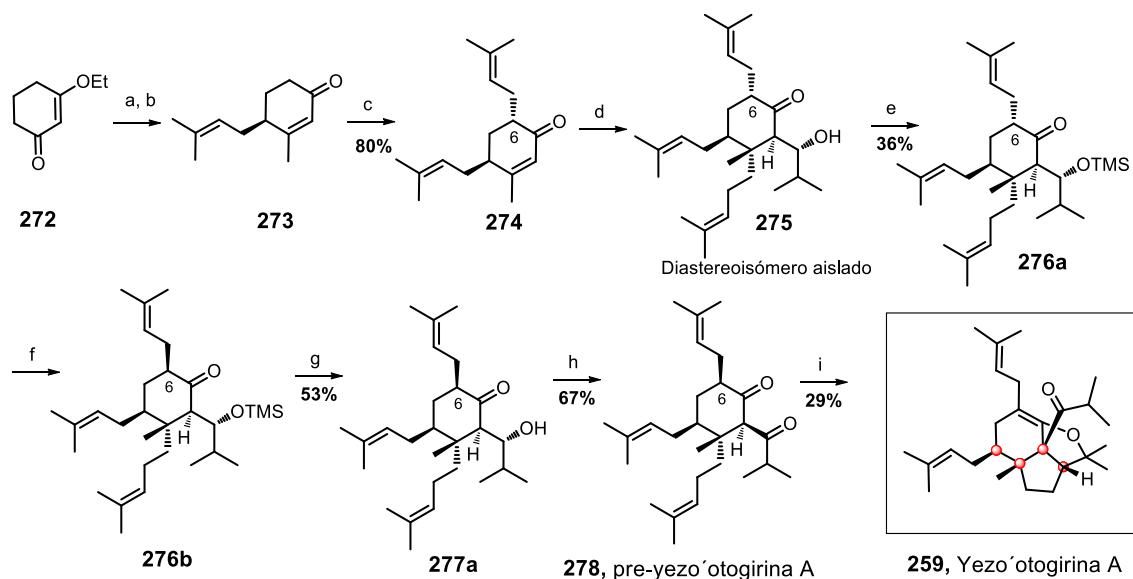
Luego de una extensa investigación, el β -cetoéster **269** fue transformado al sistema peroxi-punteado **270** en 55% de rendimiento al emplear una mezcla de Mn(III)/Mn(II). Dicho compuesto **270** fue reducido usando tiourea y metanol en calentamiento a reflujo hasta el compuesto **271**, el cual se sometió a un proceso de reducción con DIBAL para acceder al alcohol primario, seguido de una oxidación hasta el aldehído usando el sistema TPAP/NMO. Este compuesto carbonílico se sometió a un proceso de adición del nucleófilo *i*PrLi, seguido de una oxidación de Dess-Martin para acceder a la Yezo'otogirina C **261** (Esquema 51).

¹⁷⁷ Shuzhong, H.; Wei, Y.; Lizhi, Z.; Guangyan, D.; Lee, C. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 496-499.



Esquema 51. Síntesis total de la Yezo'otogirina C. **Condiciones:** a) LDA, THF, -78°C , CH_3I , -78°C a 0°C ; b) Bromuro de isoprenilo, Mg, I_2 , THF, reflujo, después $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, HMPA, CNCO_2Me ; c) Mn(III) / Mn(II), etanol, 48 h, 50°C ; d) Tiourea, MeOH, reflujo, 10 h; e) DIBAL, -78°C (93%); f) TPAP, NMO (83%); g) $i\text{PrLi}$, 0°C , luego Dess-Martin (78%)

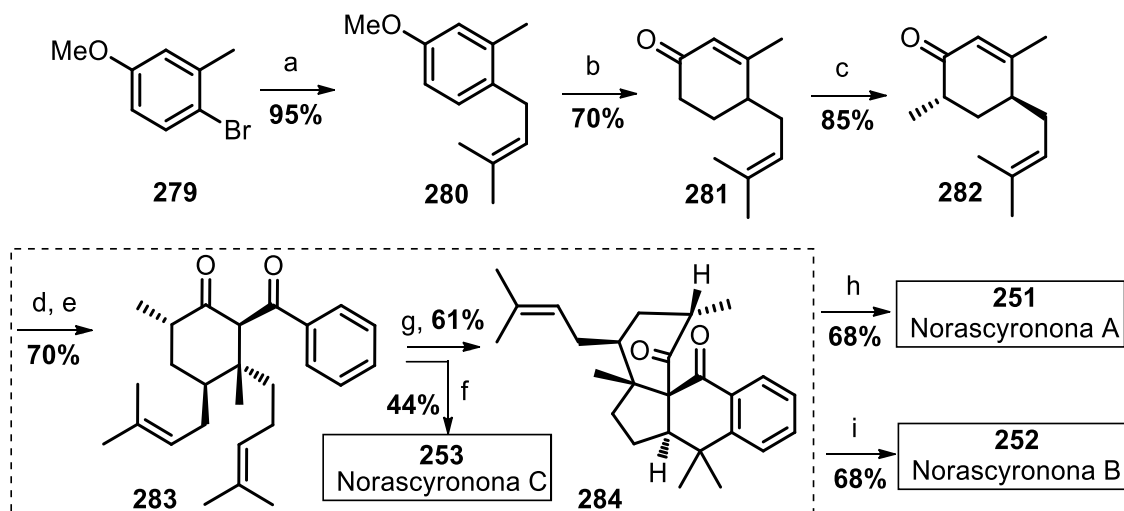
En 2014, George y colaboradores reportaron la síntesis total de la Yezo'otogirina A empleando una ciclación 5-*exo*-trig sobre un intermediario avanzado denotado como pre-yezo'otogirina A (Esquema 52). El método comenzó con la síntesis de la enona prenilada **273** obtenida en dos pasos a partir de la 3-etoxi-2-ciclohexenona **272**. La posterior alquilación de **273** con LDA y bromuro de prenilo, permitió el acceso a la enona diprenilada **274** en un 80% como el producto mayoritario de una mezcla diastereoisomérica (10:1). Posteriormente, la adición conjugada de bromuro de homoprenilmagnesio asistida por $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ sobre la enona **274**, generó el enolato que fue tratado *in situ* con isobutiraldehído para generar el alcohol **275**. Debido a problemas de reactividad, los autores propusieron la obtención de la pre-yezo'otogirina **277b** como un único diastereoisómero con completo control del centro estereogénico en C-6. Para esto, llevaron a cabo la protección del grupo hidroxilo con TMSCl, dando como resultado el trimetilsilil éter **276a**, seguido de la epimerización de C-6 empleando LDA y un *work-up* práctico para obtener el epímero **276b**. Dicho compuesto fue desprotegido con TBAF para dar el alcohol diastereoisomérico **277a**, el cual se oxidó con el periodinano de Dess-Martin hasta la pre-yezo'otogirina A **332b** en 67% de rendimiento. Finalmente, el uso del sistema $\text{Mn}(\text{OAc})_3/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en DMF a 150°C permitió la síntesis de la Yezo'otogirina A **259** en un 29% de rendimiento (Esquema 52).



Esquema 52. Síntesis total de la Yezo'otogirina A. **Condiciones:** a) LDA, bromuro de prenilo; b) 2) MeLi•LiBr, HCl; c) LDA, bromuro de prenilo, TBAI, THF, -78°C a t. a, 3 h; d) CuBr•Me₂S, bromuro de isoprenilo, THF, 0°C, 2 h, después *i*-PrCHO, t.a, 45 min; e) TMSCl, imidazol, DMF, 0°C a t.a, 2 h; f) LDA, THF, -78°C a -40°C, 45 min, después NH₄Cl; g) TBAF, THF, 0°C, 1 h; h) Dess-Martin, NaHCO₃, CH₂Cl₂, t.a, 30 min; i) Mn(OAc)₃, Cu(OTf)₂, DMF, 150°C, 1 h.

En 2020, Huang y Yang reportaron la síntesis total libre de grupos protectores de los productos naturales norascyronona A (**251**), B (**252**) y C (**253**) a partir de la ciclación radicalaria oxidativa de un intermediario avanzado de tipo 1,3-dicarbonílico. La síntesis comienza con la obtención de la enona **281** luego de una secuencia de tres etapas a partir del bromobenceno sustituido **279**. Dicho compuesto, es convertido a la dicetona **283** luego de un proceso de adición 1,4 del bromuro de *iso*-propenilmagnesio y la concomitante interceptación del enolato con el benzaldehído, generando el alcohol secundario, mismo que es oxidado usando DMP hasta **283**. Este intermediario avanzado fue convertido a la norascyronona C **253** mediante tratamiento básico con DBU. Por otra parte, la dicetona **283** fue tratada con una mezcla de Mn(III)/Cu(II) para generar un radical centrado en carbono y la posterior ciclación radicalaria oxidativa de tipo 5-*exo*-trig para obtener el núcleo central de los productos naturales **284**. Este intermediario **284** permitió el acceso también a la norascyronona A **251** luego de un proceso de epimerización con LDA, de igual manera, el mismo sistema permitió el acceso a la norascyronona B **252** luego de un proceso de epimerización/oxidación usando el reactivo de Davis (Esquema 53).¹⁷⁸

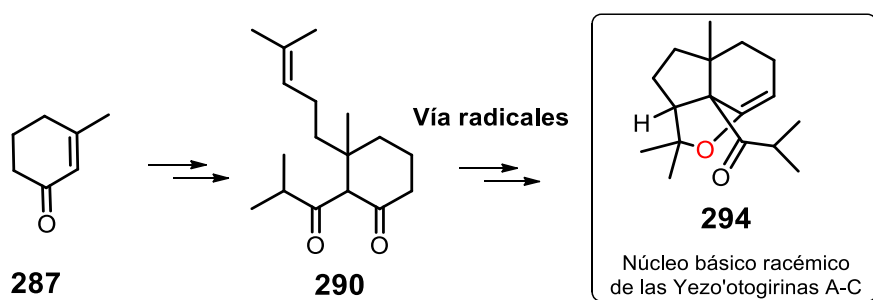
¹⁷⁸ Cao, T.; Zhu, L.; Lan, Y.; Huang, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2517-2521.



Esquema 53. Síntesis total de las norascyrononas A-C. **Condiciones:** a) *n*-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C, luego bromuro de prenilo; b) Li, NH₃, EtOH, Et₂O, luego HCl; c) LDA, MeI, THF, -78 °C a 0 °C; d) Bromuro de *iso*-prenilmagnesio, THF, CuBr•Me₂S, luego benzaldehído, -20 °C a 0 °C; e) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt; f) DBU, PhMe, reflujo; g) Mn(OAc)₃•2H₂O/Cu(OAc)₂•H₂O, EtOH, 80 °C, 32 h; h) LDA, AcOH, THF, -78 °C; i) Reactivo de Davis, LDA, THF, -78 °C.

4.2 Planteamiento del Problema

Al día de hoy, solo se han publicado dos síntesis totales de las Yezo'otogirinas A y C por el grupo de Lee y George en 2014. Estos compuestos poseen un sistema tricíclico complejo debido a la presencia de cuatro carbonos quirales contiguos, de los cuales dos son carbonos cuaternarios. Estas características hacen de estas moléculas un objetivo sintético importante para el desarrollo de nuevos protocolos que utilicen materias primas de fácil acceso y económicamente disponibles. Con base en lo anterior, se plantea la posibilidad de sintetizar el sistema tricíclico básico de las Yezo'otogirinas A-C a partir de la transformación del intermediario avanzado 1,3-dicarbonílico **290** vía radicales libres (Esquema 54).



Esquema 54. Propuesta general

4.3 Objetivos

Objetivo General

Llevar a cabo la síntesis del núcleo tricíclico básico racémico de las Yezoótogirinas A-C a partir de una reacción radicalaria oxidativa empleando un intermediario avanzado de tipo 1,3-dicarbonílico.

Objetivos Específicos

1. Optimizar las condiciones de reacción para la obtención del sistema 1,3-dicarbonílico, a partir de la enona **287** mediante un proceso de adición-1,4 del cuprato del bromuro de homoprenilo correspondiente, seguido de la intercepción del enolato y posterior oxidación del alcohol resultante **289**.
2. Optimizar las condiciones de ciclación radicalaria oxidativa empleando el intermediario 1,3-dicarbonílico **290** para acceder al sistema tricíclico básico racémico mediante la generación de un radical centrado en carbono usando diferentes condiciones.
3. Evaluar el comportamiento del persulfatos, $Mn(OAc)_3$ o el radical persistente TEMPO y sus correspondientes sales de oxoamonio ($TEMPO^+X^-$) como oxidantes para la obtención del triciclo **294**.

Hipótesis

El núcleo tricíclico básico de las Yezoótogirinas A-C puede ser accesible mediante el empleo de sales de persulfato como generador radicalario en sistemas 1,3-dicarbonílicos, sustituyendo al $Mn(OAc)_3$. De igual forma, el uso de sales de cobre podría ser sustituidas por otro oxidante y en conjunto generar una ruta sintética más amigable con el medio ambiente.

4.4 Resultados y Discusión

4.4.1 Primera aproximación:

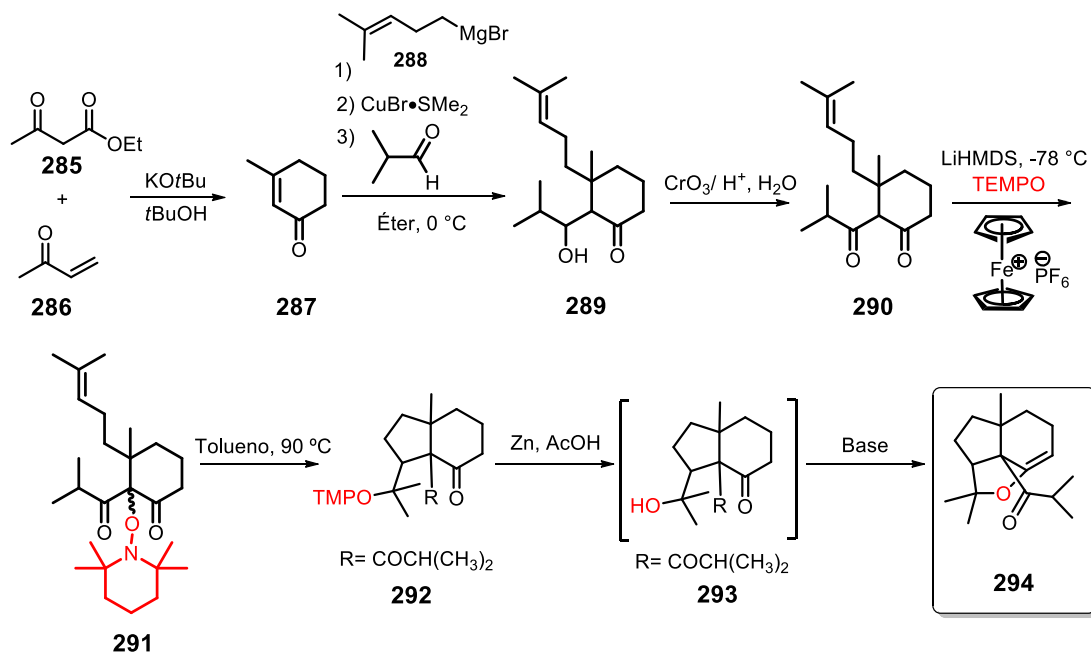
Construcción del intermediario avanzado 1,3-dicarbonílico **290** y la evaluación de la inserción del TEMPO bajo condiciones oxidativas.

Inicialmente, la propuesta sintética planteada en el presente trabajo comprende la síntesis de la seudoenona **287** mediante la condensación de acetoacetato de etilo **285** y metilvinilcetona (MVK) **286** en medio básico. Posteriormente, se proyecta la adición del reactivo de Grignard **288**¹⁷⁹ y el enolato se hace reaccionar *in situ* con *iso*-butiraldehído para obtener el alcohol **289**. Una posterior oxidación del correspondiente alcohol secundario con el reactivo de Jones nos dará acceso a la dicetona **290**. Luego, se llevará a cabo la introducción del radical TEMPO a la molécula bajo condiciones oxidativas en la posición α al carbonilo.¹⁸⁰

Una vez sintetizado el precursor radicalario **290**, se evaluarán las condiciones para la ruptura térmica homolítica y la posterior ciclización intramolecular 5-*exo*-trig acompañada de la transferencia del grupo TEMPO para acceder al sistema oxoaminado **291**. Esta molécula podrá ser reducida finalmente hasta el correspondiente alcohol **293**, la cual se podrá ciclar de manera intramolecular hasta el núcleo tricíclico básico **294** mediante el uso de una base (Esquema 55).

¹⁷⁹ Mendoza, A.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 21-25.

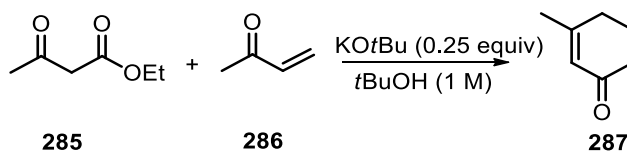
¹⁸⁰ a) Jahn, U. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7130-7131, b) Dinca, E.; Hartmann, P.; Smrček, J.; Dix, I.; Jones, P. G.; Jahn, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4461-4482.



Esquema 55. Ruta sintética propuesta para la obtención del núcleo tricíclico básico **294**.

De esta manera, se abordó la síntesis de la seudoenona **287**¹⁸¹ a partir de la reacción entre el acetoacetato de etilo **285** y la metilvinilcetona **286** empleando dos métodos. En el primero, se evaluó el uso de calentamiento a reflujo durante 24 h, y en el segundo, se utilizó irradiación de microondas durante 2h a 70 °C. Como se observa en la Tabla 9, ambos procedimientos fueron viables para la obtención de la enona **287**, ya que se logró su aislamiento en 54 y 52% de rendimiento, respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Condiciones de reacción para la obtención de la enona **287**.

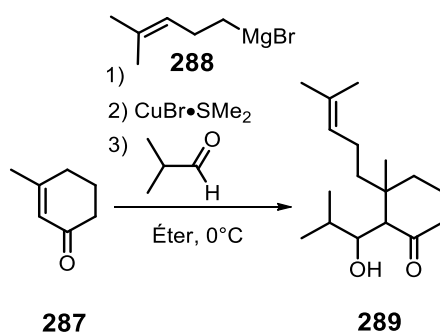


Experimento	Calentamiento	Tiempo (h)	Rendimiento 287 (%)
1	Reflujo	24	54
2	Microondas	2	52

¹⁸¹ Chong, B.-D.; Ji, Y.-I.; Oh, S.-S.; Yang, J.-D.; Baik, W.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9323–9325.

Posteriormente, se evaluaron las condiciones para la adición del bromuro de homoprenilmagnesio **288** a la enona α,β -insaturada **287**. Esto, utilizando el $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ y como reactivo interceptor el isobutiraldehído, logrando la obtención del alcohol **289** bajo las mismas condiciones reportadas por George en 2014. Luego de la evaluación de algunas variaciones al método en éter y THF anhidro y a 0°C y temperatura ambiente (Tabla 10, entradas 1-3), se logró la síntesis del alcohol como una mezcla diastereoisomérica inseparable (2:1) cuando se adiciona el reactivo de Grignard empleando como disolvente una mezcla de éter y THF anhidros (Tabla 10, entrada 4).

Tabla 10. Optimización de la síntesis del alcohol **289** (Mezcla diastereomérica).



Experimento	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Rendimiento 289 (%)
1	Éter	3	0	57
2	Éter	8	0	62
3	THF	3	ambiente	53
4	Éter/THF (1:1)	3	0	64

El alcohol **289** se sometió al proceso de oxidación empleando el reactivo de Jones, logrando obtener el sistema 1,3-dicarbonílico **290** en 62% de rendimiento, mismo que fue confirmado mediante comparación con los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C reportados por George (Ver sección de información suplementaria) (Esquema 52).

En el espectro de RMN-¹H de la mezcla diastereomérica (*dr* 53:47) del sistema 1,3-dicarbonílico **290** (Figura 23), se observó a 0.92 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos del metilo H-14, seguido de dos dobletes a 1.03 y 1.04 ppm asignados a los metilos del grupo isopropilo H-11 y H-12. Posteriormente, se observó un multiplete a 1.40 ppm correspondiente al metileno H-3, seguido de dos singuletes a 1.56 y 1.58 ppm asignado a los metilos del grupo homoprenilo H-18 y H-19.

Entre 1.90-1.96 ppm se observó un multiplete atribuible al metileno en posición β de la ciclohexanona H-2, seguido de un multiplete entre 2.20-2.28 ppm asignado a los hidrógenos H-13 del metileno del grupo homoprenilo. También, se observó un multiplete entre 2.20-2.60 ppm asignados a los hidrógenos H-15, H-10 y H-1.

Posteriormente, se observó un singulete a 3.62 ppm atribuible al hidrógeno adyacente a los dos carbonilos de la dicetona H-5, seguido finalmente de un multiplete entre 4.99-5.06 ppm asignado al hidrógeno vinílico del grupo homoprenilo H-16 (Figura 23).

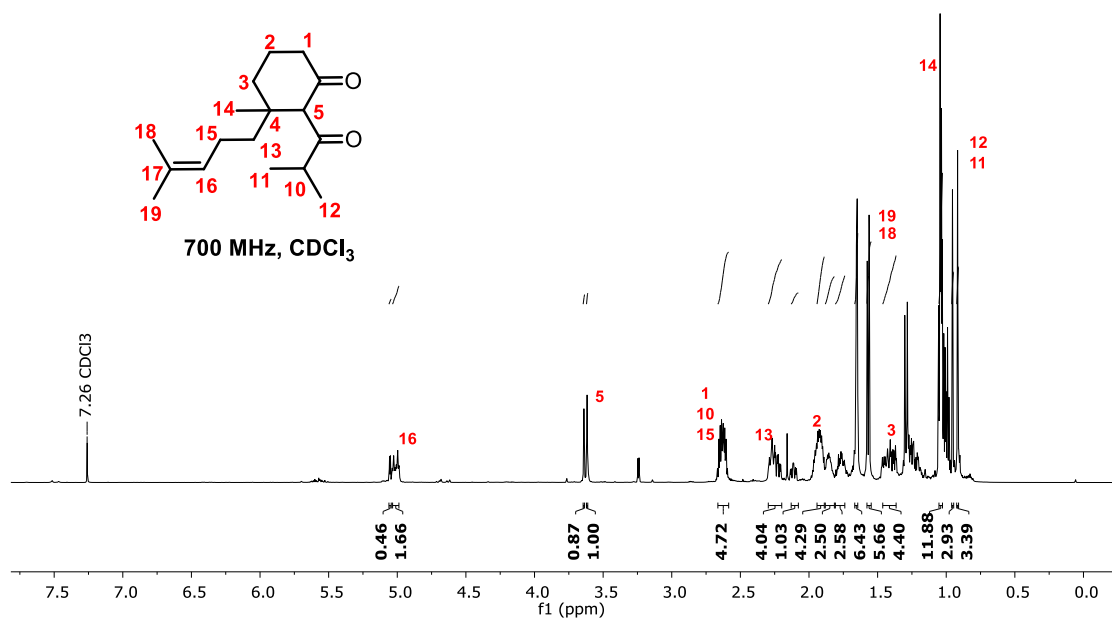


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H de la dicetona **290**.

En el espectro de RMN de ¹³C de la dicetona **290** (Figura 24), se observó a 17.5 ppm las señales correspondientes a los carbonos de los metilos presentes en el grupo isopropilo C-11 y C-12, seguido de las señales a 18.0, 21.8 y 22.0 ppm asignadas a los carbonos del

metilo en posición β al carbonilo C-14, los carbonos de los metilos del grupo homoprenilo C-18 y C-19, y el carbono del metileno en posición β de la ciclohexanona C-2.

Posteriormente, se observan las señales a 22.2 y 23.5 ppm correspondientes al carbono alílico C-15 y el carbono cuaternario de la ciclohexanona C-4, seguido de las señales a 25.8, 31.3 y 39.7 ppm asignadas al carbono en posición γ de la ciclohexanona C-3, el carbono en posición α C-1 y el carbono del metileno del grupo homoprenilo C-13, respectivamente. También, se observó una señal a 74.0 ppm correspondiente al carbono del metino presente en el grupo isopropilo, seguido de las señales a 124.2 y 132.0 ppm correspondientes al carbono vinílico C-16 y el carbono cuaternario C-17, respectivamente. Finalmente se observan dos señales a 208.2 y 210.6 ppm asignados a los carbonos de los carbonilos C-8 y C-6, respectivamente.

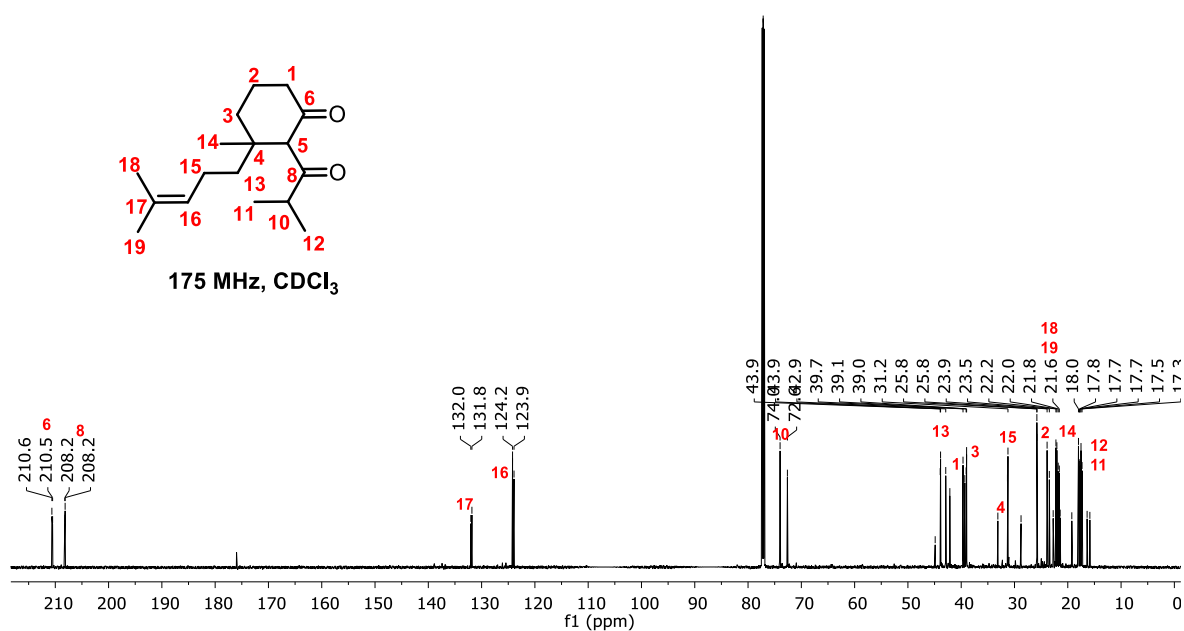
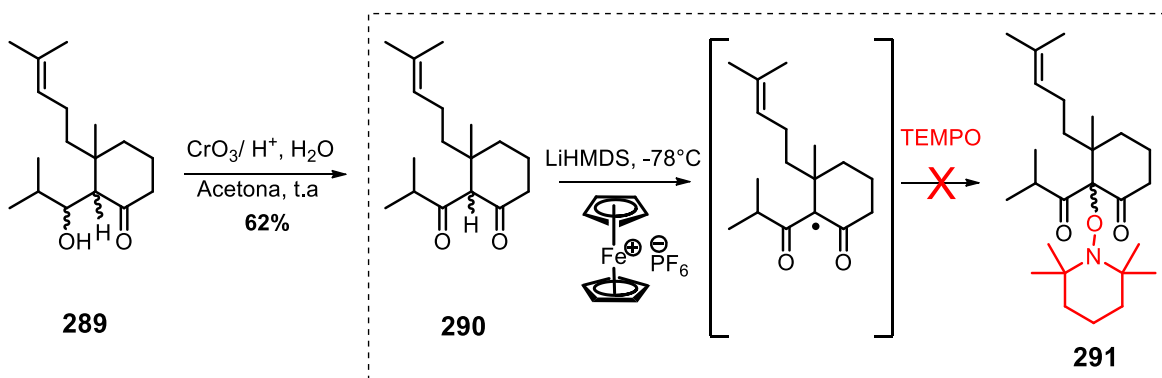


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C de la dicetona **290**.

Una vez obtenida la dicetona **290**, se realizaron pruebas para la inserción del radical persistente TEMPO en la posición α al carbonilo empleando el procedimiento reportado por Theodorakis,¹⁸² el cual plantea la formación de un enolato usando una base fuerte (LiHMDS), seguido de la reducción del anión por medio del hexafluorofosfato de ferroceno hasta el correspondiente radical y la posterior formación del enlace C(sp³)-OTEMPO. Sin embargo, luego de diversos experimentos, dichas condiciones no dieron buenos resultados, ya que se observó la descomposición de la materia prima **290** en todos los casos (Esquema 56).



Esquema 56. Síntesis del sistema 1,3-dicarbonílico **290** y la evaluación de la inserción del TEMPO bajo condiciones oxidativas.

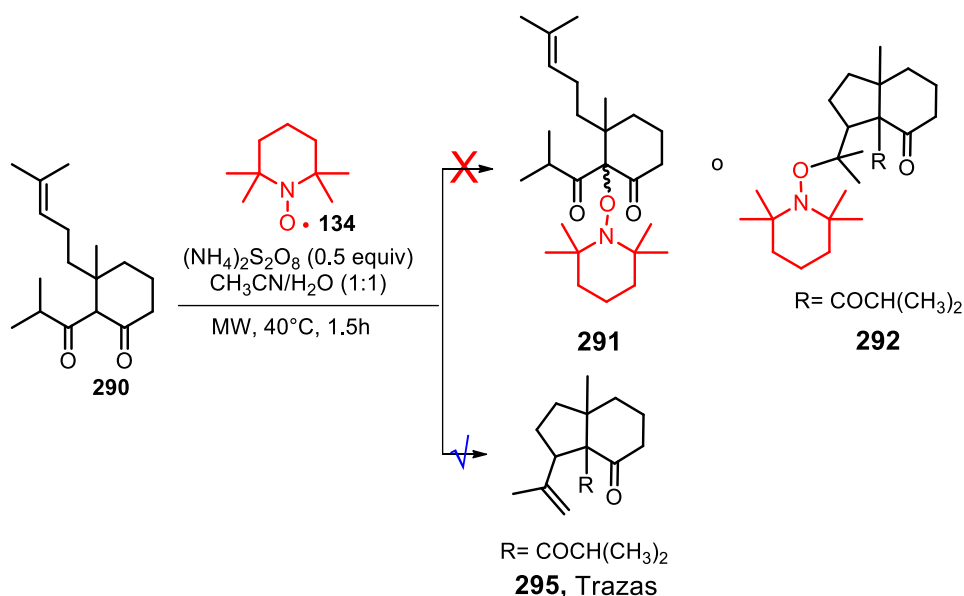
Con base en estas observaciones, se decidió explorar la metodología desarrollada en nuestro grupo para la generación de radicales en sistemas de tipo 1,3-dicarbonílicos y utilizados en la síntesis de γ -lactamas, misma que fue abordada en la primera parte de este trabajo.¹⁸³

¹⁸² Xu, J.; Caro, D., E., J.; Lacoske, M., H.; Hung, C.-I.; Jamora, C.; Theodorakis, E., A. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 3378–3386.

¹⁸³ Borja, M., A.; Sánchez, C., A., C.; Polindara, G., L., A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *14*, 2453-2471.

4.4.2 Segunda aproximación: Empleo de persulfatos en la síntesis del núcleo básico de las Yezo'otogirinas A-C

Inicialmente, se evaluó el uso del persulfato de amonio y TEMPO en una mezcla de disolventes CH₃CN/H₂O con el objetivo generar el radical centrado y su subsecuente ciclación acompañada de la inserción o migración del TEMPO, para acceder a los compuestos oxoaminados **291** o **292** respectivamente. Se logró identificar a nivel de trazas al biciclo **295**, aunque se observó mediante cromatografía en capa fina (CCF) la formación de diversos subproductos inseparables (Esquema 57).¹⁸⁴



Esquema 58. Evaluación del uso de persulfato de amonio y TEMPO en el proceso de ciclación de la dicetona **290**.

En el espectro de RMN de ¹H, se observan a 0.98 ppm un singulete correspondiente al metilo H-7, seguido de dos dobletes a 1.05 y 1.07 ppm asignados a los metilos del grupo isobutilo H-15 y H-16 respectivamente, mientras que a 1.58, 1.60, 2.60 y 2.61 ppm se observan cuatro multipletes correspondientes a los metilenos presentes en los anillos de ciclohexano y ciclopentano H-6, H-9 y H-10. Posteriormente, se observa a 1.86 ppm un singulete asignado inequívocamente al metilo H-18 y un multiplete desde 2.58-2.67 pm que integra para cinco hidrógenos correspondientes a los metilenos H-5 y H-4 del ciclohexano, y el metino del grupo *t*-butil H-14. También se observa a 3.65 ppm un multiplete asignado

¹⁸⁴ Zheng, J.; Deng, Z.; Zhang, Y.; Cui, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 746 – 751.

al metino H-11 del ciclopentano y de manera puntual se observan a 5.78 y 5.93 ppm dos señales simples asignadas a los protones vinílicos H-19, lo cual confirma la formación de este sistema (Figura 25).

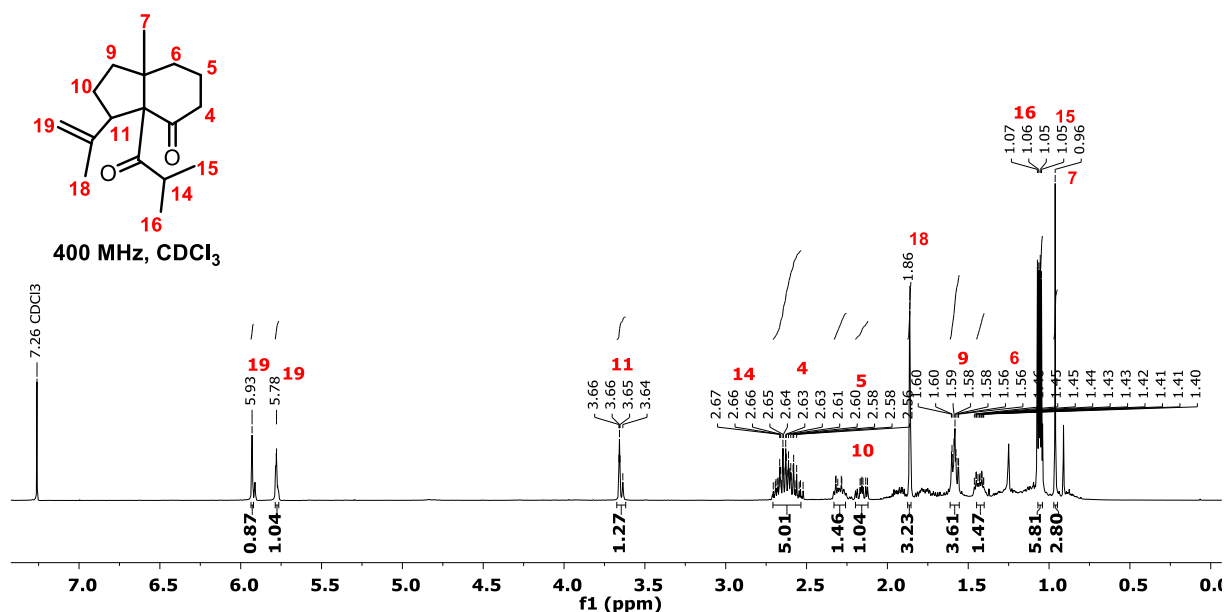


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto bicíclico **295**.

Este sistema bicíclico **295** es de gran relevancia en nuestra ruta sintética, ya que dicho alqueno puede servir como materia prima en la síntesis del sistema tricíclico proyectado **294**. Por lo anterior, se llevó a cabo la evaluación de diversas condiciones de reacción con el fin de aumentar el rendimiento de **295** (Tabla 11), variando los equivalentes de persulfato, las cantidades de TEMPO, los tiempos de reacción, así como la mezcla de disolventes (Tabla 11). Sin embargo, solo se logró obtener el biciclo **295** en un rendimiento máximo de 20% luego de 48 horas de calentamiento a reflujo usando 0.5 equivalentes del persulfato de amonio y dos equivalentes de TEMPO (entrada 2).

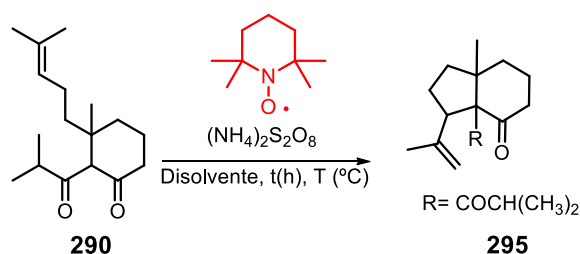
Se encuentran diferentes mecanismos reportados que argumentan que es posible llegar al sistema tricíclico básico de las Yezo'otogirinas **294** empleando un co-oxidantes de cobre.¹⁸⁵ Los mecanismos se dividen en dos según Kochi¹⁸⁶ y colaboradores: 1) un mecanismo en el

¹⁸⁵ a) McCann, S., D.; Stahl, S., S.; *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1756–1766, b) Iwamoto, H.; Akiyama, S.; Hayama, K.; Ito, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2614–2617.

¹⁸⁶ Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 843-855.

que se favorece la eliminación y 2) un mecanismo que explica la formación del catión por medio de una solvólisis oxidativa, ambas dependiendo del ligante asociado a las especies de Cu(II). Es así como el triflato, perclorato y trifluoroborato de cobre favorecen la solvólisis y, por ende, podría favorecer la obtención del sistema tricíclico **294** en un solo paso de reacción. Por el contrario, especies como el Cu(OAc)₂, cuyo ligante está coordinado más fuertemente al cobre, favorece al mecanismo de eliminación.

Tabla 11. Estandarización de la ciclación de la dicetona **290** para acceder al biciclo **295**.



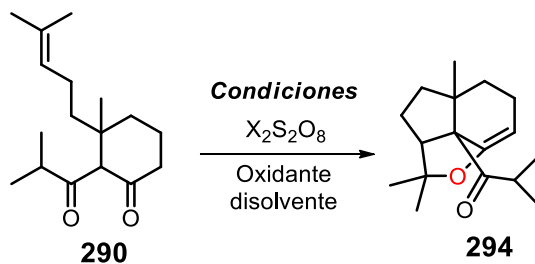
Experimento	Persulfato (equiv)	TEMPO (equiv)	t (h)	Disolvente	T (°C)	Rendimiento 295 (%)
1	0.5	2.0	2	MeCN/H ₂ O	60	6
2^a	0.5	2.0	48	MeCN/H₂O	70	20
3	0.5	2.0	2	Dioxano/H ₂ O	60	-
4	0.5	2.0	24	MeCN/H ₂ O	50	-
5	0.5	3.0	2	MeCN/H ₂ O	50	6
6	0.5	2.0	2	Dioxano/H ₂ O	60	-
7 ^b	1.0	2.0	72	MeCN/H ₂ O	70	16
8 ^c	0.5	2.0	48	MeCN/H ₂ O	70	12
9 ^b	0.5	2.0	48	MeCN/H ₂ O	70	-
10	0.5	2.0	48	MeCN	70	-
11	1.0	2.0	2	MeCN/H ₂ O	70	-
12	1.0	2.0	3	MeCN/H ₂ O	70	-
13	0.5	2.0	2	DMF	70	-

Condiciones de reacción: Un disolución de la dicetona **326** en el disolvente indicado [0.07], se le adicionó persulfato y TEMPO en condiciones de calentamiento a reflujo, ^aDilución [0.035 M], ^bSe utilizó persulfato de potasio.

Debido a los problemas de reactividad, se abordó la estandarización de la ciclación empleando diversos equivalentes de persulfato de amonio y de Cu(OTf)₂, así como diversos tiempos de reacción y mezclas de disolventes (Tabla 12). Al evaluar la combinación entre dos equivalentes de (NH₄)₂S₂O₈ y un equivalente de Cu(OTf)₂ en DMF se logró el

aislamiento del sistema tricíclico proyectado **294** en 20% de rendimiento (Ver sección experimental) (Tabla 12, entrada 3). Por ejemplo, se evaluó el uso de una mezcla de co-oxidantes adicional como TEMPO/CAN¹⁸⁷ (entrada 6), así como el uso de la sal soluble en disolventes orgánicos (CH₃CN) denominada persulfato de tetra *n*-butilamonio, sin embargo, no se observó un avance de la reacción (entrada 12).

Tabla 12. Estandarización de la ciclación de la dicetona **290**.



Experimento	Persulfato (equiv)	Cu(OTf) ₂ (equiv)	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento 294 (%)
1	0.5	2.0	DMF	70	2h	-
2	0.5	2.0	DMF	150	72h	-
3	2.0	1.0	DMF	150	2h	26
4 ^a	1.0	1.0	DMF	150	3h	-
5 ^b	2.0	1.0	DMF	150	2h	24
6 ^c	1.0	2.0	DMF	150	32h	12
7	1.0	2.0	DMF	150	7h	18
8	1.0	2.0	MeCN-H ₂ O	75	7h	-
9	1.0	2.0	Diox-H ₂ O	90	3h	-
10	1.0	2.0	DMSO	120	24h	-
11	1.0	1.0	DMF-H ₂ O	150	6h	-
12 ^d	1.0	2.0	MeCN	150	24h	-
13 ^e	1.0	2.0	DMF	150	24h	-

Condiciones de reacción: Un disolución de la dicetona **290** en el disolvente indicado [0.02] se le adicionó persulfato, Cu(OTf)₂ y calentado en las condiciones indicadas. ^aCalentamiento en microondas, ^bNo se desgasificó, ^cSe utilizó la mezcla TEMPO/CAN, ^dSe utilizó persulfato de tetra *n*-butilamonio, ^eSe utilizó K₂S₂O₈.

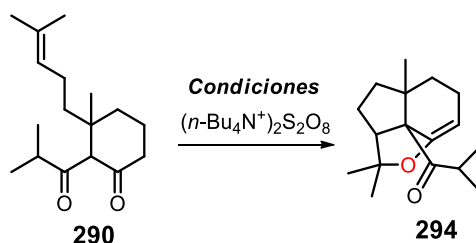
Debido al excelente comportamiento del persulfato de tetra *n*-butilamonio en algunas reacciones desarrolladas en nuestro grupo de investigación, se continuó evaluando otras condiciones; por ejemplo, bajo calentamiento por irradiación con microondas y bajo

¹⁸⁷ Kim, S. S.; Jung, H. C. *Synthesis* **2003**, 2135-2137.

condiciones de calentamiento a reflujo, así como combinaciones entre TEMPO y el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Tabla 13). En el caso del uso de MW, no se observó la formación del sistema tricíclico **294** al emplear el persulfato y TEMPO, así como tampoco al usar persulfato y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en CH_3CN (Tabla 13, entradas 1 y 2). Para el caso del calentamiento a reflujo, la presencia del persulfato, TEMPO y triflato de cobre no generó indicios de formación del triciclo (entrada 3); sin embargo, al adicionar el persulfato en cuatro porciones y aumentando los equivalentes del mismo a 4, se logró obtener el triciclo **294** en 28% de rendimiento.

Por ejemplo, el incremento de la cantidad de persulfato a 6 y 7 equivalentes, no generó buenos resultados (entradas 6 y 8). Interesantemente, la adición del persulfato en disolución de DMF vía una bomba de inyección a la reacción, permite el acceso al triciclo en 19% de rendimiento (Tabla 13, entrada 7). Cabe mencionar que el triciclo **294** fue caracterizado por RMN de ^1H y comparado con los espectros reportados en la literatura.¹⁸⁸

Tabla 13. Estandarización de la ciclación de la dicetona **290**.



Experimento	Persulfato (equiv)	TEMPO (equiv)	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (equiv)	Disolvente	T (°C)	Δ	t (h)	Rendimiento 294 (%)
1	1.0	1.5	-	CH_3CN	85	MW	0.5	-
2	2.0	-	1.0	CH_3CN	85	MW	1	trazas
3	2.0	1.5	1.0	DMF	145	Reflujo	1	-
4 ^a	4.0	-	1.0	DMF	145	Reflujo	7	28
5	2.0	1.5	-	DMF	145	Reflujo	7	-
6 ^a	6.0	-	1.0	DMF	145	Reflujo	10	trazas
7 ^b	7.0	-	1.0	DMF	145	Reflujo	10	19
8 ^c	7.0	-	1.0	DMF	145	Reflujo	10	trazas

Condiciones de reacción: Una disolución de la dicetona **290** en el disolvente indicado [0.02] se le agregó persulfato y oxidante indicado. La mezcla se calentó a la temperatura, tiempo y método de calentamiento indicado. ^a El persulfato se adicionó en 4 porciones, ^b Se adicionó persulfato disuelto en DMF (3 mL) y con bomba de inyección, ^c Se adicionó en una sola porción.

¹⁸⁸ Hiu C.; Lam, K. K.; Kuan, W.; George J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2519-2522.

En el espectro de RMN de ^1H del triciclo **294** (Figura 26), se observa a 0.89 ppm un singlete correspondiente a los hidrógeno del metilo H-7, seguido de dos singletes a 1.02 y 1.03 ppm asignados a los metilos del grupo isopropilo H-17 y H-18, respectivamente. Posteriormente, se observa un multiplete entre 1.54-1.60 ppm atribuible a los metilenos H-6 y H-8 que hacen parte del bicyclo, seguido de un multiplete entre 1.80 y 1.85 ppm asignado a los metilenos H-9 y H-5. Después, se observa un multiplete entre 2.26-2.31 ppm que corresponden al metileno del bicyclo H-5' y al metino H-10 del triciclo, seguido de un multiplete entre 3.16-3.23 ppm asignado al metino del grupo isopropilo H-16. Finalmente, se observa un triplete a 4.96 ppm que corresponde al hidrógeno vinílico H-4.

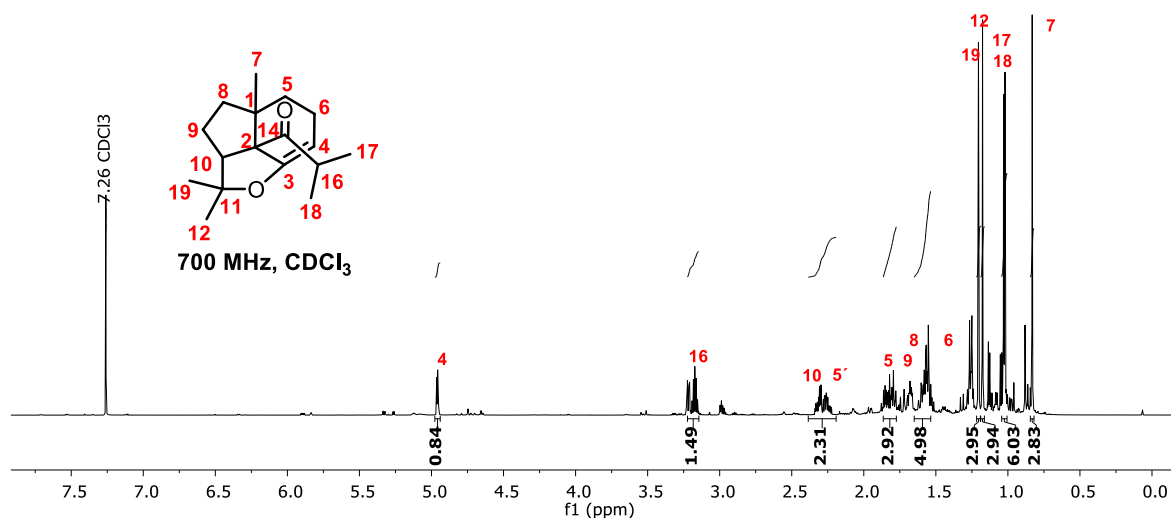


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H del triciclo **294**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del sistema triciclo **294** (Figura 27), se observa a 18.1, 20.9 y 21.3 ppm un grupo de señales correspondientes a los metilos del grupo isopropilo C-17 y C-18, así como los metilos C-12 y C-19, respectivamente. También, se observan unas señales a 24.0, 25.4 y 25.5 ppm asignadas al carbono del metileno presente en el anillo de cinco miembros C-9, el carbono del metilo unido al triciclo C-7 y el carbono del metileno del anillo de seis miembros C-5, respectivamente. De igual manera, a 30.4, 37.4 y 37.8 ppm se observaron tres señales que corresponden al carbono del metileno del anillo de cinco miembros C-8, el carbono del metileno presente en el anillo de seis miembros C-6 y el carbono cuaternario C-1, respectivamente.

Posteriormente, se observó a 46.1, 51.4 y 72.5 ppm tres señales asignadas al carbono del metino del grupo isopropilo C-16, el carbono del metino C-10 y el carbono cuaternario central C-2, respectivamente. También, se observan a 85.4, 97.6 y 154.9 ppm tres señales correspondientes al carbono cuaternario C-11, el carbono vinílico C-4 y el carbono cuaternario base de oxígeno C-3, respectivamente. Finalmente, se observa una señal a 261 ppm que corresponde al carbono del carbonilo C-14 (Figura 27).

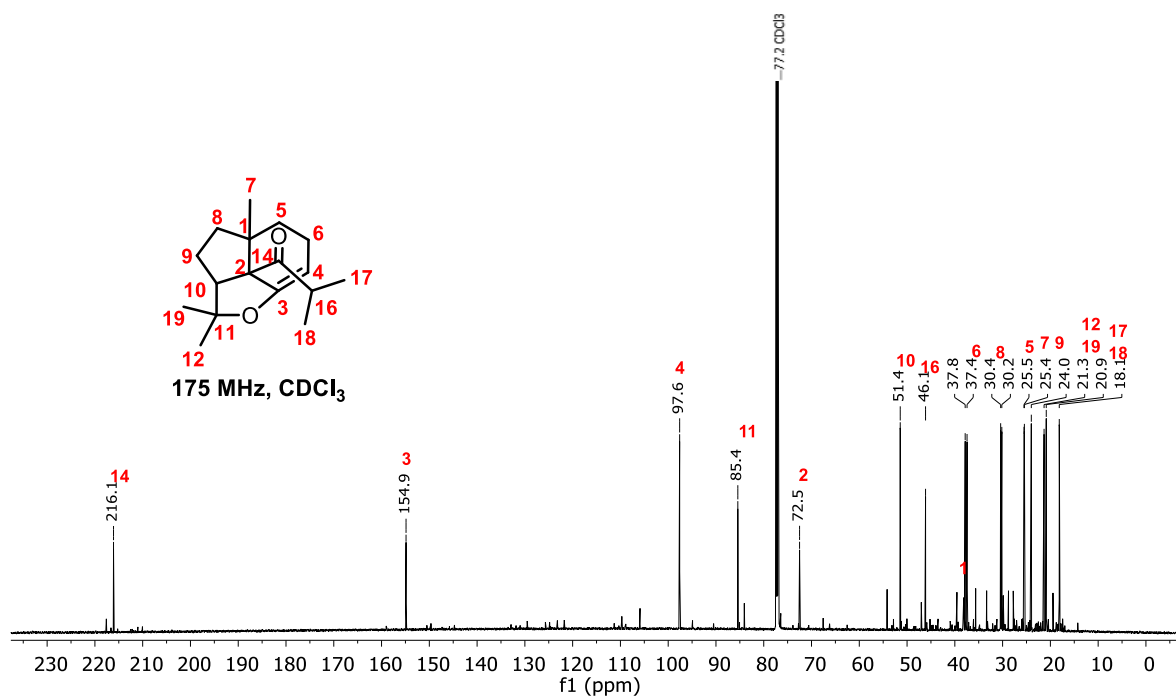


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de la tricyclo **294**.

En la espectrometría de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 263.2002, que correlaciona con el ión molecular $[\text{M}+1]$ del tricyclo **294** y con la fórmula molecular condensada $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$, con lo cual se confirmó la obtención de **294**.

Comparando los espectros de hidrógeno de la dicetona **290** y el sistema tricyclico **294**, se puede observar la desaparición de la señal correspondiente al protón H-5 de la dicetona y la modificación de los protones H-13, H-15 y H-16.

En el espectro del tricyclo **294**, se observa también la aparición de un triplete a 2.31 ppm correspondiente a H-10 y la aparición de las señales H-8 y H-9 a campo alto, aunado a la desaparición del protón vinílico H-16 del grupo homoprenilo y la aparición del protón vinílico H-4. Vale la pena mencionar también un cambio importante en el espectro de RMN de ^{13}C

(Figura 28), en el cual se observa la ausencia del carbono C-6 del carbonilo de la ciclohexanona.

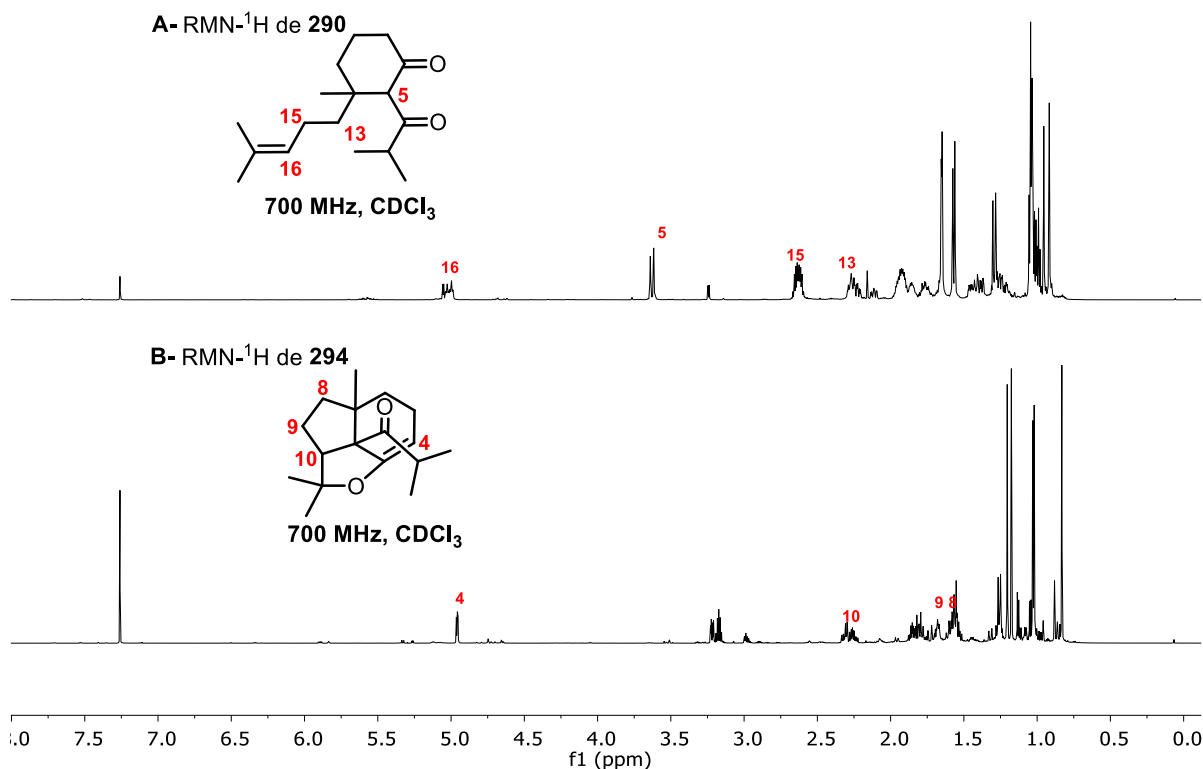
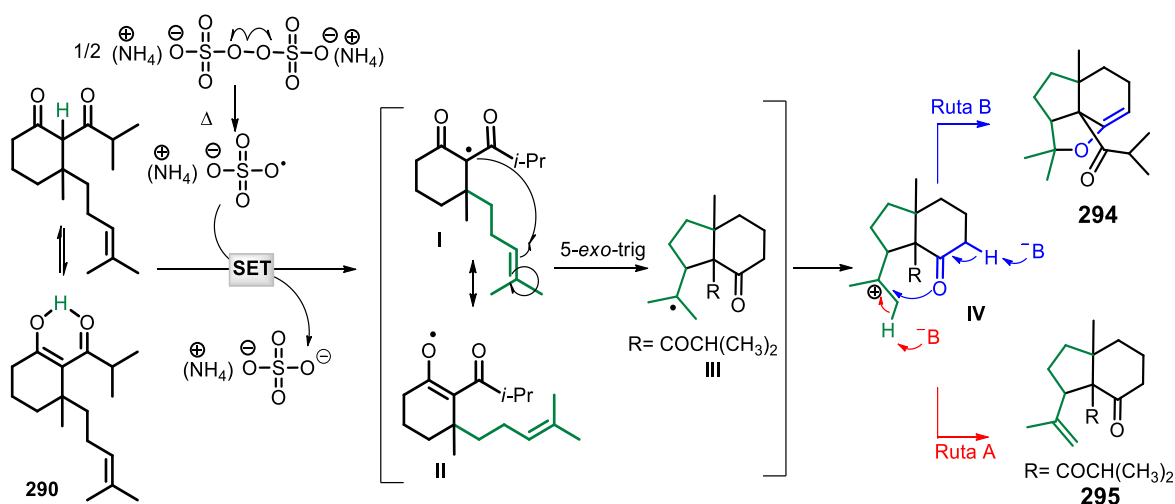


Figura 28. Comparación entre los espectros de RMN de ¹H de (A) **290** (700 MHz, CDCl₃) y (B) **294** (700 MHz, CDCl₃).

A continuación, se plantea un mecanismo plausible para la obtención del sistema bicíclico **295** y del triciclo **294** (Esquema 56). Inicialmente se lleva a cabo la ruptura térmica homolítica del enlace O-O del persulfato de amonio para generar 2 equivalentes de radical sulfato (NH₄)SO₄^{•-}, el cual interacciona con la dicetona **290** vía una transferencia monoeléctronica (SET) para generar el radical centrado en carbono **II**. Dicho radical, experimenta una ciclación 5-exo-trig con el doble enlace para formar el radical transiente **III**, el cual es oxidado al catión **IV** y convertido al alqueno bicíclico **295** a través de una eliminación medida por una base (Ruta A. Esquema 56). Para el caso de la combinación entre persulfato y TEMPO, es probable que una especie de oxoamonio [TEMPO⁺X⁻] sea la responsable de la rápida oxidación del radical terciario y subsecuente eliminación. De modo contrario, cuando se emplea una combinación de persulfato y Cu(OAc)₂, dicha especie de

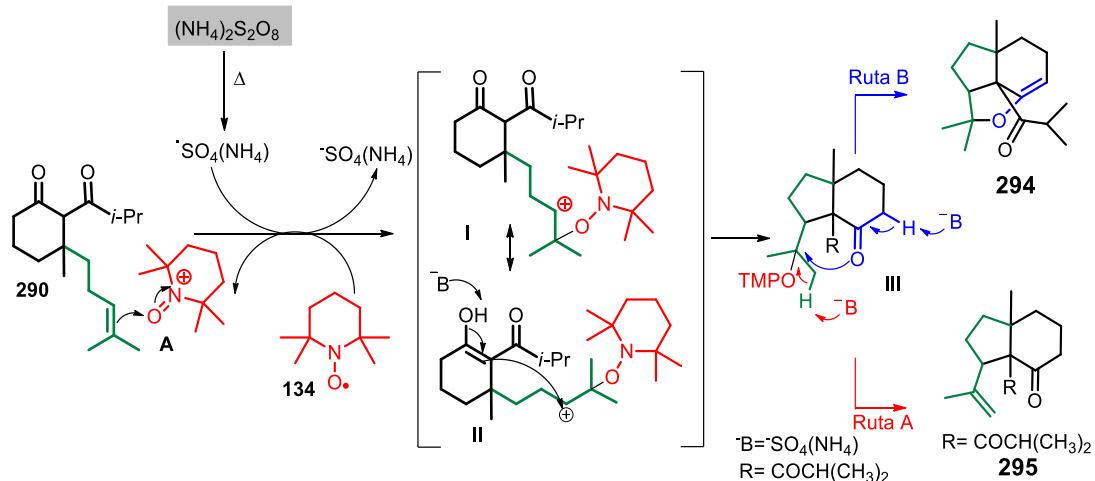
oxoamnio no se forma y por ende, el proceso de oxidación/eliminación puede verse suprimido en mayor proporción, dando oportunidad al ataque intramolecular por parte del oxígeno (sp^2) al catión y posterior reacción ácido-base (Ruta B, Esquema 56). Es claro que se requiere de estudios más profundos para la elucidación correcta de los intermediarios participantes bajo ambas condiciones. Sin embargo, cabe mencionar que el uso de persulfatos como iniciadores radicalarios en sistemas 1,3-dicarbonílicos como la dicetona **290** puede abrir la puerta a nuevas condiciones que no empleen grandes cantidades de $Mn(OAc)_3$.



Esquema 56. Mecanismo plausible para la obtención del triciclo **294** y del biciclo **295**.

Como en los casos anteriores, se propuso un mecanismo alternativo para la formación de los productos **294** y **295**. En el esquema 57 se muestra la propuesta que involucra el ataque del alqueno homoprenílico **290** sobre el catión oxoamnio, generado de la oxidación del TEMPO **134** en presencia de radicales sulfato provenientes de la ruptura homolítica térmica del persulfato.

Una vez insertado el TEMPO en el intermediario **I**, la forma enónica del sistema 1,3-dicarbonílico **II** puede estabilizar el catión secundario generado previamente y completar la ciclación para dar el intermediario **III** con TEMPO en su estructura. El intermediario **III** puede seguir la ruta A o B para la formación de los productos **294** y **295** respectivamente (Esquema 57).



Esquema 57. Mecanismo alternativo plausible para la obtención del triciclo **294** y del biciclo **295**.

4.5 Conclusiones

Se demostró que es posible reemplazar el $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ por persulfatos como generadores de radicales libres centrados en carbono para la síntesis del núcleo tricíclico básico de las Yezo'otogirinas A-C, a partir de la dicetona **290**.

En este estudio preliminar, se observó que la presencia de un co-oxidante como el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ es determinante para la formación del sistema tricíclico **294**, presumiblemente vía la formación de un carbocación.

Se avanzó en la construcción de la dicetona **290** a partir de un protocolo que incluyó: a) la obtención de la enona **287**, b) la adición de reactivo de Grignard sobre la enona **287** y c) la oxidación del alcohol secundario **289**.

Estos resultados representan el primer ejemplo del uso de persulfatos como generadores de radicales en la síntesis del núcleo central de las Yezo'otogirinas A-C.

Se proyecta a futuro, continuar con la estandarización de las condiciones de ciclación y evaluar las sales de oxoamonio como oxidantes en este tipo de sistemas.

5. Parte Experimental

5.1 Metodología General

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin purificación. El progreso de la reacción fue monitoreado por Cromatografía en capa fina usando sílica gel 60 (ALUGRAM SIL G/UV); las placas fueron visualizadas bajo luz UV (254 nm) y reveladas con ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación de los crudos de reacción fue realizada por cromatografía en columna (CC) usando sílica gel 60 (230-400) Macherey-Nagel. Los espectros de RMN fueron colectados en un equipo Bruker Advance III (400 MHz), Bruker (500 MHz), y Bruker Ascend (700 MHz) empleando trimetilsilano (TMS) como standard interno o el pico de disolvente residual propio de CDCl_3 a 7.26 ppm y CD_3OD a 4.80 ppm.

Los disolventes orgánicos utilizados se destilaron antes de usarse, los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de Argón de la siguiente manera: diclorometano se destiló sobre CaH_2 ; tolueno y éter dietílico se destilaron sobre sodio metálico, y el tetrahidrofurano (THF) sobre sodio metálico en presencia de benzofenona.

El desplazamiento químico de RMN de ^1H y las constantes de acoplamiento fueron determinadas asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad fue indicada por uno o más de las siguientes señales: s (singulete), br (señal ancha), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) etc. Las reacciones asistidas por microondas fueron realizadas utilizando un microondas de marca CEM Discover Synthesis TM unit (CEM corp., Mathews, NC). Los puntos de fusión (mp) fueron determinados en un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un equipo JEOL SX-102a (DART⁺). Los espectros de IR fueron medidos en un espectrómetro Varian 640-IR FTIR con ATR usando el método de disolución. Los datos cristalográficos de Rayos X fueron colectados en un difractómetro Bruker Smart APEX II (detector CCD) con irradiación grafito-Mo-K α monocromático.

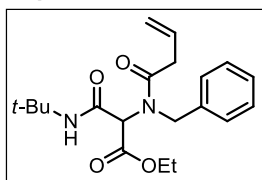
5.2 PRIMERA PARTE:

Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos

Procedimiento General para la síntesis de los aductos de Ugi 223a-y:

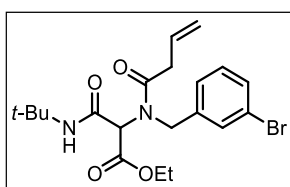
Una disolución de isonitrilo (1.5 mmol), ácido carboxílico (1.5 mmol), aldehído (1.5 mmol), amina (1.7 mmol) y una cantidad catalítica de InCl_3 (2 mol %) en 2, 2,2-trifluoroetanol (TFE) (0.33 M) fue calentada en un vial a 70 °C bajo irradiación por microondas (100 W) durante dos horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por CC.

2-(*N*-Bencil-but-3-enamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (223a):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 63% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.5 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38–7.27 (m, 6H), 5.93 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.21–5.11 (m, 2H), 4.84 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.23–4.09 (m, 2H), 3.28–3.14 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.26–1.22 (m, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 168.1, 164.8, 136.2, 130.9, 128.8(2), 128.0, 127.4, 118.5, 64.2, 62.0, 53.4, 51.6, 38.6, 28.6(3), 14.0; **IR ν (cm^{-1})**: 3273, 3074, 2980, 2935, 2876, 1753, 1684, 1629, 1558, 1471, 1449, 1391, 1364, 1331, 1224, 1184, 999, 934, 733, 568, 531 cm^{-1} ; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+$ [M + 1] 361.2127, encontrado: 361.2136.

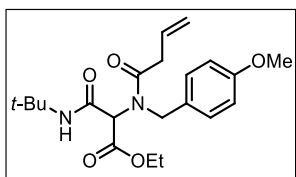
2-[*N*-(3-Bromofenetil)but-3-enamido]-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (223b):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 47% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.57 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46 (br s, 1H), 7.37–7.13 (m, 5H), 5.86 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.15–5.05 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 17.5$ Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.20–4.07 (m, 2H), 3.16–3.04 (m, 2H), 1.22–1.19 (m, 12H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.7, 167.9, 164.3, 139.1, 130.7, 130.5, 130.2, 129.8, 125.7, 122.9, 118.5, 63.1, 62.0, 51.9, 51.5, 38.4, 28.4(3), 14.0; **IR ν (cm^{-1})**: 3333, 3077, 2973, 2032, 1749, 1684, 1646, 1547, 1456, 1425, 1366, 1337, 1221,

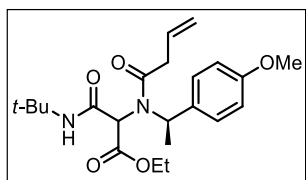
1196, 1071, 1028, 992, 923, 776, 665; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₀H₂₈N₂O₄Br⁷⁹⁺ [M + 1] 439.1232, encontrado 439.1223

3-(*t*-Butilamino)-2-[*N*-(4-metoxifenil)-but-3-enamido]-3-oxopropanoato de etilo (223c):



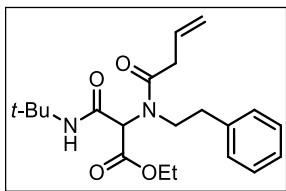
Utilizando la metodología general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 57% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.62 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (br s, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 6.89–6.83 (m, 2H), 5.93 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.21–5.12 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.14 (qq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (dq, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.6, 168.2, 164.9, 159.4, 130.9, 128.9(2), 127.9, 118.5, 114.2(2), 64.0, 62.0, 55.4, 53.0, 51.5, 38.6, 28.6(3), 14.0. **IR ν (cm⁻¹)**: 3308, 3080, 2960, 2937, 1752, 1677, 1645, 1626, 1582, 1555, 1511, 1461, 1433, 1414, 1366, 1329, 1248, 1219, 1194, 1178, 1112, 1027, 917, 881, 853, 819, 723, 628; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₁H₃₁N₂O₅⁺ [M + 1] 391.2233, encontrado: 391.2218.

3-(*t*-Butilamino)-2-{*N*-[(*R*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-but-3-enamido}-3-oxopropanoato de etilo (223d):



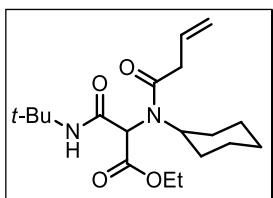
Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como una mezcla de dos diastereómeros (*dr*= 54:46) (aceite incoloro) en 64% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/Acetona), Rf: 0.45 (85% Hexano/Acetona); **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 (s, 1H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.24–7.21 (m, 2H), 6.89–6.86 (m, 2H), 6.86–6.83 (m, 2H), 6.06–5.96 (m, 2H), 5.28 (dddd, *J* = 12.6, 6.9, 3.1, 1.5 Hz, 4H), 5.21–5.19 (m, 2H), 4.33–4.19 (m, 2H), 4.13 (ddq, *J* = 14.2, 10.7, 7.2 Hz, 2H), 4.01 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41–3.28 (m, 4H), 1.64 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.3, 171.8, 167.6, 167.2, 167.1, 165.6, 159.6, 159.5, 131.0(2), 130.6, 130.1, 129.2(4), 128.7(2), 118.9, 118.8, 114.2, 114.0, 64.4, 63.0, 61.9, 61.7, 56.5, 55.4, 51.1, 50.8, 39.2, 39.1, 28.6(3), 28.4(3), 18.5, 17.5, 14.1, 14.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3311, 3063, 3030, 2979, 2932, 2906, 1745, 1630, 1536, 1495, 1450, 1258, 1199, 1178, 1097, 1027, 917, 731, 698, 609, 541, 459; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₂H₃₃N₂O₅⁺ [M + 1] 405.2389, encontrado 405.2367.

3-(*t*-butilamino)-3-oxo-2-(*N*-fenetil-but-3-enamido)propanoato de etilo (223e):



Utilizando la metodología general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 68% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.45 (85% Hexano/AcOEt); **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (br s, 1H), 7.25–7.14 (m, 5H), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.09–5.03 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.18–4.09 (m, 2H), 3.68 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 3.02–2.86 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.0, 167.6, 165.2, 137.9, 130.6, 128.6(2), 128.5(2), 126.5, 118.0, 65.0, 61.6, 51.7, 51.2, 37.8, 35.3, 28.3(3), 13.8; **IR ν (cm⁻¹)**: 3322, 2971, 2932, 1749, 1683, 1632, 1546, 1453, 1365, 1224, 1190, 1029, 921, 752, 701; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₁H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 375.2284, encontrado 375.2281.

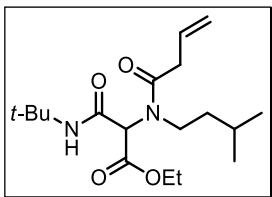
3-(*t*-Butilamino)-2-(*N*-ciclohexilbut-3-enamido)-3-oxopropanoato etil (223f):



Utilizando la metodología general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 76% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.62 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (br s, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 16.9, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 5.21–5.16 (m, 2H), 4.19 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.15–4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.61 (tt, *J* = 11.9, 3.6 Hz, 1H), 3.18 (dtdd, *J* = 17.5, 15.8, 6.4, 1.7 Hz, 2H), 1.87–1.77 (m, 4H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.52–1.46 (m, 1H), 1.44–1.38 (m, 1H), 1.37–1.30 (m, 2H), 1.30–1.28 (m, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (qt, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.8, 167.9, 166.8, 130.9, 118.2, 62.9, 61.8, 58.8, 51.0, 39.1, 31.9, 30.9, 28.6(3), 25.9, 25.7, 25.1, 14.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3338, 2975, 2931, 2858, 1717, 1678, 1622, 1541, 1432, 1363, 1282, 1226, 1035, 998, 917, 747, 660, 615, 506; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₁₉H₃₃N₂O₄⁺ [M + 1] 353.2440, encontrado 353.2423.

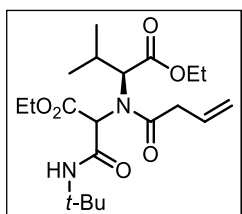
3-(*t*-Butilamino)-2-(*N*-isopentilbut-3-enamido)-3-oxopropanoato de etilo (223g):

Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 72% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70%



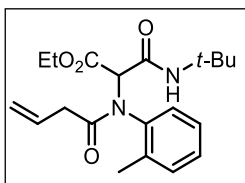
Hexano/AcOEt), Rf: 0.75 (70% Hexano/AcOEt); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (br s, 1H), 5.77 (ddtd, *J* = 17.5, 9.7, 6.7, 4.9 Hz, 1H), 5.06 (dq, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 5.03–4.96 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.10–3.98 (m, 2H), 3.39–3.26 (m, 2H), 3.05–2.91 (m, 2H), 1.49–1.34 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.79–0.77 (m, 6H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7, 167.6, 165.2, 130.7, 117.9, 65.0, 61.5, 51.0, 48.6, 37.9, 37.5, 28.2(2), 25.8, 22.2, 22.1, 13.7; **IR ν (cm⁻¹)**: 3286, 3078, 2963, 2871, 1745 1682, 1620, 1553, 1445, 1366, 1329, 1271, 1225, 1195, 1143, 1095, 1021, 992, 916, 879, 816, 774, 707, 667, 612; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para: C₁₈H₃₃N₂O₄⁺ [M + 1] 341.2440, encontrado 341.2452.

2-(N-[1-(t-Butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il]-but-3-enamido)-3 metilbutanoato de etilo (223h): Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como una



mezcla de dos diastereómeros (*dr*=74:26) (aceite incoloro) en 59% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (95% Hexano/AcOEt), Rf: 0.56 (90% Hexano/AcOEt); “*Diastereoisómero mayoritario*” **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (br s, 1H), 5.99–5.90 (m, 2H), 5.24–5.18 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.21–4.17 (m, 4H), 3.94 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.31 (dq, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 2.25 (dp, *J* = 10.9, 6.5 Hz, 1H), 2.05 (dp, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.5, 169.1, 167.2, 165.9, 130.4, 119.0, 67.7, 64.0, 61.9, 61.6, 51.2, 39.0, 29.1, 28.6(3), 19.4, 19.1, 14.2, 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 2979, 2692, 1736, 1573, 1454, 1277, 1143, 1099, 1029, 946, 826, 660, 554; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₀H₃₅N₂O₆⁺ [M + 1] 399.2495, encontrado 399.2477.

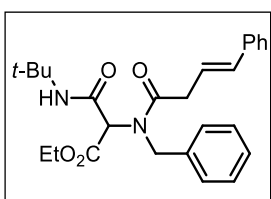
3-(t-Butilamino)-3-oxo-2-[N-(o-tolil)but-3-enamido]-propanoato de etilo (223i):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como una mezcla de tres atropoisómeros (aceite incoloro) en 50% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.75 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.69 (br s, 1H), 7.40 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.31–7.21 (m, 8H), 6.17 (s, 2H), 5.94 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 2H), 5.86–5.78 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.27–5.23 (m, 3H), 5.14–5.07 (m, 2H), 4.95 (ddq, *J* = 17.1, 6.7,

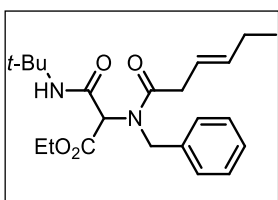
1.5 Hz, 2H), 4.35–4.22 (m, 8H), 3.28 (dt, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H), 2.86–2.74 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 21H), 1.33–1.30 (m, 17H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.1, 172.3, 169.5, 167.3, 166.9, 166.1, 165.8, 164.9, 161.7, 142.3, 140.6, 136.1, 131.8, 131.5, 130.7, 130.4, 129.2, 129.2, 129.1, 129.1, 128.0, 127.8, 127.4, 119.6, 118.6, 118.5, 73.1, 72.0, 69.0, 62.5, 62.2, 62.2, 51.9, 51.3, 51.2, 38.9, 38.6, 38.5, 28.5, 28.5(3), 8.4, 17.9, 17.8, 14.0, 14.0, 14.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3287, 2966, 2929, 1741, 1657, 1565, 1393, 1363, 1158, 1084, 1034, 925, 755, 648, 602; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₀H₂₉N₂O₄⁺ [M + 1] 361.2127, encontrado 361.2124.

2-(*N*-Bencil-4-fenilbut-3-enamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (223j):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 56% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.62 (80% Hexano/AcOEt); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37–7.19 (m, 11H), 6.43 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.30 (dt, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (dddd, $J = 17.9, 10.7, 7.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.35 (dt, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.9, 168.1, 164.7, 137.0, 136.3, 133.3, 128.8(2), 128.6(2), 127.9, 127.6, 127.3(2), 126.3(2), 122.3, 64.1, 62.0, 53.4, 51.6, 37.7, 28.6, 14.0. **IR ν (cm⁻¹)**: 2969, 2920, 1739, 1790, 1532, 1496, 1453, 1363, 1280, 1221, 1163, 1029, 967, 737, 707, 655, 565; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₆H₃₃N₂O₄⁺ [M + 1] 437.2440, encontrado 437.2417.

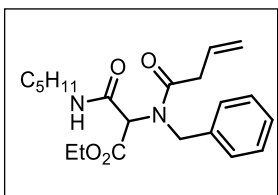
2-(*N*-Bencil-hexil-3-enamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (223k):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 47% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.55 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35–7.22 (m, 6H), 5.57–5.44 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.13 (qq, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 2H), 3.13–3.09 (m, 2H), 2.01 (td, $J = 7.4, 6.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.4, 167.9, 164.9, 136.3, 136.1, 128.6(2), 127.7, 127.2(2),

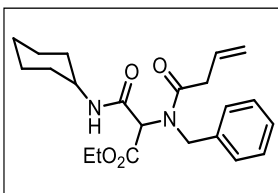
121.0, 64.1, 61.8, 53.1, 51.4, 37.5, 28.4(3), 25.6, 13.9, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 2967, 2933, 2877, 1748, 1682, 1634, 1543, 1453, 1415, 1365, 1264, 1222, 1029, 969, 800, 729, 697, 596; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para: C₂₂H₃₃N₂O₄⁺ [M + 1] 389.2440, encontrado 389.2453.

2-(*N*-Bencilbut-3-enamido)-3-oxo-3-(pentilamino)propanoato de etilo (223l):



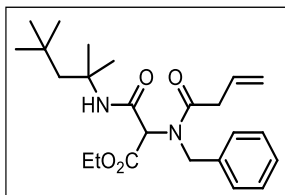
Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 65% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), pf: 83-85 °C Rf: 0.6 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (br s, 1H), 7.31–7.22 (m, 5H), 5.87 (ddtd, J = 16.2, 9.6, 6.4, 2.9 Hz, 1H), 5.13– 5.08 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 16.8, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.14–4.07 (m, 2H), 3.19–3.10 (m, 4H), 1.43– 1.37 (m, 2H), 1.25– 1.16 (m, 7H), 0.82 (td, J = 7.2, 2.6 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.7, 167.8, 165.5, 136.0, 130.6, 128.6(2), 127.7, 127.1(2), 118.3, 62.8, 61.8, 52.9, 39.6, 38.3, 28.9, 28.7, 22.2, 13.9, 13.8. **IR ν (cm⁻¹):** 3321, 2083, 2958, 2932, 2870, 1749, 1657, 1546, 1450, 1367, 1334, 1261, 1180, 1028, 728, 698; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para: C₂₁H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 375.2284, encontrado 375.2302.

2-(*N*-Bencil-but-3-enamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropanoato de etilo (223m):



Utilizando la metodología general éste compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 43% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.57 (75% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45 (br, 1H), 7.38–7.33 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 1H), 5.93 (ddt, J = 16.8, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.21– 5.14 (m, 2H), 4.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23–4.11 (m, 2H), 3.74 (tdd, J = 9.9, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 3.25– 3.17 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.38–1.30 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (m, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 168.0, 164.9, 136.0, 130.8, 128.9(2), 128.0, 127.5(2), 118.6, 63.6, 62.1, 53.6, 48.5, 38.6, 32.8, 32.6, 25.7, 24.7(2), 14.0; **IR ν (cm⁻¹):** 3316, 2931, 2854, 1748, 1647, 1543, 1450, 1367, 1179, 1096, 1028, 892; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₂H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 387.2284, encontrado 387.2274.

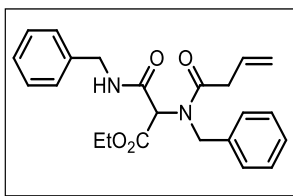
2-(*N*-Bencilbut-3-enamido)-3-oxo-3-[(2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino]propanoato de etilo (223n): Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido



blanco en 66% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), pf: 83-85 °C *Rf*: 0.6 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.39–

7.27 (m, 6H), 5.99–5.87 (m, 1H), 5.22–5.10 (m, 2H), 4.85 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.22–4.09 (m, 2H), 3.19 (dq, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 6H), 1.23 (tt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.6, 168.0, 164.4, 136.1, 130.8, 128.8(2), 127.9, 127.4(2), 118.6, 64.4, 62.0, 55.5, 53.4, 51.9, 38.6, 31.7, 31.5(3), 28.9(2), 14.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3346, 3076, 3030, 2952, 2905, 1750, 1688, 1638, 1550, 1477, 1436, 1366, 1315, 1222, 1192, 1026, 991, 931, 851, 724, 660, 599, 460; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para: C₂₄H₃₇N₂O₄⁺ [M + 1] 417.2753, encontrado 417.2758.

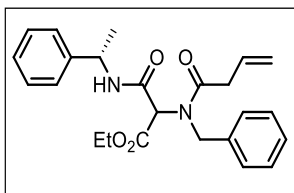
3-(Bencilamido)-2-(*N*-bencilbut-3-enamido)-3-oxopropanoato de etilo (223o):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 71% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), pf: 83-85 °C *Rf*: 0.55 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃)

δ(ppm): 7.99 (br, 1H), 7.40–7.25 (m, 10H), 5.93 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.21–5.14 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.49–4.42 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.20–4.13 (m, 2H), 3.24 (dq, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.8, 167.9, 166.0, 138.0, 135.8, 130.7, 128.8(2), 128.1(2), 127.7(2), 127.4(2), 118.7, 63.4, 62.3, 53.9, 43.8, 38.6, 14.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3297, 3071, 3037, 2985, 2908, 1757, 1678, 1625, 1554, 1498, 1422, 1356, 1322, 1233, 1180, 1112, 1080, 1029, 978, 846, 723, 673, 610, 484; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₃H₂₇N₂O₄⁺ [M + 1] 395.1970, encontrado 395.1960.

2-(*N*-Bencil-but-3-enamido)-3-oxo-3-[[(*S*)-feniletil]-amino]propanoato de etilo (223p):

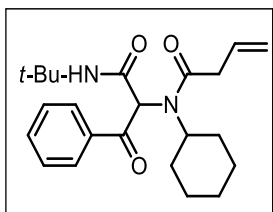


Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como una mezcla de diastereómeros ($dr=52:48$) (aceite incoloro) en 68% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.52 (80% Hexano/AcOEt);

RMN-¹H (400 MHz CDCl₃) δ(ppm): 8.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 20H), 5.87 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz, 2H), 5.15–5.10 (m, 3H), 5.10–5.05 (m, 1H), 5.04–4.96 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.79–4.75 (m, 2H), 4.73–4.66 (m, 1H), 4.17–4.07 (m, 4H), 3.14 (tdd, $J = 6.3, 3.2, 1.6$ Hz, 4H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19 (td, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 6H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.7, 172.6, 167.6, 167.4, 164.7, 164.6, 142.9, 142.8, 135.9, 135.8, 130.4, 130.4, 128.4(4), 128.3(2), 128.2(2), 127.5, 127.0(4), 126.9, 126.8(4), 126.8, 125.9, 125.7, 118.1, 118.1, 62.9, 62.8, 61.7, 61.6, 52.9, 52.5, 49.0, 48.8, 38.1, 22.0, 21.7, 13.6; **IR ν (cm⁻¹)**: 3311, 3063, 3030, 2979, 2932, 2906, 1745, 1630, 1536, 1495, 1450, 1258, 1199, 1178, 1097, 1027, 917, 731, 698, 609, 541, 459; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₄H₂₉N₂O₄⁺ [M + 1] 409.2127, encontrado 409.2133.

N-[1-(*t*-Butilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]-*N*-ciclohexil-but-3-enamida (223q):

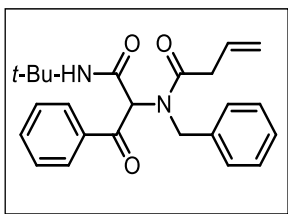
Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en



62% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano/AcOEt), Rf: 0.7 (70% Hexano/AcOEt), pf: 154 °C;

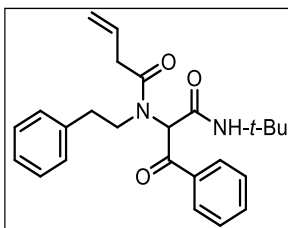
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 15.49 (s, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 5.95 (dddd, $J = 17.4, 10.2, 7.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.13–5.03 (m, 2H), 4.04–3.95 (m, 1H), 3.16–3.01 (m, 2H), 2.09–2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.63–1.55 (m, 3H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.38–1.12 (m, 3H), 1.03–0.78 (m, 2H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 173.5, 172.0, 169.1, 134.2, 132.0, 130.8, 128.7(2), 127.7(2), 118.3, 105.8, 58.6, 52.3, 39.6, 32.2, 30.4, 29.0(3), 26.0(2), 25.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3335, 2931, 1855, 1619, 1597, 1574, 1525, 1492, 1393, 1369, 1339, 1298, 1285, 1239, 1225, 1210, 1188, 1148, 1065, 999, 975, 925, 894, 796, 769, 690, 652, 614; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₃H₃₃N₂O₃⁺ [M + 1] 385.2491, encontrado 385.2480.

***N*-Bencil-*N*-[1-(*t*-butilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]-but-3-enamida (223r):**



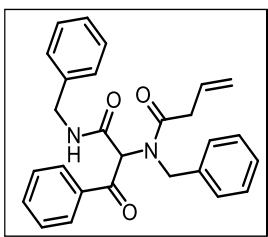
Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 38% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano/AcOEt), Rf: 0.67 (70% Hexano/AcOEt), pf: 107 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 15.43 (br s, 1H), 7.62–7.30 (m, 10H), 6.02 (dddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.2, 6.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.20–5.08 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.28–3.09 (m, 3H), 0.97 (s, 9H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 173.8, 171.0, 168.4, 137.7, 133.7, 131.5, 130.9, 130.0(2), 129.3(2), 129.0(2), 128.4, 127.4(2), 118.7, 108.4, 52.9, 51.5, 38.7, 28.2; **IR ν (cm⁻¹)**: 3399, 1660, 1613, 1573, 1525, 1494, 1389, 1362, 1345, 1283, 1080, 960, 769, 731, 699, 644 610, 681; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₄H₂₉N₂O₃⁺ [M + 1] 393.2178, encontrado 393.2164

***N*-[1-(*t*-Butilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]-*N*-fenetil-but-3-enamida (223s):**



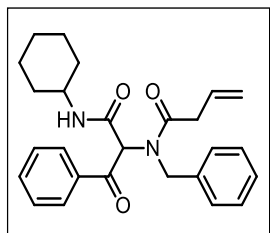
Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 84% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano/AcOEt), Rf: 0.6 (70% Hexano/AcOEt), pf: 154 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 15.36 (br, 1H), 7.53–7.17 (m, 10H), 6.05 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.24–5.14 (m, 2H), 4.05–3.96 (m, 1H), 3.32–3.09 (m, 2H), 3.01–2.86 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 9H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.0, 171.3, 168.9, 138.3, 133.7, 131.5, 130.9, 128.9(2), 128.8(2), 128.6(2), 127.4(2), 126.8, 118.8, 108.4, 52.3, 51.2, 38.7, 34.4, 28.9(3); **IR ν (cm⁻¹)**: 3316, 3063, 2969, 2932, 1702, 1621, 1521, 1452, 1393, 1365, 1223, 1180, 1028, 993, 921, 770, 751, 697; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₃⁺[M + 1] 407.2335, encontrado 407.2314.

***N*-Bencil-*N*-[1-(bencilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]-but-3-enamida (223t):**



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 62% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano/AcOEt), Rf: 0.75 (70% Hexano/AcOEt), pf: 122-123 °C; **RMN-¹H** (700 MHz CDCl₃) δ (ppm): 15.20 (br s, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 3H), 7.28–7.23 (m, 5H), 7.18–7.14 (m, 3H), 6.96–6.94 (m, 2H), 5.93 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.09 (dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 5.00 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 14.5, 5.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.23 (ddt, *J* = 16.6, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 3.08 (ddt, *J* = 16.6, 7.2, 1.4 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.8, 171.0, 168.8, 137.1, 136.9, 133.3, 131.1, 131.0, 129.5(2), 129.0(2), 128.9(2), 128.8(2), 128.3, 127.9(2), 127.8, 127.4(2), 118.7, 107.7, 52.9, 43.5, 38.7; IR *v* (cm⁻¹): 3344, 3033, 1648, 1637, 1528, 1492, 1454, 1431, 1399, 1348, 1329, 1274, 1242, 1206, 1150, 1080, 1045, 1012, 977, 915, 772, 747, 693, 654, 596; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₇H₂₇N₂O₃⁺ [*M* + 1] 427.2022, encontrado 427.2007.

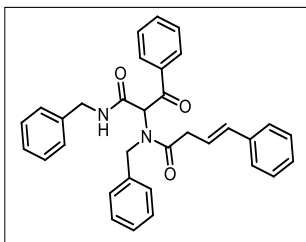
***N*-Bencil-*N*-[1-(ciclohexilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]but-3-enamida (223u):**



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 41% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.62 (80% Hexano/AcOEt), pf: 120-122 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.32 (br s, 1H), 7.63–7.59 (m, 2H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 3H), 6.00 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.18–5.05 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.46 (dddd, *J* = 15.0, 10.9, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.16 (dddt, *J* = 63.0, 16.6, 7.1, 1.5 Hz, 2H), 1.70–1.45 (m, 4H), 1.33–1.09 (m, 4H), 0.97 (tdd, *J* = 12.2, 8.9, 3.6 Hz, 1H), 0.81–0.71 (m, 1H), 0.29 (m, 1H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.9, 170.3, 168.4, 137.7, 133.5, 131.3, 131.0, 129.7(2), 129.3(2), 129.0(2), 128.4, 127.4(2), 118.7, 108.0, 53.1, 48.2, 38.7, 32.8, 31.9, 25.4, 24.8, 24.7; IR *v* (cm⁻¹): 3411, 2935, 2857, 1668, 1607, 1572, 1519, 1445, 1381, 1323, 1225, 1193, 1150, 1080, 995, 926, 763, 697, 561, 448; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₆H₃₁N₂O₃⁺ [*M* + 1] 419.2335, encontrado 419.2315.

(E)-N-Bencil-N-[1-(bencilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]-4-fenilbut-3-enamida

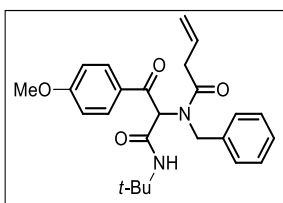
(223v):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido rosa pálido en 37% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt), Rf: 0.71 (80% Hexano/AcOEt), pf: 125-127 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.21 (s, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.29–7.10 (m, 14H), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 6.31–6.28 (m, 2H), 5.41 (br s, 1H), 5.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.37–3.19 (m, 2H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.8, 171.1, 168.9, 137.1, 136.9, 136.8, 133.5, 133.3, 131.1, 129.5(2), 129.1(2), 129.0(2), 128.8(2), 128.6(2), 128.4, 127.9(2), 127.8, 127.6, 127.5(2), 126.4, 122.6, 107.8, 53.0, 43.6, 38.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3342, 3056, 3030, 2921, 1613, 1572, 1536, 1449, 1398, 1355, 1299, 1217, 1169, 1077, 1027, 993, 947, 772, 753, 721, 697, 538, 495, 453; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para: C₃₃H₃₁N₂O₃⁺ [M + 1] 503.2335, encontrado 503.2362.

N-Bencil-N-[1-(*t*-butilamino)-3-(4-metoxifenil)-1,3-dioxopropan-2-il]-but-3-enamida

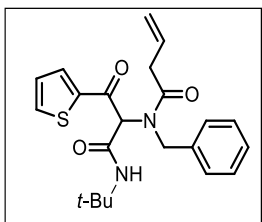
(223w):



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 72% de rendimiento (escala 0.8 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/Acetona), Rf: 0.5 (80% Hexano/Acetona), pf: 106-108 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.50 (br s, 1H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.31–7.30 (m, 3H), 6.97–6.92 (m, 2H), 6.01–5.95 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.17–5.04 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.24–3.05 (m, 2H), 0.96 (s, 9H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.1, 170.9, 163.0, 137.9, 134.6, 131.5, 131.3, 130.8, 130.2(2), 129.4(4), 128.5, 128.1, 118.5, 105.8, 53.1, 51.5, 38.2, 28.1(3); **IR ν (cm⁻¹)**: 3421, 3313, 3081, 3025, 2970, 2847, 2160, 2044, 2006, 1979, 1655, 1604, 1508, 1445, 1388, 1363, 1345, 1253, 1177, 1027, 909, 835, 706, 507, 434; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₅H₃₀N₂O₄⁺ [M + 1] 423.2284, encontrado 423.2303.

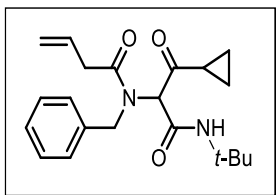
***N*-Bencil-*N*-[1-(*t*-butilamino)-1,3-dioxo-3-(tiofen-2-il)-propan-2-il]-but-3-enamida**

(223x):



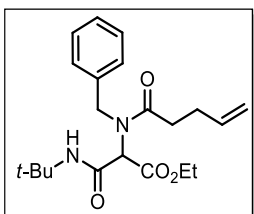
Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 31% de rendimiento (escala 0.8 mmol) después de purificación por CC (90% Hexano/Acetona), Rf: 0.57 (70% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.62 (br s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.35–7.34 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.00–5.99 (m, 1H), 5.12–4.98 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.10–2.97 (m, 2H), 0.95 (s, 9H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.0, 171.2, 167.8, 161.6, 137.7, 131.5, 130.0(2), 129.3(2), 128.4, 125.8, 118.6, 114.3, 55.5, 52.8, 51.4, 38.6, 28.2(3); **IR ν (cm⁻¹)**: 3409, 3080, 2967, 2931, 1667, 1595, 1517, 1419, 1365, 1323, 1276, 1203, 1079, 1044, 999, 919, 856, 702, 607, 549, 484, 462; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₂H₂₇N₂O₃S⁺ [M + 1] 399.1742, encontrado 399.1743.

***N*-Bencil-*N*-[1-(*t*-butilamino)-3-ciclopropil-1,3-dioxopropan-2-il]but-3-enamida (223y):**



Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 39% de rendimiento (escala 0.8 mmol) después de purificación por CC (95% Hexano/Acetona), Rf: 0.57 (80% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.01 (br s, 1H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 3H), 6.10–5.90 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.17–5.05 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.17–2.97 (m, 2H), 1.45–1.37 (m, 1H), 1.07–1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.82–0.75 (m, 2H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 75.8, 174.1, 170.1, 137.8, 131.7, 130.1(2), 129.2(2), 128.3, 118.4, 107.5, 53.2, 51.2, 38.6, 28.4(3), 11.4, 7.8(2); **IR ν (cm⁻¹)**: 3342, 2971, 2932, 1653, 1599, 1525, 1392, 1363, 1339, 1278, 1242, 1208, 1190, 1078, 987, 890, 702, 629, 474, 448; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₁H₂₉N₂O₃⁺ [M + 1] 357.2178, encontrado 357.2189.

2-(*N*-Bencil-pent-4-enamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (223z):

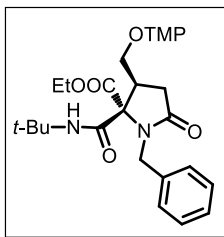


Utilizando la metodología general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 62% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/Acetona), Rf: 0.52 (70% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (br s, 1H), 7.36–7.32 (m, 4H), 7.32–7.27 (m, 1H), 5.88–5.75 (m, 1H), 5.04–4.95 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.22–4.09 (m, 2H), 2.53–2.36 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.2, 168.2, 165.1, 137.1, 136.3, 128.8(2), 127.9, 127.3(2), 115.6, 64.5, 62.0, 53.4, 51.5, 32.6, 29.0, 28.6(3), 14.0; **IR ν(cm⁻¹)**: 3534, 3066, 2974, 2931, 1746, 1683, 1635, 1543, 1452, 1364, 1268, 1219, 1178, 1029, 913, 848, 730, 697, 530, 458; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₂₁H₃₁N₂O₄ + [M + 1] 375.2284, encontrado 375.2269.

Procedimiento General para la síntesis de γ -lactamas 225a-y:

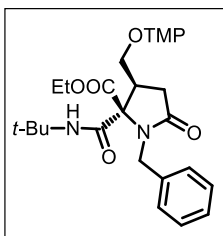
Una disolución del aducto de Ugi correspondiente **225a-y** (1.0 equiv.), TEMPO (2 equiv.) y persulfato de amonio (0.5 equiv.) en CH₃CN/H₂O (1:1) (0.07M) fue calentada en un vial a 75°C bajo irradiación por microondas (100 W) durante 3.5 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (10 mL) y aislada por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por medio de una evaporación a presión reducida. El residuo fue purificado por CC, obteniendo una mezcla de dos diastereoisómeros.

1-Bencil-2-(*t*-butilcarbamoil)-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]-pírrolidin-2-carboxilato de etilo (225a): *Diastereoisómero Minoritario*:



procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 27% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 159–160 °C, Rf: 0.54 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (br s, 1H), 7.27–7.22 (m, 5H), 4.85 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.99–3.86 (m, 3H), 3.74 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 1H), 3.43 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.07 (ddt, *J* = 10.5, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 2.60–2.49 (m, 2H), 1.55 (br s, 3H), 1.43–1.38 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.12–0.96 (m, 13H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.5, 172.0, 164.9, 136.7, 129.1(2), 128.4(2), 127.5, 76.5, 73.2, 62.5, 59.9, 59.8, 52.1, 46.6, 42.2, 39.7(2), 33.5, 33.4,

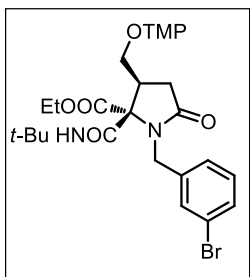
33.1, 28.7(3), 20.2, 19.9, 17.1, 13.6; **IR v (cm⁻¹):** 3353, 2971, 2920, 1699, 1539, 1455, 1390, 1361, 1280, 1171, 1072, 871, 699, 669, 553; **HRMS (DART+,M+):** calcd. para C₂₉H₄₆N₃O₅⁺ [M + 1] 516.34378, encontrado 516.3425.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 71% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 159–160 °C, Rf: 0.30 (80 % Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (br s, 1H), 7.27–7.22 (m, 5H), 5.13

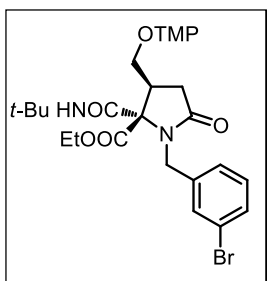
(d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.87–3.77 (m, 2H), 3.66 (ddd, *J* = 32.9, 9.6, 7.3 Hz, 2H), 3.21–3.10 (m, 2H), 2.59 (ddd, *J* = 16.4, 8.9, 1.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42–1.24 (m, 7H), 1.09–0.98 (m, 14H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.0, 172.2, 165.7, 135.8, 130.2(2), 128.3(2), 127.9, 75.5, 72.0, 62.2, 60.1, 60.0, 51.9, 45.4, 42.5, 39.8, 39.7, 33.7, 32.9, 31.1, 28.8(3), 20.3, 20.2, 17.1, 13.8; **IR v (cm⁻¹):** 3353, 2971, 2920, 1699, 1539, 1455, 1390, 1361, 1280, 1171, 1072, 871, 699, 669, 553; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₉H₄₆N₃O₅⁺ [M + 1] 516.3438, encontrado 516.3420.

1-(3-Bromobencil)-2-(*t*-butilcarbamoil)-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225b):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 27% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.56 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H),

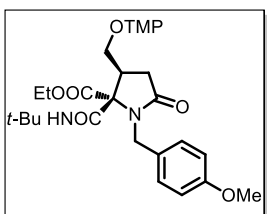
4.78 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.02 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 3.60 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.06 (ddt, *J* = 10.8, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 2.59–2.48 (m, 2H), 1.44–1.37(m, 5H), 1.35 (s, 9H), 1.33–1.24 (m, 3H), 1.10 (m, 5H), 1.05 (m, 3H), 1.00 (m, 5H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.4, 171.8, 164.5, 139.1, 131.7, 130.4, 129.8, 127.5, 122.3, 76.4, 73.3, 62.6, 59.8, 59.7, 52.1, 46.2, 42.1, 39.6(2), 33.4, 33.2, 33.0, 28.6(3), 20.0, 19.8, 17.0, 13.5; **IR v (cm⁻¹):** 3341, 2972, 2917, 2849, 1704, 1678, 1538, 1454, 1390, 1298, 1211, 1172, 1132, 1070, 973, 926, 789, 700, 668, 646; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₉H₄₅⁸¹BrN₃O₅⁺ [M + 1] 596.2543, encontrado 596.2503.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 47% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 132–133 °C, Rf: 0.56 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.8 Hz,

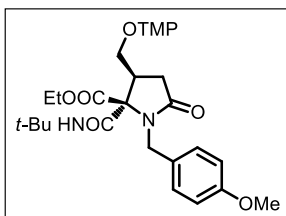
1H), 3.91 (dq, *J* = 10.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.72–3.59 (m, 2H), 3.33 (dq, *J* = 10.8, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 3.19–3.10 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.4, 8.9 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 16.5, 11.3, 1.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39–1.23 (m, 6H), 1.09–1.00 (m, 15H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.0, 172.0, 165.4, 138.0, 133.1, 131.0, 129.9, 128.7, 122.4, 75.4, 72.1, 62.5, 60.1, 60.0, 51.9, 44.9, 42.5, 39.7(2), 33.5, 32.9(2), 28.7(3), 20.2, 20.2, 17.1, 13.8; **IR ν (cm⁻¹):** 3341, 2972, 2917, 2849, 1704, 1678, 1538, 1454, 1390, 1298, 1211, 1172, 1132, 1070, 973, 926, 789, 700, 668, 646; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₉H₄₅⁷⁹BrN₃O₅⁺ [M + 1] 594.2543, encontrado 594.2518.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-1-(4-metoxibencil)-5-oxo-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225c):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 41% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.50 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (br s, 1H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.80–6.75

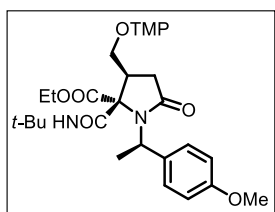
(m, 2H), 4.70 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.01–3.89 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.54 (dq, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.57–2.47 (m, 2H), 1.39 (dt, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 5H), 1.31 (s, 9H), 1.12–0.93 (m, 16H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.1, 171.8, 164.7, 159.0, 130.4(2), 128.4, 113.5(2), 76.3, 72.8, 62.3, 59.7, 59.6, 55.2, 51.8, 45.7, 42.1, 39.5(2), 33.3(2), 32.9, 28.5(3), 19.9, 19.6, 16.9, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 3333, 2961, 2929, 1707, 1613, 1513, 1457, 1361, 1244, 1173, 1030, 821, 733, 647; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₀H₄₈N₃O₆⁺ [M + 1] 546.3543, encontrado 546.3547.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 52% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.26 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (br s, 1H), 7.17–7.10 (m, 2H),

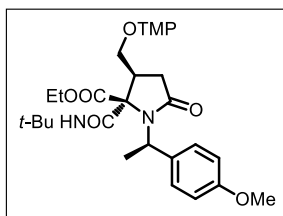
6.76–6.69 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.83 (dddd, *J* = 14.4, 8.5, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 3.74–3.71 (m, 4H), 3.69–3.56 (m, 2H), 3.23–3.07 (m, 2H), 2.54 (ddd, *J* = 16.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 15.6, 11.3, 2.5 Hz, 1H), 1.46–1.21 (m, 15H), 1.05–0.96 (m, 15H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.9, 172.2, 165.7, 159.2, 131.4(2), 127.7, 113.5(2), 75.4, 71.8, 62.1, 60.0, 59.9, 55.3, 51.7, 44.6, 42.4, 39.7, 39.6, 33.7, 32.8(2), 28.7(3), 20.2, 20.1, 17.0, 13.7; **IR ν (cm⁻¹):** 3333, 2961, 2929, 1707, 1613, 1513, 1457, 1361, 1244, 1173, 1030, 821, 733, 647; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₀H₄₈N₃O₆ ⁺[M + 1] 546.3543, encontrado 546.3533.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-1-[(*R*)-1-(4-metoxifenil)etil]-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225d):



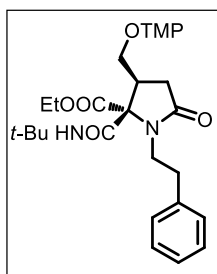
Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 27% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.66 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H), 7.27–7.23 (m, 2H),

6.78–6.75 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.08 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.91–3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.02–2.93 (m, 1H), 2.60–2.38 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.09–0.93 (m, 17H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.9, 172.7, 165.3, 158.8, 133.4, 129.6(2), 113.6(2), 76.5, 74.1, 62.5, 59.8, 59.8, 56.0, 55.4, 51.9, 43.2, 39.7(2), 34.7, 33.5, 33.1, 28.7(3), 20.1, 19.9(2), 17.2, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 3344, 2931, 2849, 1721, 1696, 1674, 1541, 1454, 1419, 1359, 1311, 1247, 1209, 1133, 1068, 926; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₁H₅₀N₃O₆ ⁺[M + 1] 560.3699, encontrado 560.3725.

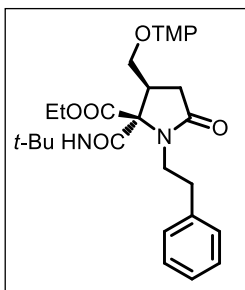


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 45% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.33 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (br s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 6.82–6.79 (m, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72–3.59 (m, 2H), 3.31 (dt, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.39–1.23 (m, 9H), 1.07–1.03 (m, 12H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.7, 172.7, 166.7, 159.0, 134.5, 129.5(2), 113.6(2), 75.6, 74.4, 62.4, 60.2, 60.0, 57.1, 55.4, 51.8, 42.4, 39.8, 39.7, 34.9, 32.9(2), 28.8(3), 20.3, 20.3, 20.2, 17.1, 13.7; **IR ν (cm⁻¹):** 3344, 2931, 2849, 1721, 1696, 1674, 1541, 1454, 1419, 1359, 1311, 1247, 1209, 1133, 1068, 926; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₁H₅₀N₃O₆⁺ [M + 1] 560.3699, encontrado 560.3688.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-5-oxo-1-fenetil-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225e):



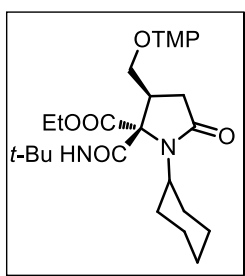
Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 35% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 161-163 °C, Rf: 0.66 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (br s, 1H), 7.31–7.18 (m, 5H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 3.29 (dddd, *J* = 38.0, 13.8, 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.00–2.88 (m, 3H), 2.53–2.48 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.31–7.18 (m, 5H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 3.29 (dddd, *J* = 38.0, 13.8, 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.00–2.88 (m, 3H), 2.53–2.48 (m, 1H), 1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32–1.25 (m, 1H), 1.14 (br s, 3H), 1.09 (br s, 3H), 1.06 (br s, 3H), 1.02 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.9, 172.4, 164.7, 139.5, 128.9(2), 128.6(2), 126.4, 76.4, 74.4, 62.9, 59.9(2), 2.1, 45.7, 42.3, 39.7, 34.0(2), 33.4, 33.2, 31.1, 28.7(3), 20.1, 19.9, 17.2, 14.1; **IR ν (cm⁻¹):** 3337, 2930, 2357, 1740, 1693, 1668, 1523, 1454, 1401, 1358, 1280, 1222, 1149, 1051, 1031, 896, 794, 693, 667, 624, 593; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₀H₄₈N₃O₅⁺ [M + 1] 530.3594, encontrado 530.3563.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 48% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.33 (70 % Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (br s, 1H), 7.29–7.20 (m, 5H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 3.29 (dddd, *J* = 38.8, 13.8, 11.5, 5.7 Hz, 2H), 2.99–2.89 (m, 3H), 2.52–2.50

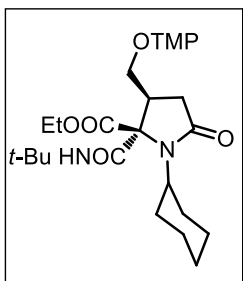
(m, 1H), 1.42 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32–1.25 (m, 2H), 1.14 (br s, 3H), 1.10 (br s, 3H), 1.07 (br s, 3H), 1.02 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.9, 172.4, 164.8, 139.5, 128.9(2), 128.6(2), 126.4, 76.4, 74.4, 63.0, 59.9, 52.1, 45.8, 42.3, 39.7(2), 34.0, 33.5, 33.2, 31.1(2), 28.7(3), 20.2, 20.0, 17.2, 14.1. **IR ν (cm⁻¹):** 3337, 2930, 2357, 1740, 1693, 1668, 1523, 1454, 1401, 1358, 1280, 1222, 1149, 1051, 1031, 896, 794, 693, 667, 624, 593; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₀H₄₈N₃O₅⁺ [M + 1] 530.3594, encontrado 530.3575.

2-(*t*-Butylcarbamoyl)-1-ciclohexil-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225f):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 32% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 107-109 °C, Rf: 0.50 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (br s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.07 (m,

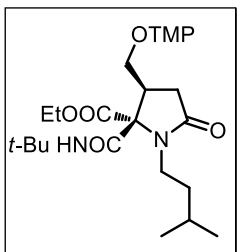
1H), 2.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.92–1.79 (m, 4H), 1.78–1.70 (m, 3H), 1.63–1.55 (m, 5H), 1.41 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.37–1.32 (m, 5H), 1.25 (m, 3H), 1.12 (br s, 3H), 1.07 (br s, 3H), 1.05 (br s, 3H), 0.99 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.7, 173.4, 165.8, 76.4, 73.8, 62.6, 59.9, 59.8, 57.0, 51.9, 43.4, 39.7(2), 34.7, 33.6, 33.1, 29.7, 29.6, 28.6(3), 26.5, 26.2, 25.6, 20.2, 19.9, 17.2, 14.0; **IR ν (cm⁻¹):** 3344, 2931, 2849, 1721, 1696, 1674, 1541, 1454, 1419, 1359, 1311, 1247, 1209, 1133, 1068, 926; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₈H₅₀N₃O₅⁺ [M + 1] 508.3750; encontrado 508.3736.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 40% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.33 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.54 (br s, 1H), 4.28 (dq, *J* = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.5, 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.18–3.11 (m, 2H), 2.50 (dd, *J* = 16.3, 9.0 Hz, 1H),

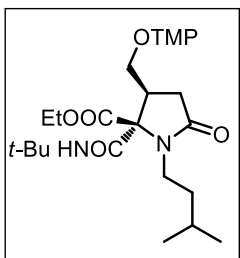
2.26 (dd, *J* = 16.3, 11.4 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 5H), 1.56–1.46 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.20–1.09 (m, 3H), 1.06 (br s, 3H), 1.05 (br s, 3H), 1.04 (br s, 3H), 1.02 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.2, 173.1, 166.7, 75.7, 73.7, 62.5, 60.1, 59.9, 56.3, 51.6, 42.6, 39.7(2), 34.6, 32.9, 32.9(2), 29.6, 28.5(3), 26.5, 26.1, 25.6, 20.2(2), 17.1, 14.1; **IR ν (cm⁻¹):** 3344, 2931, 2849, 1721, 1696, 1674, 1541, 1454, 1419, 1359, 1311, 1247, 1209, 1133, 1068, 926; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₈H₅₀N₃O₅⁺ [M + 1] 508.3750, encontrado 508.3747.

2-(*t*-Butylcarbamoyl)-1-isopentil-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225g):



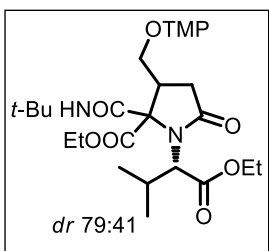
Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 27% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 124 °C, Rf: 0.50 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97 (br s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.21–3.06

(m, 2H), 2.95 (tt, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 2.52–2.40 (m, 2H), 1.55–1.50 (m, 1H), 1.42 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (br s, 1H), 1.13 (br s, 3H), 1.08 (br s, 3H), 1.06 (br s, 3H), 1.00 (br s, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.8, 172.4, 165.1, 76.4, 73.7, 62.7, 59.8(2), 52.0, 42.4, 42.1, 39.6(2), 36.2, 33.8, 33.4, 33.1, 28.6(3), 26.6, 22.5(2), 20.1, 19.8, 17.1, 14.0, **IR ν (cm⁻¹):** 2961, 2930, 1705, 1681, 1538, 1455, 1393, 1362, 1212, 1133, 1068, 927, 863, 792, 758, 705, 603; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₇H₅₀N₃O₅⁺ [M + 1] 496.3750, encontrado 496.3750.



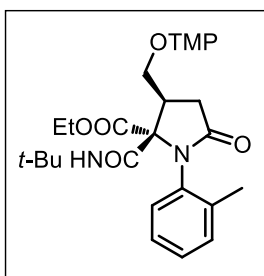
Diastereómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 45% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.30 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (br s, 1H), 4.31–4.17 (m, 2H), 3.80–3.62 (m, 2H), 3.24–3.04 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.43–1.40 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz 3H), 1.24 (s, 2H), 1.10–1.03 (m, 12H), 0.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.3, 172.9, 165.8, 75.7, 73.8, 62.6, 60.1, 60.0, 51.7, 42.2, 41.6, 39.8, 39.7, 36.0, 33.8, 32.9(2), 28.7(3), 26.6, 22.6, 22.5, 20.3, 20.2, 17.1, 14.2; **IR ν (cm⁻¹):** 2961, 2930, 1705, 1681, 1538, 1455, 1393, 1362, 1212, 1133, 1068, 927, 863, 792, 758, 705, 603; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₇H₅₀N₃O₅⁺ [M + 1] 496.3750, encontrado 496.3739.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-1-(1-etoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]-metil}pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225h):

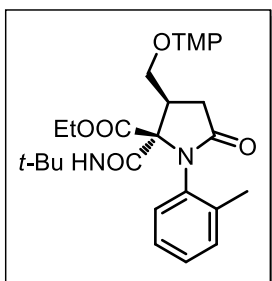


Mezcla de diastereómeros mayoritario y minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 61% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.73 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.40–4.33 (m, 1H), 4.29–3.90 (m, 7H), 3.82 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.3, 8.4 Hz, 1H), 3.22 (dtd, *J* = 12.0, 8.5, 5.5 Hz, 1H), 2.77 (dtd, *J* = 11.7, 8.7, 5.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.6, 8.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 1H), 2.37–2.20 (m, 3H), 2.18–2.09 (m, 1H), 1.44–1.32 (m, 24 H), 1.24 (ddd, *J* = 10.8, 7.1, 3.5 Hz, 8H), 1.12–1.00 (m, 25H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.8, 176.5, 172.3, 171.7, 171.2, 171.1, 165.7, 164.8, 76.7, 75.6, 73.4, 73.2, 62.4, 62.3, 62.2, 62.0, 60.9, 60.8, 60.1, 60.0, 59.9, 59.9, 51.7, 51.5, 43.2, 42.4, 39.8(4), 33.7, 33.6, 33.3, 33.3, 33.0, 32.9, 32.2(2), 30.5(2), 28.6, 28.5, 20.2, 20.2, 20.0, 19.9, 19.6, 19.5, 17.2, 17.1, 14.2, 14.2, 14.1, 13.8; **IR ν (cm⁻¹):** 3357, 2920, 1749, 1710, 1623, 1546, 1454, 1391, 1214, 1181, 1133, 958, 714, 667, 599; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₄₂H₄₈N₃O₄⁺ [M + 1] 554.3805, encontrado 554.3824.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil}-1-(*o*-tolil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225i):

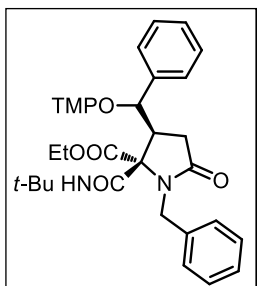


Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 18% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); pf: 163 °C, Rf: 0.60 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (br s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.07–3.96 (m, 3H), 3.82 (dd, *J* = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 3.22 (dtd, *J* = 11.7, 8.5, 6.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 16.3, 11.9 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29 (br s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (m, 4H), 1.24 (m, 1H), 1.17 (br s, 3H), 1.12 (br s, 3H), 1.06 (br s, 3H), 1.01–0.95 (m, 6H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.2, 171.3, 165.8, 137.0, 136.0, 131.2, 127.6, 126.4, 123.7, 76.3, 74.6, 62.5, 59.9, 59.8, 52.1, 44.9, 39.7(2), 33.6(2), 33.1, 28.5(3), 20.2, 19.8, 19.0, 17.1, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 3342, 2962, 2931, 1716, 1352, 1271, 1219, 1171, 1069, 1028, 734, 664, 600; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₉H₄₆N₃O₅⁺ [M + 1] 516.3437, encontrado 516.3419.



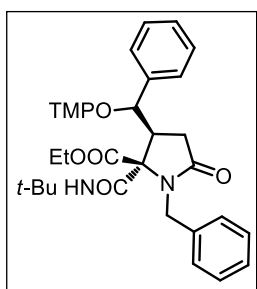
Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 17% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.26 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (br s, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.52–4.34 (m, 2H), 3.85–3.75 (m, 3H), 2.66 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 16.6, 11.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (m, 9H), 1.12 (br s, 3H), 1.10 (br s, 3H), 1.07 (br s, 3H), 1.03 (br s, 3H), 1.00 (s, 9H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.4, 172.6, 163.8, 138.7, 135.4, 131.8, 128.2, 126.1, 123.9, 75.6, 75.1, 62.8, 60.0, 51.2, 41.6(2), 39.9, 39.7, 33.5, 33.0, 32.9, 28.1(3), 20.2, 20.1, 18.7, 17.1, 14.3; **IR ν (cm⁻¹):** 3342, 2962, 2931, 1716, 1352, 1271, 1219, 1171, 1069, 1028, 734, 664, 600; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₉H₄₆N₃O₅⁺ [M + 1] 516.3438, encontrado 516.3433.

1-Bencil-2-(*t*-butylcarbamoyl)-5-oxo-3-{fenil-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil}pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225j):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 30% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.60 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (br s, 1H), 7.26–7.12 (m, 10H), 4.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 16.5, 11.6 Hz, 1H), 3.08 (dq, *J* =

10.7, 7.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.5, 8.7 Hz, 1H), 1.63 (br s, 2H), 1.48–1.33 (m, 7H), 1.28 (s, 9H), 1.25 (br s, 1H), 1.19 (br s, 4H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177.0, 171.4, 165.1, 138.7, 136.3, 129.3(2), 129.0(2), 128.2(2), 127.5(2), 127.4(2), 83.1, 72.1, 62.3, 61.3, 58.7, 51.9, 46.4, 46.3, 41.2, 40.4, 35.6, 34.7, 33.4, 28.6, 20.6, 20.5, 17.2, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 3343, 2965, 2923, 1706, 1666, 1531, 1454, 1389, 1363, 1280, 1232, 1159, 982, 907, 767, 699, 602, 574; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₅H₅₀N₃O₅⁺ [M + 1] 592.3750, encontrado 592.3751.

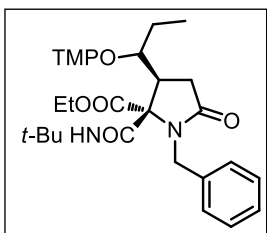


Mezcla de diastereoisómeros mayoritarios: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 36% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.26 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.89 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.30–7.20 (m, 16H), 5.15 (dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz, 2H),

4.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.20–4.04 (m, 1H), 3.88 (dt, *J* = 11.4, 10.1 Hz, 1H), 3.78–3.64 (m, 2H), 3.57–3.44 (m, 2H), 3.12–2.99 (m, 3H), 2.92 (dq, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 2.39 (qd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.51–1.34 (m, 6H), 1.32–1.26 (m, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.93 (m, 5H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.33 (br s, 2H), –0.01 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.5, 175.0, 172.4, 172.2, 165.5, 165.1, 137.8, 136.2, 136.0, 131.3, 131.1, 129.8, 129.7, 128.7, 128.3, 128.3, 127.8, 127.8, 127.4, 84.5, 84.1, 71.9, 71.8, 62.5, 62.1, 61.3, 60.7, 60.5, 58.9, 52.2, 51.7, 45.8, 45.2, 45.0, 43.9, 41.1, 40.3, 35.5, 35.3, 33.8, 33.2, 29.0, 28.5, 21.1, 20.7, 20.4, 17.1, 13.4, 13.3; **IR ν (cm⁻¹):** 3343, 2965, 2923, 1706, 1666, 1531, 1454, 1389, 1363, 1280, 1232, 1159, 982,

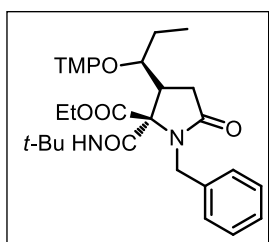
907, 767, 699, 602, 574; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $C_{35}H_{50}N_3O_5^+$: $[M + 1]$ 592.37505, encontrado 592.3726.

**1-Bencil-2-(*t*-butylcarbamoyl)-5-oxo-3-{1-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-
il)oxi]propil}pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225k):**



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 22% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.83 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 7.36–7.28 (m, 4H), 7.27–7.24 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.97

(dq, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (dt, $J = 10.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.14 (dq, $J = 10.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 12.9, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 15.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.42 (dd, $J = 15.7, 7.8$ Hz, 1H), 1.59 (br s, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (br s, 3H), 1.06 (br s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (br s, 3H), 0.97 (br s, 3H), 0.91–0.88 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.6, 172.8, 165.4, 135.8, 130.2(2), 128.3(2), 127.7, 79.2, 72.3, 62.6, 60.7, 59.2, 51.7, 49.1, 45.4, 40.9, 40.4, 33.4, 33.2, 29.7, 29.4, 28.6(3), 22.7, 21.1, 20.7, 17.2, 13.4, 11.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3309, 2926, 2872, 1703, 1542, 1454, 1384, 1322, 1223, 1172, 1082, 946, 746, 701, 667, 619; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $C_{31}H_{50}N_3O_5^+$ $[M + 1]$ 544.3750, encontrado 544.3704.

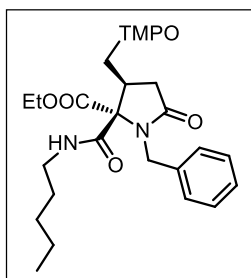


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 40% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.73 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.87 (s, 1H), 7.29 (tt, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 4H), 7.24–7.22 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 14.6$ Hz,

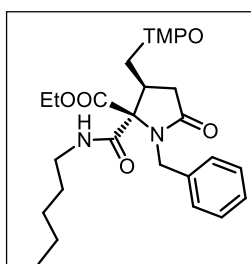
1H), 3.94 (dq, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 10.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.11 (dp, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 12.7, 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.59–2.52 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41–1.27 (m, 6H), 1.05 (br s, 3H), 1.04 (br s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (br s, 3H), 0.94 (br s, 3H), 0.79 (dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.8, 173.0, 165.5, 136.0, 130.4(2), 128.4(2), 127.8, 79.3, 72.4, 62.7, 60.8, 59.3, 51.9, 49.2, 45.5, 41.0, 40.6, 33.5, 33.3, 29.0, 28.8(3), 22.9, 21.2, 20.9, 17.4, 13.5, 11.2; **IR ν (cm⁻¹)**: 3309, 2926, 2872, 1703, 1542, 1454, 1384, 1322, 1223, 1172, 1082, 946, 746,

701, 667, 619; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $C_{31}H_{50}N_3O_5^+$ [M + 1] 544.3750, encontrado 544.3744.

**1-Bencil-5-oxo-2-(pentilcarbamoil)-3-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-
il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225I):**

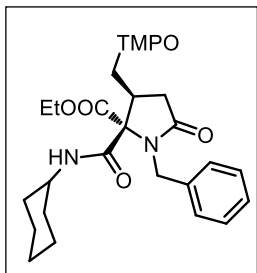


Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 29% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.75 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.23 (br s, 1H), 7.26–7.19(m, 5H), 4.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.98–3.87 (m, 3H), 3.73 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.46–3.33 (m, 2H), 3.19–3.11 (m, 1H), 3.06 (dtd, $J = 13.2, 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.55–2.50 (m, 2H), 1.54–1.48 (m, 4H), 1.42–1.29 (m, 10H), 1.06 (s, 6H), 1.04–0.98 (m, 6H), 0.96–0.90 (m, 6H). **RMN-¹³C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 176.2, 171.9, 166.2, 136.4, 129.2(2), 128.3(2), 127.6, 76.4, 72.8, 62.4, 59.8, 46.6, 42.3, 40.2, 39.7, 39.6, 33.2, 33.0, 32.8, 29.4, 28.9, 22.5, 20.1, 19.8, 17.1, 14.2, 13.6; **IR ν (cm^{-1})**: 2971, 2929, 2871, 1703, 1675, 1537, 1469, 1392, 1374, 1359, 1295, 1244, 1212, 1172, 1133, 1067, 1038, 957, 926, 728, 701, 665, 626, 570, 550. **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $C_{30}H_{48}N_3O_5^+$ [M + H] 530.3594, encontrado 530.3570.

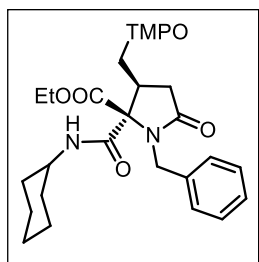


Diastereómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 65% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt), mp: 163-165 °C, Rf: 0.33 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.65 (br s, 1H), 7.23–7.17 (m, 5H), 5.11–5.02 (m, 1H), 3.80 (tdd, $J = 14.1, 6.0, 4.2$ Hz, 2H), 3.68–3.59 (m, 2H), 3.51–3.37 (m, 1H), 3.28–3.10 (m, 3H), 2.58–2.45 (m, 1H), 2.26 (ddt, $J = 16.0, 11.4, 2.1$ Hz, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.39–1.17 (m, 10H), 1.00 (m, 5H), 0.96 (m, 9H), 0.89 (m, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.7, 171.7, 166.9, 135.6, 130.1(2), 128.2(2), 127.8, 75.4, 71.9, 62.1, 60.0, 59.8, 45.4, 42.6, 40.2, 39.7, 39.5, 33.2, 32.8, 32.7, 29.3, 29.0, 22.4, 20.1, 19.9, 17.0, 14.0, 13.6; **IR ν (cm^{-1})**: 2971, 2929, 2871, 1703, 1675, 1537, 1469, 1392, 1374, 1359, 1295, 1244, 1212, 1172, 1133, 1067, 1038, 957, 926, 728, 701, 665, 626, 570, 550; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para $C_{30}H_{48}N_3O_5^+$ [M + H] 530.3594, encontrado 530.3574.

1-Bencil-2-(ciclohexilcarbamoil)-5-oxo-3-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil}pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225m):

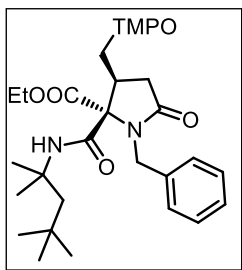


Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 34% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt); Rf: 0.50 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30–7.16 (m, 5H), 4.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.98–3.84 (m, 3H), 3.71 (ddq, *J* = 10.6, 7.0, 3.7 Hz, 2H), 3.39 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.08 (tt, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.97–1.78 (m, 2H), 1.72–1.63 (m, 2H), 1.58 (dd, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 5H), 1.29–1.13 (m, 5H), 1.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 6H), 1.02–0.90 (m, 9H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.3, 171.8, 165.2, 136.5, 128.9(2), 128.2(2), 127.4, 76.4, 72.7, 62.4, 59.8, 59.8, 49.0, 46.5, 41.9, 39.6(2), 33.3, 32.8(2), 32.4(2), 25.6, 24.7, 24.6, 20.2, 19.8, 17.1, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 3328, 2927, 2855, 1726, 1700, 1665, 1534, 1446, 1390, 1256, 1210, 1172, 1070, 1024, 926, 759, 712, 658, 561; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₁H₄₈N₃O₅⁺ [M + H] 542.3594, encontrado 542.3596.

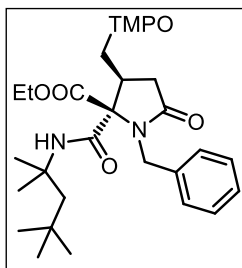


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 43% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt), Rf: 0.30 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23–7.16 (m, 5H), 5.07 (dd, *J* = 14.6, 1.9 Hz, 1H), 3.93–3.70 (m, 3H), 3.69–3.54 (m, 2H), 3.22–3.06 (m, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 16.3, 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 16.2, 11.5, 1.8 Hz, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 1.77–1.52 (m, 4H), 1.45–1.15 (m, 10H), 1.05–0.92 (m, 15H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.9, 171.8, 165.8, 135.6, 130.1(2), 128.2(2), 127.8, 75.3, 71.6, 62.0, 60.0, 59.8, 48.8, 45.3, 42.4, 39.6, 39.5, 33.5, 33.0, 32.8, 32.7, 32.4, 25.6, 24.6, 24.6, 20.1, 20.0, 17.0, 13.6; **IR ν (cm⁻¹):** 3328, 2927, 2855, 1726, 1700, 1665, 1534, 1446, 1390, 1256, 1210, 1172, 1070, 1024, 926, 759, 712, 658, 561; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₁H₄₈N₃O₅⁺ [M + H] 542.3594, encontrado 542.3598.

1-Bencil-5-oxo-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)-oxi]metil]-2-[(2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225n):

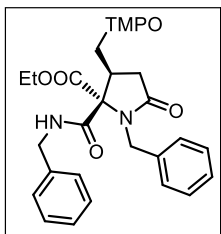


Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 18% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.56 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (br s, 1H), 7.27–7.20 (m, 5H), 4.89 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.95–3.89 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.02 (dtd, *J* = 10.3, 8.7, 6.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 16.5, 8.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 10H), 1.31–1.28 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 6H), 1.04 (s, 12H), 1.01–0.96 (m, 6H). **NMR-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.3, 171.6, 164.1, 136.9, 128.6(2), 128.2(2), 127.2, 76.4, 73.5, 62.3, 59.7(2), 56.3, 53.0, 46.6, 41.7, 39.6(2), 33.7, 33.3, 33.1, 31.6(2), 31.6, 30.9, 28.2, 28.1, 20.0, 19.8, 17.0, 13.4; **IR ν (cm⁻¹):** 3322, 2945, 1740, 1694, 1535, 1359, 1292, 1222, 1170, 1028, 933, 871, 715, 663, 606, 561; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₃H₅₄N₃O₅⁺ [M + H] 572.4063, encontrado 572.4058.

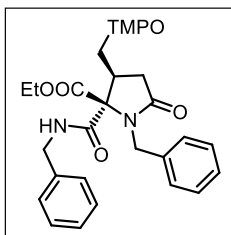


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 41% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt), Rf: 0.40 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.27–7.20 (m, 5H), 5.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.89–3.80 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.15 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.08 (dtd, *J* = 11.0, 8.6, 6.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16.5, 8.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 16.5, 11.0 Hz, 1H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 7H), 1.40 (dt, *J* = 10.4, 4.5 Hz, 4H), 1.31–1.22 (m, 2H), 1.05 (m, 18H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.4, 172.0, 165.4, 136.1, 130.0(2), 128.3(2), 127.8, 75.4, 72.3, 62.2, 60.2, 60.0, 56.2, 53.1, 45.7, 42.3, 39.7(2), 34.1, 33.0, 33.0, 31.8(3), 28.5, 20.3, 20.2, 17.1, 13.7; **IR ν (cm⁻¹):** 3322, 2945, 1740, 1694, 1535, 1359, 1292, 1222, 1170, 1028, 933, 871, 715, 663, 606, 561; **HRMS (DART+,M+):** calcd. para C₃₃H₅₃N₃O₅⁺ [M + H] 572.4063, encontrado 572.4098.

1-Bencil-2-(bencilcarbamoil)-5-oxo-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225o):

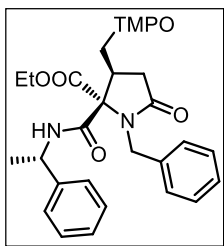


Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 28% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.66 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 3H), 7.25–7.16 (m, 5H), 4.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 3.98–3.86 (m, 3H), 3.75 (dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.18 (qd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.40–1.36 (m, 4H), 1.30–1.24 (m, 2H), 1.05–1.04 (m, 6H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 6H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.1, 171.7, 166.4, 137.6, 136.2, 129.2(2), 128.9(2), 128.3(2), 128.1(2), 127.8, 127.6, 76.5, 72.9, 62.5, 59.8(2), 46.6, 44.4, 42.3, 39.7, 39.6, 33.3, 32.9, 32.8, 20.0, 19.8, 17.1, 13.6; **IR ν (cm⁻¹):** 2973, 2917, 2364, 1700, 1674, 1532, 1496, 1392, 1212, 1172, 1133, 1071, 1027, 926, 757, 700, 667, 573; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₂H₄₄N₃O₅⁺ [M + H] 550.3281, encontrado 550.3258.



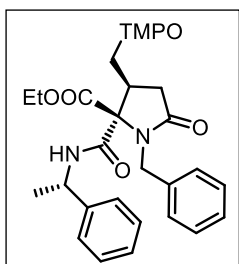
Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 38% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt), Rf: 0.50 (70% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05–8.93 (m, 1H), 7.36–7.35 (m, 4H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 3H), 7.13–7.08 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 14.6, 6.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88–3.76 (m, 2H), 3.71–3.64 (m, 2H), 3.33–3.13 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 16.3, 11.5 Hz, 1H), 1.37 (q, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 4H), 1.30–1.22 (m, 2H), 1.09–0.90 (m, 15H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.8, 171.7, 167.1, 137.8, 135.5, 130.1(2), 128.9(2), 128.2(2), 128.1(2), 127.8, 127.8, 75.5, 72.0, 62.2, 60.1, 59.9, 45.5, 44.4, 42.7, 39.7, 39.6, 33.3, 32.9, 32.7, 20.1, 20.0, 17.0, 13.7; **IR ν (cm⁻¹):** 2973, 2917, 2364, 1700, 1674, 1532, 1496, 1392, 1212, 1172, 1133, 1071, 1027, 926, 757, 700, 667, 573; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₂H₄₄N₃O₅⁺ [M + H] 550.3281, encontrado 542. 550.3271.

1-Bencil-5-oxo-2-[[*(S)*-1-feniletil]carbamoil]-3-[[*(2,2,6,6*-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (225p):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 32% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.36 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.34–7.09 (m, 18H), 7.02 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 5.03–4.96 (m, 1H), 4.94–

4.88 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.90–3.77 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 9.6, 7.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 3.53–3.35 (m, 3H), 3.18 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.07 (tdd, *J* = 9.7, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 2.96 (tt, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 11.2, 9.7 Hz, 4H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37–1.36 (m, 7H), 1.27–1.20 (m, 5H), 1.06 (s, 2H), 0.99–0.88 (m, 17H), 0.84 (br s, 3H), 0.74 (br s, 3H), 0.59 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.3, 176.2, 171.9, 171.9, 165.7, 165.4, 143.6, 142.6, 136.4, 136.3, 129.1(2), 129.0(2), 128.9(2), 128.9(2), 128.3(2), 128.2(2), 127.6, 127.6(2), 127.5, 126.5(2), 126.1(2), 76.4, 76.2(2), 72.6, 62.5, 62.4, 59.9, 59.8, 59.6, 59.6, 50.5, 50.0, 46.5, 46.4, 42.2, 41.9, 39.6(4), 33.4(2), 33.1(2), 32.9, 32.8, 22.7, 22.3, 20.2, 19.8, 19.8, 19.5, 17.1, 17.0, 13.5, 13.5; **IR ν (cm⁻¹):** 3329, 2974, 2934, 1749, 1687, 1667, 1541, 1495, 1454, 1385, 1357, 1281, 1227, 1174, 1034, 874, 752, 723, 699, 633, 614, 588; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₆H₄₆N₃O₆⁺ [M + H] 564.3436, encontrado 564.3409.

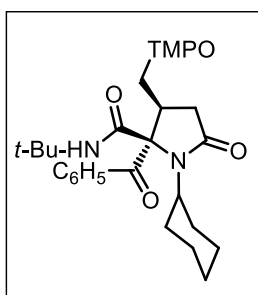


Mezcla de diastereoisómeros mayoritarios: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 40% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt), Rf: 0.26 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 3H), 7.28–7.14 (m,

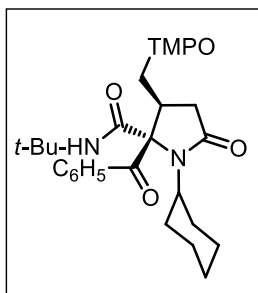
12H), 7.10–7.04 (m, 1H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.85–6.80 (m, 2H), 5.24–5.15 (m, 1H), 5.15–5.05 (m, 2H), 4.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.85–3.42 (m, 7H), 3.25–2.99 (m, 4H), 2.51 (dddd, *J* = 16.4, 9.0, 5.7, 0.9 Hz, 2H), 2.27 (ddd, *J* = 21.5, 16.3, 11.4 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.37–1.19 (m, 9H), 1.05–0.91 (m, 18H), 0.80–0.79 (m, 6H), 0.67 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.0, 174.7, 171.9, 171.9, 166.1(2), 143.3, 142.6, 135.6, 135.4, 130.1(2), 130.1(2), 128.9(2), 128.8(2), 128.3(2), 128.1(2), 127.9,

127.7(2), 127.5, 126.4(2), 126.2(2), 75.4, 75.1, 71.7, 71.6, 62.2, 62.1, 60.1, 59.9, 59.9, 59.8, 50.2, 49.7, 45.5, 45.2, 42.5, 42.3, 39.7(3), 39.6, 33.6, 33.4, 32.9, 32.8, 32.8(2), 22.7, 21.9, 20.3, 20.1, 20.0, 19.8, 17.0, 16.9, 13.6; **IR ν (cm⁻¹)**: 3329, 2974, 2934, 1749, 1687, 1667, 1541, 1495, 1454, 1385, 1357, 1281, 1227, 1174, 1034, 874, 752, 723, 699, 633, 614, 588; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₃₆H₄₆N₃O₆⁺ [M + H] 564.3437, encontrado 564.3439.

2-Benzoil-N-(*t*-butil)-1-ciclohexil-5-oxo-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxamida (225q):



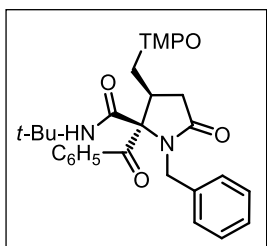
Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 17% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (90% CH₂Cl₂/AcOEt); R_f: 0.70 (90% CH₂Cl₂ /AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93–7.87 (m, 2H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 5.33 (br s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.40 (tdd, *J* = 8.5, 5.9, 2.7 Hz, 1H), 3.01–2.94 (m, 1H), 2.86 (tt, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.39–2.29 (m, 3H), 2.21–2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 8H), 1.46–1.35 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.02 (br s, 3H), 0.86 (br s, 3H), 0.80 (br s, 3H), 0.73 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.7, 175.1, 167.9, 135.9, 133.7, 128.8(2), 128.7(2), 81.0, 75.6, 60.0, 59.7, 58.4, 52.5, 41.0, 39.7, 36.3, 33.1, 32.6, 30.0, 29.8, 28.9, 28.3(3), 26.8, 26.7, 25.5, 20.3, 20.1, 17.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3323, 2928, 1688, 1526, 1452, 1359, 1258, 1222, 1179, 1133, 1046, 694, 667, 545; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₃₂H₅₀N₃O₄⁺ [M + H] 540.3801, encontrado 540.3800.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 72% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (90% CH₂Cl₂/AcOEt); R_f: 0.56 (90% CH₂Cl₂/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (s, 1H), 8.02–7.95 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 3.89 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 3.28–3.05 (m, 2H), 2.70–2.53 (m, 2H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.53 (ddt, *J* = 14.8, 8.7, 3.1 Hz, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.38–1.22 (m, 8H), 1.18 (s, 3H), 1.02–0.81 (m, 16H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 201.1, 176.8, 166.7, 135.4, 133.5, 130.3(2), 128.4(2), 76.5, 59.6(2), 57.4, 51.7, 42.0, 39.5(2), 34.7, 33.3, 32.8, 29.7, 29.3, 28.6(3), 28.1, 26.1, 25.9,

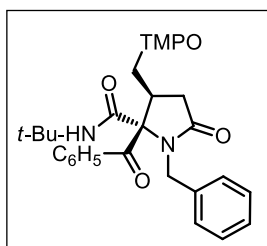
25.4, 20.0, 19.6, 17.0; **IR** ν (cm^{-1}): 3323, 2928, 1688, 1526, 1452, 1359, 1258, 1222, 1179, 1133, 1046, 694, 667, 545; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [M + H] 540.3801, encontrado 540.3786.

1,2-Dibenzoil-N-(*t*-butil)-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxamida (225r):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 17% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/Acetona); Rf: 0.36 (80% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.09–6.98 (m, 5H),

4.36–4.27 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 2H), 1.66–1.44 (m, 4H), 1.40–1.32 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.27–1.22 (m, 1H), 1.04–0.85 (m, 12H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.7, 177.3, 165.7, 135.3, 135.0, 133.4, 130.2(2), 129.7(2), 128.4(2), 128.2(2), 127.7, 76.5, 76.3, 59.8(2), 52.0, 47.6, 41.7, 39.7, 39.6, 33.7, 33.4, 33.1, 28.6(3), 20.1, 19.8, 17.1; **IR** ν (cm^{-1}): 3344, 2931, 2849, 1721, 1696, 1674, 1541, 1454, 1419, 1359, 1311, 1247, 1209, 1133, 1068, 926; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_6^+$ [M + H] 548.3488, encontrado 548.3495.

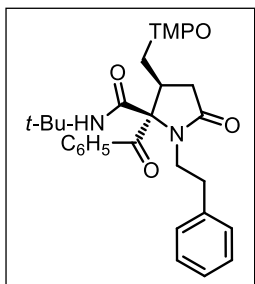


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 62% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/Acetona); Rf: 0.46 (80% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85–7.82 (m, 2H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 5H), 4.95 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H),

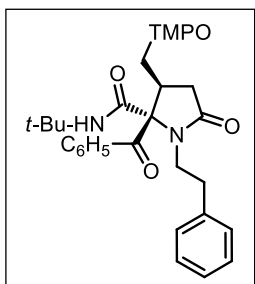
4.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.41 (tt, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 17.0, 8.7$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz, 1H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 3H), 1.38–1.20 (m, 7H), 1.09–1.04 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.87–0.83 (m, 1H), 0.81 (s, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.5, 176.5, 167.3, 137.5, 136.3, 133.7, 128.9(2), 128.8(2), 128.6(2), 127.8(2), 127.4, 79.2, 75.8, 60.0, 59.8, 52.2, 47.0, 41.9, 39.7, 39.7, 34.8, 33.2, 32.7, 27.8(3), 27.1, 20.3, 20.2, 17.1; **IR** ν (cm^{-1}): 3344, 2931, 2849, 1721, 1696, 1674, 1541, 1454, 1419, 1359, 1311, 1247, 1209,

1133, 1068, 926 **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $C_{31}H_{50}N_3O_6^+$ [M + H] 548.3488, encontrado 548.3362.

2-Benzoil-N-(t-butil)-5-oxo-1-fenetil-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (225s):



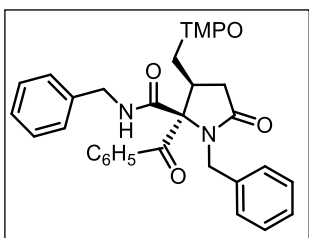
Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 19% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/Acetona); Rf: 0.36 (80% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88–7.83 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.26–7.14 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 3.37 (tdd, *J* = 8.3, 5.9, 4.5 Hz, 1H), 3.27 (qdd, *J* = 13.3, 11.2, 5.5 Hz, 2H), 3.07 (dtd, *J* = 37.7, 12.5, 5.5 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 17.0, 8.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 17.0, 4.5 Hz, 1H), 1.40–1.19 (m, 15H), 1.05 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H), 0.81 (s, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.5, 175.4, 167.6, 139.7, 136.3, 133.7, 129.1(2), 128.8(4), 128.5(2), 126.3, 80.2, 75.5, 60.0, 59.9, 52.5, 46.9, 41.7, 39.7(2), 34.9, 34.0, 33.1, 32.7, 28.5(3), 20.3, 20.2, 17.0; **IR ν(cm⁻¹)**: 3364, 2973, 2928, 1681, 1535, 1453, 1395, 1358, 1254, 1225, 1175, 1132, 1045, 1027, 877, 817, 742, 702, 692, 664, 601; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $C_{33}H_{47}N_3O_4^+$ [M + H] 548.3488, encontrado 548.3495.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 66% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/Acetona); Rf: 0.33 (80% Hexano/Acetona); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.98–7.94 (m, 2H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.14–7.10 (m, 1H), 7.00–6.95 (m, 2H), 4.00 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 3.29–3.18 (m, 2H), 2.96 (ddd, *J* = 14.1, 12.4, 5.1 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.62 (td, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41–1.36 (m, 5H), 1.28–1.25 (m, 1H), 1.07 (br s, 3H), 1.03 (br s, 3H), 0.96 (br s, 3H), 0.91 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 201.1, 176.8, 165.9, 139.1, 135.5, 133.9, 129.8(2), 128.9(2), 128.8(2), 128.5(2), 126.4, 77.1, 76.5, 59.8, 59.8, 52.1, 46.4, 42.1, 39.7,

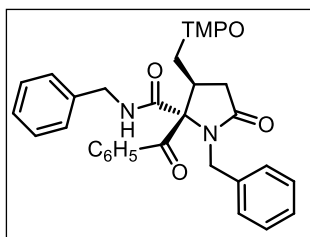
39.7, 34.1, 33.5, 33.3, 33.1, 28.7(3), 20.1, 19.8, 17.1; **IR** ν (cm^{-1}): 3364, 2973, 2928, 1681, 1535, 1453, 1395, 1358, 1254, 1225, 1175, 1132, 1045, 1027, 877, 817, 742, 702, 692, 664, 601; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [M + H] 562.3645, encontrado 562.3618.

2-Benzoil-N,1-dibencil-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]pirrolidin-2-carboxamida (225t):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 15% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt); Rf: 0.50 (85% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75–7.67 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 7H), 6.99–

6.84 (m, 5H), 4.34–4.20 (m, 3H), 4.11 (dd, $J = 14.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.19 (tdd, $J = 10.2, 7.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 2H), 1.28–1.09 (m, 6H), 0.86 (br s, 3H), 0.80 (br s, 3H), 0.73 (br s, 3H), 0.69 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.4, 176.9, 167.4, 137.6, 135.1, 134.4, 133.5, 130.4(2), 129.8(2), 128.9(2), 128.5(2), 128.3(2), 128.1(2), 127.8, 127.7, 76.6, 75.9, 59.8(2), 47.6, 44.3, 42.1, 39.7, 39.6, 33.2(2), 32.7, 20.1, 19.7, 17.1; **IR** ν (cm^{-1}): 2921, 1687, 1662, 1532, 1453, 1397, 1354, 1226, 1166, 1049, 957, 925, 737, 689, 643, 582; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [M + H] 582.3332, encontrado 582.3307.

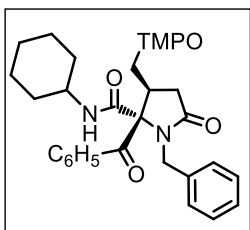


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 66% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano/AcOEt); Rf: 0.26 (85% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85–7.73 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 2H), 7.29–

7.09 (m, 8H), 6.74–6.67 (m, 2H), 5.92 (br s, 1H), 5.06 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.73–3.69 (m, 1H), 3.67–3.50 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 14.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.18–2.97 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.48–1.16 (m, 6H), 1.04 (br s, 3H), 0.86 (br s, 3H), 0.81 (br s, 3H), 0.76 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.4, 175.8, 168.1, 137.0, 136.8, 135.7, 133.6, 128.8(2), 128.6(2), 128.5(4), 127.7(2), 127.5(2), 127.4, 127.1, 78.5, 75.5, 59.9, 59.7, 46.6, 44.0, 41.2, 39.6(2), 34.5, 33.0,

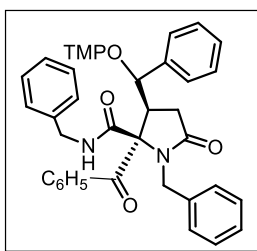
32.6, 20.2, 20.1, 16.9; **IR v (cm⁻¹):** 2921, 1687, 1662, 1532, 1453, 1397, 1354, 1226, 1166, 1049, 957, 925, 737, 689, 643, 582; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₆H₄₄N₃O₄⁺ [M + H] 582.33318, encontrado 582.33077.

2-Benzoil-1-bencil-N-ciclohexanoil-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (225u):



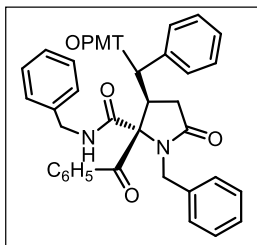
Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 69% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); mp: 128 °C, Rf: 0.43 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80–7.75 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.06–6.98 (m, 5H), 4.40–4.24 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.5, 7.7 Hz, 1H), 3.55 (tdt, *J* = 10.7, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.27–3.16 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 10.0, 1.3 Hz, 2H), 1.70–1.63 (m, 2H), 1.38–1.18 (m, 13H), 1.15–1.03 (m, 1H), 0.97 (br s, 3H), 0.96 (br s, 3H), 0.89 (br s, 3H), 0.84 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.6, 177.1, 166.1, 135.2, 134.6, 133.3, 130.1(2), 129.6(2), 128.4(2), 128.0(2), 127.6, 76.4, 75.7, 59.7(2), 49.0, 47.4, 41.7, 39.6(2), 33.6, 33.3, 32.9, 32.5, 32.4, 25.6, 24.7(2), 20.1, 19.7, 17.0; **IR v (cm⁻¹):** 2928, 2852, 1683, 1660, 1519, 1447, 1373, 1358, 1227, 1168, 1132, 1048, 925, 866, 736, 691, 667, 575. **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₃₃H₄₈N₃O₄⁺ [M + H] 574.3645, encontrado 574.3642.

2-Benzoil-N,1-dibencil-5-oxo-3-{fenil[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil}-pirrolidin-2-carboxamida (225v):



Diastereómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 7% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.46 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.79–7.74 (m, 2H), 7.57 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 4H), 7.19–7.13 (m, 3H), 7.08–7.00 (m, 5H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (br s, 2H), 4.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (td, *J* = 10.8, 9.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 17.0, 9.1 Hz, 1H), 1.40–1.33 (m, 5H), 1.27–1.25 (m, 1H), 1.22–1.18

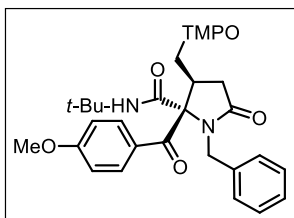
(m, 3H), 1.08 (br s, 1H), 0.84 (br s, 3H), -0.13 (s, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198.4, 177.2, 167.7, 138.1, 137.4, 134.9, 134.2, 133.8, 130.5(2), 130.1(2), 128.8(4), 128.8(2), 128.6(3), 127.9(2), 127.8, 127.7, 127.2(2), 83.8, 74.3, 61.3, 58.7, 47.0, 45.7, 44.0, 41.2, 40.3, 35.8, 35.0, 33.3, 20.6, 20.4, 17.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3348, 2928, 1683, 1520, 1454, 1382, 1180, 1074, 975, 834, 742, 697, 621, 576, 546; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₄₂H₄₈N₃O₄⁺ [M + H] 658.3645, encontrado 658.3650.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 23% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.40 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.35 (br s, 1H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 5H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.25–7.16

(m, 5H), 7.12 (dt, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 7.06 (dtt, *J* = 7.2, 4.8, 2.0 Hz, 4H), 5.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.32–4.26 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 14.5, 3.7 Hz, 1H), 3.94–3.90 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 16.9, 11.8 Hz, 2H), 2.30 (dd, *J* = 16.9, 9.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 4H), 1.04 (br s, 3H), 0.92–0.84 (m, 4H), 0.69 (br s, 3H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.8, 176.6, 168.5, 137.5, 137.2, 135.4, 134.8, 133.6, 131.4, 130.0(2), 129.6(2), 128.9(2), 128.6(2), 128.4(2), 128.4, 128.1(2), 127.8, 127.8, 127.3(2), 83.9, 74.4, 61.0, 59.0, 47.1, 47.0, 44.5, 40.9, 39.9, 34.8, 34.2, 34.1, 31.1, 21.0(2), 17.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3348, 2928, 1683, 1520, 1454, 1382, 1180, 1074, 975, 834, 742, 697, 621, 576, 546; **HRMS (DART+, M+)**: calcd. para C₄₂H₄₈N₃O₄⁺ [M + 1] 658.3645, encontrado 658.3662.

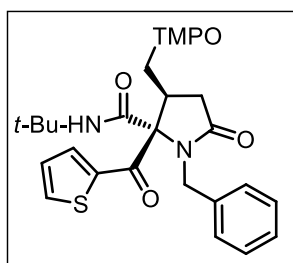
1-Bencil-*N*-(*t*-butil)-2-(4-metoxibenzoil)-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil}pirrolidin-2-carboxamida (225w):



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 88% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (90% Hexano/AcOEt); Rf: 0.40 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (br, 1H), 7.85–7.81 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 4H), 6.79–6.74 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.91–3.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.58–3.36 (m, 3H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.36–1.34 (m, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.14–1.12 (m, 2H), 1.02–0.87 (m, 13H); **RMN-¹³C** (101

MHz, CDCl₃) δ (ppm); 198.0, 177.3, 165.9, 163.7, 135.2, 132.4(2), 130.3(2), 128.1(2), 127.8, 127.6, 113.7(2), 76.1, 59.8, 55.7, 51.8, 47.6, 42.1, 39.7(2), 33.8(2), 33.4, 28.6(3), 20.1, 19.8, 17.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3316, 2970, 2930, 2249, 2038, 1681, 1597, 1526, 1455, 1360, 1256, 1165, 1028, 911, 839, 730, 700, 616, 513, 473; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₃₄H₄₈N₃O₅⁺ [M + H] 578.3594, encontrado 578.3567.

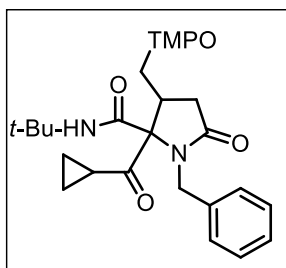
1-Bencil-N-(*t*-butil)-5-oxo-3-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-yl)oxi]metil)-2-(tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxamida (225x):



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 46% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (90% Hexano/AcOEt); Rf: 0.43 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.11–7.05 (m,

5H), 6.99 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H), 4.44–4.33 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 3.26–3.17 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 2H), 1.36–1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.26–1.23 (m, 3H), 0.99 (m, 7H), 0.89–0.86 (m, 6H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.9, 177.4, 165.4, 140.0, 135.3(2), 134.7, 130.7(2), 128.1(3), 127.8, 75.3, 59.7(2), 51.9, 48.1, 43.6, 39.7(2), 33.4(2), 33.1, 28.7(3), 20.1(2), 19.7, 17.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3316, 2969, 2927, 1705, 1680, 1530, 1455, 1407, 1351, 1260, 1223, 1170, 1132, 1047, 924, 745, 722, 699, 614, 474; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₃₁H₄₄N₃O₄S⁺ [M + H] 554.3052, encontrado 554.3036.

1-Bencil-N-(*t*-butil)-2-(ciclopropancarbonil)-5-oxo-3-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-yl)oxi]metil)-pirrolidin-2-carboxamida (225y):



Mezcla de diastereoisómeros: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 62% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (95% Hexano/Acetona); Rf: 0.35 (80% Hexano/Acetona); dr. 60:40; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (br, 1H), 8.37 (br, 1H), 5.04 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.83–3.79 (m, 1H), 3.79–3.70 (m, 2H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.11–2.91 (m, 2H), 2.82–2.76 (m, 1H), 2.66–2.62 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, *J* = 17.0,

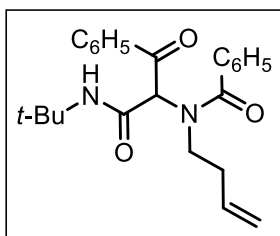
11.4, 1.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.33 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.07–0.99 (m, 20H), 0.92–0.81

(m, 5H), 0.67–0.66 (m, 1H), 0.51–0.50 (m, 1H), 0.37– 0.29 (m, 2H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 211.4(2), 177.8, 175.6, 166.7, 165.4, 136.3(4), 135.6, 130.2(4), 129.8(4), 128.8(4), 128.5(4), 128.1, 127.7(4), 76.2, 75.8, 60.0(4), 59.8, 59.7, 53.9, 51.8, 51.6, 47.6, 46.2, 42.6, 41.0(2), 39.5(6), 34.7, 33.7, 33.3, 33.1, 33.0, 32.8(2), 28.6(8), 20.5(2), 20.1, 19.9, 18.9, 17.0(4), 15.5, 15.1, 13.6(2), 12.8; **IR ν (cm⁻¹)**: 3308, 2971, 2928, 1694, 1533, 1455, 1374, 1360, 1264, 1244, 1131, 1047, 937, 866, 745, 702, 656; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₄₂H₄₈N₃O₄⁺ [M + H] 512.3488, encontrado 512.3464.

Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi 229a-c:

Una disolución del isonitrilo (1.5 mmol) correspondiente, ácido benzoico **227** (1.5 mmol), fenilgloxal **226** (1.5 mmol), clorhidrato de la 3-buten-1-amina **228** (1.7 mmol), trietilamina (3.0 mmol) y tricloruro de Indio (III) (2 mol%) en TFE (2,2,2-trifluoroetanol) [0.33M] fue calentado en un vial a 70 °C bajo irradiación por microondas (100 W) durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por CC.

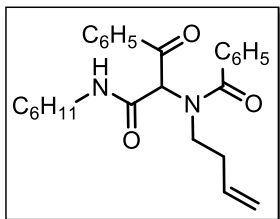
N-(But-3-en-1-il)-*N*-[1-(*t*-butilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]benzamida (**229a**):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 31% de rendimiento (escala 1.50 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); mp: 138 °C, Rf: 0.59 (85% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.18 (s, 1H), 7.62–7.51 (m, 2H), 7.41 (tdt, *J* = 17.4, 15.6, 7.2, 4.8 Hz, 8H), 5.90–5.73 (m, 2H), 5.20–5.06 (m, 2H), 4.98–4.82 (m, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 13.4, 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.61–3.42 (m, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 13.3, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 2.56–2.33 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.6, 170.9, 168.2, 135.7, 133.9, 130.7, 130.6, 128.7(2), 128.1(2), 127.6(2), 127.6(2), 117.6, 110.1, 52.2, 50.9, 32.5, 28.7(3), 28.6; **IR ν (cm⁻¹)**: 3321, 2965, 1612, 1534, 1447, 1349, 1282, 1211, 1028, 920, 794, 769, 723, 693, 656, 557; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₂₄H₂₉N₂O₃⁺ [M + 1] 393.2178, encontrado 393.2184.

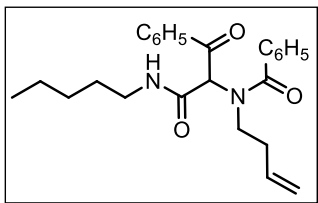
***N*-(But-3-en-1-il)-*N*-[1-(ciclohexilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il]benzamida**

(229b):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 42% de rendimiento (escala 1.50 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); mp: 154 °C, Rf: 0.64 (85% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.04 (br s, 1H), 7.47–7.35 (m, 7H), 7.28–7.27 (m, 1H), 7.23–7.20 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.87–5.79 (m, 1H), 5.18–5.09 (m, 2H), 4.96–4.82 (m, 1H), 4.21–4.15 (m, 1H), 3.81–3.76 (m, 2H), 3.52–3.43 (m, 1H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 1H), 2.45–2.39 m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90–1.89 (m, 2H), 1.70–1.61 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 2H), 1.22–1.16 (m, 2H), 1.05 (m, 1H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.0, 170.2, 168.8, 135.6, 135.3, 133.7, 130.8, 130.6, 128.7, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 117.8, 110.0, 51.4, 48.7, 33.2, 33.0, 32.5, 31.4, 31.1, 25.7, 25.5, 25.1, 25.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3317, 2932, 1612, 1546, 1446, 917, 768, 693, 531; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₂₆H₃₁N₂O₃⁺ [M + 1] 419.2335, encontrado 419.2333.

***N*-(But-3-en-1-il)-*N*-[1,3-dioxo-1-(pentilamino)-3-fenilpropan-2-il]benzamida (229c):**



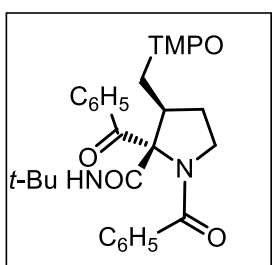
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite café en 45% de rendimiento (escala 1.50 mmol) después de purificación por CC (85 % Hexano/AcOEt); mp: 154°C, Rf: 0.64 (85 % Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.12–8.09 (m, 2H), 7.87–

7.70 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.58–7.45 (m, 6H), 7.45–7.35 (m, 8H), 7.35–7.15 (m, 6H), 5.93–5.67 (m, 2H), 5.22–5.01 (m, 4H), 5.00–4.61 (m, 2H), 3.65–3.33 (m, 5H), 3.33–3.00 (m, 5H), 2.53–2.23 (m, 5H), 1.64–1.51 (m, 4H), 1.33 (m, 9H), 1.29–1.22 (m, 7H), 1.00–0.77 (m, 12H); **IR ν (cm⁻¹)**: 3317, 2929, 2860, 1678, 1616, 1536, 1447, 1390, 1314, 1273, 1177, 1025, 917, 771, 694, 567; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₃⁺ [M + 1] 407.2335, encontrado 407.2315. **NOTA:** El aducto de Ugi **229c** es lábil y fue utilizado inmediatamente para en el proceso de ciclación.

Procedimiento general para la síntesis de pirrolidinas 230a-c:

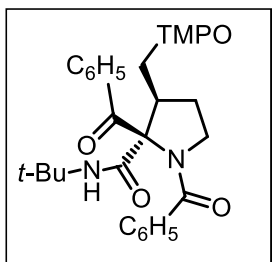
Una disolución del aducto de Ugi correspondiente **229a-c** (1.0 equiv), TEMPO (2.0 equiv), persulfato de amonio (0.5 equiv) en una mezcla de CH₃CN-H₂O (1:1) (0.07 M) se calentó en un vial a 75 °C bajo condiciones de irradiación por microondas (100 W) durante 3.5 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (10 mL) y se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3x30 mL). Las fases orgánicas fueron secadas con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo fue purificado por CC, dando mezcla de dos diastereoisómeros.

1,2-Dibenzoil-*N*-(*t*-butil)-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxamida (**230a**):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 17% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.56 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.63 (s, 1H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.46–7.36 (m, 7H), 3.84–3.75 (m, 2H), 3.70–3.58 (m, 2H),

3.53 (ddd, *J* = 10.2, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 2.34–2.22 (m, 1H), 2.07 (ddt, *J* = 12.7, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 1.39–1.26 (m, 6H), 1.12 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.3 171.4, 167.8, 137.6, 137.1, 132.3, 130.0, 128.6(2), 128.3(2), 128.1(2), 126.4(2), 80.2, 74.8, 60.0, 59.8, 51.3, 50.9, 45.7, 39.7(2), 33.1, 32.9, 28.8, 28.3(3), 20.3, 20.1, 17.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3340, 2970, 2931, 1685, 1620, 1524, 1448, 1405, 1253, 1183, 1133, 1051, 1029, 836, 794, 745, 698, 662, 606, 546; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₃₃H₄₆N₃O₄⁺ [M + 1] 548.3488, encontrado 548.3480.

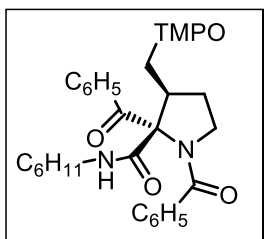


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 23% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.40 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (s, 1H), 7.84–7.81 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H),

7.21–7.17 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.87–3.74 (m, 3H), 2.99 (dddd, *J* = 11.5, 9.0, 7.4, 4.5 Hz, 1H), 2.43–2.32 (m, 2H), 1.44 (s, 15H), 1.12–0.99 (m, 12H); **RMN-¹³C** (126

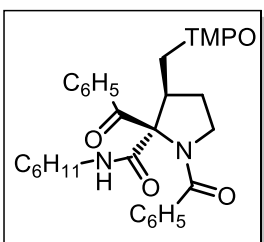
MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202.8, 170.0, 165.6, 137.5, 135.9, 131.9, 130.0, 128.3(2), 128.0(2), 127.9(2), 126.5(2), 76.3, 76.1, 59.9, 59.8, 51.7, 50.1, 46.2, 39.7, 39.6, 33.3(2), 28.7(3), 20.1, 20.0, 17.2; **IR v(cm⁻¹)**: 3340, 2970, 2931, 1685, 1620, 1524, 1448, 1405, 1253, 1183, 1133, 1051, 1029, 836, 794, 745, 698, 662, 606, 546; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₃₃H₄₆N₃O₄⁺ [M + 1] 548.3488, encontrado 548.3513.

1,2-Dibenzoil-N-ciclohexil-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxamida (230b):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 20% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.73 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94–7.82 (m, 2H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.45–7.36 (m, 7H), 3.84 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72–

3.59 (m, 3H), 3.52 (ddd, J = 10.2, 7.5, 4.9 Hz, 1H), 2.29 (dq, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 2.08 (ddt, J = 11.8, 6.7, 4.7 Hz, 1H), 1.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 1.49–1.28 (m, 10H), 1.23–1.10 (m, 4H), 1.10–0.82 (m, 12H), 0.73 (t, J = 10.1 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.5, 168.5(2), 137.5, 137.0, 132.4, 130.1, 128.6(2), 128.2(2), 128.1(2), 126.5(2), 79.4, 75.0, 60.0, 59.9, 51.0, 48.4, 45.8, 39.7(2), 33.1, 32.9, 32.4, 31.5, 28.9, 25.6, 24.4, 24.1, 20.3, 20.1, 17.1; **IR v(cm⁻¹)**: 3341, 2923, 2851, 1681, 1628, 1508, 1416, 1377, 1259, 1184, 1055, 1025, 774, 698, 664, 631, 574, 546; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₃₅H₄₈N₃O₄⁺ [M + 1] 574.3647, encontrado 574.3647.

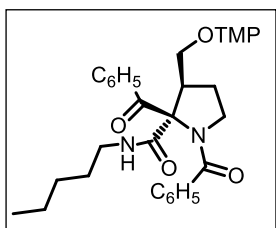


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 38% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.50 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.29

(t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (dt, J = 6.9, 1.4 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.88–3.77 (m, 3H), 3.75 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.99 (qd, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.36 (dtd, J = 9.9, 7.3, 6.8, 3.0 Hz, 2H), 2.05–1.95 m, 2H), 1.76 (dt, J = 13.6, 4.4 Hz, 2H), 1.65–1.22 (m, 14H), 1.08 (br s, 3H), 1.06 (br s, 3H), 1.04 (br s, 3H), 1.01 (br s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

202.5, 170.1, 165.7, 137.4, 135.9, 132.0, 130.1, 128.3(2), 128.0(2), 127.9(2), 126.6(2), 76.3, 75.9, 59.9, 53.9, 50.1, 49.0, 46.3, 39.7, 33.4(2), 32.8, 32.6, 29.4, 25.9, 24.9, 20.1, 17.2; **IR** ν (cm^{-1}): 3341, 2923, 2851, 1681, 1628, 1508, 1416, 1377, 1259, 1184, 1055, 1025, 774, 698, 664, 631, 574, 546; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [M + 1] 574.3647, encontrado 574.3664.

1,2-Dibenzoil-N-pentil-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)-oxi]metil]pirrolidin-2-carboxamida (230c).

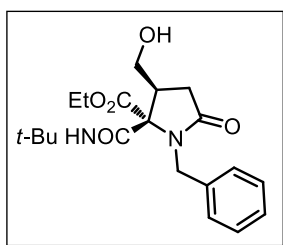


Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 30% de rendimiento (escala 0.25 mmol) después de purificación por CC (85% Hexano/AcOEt); Rf: 0.50 (80% Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.90–7.85 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 1H), .46–7.37 (m, 7H), 3.83 (dq, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 2H), 3.69 (ddd, $J = 10.2, 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.65–.60 (m, 1H), 3.53 (ddd, $J = 10.2, 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.21 (dq, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.02 (dtd, $J = 13.6, 7.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.33–2.24 (m, 1H), 2.10 (ddt, $J = 11.9, 6.7, 4.7$ Hz, 1H), 1.34 (ddd, $J = 14.6, 7.2, 4.5$ Hz, 5H), 1.26–1.08 (m, 6H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.6, 169.5(2), 137.4, 136.9, 132.5, 130.1, 128.6(2), 128.3(2), 128.2(2), 126.6(2), 79.4, 74.8, 60.0, 59.9, 51.0, 45.9, 40.1, 39.7(2), 33.1, 32.9, 29.0, 28.8, 28.5, 22.4, 20.3, 20.1, 17.1, 14.0; **IR** ν (cm^{-1}): 2928, 1669, 1545. 1447, 1400, 1230, 1182, 1046, 926, 785, 697, 656, 595; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [M + 1] 562.3645, encontrado 562.3652.

Procedimiento general para la remoción reductiva del grupo TEMPO: Una disolución de γ -lactama **225a** (0.096 mmol) (diastereómero minoritario), Zn en polvo (activado) (7.64 mmol) en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{AcOH}$ (1:1:2) (0.050 M) fue calentada en un tubo sellado a 70 °C por 12 h (baño de aceite). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le adiciónó una disolución saturada de Na_2SO_4 , luego, se aisló mediante extracción líquido-líquido con AcOEt (3X30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por CC para dar el alcohol **234** (61%) y el biciclo fusionado lactona-pirrolidinona **235** como un componente minoritario (31%).

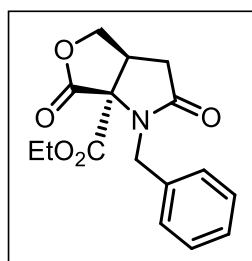
Activación de polvo de Zn: Mantener polvo de Zn (0.5g) en agitación con 5mL de una disolución de HCl (0.01M) durante 20 minutos, filtrar al vacío y lavar con etanol (15 mL) y éter dietílico (15 mL). Finalmente secar al vacío hasta obtener un polvo de Zn brillante.

1-Bencil-2-(*t*-butilcarbamoil)-3-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (234):



Utilizando el procedimiento general el compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 61% de rendimiento (escala 0.096 mmol) después de purificación por CC (80% AcOEt/ Hexano), Rf: 0.30 (80% AcOEt/Hexano); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (s, 1H), 7.37–7.09 (m, 5H), 4.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.91 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.63–3.54 (m, 2H), 2.85 (dtd, *J* = 9.0, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 16.6, 9.0 Hz, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.8, 171.6, 165.6, 136.3, 129.3(2), 128.5(2), 127.8, 74.4, 62.9, 62.7, 52.3, 46.2, 44.1, 32.5, 28.5(3), 13.7; **IR ν (cm⁻¹):** 3342, 2967, 2929, 1678, 1542, 1454, 1392, 1364, 1269, 1221, 1169, 1028, 700, 663, 570; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₂₀H₂₉N₂O₅⁺ [M + 1] 377.2076, encontrado 377.2058.

1-Bencil-2,6-dioxohexahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-6a-carboxilato de etilo (235):

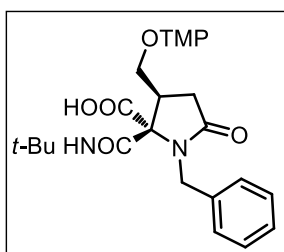


Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 31% de rendimiento (escala 0.096 mmol) después de purificación por CC (80% AcOEt/Hexano), Rf: 0.050 (80% AcOEt/Hexano); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33–7.27 (m, 4H), 7.25–7.22 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.19 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.06 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 3.38 (tdd, *J* = 8.4, 7.5, 2.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.6, 8.3 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.1, 169.2, 167.5, 136.2, 128.7(2), 128.5(2), 127.7, 71.5, 70.9, 63.3, 45.8, 39.3, 34.1, 14.0; **IR ν (cm⁻¹):** 3341, 1963, 1927, 1677, 1543, 1454, 1392, 1364, 1269, 1221, 1269, 1070, 1029, 699, 663, 553; **HRMS (DART+, M+)** calcd. para C₁₆H₁₈N₁O₅⁺ [M + 1] 304.1185, encontrado 304.1185.

Procedimiento general para la hidrólisis básica de **225a** (diastereómero minoritario):

Una disolución de la γ -lactama **225a** (0.37 mmol) (diastereómero minoritario) en una mezcla H₂O/EtOH/THF (1:4:2) (0.65 M) se añadió una disolución acuosa de LiOH (0.2 mL, 4.0 M). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Después se adicionó 10 mL de disolución acuosa de HCl (1.0 M) y se aisló mediante extracción líquido-líquido con AcOEt (3X15 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el disolvente eliminado por evaporación a presión reducida, dando el ácido carboxílico **236**.

Ácido (2*R*,3*S*)-1-bencil-2-(*t*-butilcarbamoil)-5-oxo-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxílico (**236**):



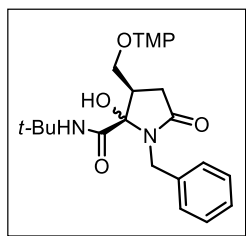
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 82% (escala 0.085 mmol) después de extracción, mp: 128-130 °C; **RMN**⁻¹**H** (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.25–7.13 (m, 5H), 4.48–4.35 (m, 2H), 4.20–4.14 (m, 1H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.17 (dtd, $J = 10.3, 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.4, 10.6$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 9.4$

Hz, 6H), 1.41–1.34 (m, 1H), 1.24–1.15 (m, 22H); **RMN**⁻¹³**C** (126 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 178.2, 173.5, 166.7, 137.3, 130.0(2), 129.3(2), 128.5, 78.5, 74.6, 65.1(2), 52.9, 47.5, 43.0, 39.6(2), 34.6, 31.9, 31.8, 28.7(3), 20.6, 20.5, 17.4; **IR** ν (cm⁻¹): 2932, 1681, 1536, 1454, 1223, 699, 554; **HRMS** (DART+, M+) calcd. para C₂₇H₄₂N₃O₅⁺ [M + 1] 488.3203, encontrado 488.3189.

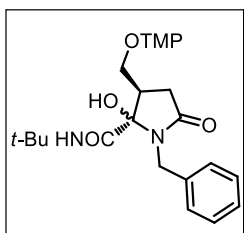
Procedimiento general para la descarboxilación radicalaria catalizada por Ag (Reacción de Minisci):

Una disolución de ácido carboxílico **236** (0.20 mmol), K₂S₂O₈ (0.40 mmol, 2.0 equiv.) y Ag₂CO₃ (15 mol%) en MeCN/H₂O (1:1) (0.1M) fue calentado en un vial a 50 °C bajo irradiación por microondas (100 W) durante 2 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una cama de Celita y la disolución resultante fue aislada mediante extracción líquido-líquido con AcOEt (2X30 mL). La fase orgánica fue separada, secada (Na₂SO₄) y el disolvente eliminado por evaporación a presión reducida. El residuo fue purificado por CC, dando el alcohol **237** como una mezcla de diastereoisómeros separables (*dr*: 54:47) en 91% de rendimiento.

(3R)-1-Bencil-N-(t-butil)-2-hidroxi-5-oxo-3-[[[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]-metil]pirrolidin-2-carboxamida (237):



Diastereoisómero Minoritario: Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 40% de rendimiento (escala 0.20 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano/AcOEt); Rf: 0.62 (50 % Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43–7.06 (m, 5H), 6.42–6.05 (m, 1H), 4.51–4.37 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 15.3, 3.3 Hz, 1H), 4.04–3.88 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.68–2.40 (m, 3H), 1.60–1.32 (m, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.14–1.01 (m, 12H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.5, 168.0, 137.8, 128.7(2), 128.6(2), 127.5, 91.5, 75.7, 59.9, 59.8, 51.7, 46.3, 43.4, 39.6(2), 34.9, 33.4, 33.3, 28.4(3), 20.1, 20.0, 17.1; **IR ν (cm⁻¹):** 3200, 2931, 1720, 1658, 1529, 1453, 1385, 1347, 1314, 1216, 1158, 1075, 1042, 988, 708, 651, 574, 535; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₆H₄₂N₃O₄⁺ [M + 1] 460.3175, encontrado 460.3176.



Diastereoisómero Mayoritario: Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 51% de rendimiento (escala 0.20 mmol) después de purificación por CC (50% Hexano/AcOEt); Rf: 0.46 (50 % Hexano/AcOEt); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31–7.19 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.04–4.97 (m, 1H), 4.50–4.21 (m, 2H), 4.02–3.78 (m, 2H), 2.84 (tdd, *J* = 8.9, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 16.8, 9.2, 2.1 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 16.8, 8.8, 1.7 Hz, 1H), 1.47–1.39 (m, 4H), 1.34–1.24 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.13 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.4, 169.1, 138.0, 128.6(2), 128.2(2), 127.4, 91.7, 74.9, 60.2, 60.1, 51.6, 44.0, 41.5, 39.8(2), 33.1(2), 32.5, 28.4(3), 20.3, 20.2, 17.0; **IR ν (cm⁻¹):** 3200, 2931, 1720, 1658, 1529, 1453, 1385, 1347, 1314, 1216, 1158, 1075, 1042, 988, 708, 651, 574, 535; **HRMS (DART+, M+):** calcd. para C₂₆H₄₂N₃O₄⁺ [M + 1] 460.3175, encontrado 460.3176.

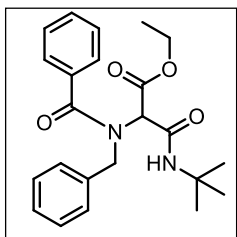
5.3 SEGUNDA PARTE:

Procedimiento experimental y datos espectroscópicos

Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi 238a-ad:

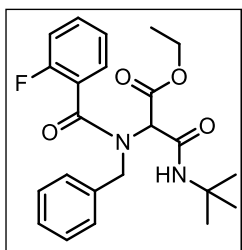
Una disolución de isonitrilo (1.5 mmol), ácido carboxílico (1.5 mmol), aldehído (1.5 mmol), amina (1.7 mmol) y una cantidad catalítica de InCl_3 (2 mol %) en 2, 2,2-trifluoroetanol (TFE) (0.33 M) fue calentada en un vial a 70 °C bajo irradiación por microondas (100 W) durante dos horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente eliminado por evaporación a presión reducida. El residuo fue purificado por CC.

2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238a):



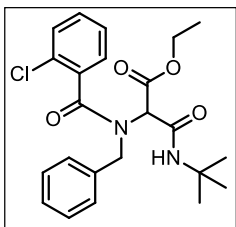
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 49% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-AcOEt), Rf: 0.4 (80% Hex-AcOEt), pf: 113-115 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 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-¹³C** (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⁺)**: calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+$ [M + 1] 397.2127, encontrado 397.2108.

2-(*N*-Bencil-2-fluorobenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238b):



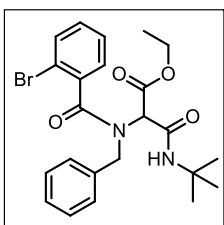
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 67% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-AcOEt), Rf: 0.4 (80% Hex-AcOEt), pf: 95-97 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 5H), 7.19 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.74 – 4.52 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl_3) 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⁺)**: calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4^+$ [M + 1] 415.2033, encontrado 415.2027.

2-(*N*-Bencil-2-clorobenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238c):



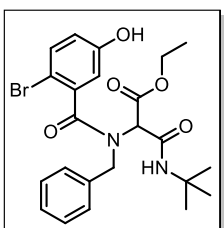
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 44% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.57 (70% Hex-AcOEt), pf: 119-121 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43 – 7.28 (m, 11H), 4.53 (br s, 2H), 4.20 (td, *J* = 13.5, 10.6, 6.4 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.8, 164.9, 163.9, 134.7, 130.8, 130.0 (4), 128.7 (2), 128.3 (2), 127.3, 127.2, 65.2, 62.2, 54.6, 51.6, 28.7 (3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3298, 3074, 2966, 2925, 1763, 1683, 1554, 1478, 1439, 1419, 1358, 1309, 1264, 1226, 1197, 1152, 1094, 1061, 1027, 975, 945, 838, 750, 735 704, 651, 574; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₈³⁵ClN₂O₄⁺ [M + 1] 433.1708, encontrado 433.1717.

2-(*N*-Bencil-2-bromobenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238d):



Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 45% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-AcOEt), Rf: 0.40 (70% Hex-AcOEt), pf: 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⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₈⁷⁹BrN₂O₄⁺[M + 1] 475.1232, encontrado 475.1225.

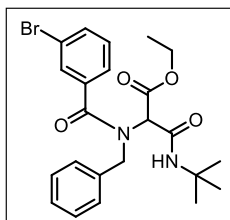
2-(*N*-Bencil-2-bromo-5-hidroxi-benzamido)-3-(*t*-butilamino) 3-oxopropanoato de etilo (238e):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 33% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-Acetona), Rf: 0.42 (70% Hex-Acetona), pf: 153-155 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (br s, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.11 (dq, *J* = 14.3, 8.4,

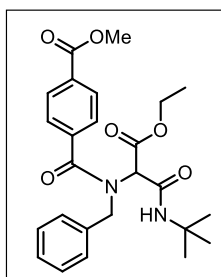
7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.2, 163.8, 153.7, 134.7, 134.4, 129.3, 128.4(4), 128.0, 127.2(2), 121.9, 119.1, 111.2, 62.2, 61.6, 52.1, 28.2(3), 13.6.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3167, 3077, 2976, 2933, 1766, 1726, 1684, 1659, 1612, 1592, 1565, 1497, 1454, 1432, 1363, 1286, 1217, 1208, 1165, 1096, 1031, 970, 816, 731, 699, 596, 525, 509; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₈⁷⁹BrN₂O₅⁺[M + 1] 491.1182 encontrado 491.1166.

2-(*N*-Bencil-3-bromobenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238f):



Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 49% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), Rf: 0.40 (80% Hex-AcOEt), Pf: 132-133 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (br 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), 4.82 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H)– 4.21 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.33 – 1.27 (m, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.1, 168.6, 164.5, 139.0, 135.0, 131.3(2), 130.8(2), 130.7, 129.0, 127.2, 126.6, 123.3, 63.5, 62.7, 55.1, 51.9, 29.0(3), 14.4; **IR ν (cm⁻¹)**: 3303, 3071, 2965, 2922, 2852, 1766, 1686, 1604, 1176, 1149, 737, 692. **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₈⁷⁹BrN₂O₄⁺[M + 1] 475.1232, encontrado 475.1223.

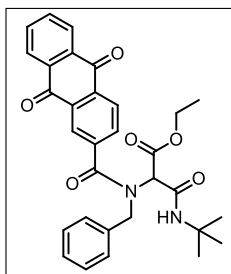
4-(Bencil(1-(*t*-butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)carbamoil)benzoato de metilo (238g):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 31% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hexano-Acetona), Rf: 0.62 (80% Hex-Acetona), pf: 143-145 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 4.74 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 168.3, 166.4, 163.9, 139.3, 135.7, 131.8, 123.0 (3), 128.9 (2), 128.1, 127.8, 127.0 (2), 63.1, 62.3, 55.4, 52.5, 51.7, 28.7 (3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3299, 3079, 2962, 1769, 1725, 1685, 1616. 1603, 1555, 1446, 1436, 1422, 1274, 1199, 1177, 1147, 1103, 1016, 977, 870,

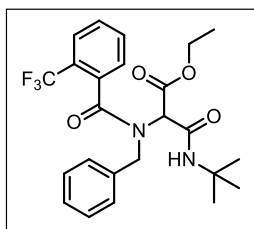
786, 750, 732, 705, 665, 606, 577, 457, 427. **HRMS (DART⁺, M⁺):** calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₆⁺ [M + 1] 455.2182, encontrado 455.2192

2-(*N*-Bencil-9,10-dioxo-9,10-dihidroantracen-2-carboxamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238h):



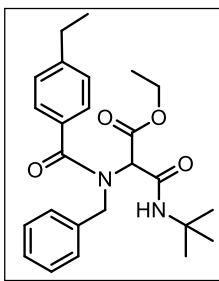
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 32% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-Acetona), Rf: 0.32 (70% Hex-Acetona), pf: 148-150 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 3H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.83 – 7.81 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 4.80 – 4.66 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.5, 182.3, 171.0, 168.3, 163.6, 134.5(4), 133.8, 133.5, 132.3, 129.2, 129.0, 128.3, 128.0, 127.5(4), 125.8, 62.8, 62.5, 55.4, 51.8, 28.7(3), 14.2; **IR ν (cm⁻¹):** 3316, 2970, 2930, 1753, 1725, 1674, 1642, 1529, 1538, 1490, 1452, 1393, 1321, 1291, 1202, 1172, 1029, 930, 862, 730, 708, 630, 456; **HRMS (DART⁺, M⁺):** calcd. para C₃₁H₃₁N₂O₆⁺ [M + 1] 527.2182, encontrado 527.2169.

2-(*N*-Bencil-2-(trifluorometil)-benzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238i):



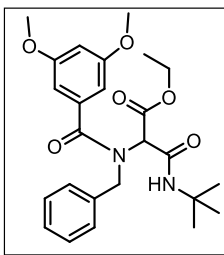
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 41% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (10% Acetona/Hexano), Rf: 0.5 (20% Acetona/Hexano), pf: 69-71 °C; “mezcla de rotámeros” **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74–7.71 (m, 1H), 7.63–7.47 (m, 4H), 7.35–7.29 (m, 5H), 4.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.22–4.15 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN.¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 169.5, 169.3, 166.7, 165.0, 163.6, 135.0, 134.2, 134.0, 133.5, 132.4, 132.2, 130.0, 129.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9 (C–F, 1JC–F = 273.9 Hz), 127.6, 127.2, 127.0, 126.6, 125.1 (C–F, 1JC–F = 273.9 Hz), 122.4 (C–F, 1JC–F = 273.9 Hz), 119.7 (C–F, 1JC–F = 273.9 Hz), 65.5, 62.4, 62.2, 60.4, 55.9, 54.9, 51.6, 51.4, 28.7, 28.4, 14.1, 13.7; **IR ν (cm⁻¹):** 3338, 3066, 2971, 2874, 1743, 1726, 1650, 1583, 1542, 1454, 1426, 1364, 1316, 1273, 1223, 1171, 1130, 1112, 1063, 1033, 977, 912, 770, 730, 697, 668, 644, 595, 565, 461, 424; **HRMS (DART⁺, M⁺):** calcd. para C₂₄H₂₈F₃N₂O₄⁺ [M + 1] 465.2001, encontrado 465.2003.

2-(*N*-Bencil-4-etilbenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238j):



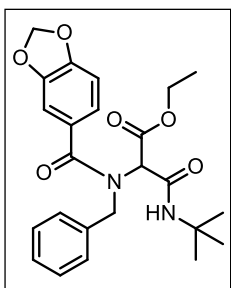
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 43% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), Rf: 0.5 (80% Hex-AcOEt), pf: 138- 140 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (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-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) 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⁺)**: calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 425.2440, encontrado 425.2451.

2-(*N*-Bencil-3,5-dimetoxibenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238k).



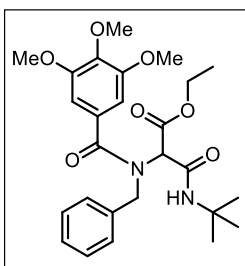
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 28% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), Rf: 0.40 (80% Hex-AcOEt), pf: 153-154 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (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-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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⁺)**: calcd. para C₂₅H₃₃N₂O₆⁺ [M + 1] 457.2339, encontrado 457.2354.

2-(*N*-Bencilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238l):



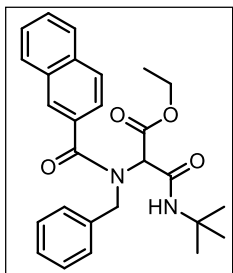
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 30% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hexano-Acetona), Rf: 0.48 (90% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 – 7.66 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.36 (dt, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.98 (q, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.22 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.3, 168.3, 164.5, 149.6, 147.8, 136.1, 128.9 (2), 128.5, 128.0 (2), 127.7, 121.9, 108.4-108.1 (d, *J* = 38.3 Hz), 101.6, 64.1, 63.4, 62.2, 55.5, 51.5, 28.7 (3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3290, 3075, 2974, 2930, 1768, 1683, 1594, 1555, 1497, 1449, 1415, 1356, 1321, 1242, 1200, 1161, 1118, 1037, 1020, 981, 934, 859, 819, 766, 743, 701, 659, 648, 604, 567, 534; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₄H₂₉N₂O₆⁺ [M + 1] 441.2026, encontrado 441.2013.

2-(*N*-Bencil-2,3,4-trimetoxibenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238m).



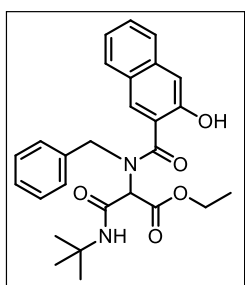
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 22% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), Rf: 0.57 (70% Hex-AcOEt), pf: 162-165 °C; **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 4.32-4.28 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.30-1.29 (m, 3H); **RMN-¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 168.3, 164.3, 153.2(2), 136.8, 128.9(2), 127.7(2), 127.0, 104.6, 64.3, 62.3, 61.0, 56.0(2), 55.4, 51.6, 28.7(3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3294, 3080, 2974, 2929, 2906, 1764, 1680, 1614, 1178, 1148, 698; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₆H₃₅N₂O₇⁺ [M + 1] 487.2444, encontrado 487.2439.

2-(*N*-Bencil-2-naftamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238n):



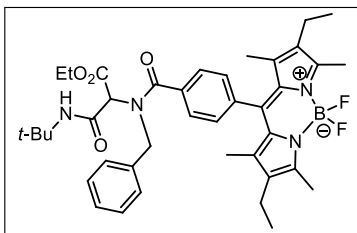
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 48% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hexano-Acetona), Rf: 0.52 (90% Hex-Acetona), pf: 142-144 °C; **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 4.89 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (m, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.0, 168.4, 164.5, 136.0, 134.1, 132.7, 132.1, 129.6, 128.8, 128.7(2), 128.6, 127.9 (2), 127.5, 127.2, 126.9, 125.6, 124.1, 63.9, 62.3, 55.6, 51.6, 28.7 (3), 14.2.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3295, 3064, 2964, 2921, 1764, 1685, 1606, 1594, 1553, 1496, 1476, 1440, 1423, 1357, 1313, 1266, 1227, 1197, 1161, 1094, 1024, 893, 857, 817, 741, 719, 699, 664, 588, 558, 472, 433; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₇H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 447.2284, encontrado 447.2267

2-(*N*-Bencil-4-hidroxi-2-naftamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238o).



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 21% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-Acetona), Rf: 0.50 (70% Hex-Acetona), pf: 124-126 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (br s, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 6H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.2, 168.2, 164.4, 149.5, 147.7, 128.3(2), 128.8(2), 127.8(2), 127.6(2), 121.7, 108.3(2), 108.0(2), 101.5(2), 64.0, 62.1, 51.4, 28.6(3), 14.0; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₇H₃₁N₂O₅⁺ [M + 1] 463.2233, encontrado 463.2226.

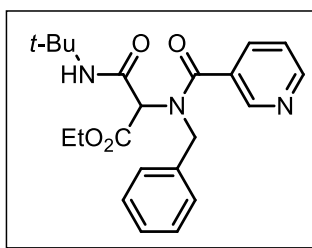
10-(4-(Bencil-(1-(*t*-butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)carbamoil)fenil)-2,8-dietil-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-5*H*-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]4-diazaborinonio (238p):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite rojizo en 29% de rendimiento (escala 1.95 mmol) después de purificación por CC (95% CH₂Cl₂-AcOEt), R_f: 0.40 (70% CH₂Cl₂-AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 4.83 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 3H), 2.52 (s, 5H), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.25 (s, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.2, 168.3, 164.1, 154.3, 138.8, 138.2, 135.9, 135.5, 133.2, 130.6, 130.3, 129.6, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 128.9, 128.9, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 62.3, 31.1, 28.7, 17.2, 14.7, 12.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3331, 2961, 2924, 2853, 1742, 1686, 1629, 1541, 1495, 1474, 1454, 1391, 1267, 1190, 1115, 1072, 1033, 979, 927, 848, 716, 700, 535; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₄₀H₅₀BF₂N₄O₄⁺ [M + 1] 699.3893, encontrado 699.3901.

2-(*N*-Bencilnicotinamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238q):

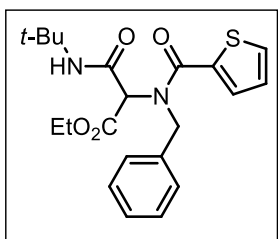


Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 74% de rendimiento (escala 1.9 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-Acetona), R_f: 0.38 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (br s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39–7.30 (m, 6H),

4.83 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26–4.22 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.4, 168.3, 163.7, 151.4, 148.0 (2), 135.6, 135.0, 131.1, 129.0 (2), 128.2, 127.7, 123.5 (2), 63.1, 62.4, 51.7, 28.7 (3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3344, 2970, 2360, 1744, 1728, 1683, 1637, 1590, 1542, 1454, 1412m 1365, 1222, 1203, 1028, 980, 911, 728, 565; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd para C₂₂H₂₈N₃O₄⁺ [M + 1] 398.2070, encontrado 398.2079.

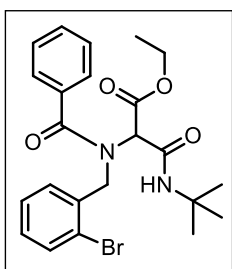
2-(*N*-Bencil-tiofen-2-carboxamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238r):

Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro



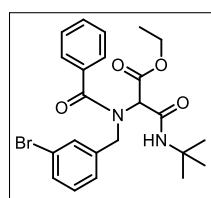
en 59% de rendimiento (escala 1.9 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano-Acetona), Rf: 0.38 (50% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (br s, 1H), 7.51–7.48 (m, 3H), 7.41–7.37 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.30–4.15 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.9, 165.9, 164.5, 136.6, 136.1, 30.6, 129.8, 129.0 (2), 128.0, 127.4 (2), 65.2, 62.3, 55.4, 51.6, 28.7 (3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3345, 2969, 1747, 1727, 1674, 1601, 1544, 1528, 1453, 1423, 1364, 1222, 1179, 1029, 911, 856, 725, 578, 524; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd para C₂₁H₂₇N₂O₄S⁺ [M + 1] 403.1691, encontrado 403.1696.

2-(*N*-(2-Bromobencil)benzamido)-3-*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238s):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro en 47% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), Rf: 0.40 (70% Hex-AcOEt), mp: 151-153 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) 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 ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) 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⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₇BrN₂O₄⁺ [M + 1] 477.12120, encontrado 477.12155.

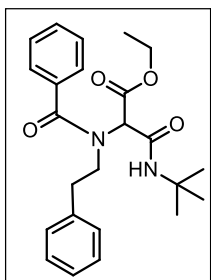
2-(*N*-(3-Bromobencil)benzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238t):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo en 46% de rendimiento (escala 0.8 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), Rf: 0.40 (80% Hex-AcOEt), mp: 153-154 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) 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,

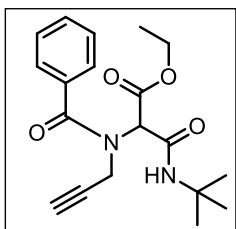
3H), 1.37 (s, 1H), 1.34 (m, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 168.2, 164.1, 138.6, 134.6, 130.9, 130.5 (2), 130.3, 128.6 (2), 126.9 (2), 126.3, 122.9, 63.2, 62.3, 54.7, 51.5, 28.6 (3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3271, 3062, 2980, 2967, 1757, 1681, 1616, 1179, 1150, 699; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₈⁷⁹BrN₂O₄⁺ [M + 1] 477.1212, encontrado 477.1195.

3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-fenetilbenzamido)propanoato de etilo (238u):



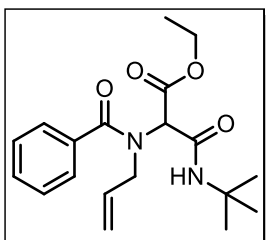
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro en 54% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), Rf: 0.50 (70% Hex-AcOEt), pf: 125-126 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (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): 173.0, 168.2, 165.2, 138.1, 135.6, 130.2, 129.0 (2), 128.8(4), 126.8, 126.7, 65.3, 62.3, 53.4, 51.7, 35.8, 28.8(3), 14.3; **IR ν (cm⁻¹)**: 3275, 3065, 3023, 2973, 2964, 1752, 1683, 1616, 1186, 1136, 702; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₄H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 411.2284, encontrado 411.2270.

3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (238v):



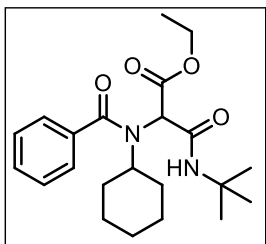
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 55% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), Rf: 0.50 (80% Hex-AcOEt), pf: 156-157 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 4.85 (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 ν (cm⁻¹)**: 3286, 3070, 2978, 2939, 2910, 2874, 1742, 1681, 1618, 1221, 1185, 700; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₁₉H₂₄N₂O₄⁺ [M + 1] 345.1814, encontrado 345.1816.

2-(*N*-Alilbenzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238w):



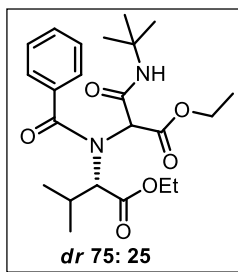
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 58% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (70% Hexano-AcOEt), Rf: 0.40 (70% Hex-AcOEt), pf: 115-116 °C; **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (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** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.7, 168.4, 164.8, 134.9, 133.5, 132.9, 130.5, 130.2, 128.6(2), 127.1(2), 119.1, 63.6, 62.2, 54.3, 51.5, 28.7(3), 14.1; **IR** *v* (cm⁻¹): 3294, 3087, 2978, 2962, 2917, 1732, 1660, 1643, 1246, 1196, 704, 652; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₁₉H₂₇N₂O₄⁺ [M + 1]; 347.1970, encontrado 347.1977.

3-(*t*-Butilamino)-2-(*N*-ciclohexilbenzamido)-3-oxopropanoato de etilo (238x):



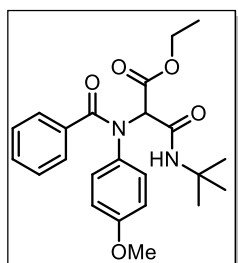
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 52% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-AcOEt), Rf: 0.50 (80% Hex-AcOEt), pf: 177-178 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (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⁺)**: calcd. para C₂₂H₃₃N₂O₄⁺ [M + 1] 389.2420, encontrado 389.2437.

2-(N-(1-(*t*-Butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)benzamido)-3-metilbutanoato de etilo (Mezcla diastereoisomérica) (238y):



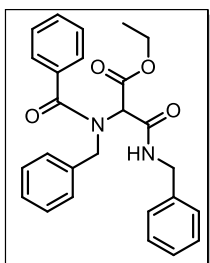
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 46% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hexano-Acetona), Rf: 0.75 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 9H), 5.00 (s, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 7H), 3.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 4H), 1.33 – 1.27 (m, 11H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.8, 172.6, 169.5, 169.4, 168.9, 167.2, 165.9, 163.4, 135.2, 135.0, 130.2, 129.7, 128.7(2), 128.5, 127.2, 126.7(2), 68.6, 64.2, 62.1, 61.4, 51.3, 29.3, 28.7, 28.6(3), 19.4, 18.8, 14.2, 14.2.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3336, 2966, 2933, 2874, 1734, 1681, 1650, 1632m 1539, 1446, 1424, 1391, 1364, 1276, 1251, 1200, 1157, 1026, 928, 836, 782, 736, 700, 653, 579, 507; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₃₅N₂O₆⁺ [M + 1] 435.2495 encontrado 435.2483.

3-(*t*-Butilamino)-2-(N-(4-metoxifenil)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (238z):



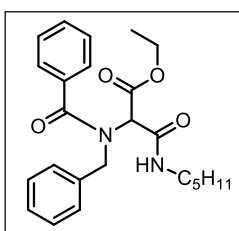
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite café en 58% de rendimiento (escala 1.95 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.52 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (br s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 5H), 6.69 – 6.65 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 169.0, 163.9, 158.5, 136.9, 134.9, 130.0, 129.1(2), 128.8(2), 127.8(2), 114.3(2), 68.0, 62.2, 55.4, 51.5, 28.6(3), 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3339, 2968, 2907, 1726, 1685, 1631, 1542, 1509, 1446, 1391, 1365, 1323, 1244, 1171, 1029, 966, 837, 790, 732, 698, 597, 512, 461; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₉N₂O₅⁺ [M + 1] 413.2077, encontrado 413.2080.

3-(Bencilamino)-2-(*N*-bencil-benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (238aa):



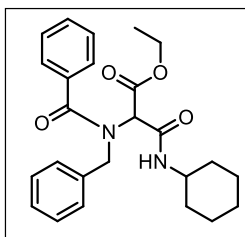
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 57% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (70% Hex-AcOEt), Rf: 0.40 (70% Hex-AcOEt), pf: 56-58 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.22 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 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-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) 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⁺)**: calcd. para C₂₆H₂₇N₂O₄⁺ [M + 1] 431.1997, encontrado 431.1958.

2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-oxo-3-(pentilamino)-propanoato de etilo (238ab):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo en 43% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-AcOEt), Rf: 0.40 (80% Hex-AcOEt), mp: 70-72 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) 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-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) 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⁺)**: calcd. para C₂₄H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 411.2284, encontrado 411.2288.

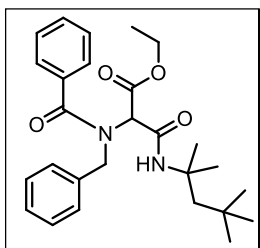
2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropanoato de etilo (238ac).



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 45% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (70% Hex-AcOEt), Rf: 0.50 (80% Hex-AcOEt), mp: 127-129 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) 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-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) 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⁺)** calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 423.2284, encontrado 423.2264.

2-(*N*-Bencilbenzamido)-3-oxo-3-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)propanoato de etilo (238ad):

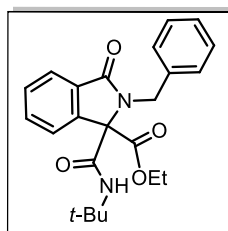


Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo en 46% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-AcOEt), Rf: 0.50 (80% Hex-AcOEt), pf: 85-87 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 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). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) 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⁺)**: calcd. para C₂₇H₃₇N₂O₄⁺ [M + 1] 453.2753 encontrado 453.2749.

Procedimiento general para la síntesis de las isoindolinonas 239a-ad:

Una disolución del aducto de Ugi correspondiente **271a-ad** (1.0 equiv.), persulfato de tetra *n*-butilamonio (1.0 equiv.) y TEMPO (2 equiv.) en CH₃CN (0.07 M) fue calentada en un vial a 85 °C bajo irradiación por microondas (100 W) entre 10 y 30 minutos dependiendo del sustrato. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, el disolvente eliminado por evaporación a presión reducida y el residuo purificado por CC.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de etilo (239a):

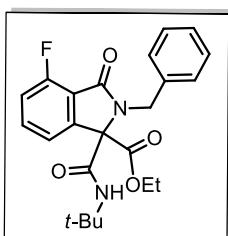


Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 98% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.48 (80% Hex-Acetona), pf: 128-130 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 3H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 6.37

(s, 1H), 4.97 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.97 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.85 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 168.6, 164.3, 141.7, 137.7, 132.9, 131.4, 130.3, 129.3(2), 129.0(2), 128.8, 127.9, 124.7, 123.1, 75.6, 63.1, 52.3, 46.3, 28.5(3), 13.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3332, 3063, 3031, 2967, 2926, 1708, 1682, 1534, 1455, 1362, 1249, 1223, 1146, 1037, 976, 816, 738, 699, 646; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₇N₂O₄⁺ [M + 1] 395.1970, encontrado 395.1958.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-4-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239b):

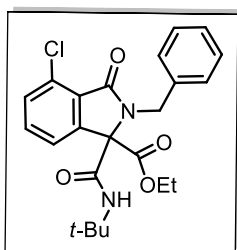
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en



72% de rendimiento (escala 0.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.47 (70% Hex-Acetona), pf: 149-151 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (td, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.93 (dq, $J =$

10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.80 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.0, 166.7, 163.6, 159.8, 157.7, 143.9, 137.1, 134.5-134.5 (d, $J = 7.6$ Hz), 129.1 (2), 128.7 (2), 127.8, 118.9-118.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 117.4-117.3 (d, $J = 19.3$), 74.9, 63.0, 52.1, 45.9, 28.2 (3), 13.6.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3323, 3031, 2970, 2931, 1740, 1706, 1674, 1624, 1525, 1481, 1454, 1319, 1281, 1243, 1168, 1036, 977, 890, 866, 793, 722, 695, 614, 591; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₆FN₂O₄⁺ [M + 1] 413.1877, encontrado 413.1859.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-4-cloro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239c):

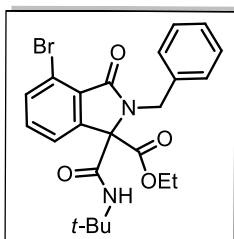


Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 56% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (70% Hex-Acetona), Rf: 0.47 (80% Hex-Acetona), pf: 150-153 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.79

(d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.85 (dq, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.1, 167.6, 163.7, 144.0, 137.1, 133.2, 132.1, 131.7, 129.3 (2), 128.7 (2), 127.8, 127.0, 121.4, 74.2, 63.0, 52.1,

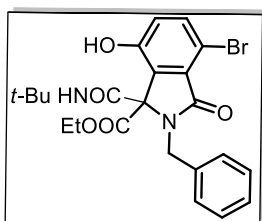
46.1, 28.3 (3), 13.7; **IR v (cm⁻¹)**: 3323, 2969, 2931, 1742, 1685, 1649, 1515, 1453, 1393, 1364, 1222, 1030, 733, 699, 646, 465; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₆ClN₂O₄⁺ [M + 1] 429.1581, encontrado 429.1578.

2-Bencil-4-bromo-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239d).



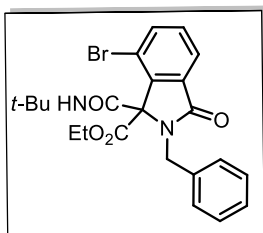
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 46% de rendimiento (escala 0.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.42 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.97 (dq, *J* = 10.9, 7.2, 1H), 3.84 (dq, *J* = 10.9, 7.2, Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.0, 167.8, 163.6, 144.1, 137.0, 134.9, 133.3, 129.2 (2), 128.7 (2), 128.4, 127.8, 122.0, 119.5, 73.9, 63.0, 52.1, 46.1, 28.2 (3), 13.6.; **IR v (cm⁻¹)**: 3332, 2962, 2921, 2852, 1741, 1709, 1674, 1598, 1519, 1457, 1364, 1316, 1256, 1238, 1208, 1151, 1037, 965, 847, 767, 694, 647, 530, 470; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₆⁷⁹BrN₂O₄ [M + 1] 473.1076, encontrado 473.1074.

2-Bencil-4-bromo-1-(*t*-butilcarbamoil)-7-hidroxi-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239e).



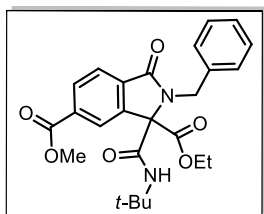
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo en 86% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.5 (80% Hex-Acetona); mp: 90-93 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.79 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.37 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 168.5, 161.0, 155.4, 142.0, 137.8, 135.5, 129.2 (2), 128.5 (2), 128.1, 118.7, 118.3, 105.1, 73.1, 63.0, 52.7, 45.1, 28.6 (3), 13.5; **IR v (cm⁻¹)**: 3337, 3031, 2965, 2925, 1731, 1686, 1624, 1536, 1496, 1479, 1433, 1393, 1364, 1249, 1222, 1165, 1078, 1057, 1038, 965, 822, 779, 738, 699, 586, 513, 487, 452; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₆⁷⁹BrN₂O₅⁺ [M + 1] 489.1025, encontrado 489.1004.

2-Bencil-7-bromo-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239f):



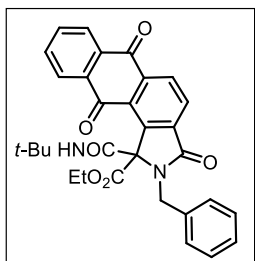
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 50% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.55 (90% Hex-Acetona); mp: 133-135 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dddd, *J* = 12.2, 8.4, 4.9, 1.9 Hz, 5H), 5.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.75 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.33 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2, 169.0, 161.6, 142.8, 135.9, 134.7, 131.1, 129.1 (2), 129.0, 128.4 (2), 127.9, 123.5, 116.4, 72.4, 62.9, 52.5, 45.3, 28.6 (3), 13.4; **IR ν (cm⁻¹)**: 3334, 2973, 2926, 1753, 1707, 1679, 1523, 1433, 1353, 1287, 1211, 1154, 1027, 962, 895, 816, 762, 733, 696, 526, 451; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₅⁷⁹BrN₂O₄⁺ [M + 1] 473.1076, encontrado 473.1074.

6-Metil-2-bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisindolin-1,6-dicarboxilato de etilo (239g):



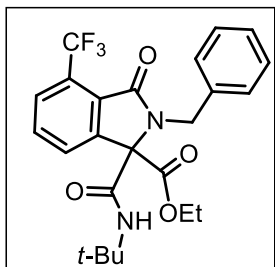
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 79% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (70% Hex-Acetona), Rf: 0.5 (80% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.22 – 8.17 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 4H), 3.75 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8, 168.2, 166.0, 163.2, 141.8, 136.7, 134.9, 134.1, 131.4, 129.1 (2), 128.6 (2), 127.8, 124.4, 123.7, 74.8, 63.0, 52.7, 52.2, 46.2, 28.3 (3), 13.5; **IR ν (cm⁻¹)**: 3337, 2965, 2926, 1731, 1686, 1624, 1536, 1249, 1223, 738, 700; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₅H₂₉N₂O₆⁺ [M + 1] 453.2026, encontrado 453.2030

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-3,6,11-trioxo-2,3,6,11-tetrahidro-1H-nafto[2,3-*e*]-isoindol-1-carboxilato de etilo (239h).



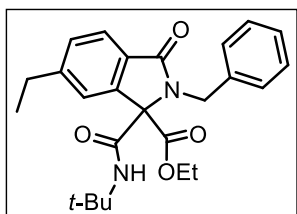
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 52% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (70% Hex-Acetona), Rf: 0.48 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 – 8.12 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 3H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.01 (br s, 1H), 5.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 169.2, 163.6, 139.6(2), 137.1, 136.2, 131.3, 130.3, 129.5, 129.1(2), 128.5(2), 128.0, 127.7, 127.6, 127.2, 124.3(2), 120.3(2), 74.9, 62.9, 52.3, 45.7, 28.4(3), 13.5; **IR ν (cm⁻¹)**: 3330, 3277, 2971, 2927, 1733, 1716, 1589, 1547, 1454, 1362, 1281, 1243, 1222, 1057, 1039, 981, 934, 873, 859, 797, 717, 704, 638, 599, 460; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₃₁H₂₉N₂O₆⁺ [M + 1] 525.2026, encontrado 525.2024.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-1-carboxilato de etilo (239i).



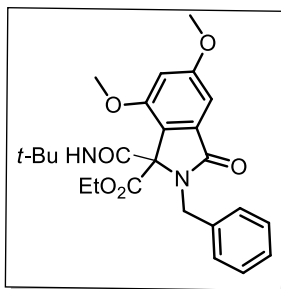
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 65% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.46 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86–7.84 (m, 2H), 7.68 (td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.43–7.41 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 3H), 6.49 (br s, 1H), 5.00 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.98 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.9, 166.7, 163.6, 143.9, 136.8, 132.3, 129.3 (2), 128.8 (2), 128.2, 128.0, 127.7, 127.6 (q, *J* = 5.8 Hz), 126.6, 126.6 (C–F, ¹J_{C–F} = 273.8 Hz), 124.0 (C–F, ¹J_{C–F} = 273.8 Hz), 121.3 (C–F, ¹J_{C–F} = 273.8 Hz), 118.5 (C–F, ¹J_{C–F} = 273.8 Hz), 74.7, 63.1, 52.1, 46.2, 28.2 (3), 13.6; **IR ν (cm⁻¹)**: 3349, 3032, 2933, 1716, 1681, 1605, 1525, 1454, 1365, 1317, 1265, 1209, 1141, 1033, 973, 771, 734, 695, 597, 531, 454; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₄H₂₆F₃N₂O₄⁺ [M + 1] 463.1845, encontrado 463.1861.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-6-etil-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239j):



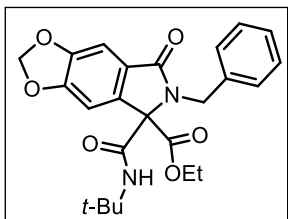
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 81% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.55 (80% Hex-Acetona); pf: 103-105 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.98 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.89 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7, 168.4, 164.2, 149.9, 141.8, 137.6, 129.9, 128.9 (2), 128.7, 128.5 (2), 127.5, 124.2, 122.1, 75.2, 62.7, 51.9, 45.9, 29.4, 28.2 (3), 15.7, 13.6.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3332, 3033, 2965, 2927, 2873, 1730, 1694, 1673, 1616, 1527, 1494, 1456, 1425, 1379, 1355, 1311, 1282, 1254, 1219, 1148, 1119, 1038, 980, 853, 722, 697, 643, 602, 557; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 423.2284, encontrado 423.2265.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-5,7-dimetoxi-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239k).



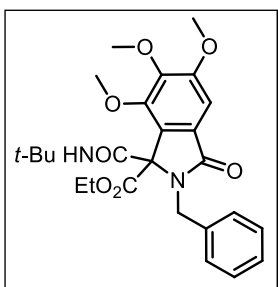
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 44% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.37 (70% Hex-Acetona); pf: 131-133 °C; **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 3.39 – 3.25 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6, 168.9, 163.2, 162.7, 154.3, 136.8, 134.7, 129.1 (2), 128.3 (2), 127.5, 123.0, 103.5, 99.3, 71.9, 62.2, 56.1, 55.7, 51.9, 45.8, 28.7 (3), 13.4.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3409, 2966, 2934, 2843, 1733, 1697, 1620, 1437, 1363, 1221, 1250, 706; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₅H₃₁N₂O₆⁺ [M + 1] 455.2182, encontrado 455.2187.

6-Bencil-5-(*t*-butilcarbamoil)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-carboxilato de etilo (239l):



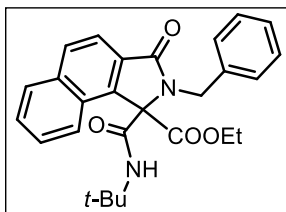
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 97% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.42 (80% Hex-Acetona); pf: 135-137 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.30–7.27 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.10–6.08 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.04 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.93 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.07 (m, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 168.1, 164.3, 152.1, 149.8, 137.6, 136.9, 128.9 (2), 128.6 (2), 127.6, 125.4, 103.8, 103.5, 102.5, 75.0, 62.8, 52.0, 46.0, 29.9, 28.2 (3), 13.8.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3326, 2972, 2918, 1750, 1703, 1673, 1212, 1228, 730, 697; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₄H₂₇N₂O₆⁺ [M + 1] 439.1869, encontrado 439.1850.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-5,6,7-trimetoxi-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239m):



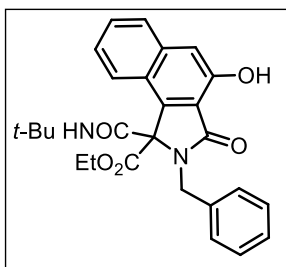
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 80% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.37 (80% Hex-Acetona); pf: 113-115 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 5H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 5.35 – 5.31 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.66 – 3.57 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.38 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 169.1, 163.5, 156.0, 153.2, 147.4, 145.2, 137.0, 128.8 (2), 128.3 (2), 127.5, 107.4, 102.6, 62.4, 61.1, 60.8, 56.6, 56.4, 52.1, 45.8, 28.7 (3), 13.5.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3342, 3060, 2966, 2935, 1729, 1701, 1590, 1539, 1474, 1421, 1370, 1336, 1242, 1218, 1128, 1094, 1044, 919, 860, 732, 699, 635; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₆H₃₃N₂O₇⁺ [M + 1] 485.2288, encontrado 485.2279.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[f]isoindol-1-carboxilato de etilo (239n):



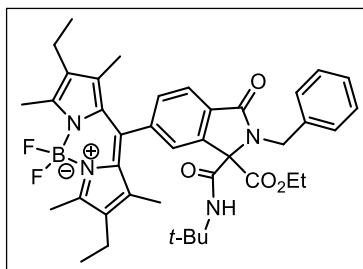
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 57% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.42 (70% Hex-Acetona); pf: 169-172 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.21 – 8.16 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.11 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.84 (dq, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 168.6, 164.3, 141.7, 137.7, 132.9, 131.4, 130.3, 129.3, 129.0 (2), 128.8(2), 127.9, 124.7, 123.1, 75.6, 63.1, 52.3, 46.3, 28.5(3), 13.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3327, 3033, 2970, 2921, 1729, 1696, 1672, 1211, 1242, 718; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₇H₂₉N₂O₄⁺ [M + 1] 445.2127, encontrado 445.2108.

2-Bencil-1-(*t*-butilcarbamoil)-4-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e]isoindol-1-carboxilato de etilo (239o).



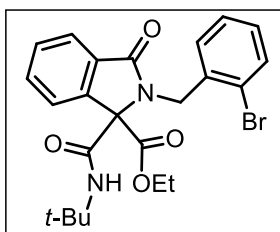
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 84% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.57 (80% Hex-Acetona); pf: 136-138 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3, 1H), 7.83 – 7.77 (d, J = 8.3, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 5.05 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.90 (dq, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.70 (dq, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 168.9, 163.0, 152.1, 139.5, 138.6, 136.8, 129.4(2), 128.9(2), 128.8, 128.7, 128.2, 125.2, 124.3, 122.6, 118.6, 113.1, 75.6, 63.4, 52.7, 45.9, 28.6(3), 13.8.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3390, 3336, 2966, 2925, 2853, 1746, 1725, 1680, 1221, 1246, 750, 700; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₇H₂₉N₂O₅⁺ [M + 1] 461.2077, encontrado 461.2054.

10-(2-Bencil-3-(*t*-butilcarbamoil)-3-(etoxicarbonil)-1-oxoisoindolin-5-il)-2,8-dietil-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-5*H*-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborininio (239p):



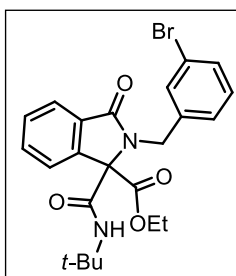
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite rojo en 59% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (98% CH₂Cl₂-AcOEt), R_f: 0.70 (95% CH₂Cl₂-AcOEt); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.94 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.73 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.27 (dd, *J* = 13.6, 7.3 Hz, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.99 – 0.92 (m, 10H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 168.4, 163.3, 154.8, 154.6, 143.0, 140.4, 138.0, 138.0, 137.7, 136.8, 133.5, 133.3, 131.4, 130.5, 130.4, 130.2, 129.5, 128.8, 128.8, 128.0, 125.1, 123.1, 74.8, 63.0, 52.2, 46.1, 29.8, 28.3, 17.2, 17.2, 14.7, 14.7, 13.7, 12.7, 12.7, 12.2, 11.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3331, 2962, 2925, 2854, 1744, 1706, 1682, 1615, 1542, 1474, 1455, 1391, 1320, 1262, 1189, 1160, 1115, 1073, 978, 859, 750, 735, 702, 604, 534; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₄₀H₄₈BF₂N₄O₄⁺ [*M* + 1] 697.3737, encontrado 697.3728.

2-(2-Bromobencil)-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de etilo (239s):



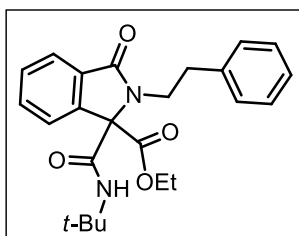
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro en 77% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), R_f: 0.40 (70% Hex-Acetona); pf: 159-161 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 4H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.8, 168.9, 163.3, 141.6, 136.6, 132.7, 132.6, 130.8, 130.5, 130.1, 129.0, 127.7, 124.6, 123.7, 122.5, 75.2, 63.0, 52.1, 46.1, 28.5 (3), 13.4.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3332, 2922, 2851, 1754, 1698, 1676, 1214, 1248, 745, 718; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₆⁷⁹BrN₂O₄⁺ [*M* + 1] 473.1076, encontrado 473.1078.

2-(3-Bromobencil)-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239t):



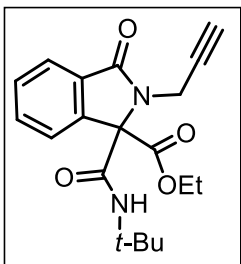
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo en 67% de rendimiento (escala 0.8 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.50 (70% Hex-Acetona); pf: 90-92 °C; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 3H), 7.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.8, 3.6, 1.5 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.05 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.1, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 168.3, 163.7, 140.9, 139.9, 132.8, 131.6, 131.2, 130.5, 130.3, 130.0, 127.6, 124.6, 122.9, 122.5, 75.3, 63.0, 52.1, 45.6, 28.3 (3), 13.7; **IR ν (cm⁻¹)**: 3334, 2972, 2930, 1747, 1703, 1679, 1247, 1214, 732; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₆⁸¹BrN₂O₄⁺[M + 1] 475.1055, encontrado 475.1051.

1-(*t*-Butilcarbamoil)-3-oxo-2-fenetil-isoindolin-1-carboxilato de etilo (239u):



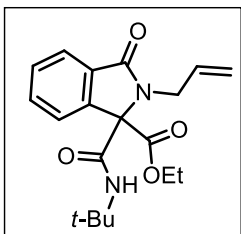
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro en 93% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.50 (70% Hex-Acetona); pf: 198-200 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.25 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 13.8, 11.8, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 13.8, 11.8, 5.1 Hz, 1H), 3.16 (td, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8, 168.3, 164.3, 140.3, 139.4, 132.5, 132.0, 130.3, 129.1 (2), 128.6 (2), 126.4, 124.2, 123.1, 76.0, 63.1, 52.2, 45.3, 34.4, 28.5 (3), 14.0; **IR ν (cm⁻¹)**: 3329, 3024, 2972, 2936, 1736, 1697, 1676, 1221, 1233, 735, 698; **HRMS (DART⁺, M⁺)** calcd. para C₂₄H₂₉N₂O₄⁺ [M + 1] 409.2127; encontrado 409.2116.

1-(*t*-Butilcarbamoil)-3-oxo-2-(prop-2-in-1-il)isoindolin-1-carboxilato de etilo (239v):



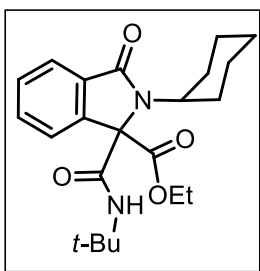
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 72% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.50 (70% Hex-Acetona); pf: 125-127 °C; **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (ddd, *J* = 7.1, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dtd, *J* = 17.7, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.62 – 4.42 (m, 2H), 4.29 – 4.09 (m, 2H), 2.26 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 168.9, 163.6, 141.3, 132.9, 131.2, 130.4, 128.8, 124.6, 122.6, 74.8, 73.5, 63.5, 52.5, 32.6, 28.8(3), 14.1; 169.2, 168.6, 163.3, 141.0, 132.6, 130.9, 130.1, 124.3, 122.3, 78.2, 74.5, 73.2, 63.2, 52.2, 32.3, 28.5 (3), 13.8.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3332, 3315, 2978, 2928, 2122, 1745, 1703, 1674, 1213, 1252, 738, 712; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₁₉H₂₃N₂O₄⁺ [M + 1] 343.1658, encontrado 343.1672.

2-Alil-1-(*t*-butilcarbamoil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de etilo (239w):



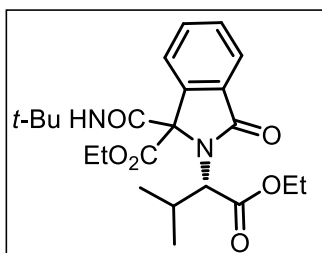
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 90% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (85% Hex-Acetona), Rf: 0.47 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.97 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.24 (dt, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.35 (ddt, *J* = 15.4, 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.26 (ddt, *J* = 15.3, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.9, 168.8, 163.8, 140.9, 133.0, 132.4, 131.5, 130.0, 124.2, 122.6, 118.5, 75.0, 63.0, 52.1, 45.4, 28.5 (3), 13.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3328, 3079, 2976, 2929, 1738, 1705, 1676, 1206, 1242, 735; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₁₉H₂₅N₂O₄⁺ [M + 1] 345.1814, encontrado 345.1818.

1-(*t*-Butilcarbamoil)-2-ciclohexil-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239x):



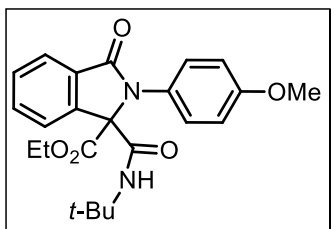
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 75% de rendimiento (escala 1.5 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.48 (80% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dtd, *J* = 18.6, 7.4, 1.3 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.23 (dddd, *J* = 17.9, 10.8, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 3.66 (tt, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.05 (dt, *J* = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 1.80 (ddt, *J* = 12.3, 8.2, 4.3 Hz, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.25 – 1.20 (m, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 168.5, 164.8, 140.4, 133.0, 132.2, 130.0, 123.8, 122.8, 76.2, 62.8, 56.6, 52.1, 30.2, 29.4, 28.4 (3), 26.5, 26.4, 25.6, 13.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3277, 2978, 2932, 2855, 1739, 1692, 1665, 1227, 740; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₂H₃₁N₂O₄⁺ [M + 1] 387.2284, encontrado 387.2290.

1-(*t*-Butilcarbamoil)-2-((*S*)-1-etoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239y):



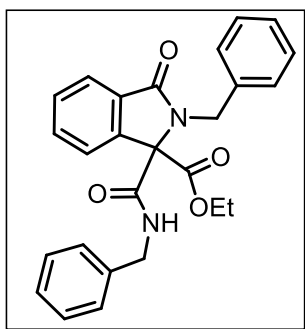
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 25% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.53 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (br s, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 3H), 7.60 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.24 (s, 9H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.7, 169.1, 167.7, 165.7, 142.1, 132.7, 129.6, 129.6, 124.7, 123.7, 76.0, 62.7, 62.3, 52.0, 30.1, 28.4(3), 21.7, 20.0, 14.2, 13.9; **IR ν (cm⁻¹)**: 3337, 3061, 2965, 2934, 2838, 1726, 1685, 1631, 1578, 1543, 1509, 1446, 1391, 13212, 1245, 1179, 1107, 1030, 967, 837, 732, 699, 598, 533; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₃₃N₂O₆⁺ [M + 1] 433.2339, encontrado 433.2342.

1-(*t*-Butilcarbamoil)-2-(4-metoxifenil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239z):



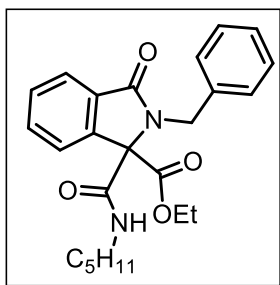
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 67% de rendimiento (escala 0.24 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.42 (70% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 8.07 (br s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 169.1, 163.9, 158.5, 137.0, 134.9, 130.0, 129.1(2), 128.8(2), 127.8(2), 114.4(2), 68.1, 62.3, 55.5, 51.6, 28.7(3), 14.2.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3343, 2967, 2932, 2873, 1708, 1686, 1610, 1585, 1530, 1511, 1464, 1393, 1364, 1349, 1296, 1247, 1174, 1117, 1080, 1032, 858, 825, 783, 758, 730, 638, 565, 527, 470; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₃H₂₇N₂O₅⁺ [M + 1] 411.1920, encontrado 411.1901.

2-Bencil-1-(bencilcarbamoil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo (239aa):



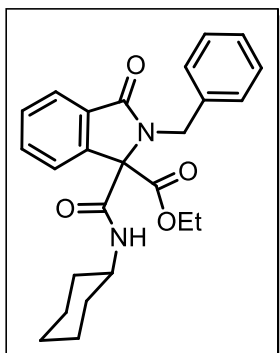
Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 85% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (90% Hex-Acetona), Rf: 0.42 (80% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.26 (m, 6H), 7.10 – 7.02 (m, 3H), 5.08 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 167.9, 165.4, 140.9, 137.3, 137.0, 132.7, 131.1, 130.2, 128.8 (2), 128.6 (2), 128.4 (2), 127.7 (3), 127.5, 124.3, 123.2, 74.7, 62.9, 46.1, 44.0, 13.6; **IR ν (cm⁻¹)**: 3324, 3031, 2930, 1738, 1694, 1678, 1523, 1495, 1452, 1416, 1327, 1263, 1137, 1099, 1073, 1020, 759, 712, 699, 606, 558, 518, 455, 426; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₆H₂₅N₂O₄⁺ [M + 1] 429.1814, encontrado 429.1794.

2-Bencil-3-oxo-1-(pentilcarbamoil) isoindolin-1-carboxilato de etilo (239ab):



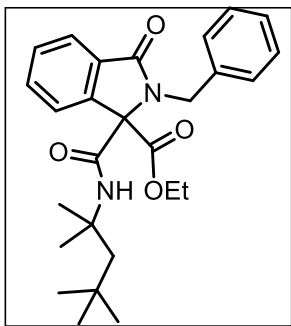
Utilizando el procedimiento general éste compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 92% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.47 (80% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.87 (dd, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.83 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.28 – 1.19 (m, 4H), 1.12 – 1.08 (m, 2H), 1.03 (td, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 168.1, 165.2, 141.1, 137.2, 132.7, 131.2, 130.1, 128.7 (2), 128.5 (2), 127.5, 124.4, 123.2, 74.8, 62.9, 46.0, 40.1, 29.0, 28.7, 22.3, 14.0, 13.6; **IR ν (cm⁻¹)**: 3307, 3067, 2976, 1762, 1684, 1614, 1599, 1558, 1444, 1414, 1345, 1280, 1225, 1203, 1180, 1152, 1025, 980, 842, 788, 751, 704, 661, 577, 512, 471, 430; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₄H₂₉N₂O₄⁺ [M + 1] 409.2083, encontrado 409.2183.

2-Bencil-1-(ciclohexilcarbamoil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de etilo (239ac):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 72% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.47 (90% Hex-Acetona) mp: 123-25 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.97 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.87 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.63-3.41 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.30 – 1.22 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 – 0.94 (m, 1H), 0.89 – 0.80 (m, 1H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 168.6, 164.4, 141.5, 137.5, 132.9, 131.6, 130.4, 129.2 (2), 128.8(2), 127.8, 124.7, 123.2, 75.1, 63.1, 49.2, 46.3, 32.8, 32.5, 31.3, 30.1, 25.7, 24.9, 13.9.; **IR ν (cm⁻¹)**: 3301, 2938, 2857, 1747, 1702, 1664, 1472, 733, 715; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₅H₂₉N₂O₄⁺ [M + 1] 421.2127, encontrado 421.2145.

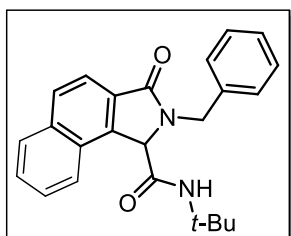
2-Bencil-3-oxo-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil)isoindolin-1-carboxilato de etilo (239ad):



Utilizando el procedimiento general este compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 81% de rendimiento (escala 1.0 mmol) después de purificación por CC (80% Hex-Acetona), Rf: 0.50 (70% Hex-Acetona) pf: 168-170 °C; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92–7.89 (m, 1H), 7.68–7.56 (m, 4H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.21 (br s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.02–3.90 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04–1.01 (m, 3H), 0.80 (s, 9H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6, 168.1, 163.7, 141.0, 137.7, 132.6, 131.3, 130.1, 128.8 (2), 128.7, 128.6 (2), 127.5, 124.4, 123.3, 75.7, 62.8, 56.1, 52.3, 46.0, 31.4 (3), 28.1 (2), 13.7; **IR** ν (cm⁻¹): 3333, 2952, 2362, 2335, 1747, 11703, 1675, 1527, 1471, 1355, 1275, 1246, 1223, 1148, 1038, 741, 712, 545; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₇H₃₄N₂O₄⁺ [M + 1] 451.2597, encontrado 451.2601.

TRANSFORMACIONES POST CICLACIÓN

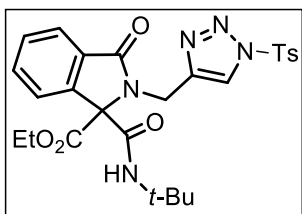
2-Bencil-N-(*t*-butil)-3-oxoisoindolin-1-carboxamida (240):



Una disolución de isoindolinona **239n** (0.1 mmol) en 1,4-dioxano (0.08M) se le adicionó una disolución de LiOH (4M) (0.7mL). La mezcla fue calentada a 50 °C bajo irradiación por microondas (100W). Una vez concluida la reacción, se diluyó con 15 mL de AcOEt y 15 mL de H₂O. Las fases orgánicas fueron secadas con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por CC (98% CH₂Cl₂-EtOAc), obteniendo el compuesto como un aceite incoloro en 59% de rendimiento. Rf: 0.70 (95% CH₂Cl₂-EtOAc); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97 – 7.90 (m, 4H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H). **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7, 166.8, 139.9, 136.6, 135.8, 130.4, 129.1(3), 129.0, 128.9(2), 128.3, 128.1, 128.1, 127.9, 124.5, 120.1, 66.4, 51.8, 45.8, 28.5(3); **IR** ν (cm⁻¹): 3326, 3029, 2956, 2918, 2849, 1693, 1666, 1592, 1535, 1493, 1455, 1437, 1405, 1393, 1362, 1289, 1241, 1222, 1200, 1157, 1077, 1029, 919,

830, 756, 701, 684, 621, 559, 508, 481, 441, 422; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₄H₂₅N₂O₂⁺ [M + 1], 373.1916, encontrado 373.1914.

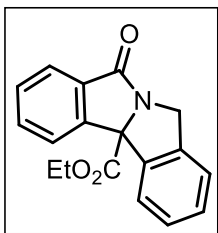
1-(*tert*-Butilcarbamoil)-3-oxo-2-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolin-1-carboxilato de etilo (241):



Una disolución de isoindolinona **239a** (0.15 mmol) en tolueno anhidro, se le adicionó tiofencarboxilato de cobre (CuTc) (0.012 mmol) y tosizada (0.15 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 24 h y se monitoreó por CCF. El residuo fue aislado mediante extracción líquido-líquido con éter dietílico y agua. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por CC (70% Hexane-Acetona), obteniendo el compuesto como un aceite amarillo en 81% de rendimiento. Rf: 0.38 (85% Hexane-Acetona); **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.67 – 7.42 (m, 5H), 7.35 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.02 (qd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 12H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H); **RMN-¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 168.7, 163.0, 147.4, 144.0, 141.0, 133.5, 133.1, 132.8, 130.5, 130.1(2), 129.7, 128.8(2), 128.5, 126.4, 124.3, 123.5, 122.6, 75.5, 63.3, 52.3, 38.2, 28.3(3), 21.9, 13.4; **IR ν (cm⁻¹)**: 3352, 3057, 2976, 2927, 2590, 1708, 1682, 1601, 1529, 1468, 1394, 1365, 1221, 1157, 1120, 1031, 1007, 946, 856, 815, 732, 701, 679. **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₂₆H₃₀N₅O₆S₁⁺ [M + 1] 540.1917, encontrado 540.1934.

Procedimiento general para la síntesis de la isoindolinona tetracíclica (242):

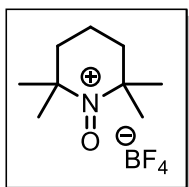
5-Oxo-7,11b-dihidro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-11b-carboxilato de etilo (242):



Una disolución de la isoindolinona **239s** (escala 0.1 mmol) en DMF anhidro, se le adicionó tetrakis-trifenilfosfina Pladio (0) (0.010 mmol) y Na₂CO₃ (0.31 mmol). La mezcla se mantuvo bajo calentamiento durante 24 h, siendo monitoreada por CCF. El residuo se extrajo con H₂O y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se eliminó el dolvente por evaporación a a presión reducida. Se obtuvo un aceite incoloro en 53% de rendimiento después de purificación por CC (70% Hex-

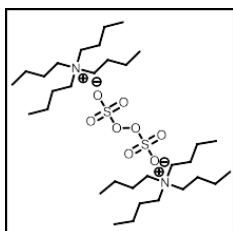
Acetona), Rf: 0.48 (85% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.83 – 7.62 (m, 3H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 5.19 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.1, 6.4, 3.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.4, 169.5, 144.7, 141.2, 137.8, 133.0, 132.3, 129.7, 129.3, 127.9, 124.5, 123.6, 123.4(2), 62.5, 49.8, 14.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 3053, 2982, 2879, 1745, 1708, 1608, 1593, 1459, 1390, 1341, 1321, 1212, 1194, 1119, 1032, 958, 878, 750, 690, 501, 431; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calcd. para C₁₈H₁₆N₁O₃⁺ [M + 1] 294.1130, encontrado 294.1119.

Procedimiento general para la síntesis de la sal de oxoamonio (178):



A una disolución a 0°C de TEMPO (1.0 g, 6.41 mmol) en éter dietílico anhidro (2 mL), se le adicionó el ácido tetrafluorobórico (48% acuoso; 1.5 mL, 12 mmol). La disolución se llevó a 15 °C y se mantuvo por 10 minutos para favorecer la cristalización. Luego de este tiempo, se formó un precipitado amarillo, el cual se aisló por medio de una filtración al vacío, generando el tetrafluoroborato de 2,2,6,7-tetrametilpiperidin-1-oxoamonio **188** como un sólido amarillo pálido estable (0.84 g) en 84% de rendimiento. **Pf**: 164-165 °C¹⁸⁹.

Procedimiento General para la síntesis del persulfato de tetra *n*-butilamonio



A una disolución de hidrogensulfato de tetra *n*-butilamonio (5.0 g) en 250 mL de agua se le adicionó persulfato de potasio (2.0 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos, concluido el tiempo, se aisló mediante extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂ (3x 25mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida hasta sequedad, obteniéndose 4.5 g de un sólido blanco en un 90% de rendimiento. **Pf**: 108-110 °C (Igual al reportado en la literatura)¹⁹⁰.

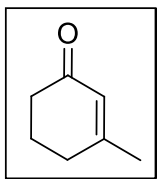
¹⁸⁹ Huo, H.-R.; Tan, X.-Y.; Gong, Y.-F. *Synthesis*, **2018**, 50, 2727-2740.

¹⁹⁰ Jung, J., C.; Choi, H. C.; Kim, Y., H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3581-3584.

5.4 Tercera parte. Síntesis del núcleo tricíclico básico de las Yezo'otogirinas A-C.

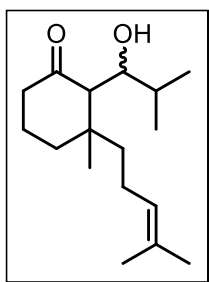
Procedimiento General

3-Metil-ciclohex-2-en-1-ona (287)



Una disolución de acetoacetato de etilo **285** (4.6 g, 35.3 mmol) en 35 mL de *tert*-butanol se le adicionó lentamente el 3-buten-2-ona **286** (2.9 mL, 35.3 mmol). Posteriormente, se adicionó a la disolución la primera porción de *t*-butoxido de potasio (0.5 g, 9.6 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente en durante 30 minutos. Después, se le adicionó la segunda porción de *t*-butoxido de potasio (0.5g, 9.6 mmol). La disolución se calentó a reflujo durante 20 horas. Transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionó una solución acuosa de HCl (1 M) hasta pH=1. La disolución resultante se aisló mediante extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3x15 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1M y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El compuesto **287** fue obtenido como un aceite ambar en 52% de rendimiento después de purificación por CC (80% Hex-Acetona); **RMN-¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm); 5.57 (s, 1H) 1.72-2.06 (m, 6H), 1.69 (s, 3H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 199.0, 162.5 126.3, 36.7, 30.6, 24.1, 22.3; **IR ν (cm⁻¹)**: 3497, 2934, 1734, 1719, 1666, 885; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calculado para C₇H₁₁O⁺ [M + 1] 111.1616, encontrado 111.1599.

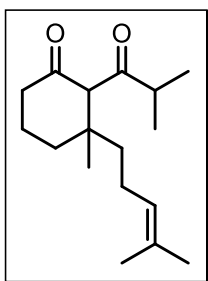
2-(1-Hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-3-(4-metil-3-pentenil)ciclohexanona (289):



Una suspensión de magnesio activado (0.16 g, 6 mmol) en 2 mL de éter dietílico anhidro, se le adicionó el 5-bromo-2-metil-2-penteno (0.35 g, 3 mmol). La disolución se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se le adicionó lentamente una suspensión enfriada a 0 °C de CuBr·SMe₂ y el 3-metil-ciclohex-2-en-1-ona (1.75 mmol) en éter dietílico. La mezcla se mantuvo en agitación hasta llegar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregó el isobutiraldehído (0.5 g, 7 mmol) y se dejó en agitación durante 30 minutos adicionales. Al término de este tiempo, se le agregó a la mezcla 10 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, la cual fue

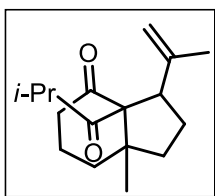
aislada mediante extracción líquido-líquido con éter dietílico (10 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (3x15mL), y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un aceite incoloro en 64% de rendimiento como una mezcla diastereomérica (2:1) después de purificación por ciclografo (98% CH₂Cl₂-AcOEt), Rf: 0.52 (95% CH₂Cl₂-AcOEt); **“Diastereoisómero mayoritario”** **RMN-¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.07 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 3H), 1.77-1.95 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 217.0, 131.2, 124.7, 75.4, 61.0, 43.3, 43.1, 35.9, 34.6, 34.2, 26.3, 25.8, 22.8, 22.1, 20.2, 19.3, 17.7; **IR ν (cm⁻¹)**: 3467, 2960, 2928, 2872, 1690, 1452, 1382, 1246.; **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calculado para C₁₇H₃₁O₂⁺ [M + 1] 267.4268, encontrado 267.2324.

2-iso-Butiril-3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il) ciclohexanona (290):



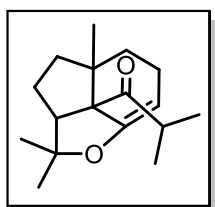
Una disolución del alcohol **289** (0.5 g, 1.87 mmol) en 9.4 ml de acetona se le adicionó el reactivo de Jones (0.5 mL, 7.48 equiv.). La solución se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 3 horas. Finalmente, se le adicionaron 5 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se aisló mediante extracción líquido-líquido AcOEt (3X15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. La dicetona **290** se obtuvo como un aceite incoloro en 62% de rendimiento como una mezcla diastereomérica (*dr* 53:47) después de purificación en CC (98% Hex-Acetona); Rf: 0.70 (95% Hex-Acetona), **“mezcla diastereoisomérica”** **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.04 – 4.98 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 13.9, 11.7, 4.4 Hz, 1H), 1.90 (dddd, *J* = 15.9, 11.3, 8.0, 5.1 Hz, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.44 (dt, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 1.02 (dt, *J* = 7.3, 3.8 Hz, 6H), 0.99 – 0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 210.4, 208.1, 131.9, 123.9, 106.7, 86.9, 72.5, 43.9, 42.1, 39.3, 39.0, 33.1, 31.3, 25.7, 23.4, 22.7, 22.3, 21.8, 21.6, 21.4, 19.2, 17.7, 17.7, 17.3, 16.3, 15.8. **IR ν (cm⁻¹)**: 2967, 2932, 2875, 1714, 1693, 1466, 1381, 1212 **HRMS (DART⁺, M⁺)**: calculado para C₁₇H₃₁O₂⁺ [M + 1] 265.4109, encontrado 265.3769.

3a-iso-Butiril-7a-metil-3-(prop-1-en-2-il)hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona (295):



Una disolución de la dicetona **290** (0.02g, 0.07 mmol) en CH₃CN:H₂O (1:1) (0.13 M) se le adicionó el TEMPO (0.023, 0.14 mmol) y el persulfato de amonio (NH₄)₂S₂O₈ (0.016g, 0.07 mmol). La mezcla calentó bajo irradiación por microondas durante 3.5h a 75 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se se aisló mediante extracción líquido-líquido con AcOEt (3x10mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el crudo se purificó por columna flash (95:5 Hexano:Acetona), obteniéndose un aceite incoloro en 20% de rendimiento; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.92 (dt, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 5.79 – 5.76 (m, 1H), 3.65 (dt, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 5H), 2.29 (dddd, *J* = 13.2, 6.6, 5.4, 4.1 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 13.9, 11.4, 4.4 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 3H), 1.58 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 1.4 Hz, 3H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H).

2-Metil-1-(2,2,4a-trimetil-2,2a,2a1,3,4,4a,5,6-octahidroindeno[7,1bc]furan-2a1-il)propan-1-ona (294):



Una disolución de la dicetona **290** (0.05 g, 0.19 mmol) en DMF (0.04 M), se le adicionó persulfato de tetrabutilamonio (0.5 g, 0.76 mmol) dividida en cuatro porciones y Cu(OTf)₂ (0.068 g, 0.19 mmol). La disolución se calentó a 150 °C durante 24h a reflujo. Una vez concluida la reacción, la mezcla se diluyó con 15 ml de agua y 15 ml de éter dietílico. La fase orgánica fue lavada con agua (3x10 ml) y con salmuera (3x10ml) y aislada mediante extracción líquido-líquido con éter dietílico (3x15mL) Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo en 26% de rendimiento (escala 0.1 mmol) después de purificación por CC (95% Hex- Acetona); R_f: 0.74 (90% Hex- Acetona); **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.96 (dd, *J* = 4.7, 3.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 216.1, 154.9, 97.6, 85.4, 72.5, 51.4, 46.1, 37.8, 37.4, 30.4, 30.2, 25.5, 25.4, 24.0, 21.3, 20.9, 18.1; **IR ν (cm⁻¹)**: 2973, 2933, 2869, 1690, 1461, 1381, 1264 **HRMS (DART⁺)** calculado para C₁₇H₂₇O₂⁺ [M + 1] 263.2006, encontrada 263.2002.

6. ANEXO

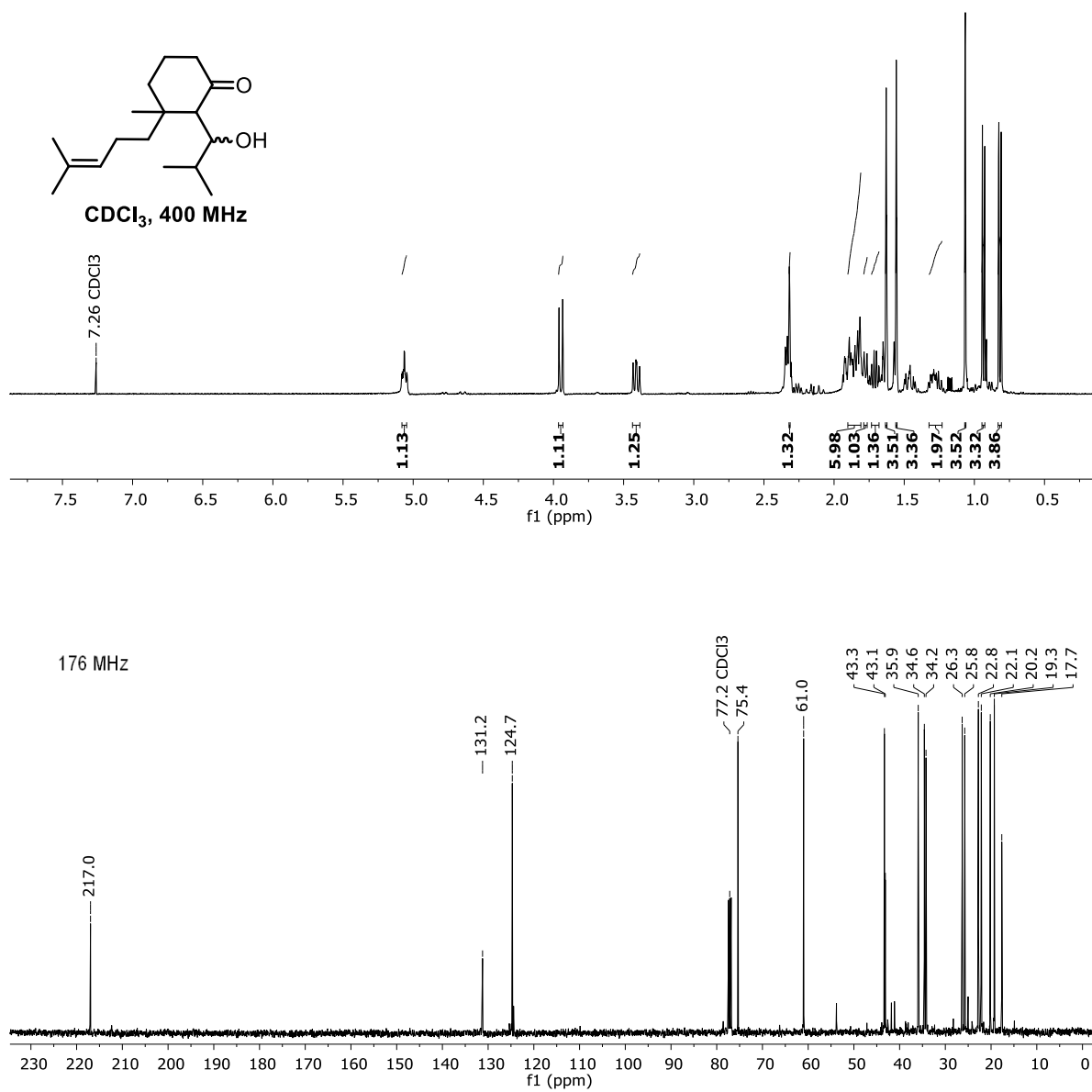


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C del 2-(1-hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il) ciclohexanona (**289**) (Diastereómero mayoritario).

7. RAYOS X

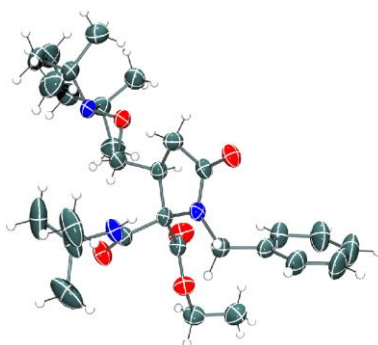


Figura 21. Estructura molecular para el compuesto **225a**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 45% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 14. Datos cristalográficos de la lactama (**225a**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	378PGL17
Compuesto	1-bencil-2-(<i>t</i> -butilcarbamoil)-5-oxo-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il]oxi]metil]-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
Formula química	C ₂₉ H ₄₅ N ₃ O ₅
Peso molecular	515.68
Temperatura	298
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P21/c
a, b, c (Å)	a = 15.1585(3), b = 15.0783(3), c = 13.5704(2)
Volumen (Å ³)	2948.53(9)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.634
Tamaño de cristal	0.361 x 0.288 x 0.182 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 24243, Independientes: 4348
R _{int}	0.0211
Número de parámetros	345
Δρ _{max} , Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	0.210 y -0.134

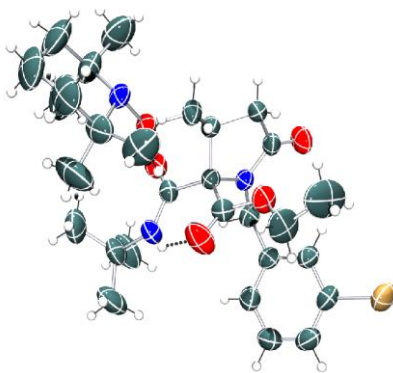


Figura 22 Estructura molecular para el compuesto **225b**, los elipsoides térmicos de dibujan con un 55% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 15. Datos cristalográficos de la lactama (**225b**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	222PGL18
Compuesto	1-(3-Bromobencil)-2-(<i>t</i> -butilcarbamoil)-5-oxo-3- {[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil}pirrolidin-2- carboxilato de etilo
Formula química	C ₂₉ H ₄₄ Br N ₃ O ₅
Peso molecular	594.58
Temperatura	298
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P21/c
a, b, c (Å)	a =23.7533(4), b = 13.2094(2), c = 10.0499(2)
Volumen (Å³)	3117.29(9)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coeficiente de absorción (mm⁻¹)	2.114
Tamaño de cristal	0.352 x 0.299 x 0.160 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 22848, Independientes: 5670
R_{int}	0.0280
Número de parámetros	355
Δp_{max}, Δp_{min} (eÅ⁻³)	1.887 y -0.919

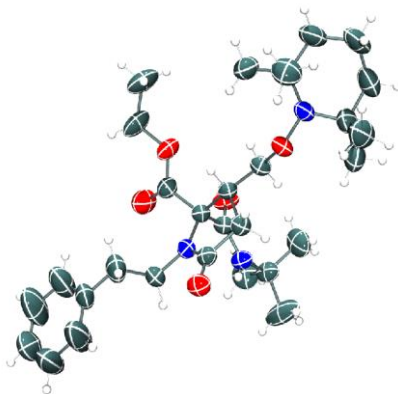


Figura 23. Estructura molecular para el compuesto **2255e**, los elipsoides térmicos de dibujan con un 50% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 16. Datos cristalográficos de la lactama (**225e**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	172PGL18
Compuesto	2-(<i>t</i> -Butilcarbamoil)-5-oxo-1-fenetil-3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]metil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo
Formula química	C ₃₀ H ₄₇ N ₃ O ₅
Peso molecular	529.70
Temperatura	298
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P21/c
a, b, c (Å)	a = 16.8884(4), b = 20.1314(4), c = 9.0268(2)
Volumen (Å ³)	3068.70(12)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.621
Tamaño de cristal	0.382 x 0.188 x 0.184 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 36493, Independientes: 5628
R _{int}	0.0292
Número de parámetros	354
Δρ _{max} , Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	0.310 y -0.309

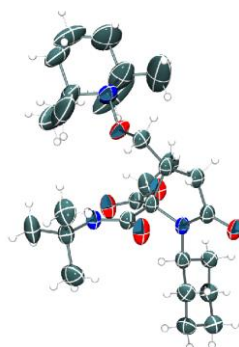


Figura 24. Estructura molecular para el compuesto **225f**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 45% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 17. Datos cristalográficos de la lactama (**225f**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	199PGL18
Compuesto	2-(<i>t</i> -Butilcarbamoil)-1-ciclohexil-5-oxo-3-(((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo
Formula química	C ₂₈ H ₄₉ N ₃ O ₅
Peso molecular	507.70
Temperatura	298
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
a, b, c (Å)	a = 10.220(4), b = 10.266(4), c = 15.706(6)
Volumen (Å ³)	1484.8(11)
Tipo de radiación	Cu
Z	2
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.618
Tamaño de cristal	0.453 x 0.30 x 0.271 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 14809, Independientes: 5416
R _{int}	0.0274
Número de parámetros	337
Δp _{max} , Δp _{min} (eÅ ⁻³)	0.319 y -0.235

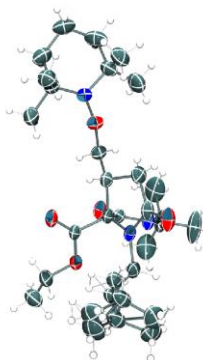


Figura 25. Estructura molecular para el compuesto **225g**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 50% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 18. Datos cristalográficos de la lactama (**225g**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	225PGL18
Compuesto	2-(<i>t</i> -butilcarbamoil)-1-isopentil-5-oxo-3-(((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo
Formula química	C ₂₇ H ₄₉ N ₃ O ₅
Peso molecular	495.69
Temperatura	298
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P21/c
a, b, c (Å)	a = 15.3652(7), b = 15.0120(6), c = 13.7393(7)
Volumen (Å³)	2992.5(2)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.601
Tamaño de cristal	0.403 x 0.320 x 0.306 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 20214, Independientes: 5464
R_{int}	0.0266
Número de parámetros	374
Δp_{max}, Δp_{min} (eÅ⁻³)	0.196 y -0.166

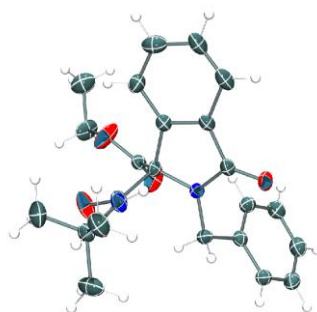


Figura 26. Estructura molecular para el compuesto **239a**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 50% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 19. Datos cristalográficos de la lactama (**239a**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	266PGL19_a
Compuesto	2-Bencil-1-(<i>t</i> -butilcarbamoil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de etilo
Formula química	C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₄
Peso molecular	393.45
Temperatura	150
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
a, b, c (Å)	a = 9.1410(2), b = 9.9692(2), c = 12.7413(2)
Volumen (Å³)	1041.53(4)
Tipo de radiación	Cu
Z	2
Coeficiente de absorción (mm⁻¹)	0.700
Tamaño de cristal	0.406 x 0.202 x 0.154 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 13791, Independientes: 3786
R_{int}	0.0206
Número de parámetros	266
Δp_{max}, Δp_{min} (eÅ⁻³)	0.958 y -0.613

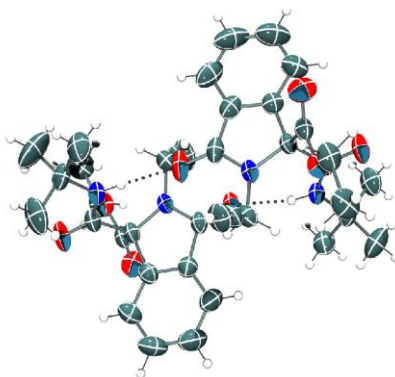


Figura 27. Estructura molecular para el compuesto **229x**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 45% de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno. (Disuelto en Diclorometano-Hexano)

Tabla 20. Datos cristalográficos de la lactama (**229x**).

Datos cristalográficos	
Código de identificación	086PGL18_a
Compuesto	1-(<i>t</i> -butilcarbamoil)-3-oxo-2-(prop-2-in-1-il)isoindolin-1-carboxilato de etilo
Formula química	C ₃₈ H ₄₄ N ₄ O ₈
Peso molecular	684.77
Temperatura	304
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P21/c
a, b, c (Å)	a = 13.3102(13), b = 18.740(2), c = 15.9620(17)
Volumen (Å ³)	3779.7(7)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.700
Tamaño de cristal	0.433 x 0.364 x 0.180 mm ³
Difractómetro	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 31145, Independientes: 6895
R _{int}	0.0277
Número de parámetros	459
Δp _{max} , Δp _{min} (eÅ ⁻³)	0.185 y -0.235

Radical Reactions | Very Important Paper |

VIP

Ammonium Persulfate Promotes Radical Cyclization of 1,3-Dicarbonyl-Ugi 4-CR Adducts: Synthesis of Polysubstituted γ -Lactams in Aqueous MediaAndrés Borja-Miranda,^[a] Anahí Carolina Sánchez-Chávez,^[a] and Luis A. Polindara-García*^[a]

Abstract: The development of a practical and efficient combinatorial synthesis of γ -lactams from 1,3-dicarbonyl-Ugi 4-CR adducts by means of a radical cyclization–oxyamination process promoted by ammonium persulfate and TEMPO is described.

The two-step methodology allows the construction of a series of polysubstituted γ -lactams with a high atom economy in good to excellent yields under mild reaction conditions.

Introduction

The γ -lactam core continues to be a privileged motif due to its widespread presence as a building block in diverse bioactive natural products such as neooxazolomycin **1** (anticancer, antibiotic),^[1] (–)-salinosporamide A **2** (anticancer),^[2] (–)-pramanicin **3** (antifungal)^[3] and (–)-clausenamide **4** (Alzheimer's disease)^[4] (Figure 1).

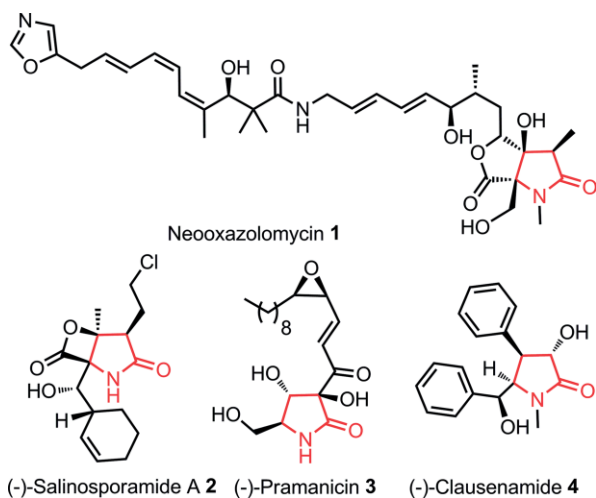


Figure 1. Biologically active γ -lactams.

Several synthetic approaches to access this moiety such as cycloadditions, cyclization, redox and photoredox strategies have been reported.^[5] In this context, the use of metal-mediated radical processes [Cu^I, Ru^{II}, Mn^{III}, Fe^{III}, Ag^I, Ir^{III}] has played a central role in the construction of this five-membered hetero-

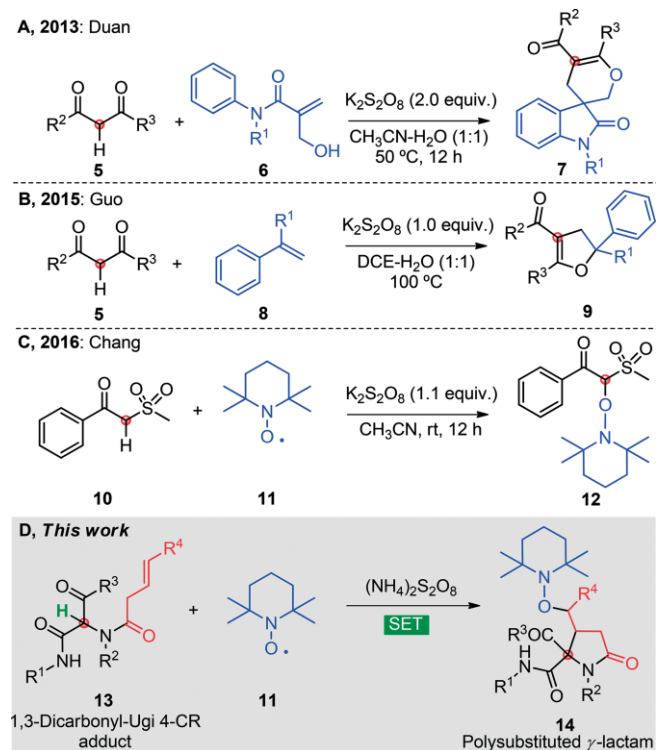
cycle.^[6] However, the development of metal-free protocols, specifically those promoted by organic peroxides, has been less explored. In this context, Miranda and co-workers reported the synthesis of 3-substituted and spiro- γ -lactams through a xanthate-based radical cyclization of Ugi 4-CR adducts by using dilauroyl peroxide (DLP) as the initiator.^[7] Recently, Xuan's group envisioned the construction of γ -lactams containing alkenyl C–X bonds via a radical cyclization of 1,6-enyne derivatives and arylsulfonyl radicals promoted by *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP).^[8] Interestingly, the use of the safe and environmentally friendly persulfate salts as radical initiators in C–H bond functionalization processes (SET)^[9] towards the synthesis of the γ -lactam nucleus bearing a quaternary carbon from 1,3-dicarbonyl-Ugi 4-CR adducts, has not yet been explored.

Persulfate salts are well-described radical initiators due to their high oxidation potential, stability and effective activation via ultraviolet light, and under heat and transition-metal reductive conditions. Indeed, these salts have recently shown strong performance in diverse organic transformations.^[10] The success of persulfate salts in various reactions led Duan's group to investigate the synthesis of spirooxindoles **7** via a metal-free oxidative radical cyclization of 1,3-dicarbonyl compounds **5** with hydroxymethylacrylamide derivative **6** promoted by potassium persulfate in aqueous media (**A**, Scheme 1).^[11] Similarly, Guo and co-workers employed the same concept in the synthesis of dihydrofurans **9** by using diverse styrenes **8** as radical acceptors (**B**, Scheme 1).^[12] Chang and co-workers also reported the α -alkoxyamination of β -ketosulfones **10** by using TEMPO **11** and potassium persulfate, demonstrating the utility of this salt in the generation of carbon-centered radicals under oxidative conditions (**C**, Scheme 1).^[13] The present study grew from our ongoing interest in the synthesis of biologically relevant heterocycles through isocyanide-based multicomponent reactions (IMCR's)^[14] and because we were intrigued by the rare use of persulfate salts as radical initiators in C–H bond functionalization of 1,3-dicarbonyl compounds. Herein, we report the development of a novel protocol for the combinatorial synthesis of polysubstituted γ -lactams **14** from 1,3-dicarbonyl-Ugi 4-CR ad-

[a] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510, México
E-mail: lpolindara@iquimica.unam.mx
<http://www.iquimica.unam.mx/departamentos/qorg/95-deps/qo/650-polindara-organica>

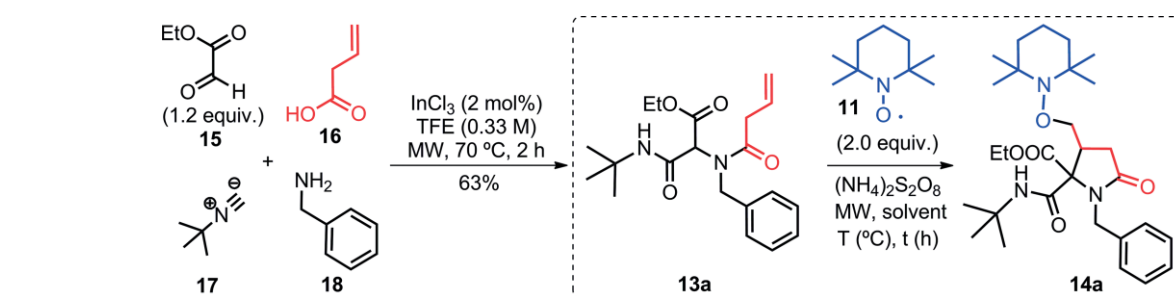
Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801871>.

duct **13** via a 5-*exo-trig* radical cyclization–alkoxyamination process promoted by $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ /TEMPO **11** (**D**, Scheme 1).



Scheme 1. Persulfate-mediated C–H bond functionalization (**A–C**) and current work (**D**).

Table 1. Optimization of cyclization.^[a]



Entry	Solvent [v/v]	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ [Equiv.]	T [°C]	Time [h]	Yield 14a [%] ^[c]
1 ^[b]	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	50	3.0	61
2 ^[b]	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.0	52
3	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	1.0	75	3.0	80
4	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.0	87
5	CH₃CN–H₂O (1:1)	0.5	75	3.5	98
6	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	85	3.5	96
7	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	95	3.5	89
8 ^[d]	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	98
9	1,4-Dioxane/H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	89
10	DMF/H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	0
11	CH ₃ CN	0.5	75	3.5	0
12 ^[e]	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	0.5	75	3.5	0
13	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	–	75	3.5	0

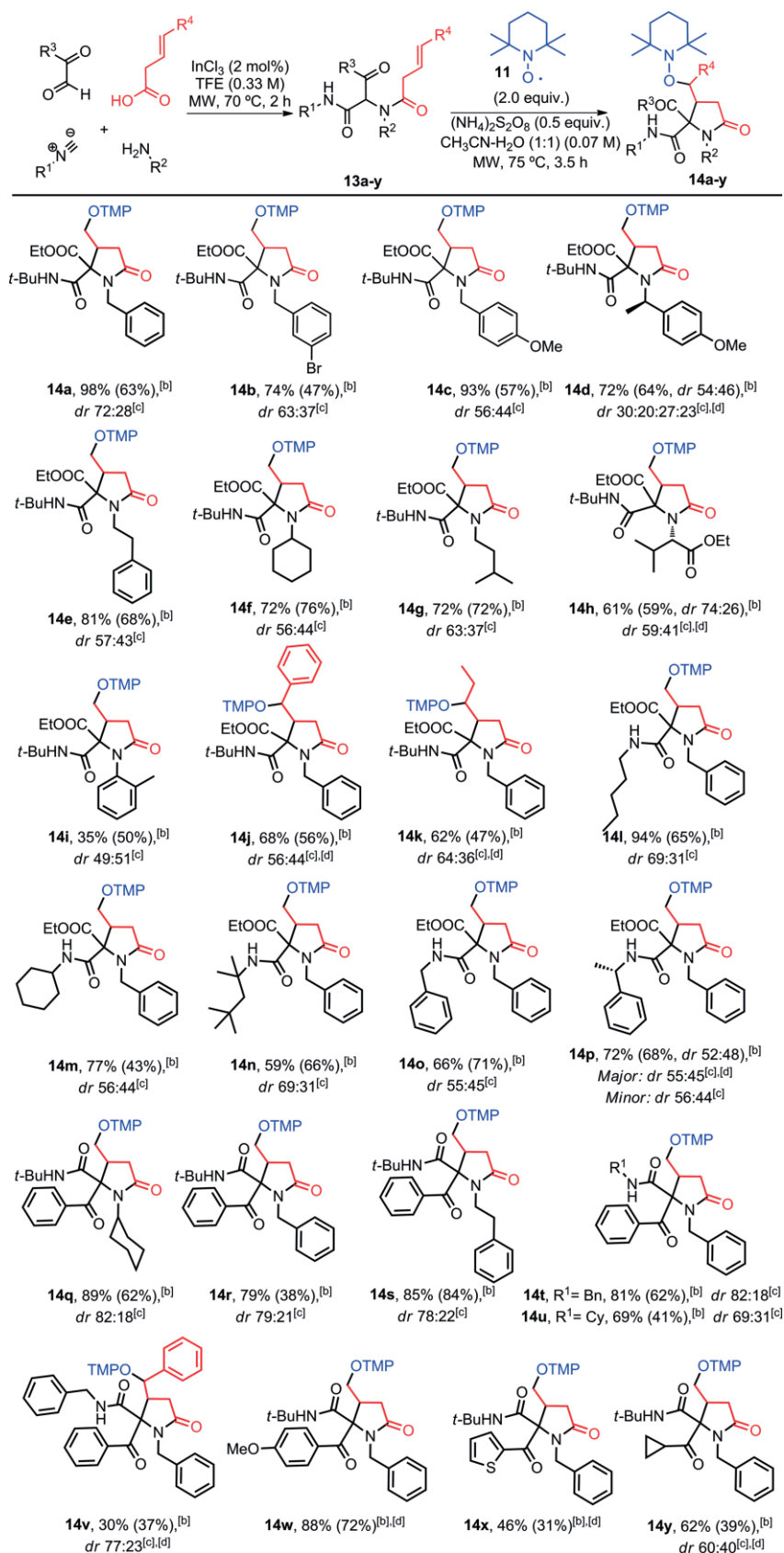
[a] Reaction conditions: A solution of Ugi adduct **13a** (0.1 mmol), TEMPO **11** (0.2 mmol) and $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ in solvent (0.07 M) were heated under microwave irradiation during the indicated times and temperatures. [b] 0.13 M. [c] Isolated yield of the mixture of diastereomers. [d] $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. [e] Without TEMPO. MW = Microwave, TFE = 2,2,2-Trifluoroethanol.

Results and Discussion

We started the investigation with the synthesis of the 1,3-dicarbonyl-Ugi 4-CR adduct model **13a**, obtained in 63 % yield by reacting equimolar quantities of vinyl acetic acid **16**, *tert*-butyl isocyanide **17**, benzylamine **18** and 1.2 equivalents of ethyl glyoxalate **15** in 2,2,2-trifluoroethanol under microwave heating conditions (Table 1).^[14b]

Subsequently, we evaluated the oxidative radical cyclization–alkoxyamination^[15] process by using $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.5 equiv.) and TEMPO **11** (2.0 equiv.) in the biphasic CH₃CN–H₂O (0.13 M) system. We were pleased to observe the expected γ -lactam **14a** in 61 % yield after 3 hours under microwave heating conditions (50 °C) (Table 1, entry 1). The evaluation of reaction at 75 °C under the same conditions afforded negative results, indicating that this molar concentration (0.13 M) in the reaction disfavors the transformation at this temperature (Table 1, entry 2). The use of a stoichiometric amount of persulfate ammonium as the radical initiator in more diluted conditions (0.07 M) significantly increased the yield of the γ -lactam **14a** up to 80 % yield (Table 1, entry 3). Notably, the use of 50 mol-% of persulfate salt in diluted conditions led to a slight increase in the yield (87 %), probably attributed to a decrease in the oxidizing conditions of the medium (Table 1, entry 4).

To our delight, almost quantitative yield (98 %) of the lactam **14a** was consistently obtained as a separable diastereoisomeric mixture by using 0.5 equiv. of $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ and 2.0 equiv. of TEMPO in biphasic MeCN–H₂O (1:1) (0.07 M) after 3.5 hours of microwave heating (75 °C) (Table 1, entry 5).



Scheme 2. Scope of the methodology (Synthesis of γ -lactams). ^[a]Reaction conditions: A solution of Ugi adduct **13a-y** (0.1 mmol), TEMPO **11** (0.2 mmol) and $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.05 mmol) in $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (0.07 M) was heated under microwave irradiation at 75 °C during 3.5 h (Yield of γ -lactams reported as a mixture of diastereomers). ^[b]In parenthesis yields of the corresponding Ugi adducts. ^[c]Diastereomeric ratio determined by ¹H NMR of the reaction crude. ^[d]Major diastereomer isolated. MW = Microwave, TFE = 2,2,2-Trifluoroethanol.

Higher temperatures in the cyclization did not improve the yield of **14a** (Table 1, entries 6–7). Use of another persulfate salt, $K_2S_2O_8$, led to similar results in conversion (Table 1, entry 8). In contrast, switching the solvent to aqueous 1,4-dioxane gave a lower yield, but unfortunately, a DMF/H₂O mixture did not provide the desired product (Table 1, entries 9–10). The presence of water in the medium proved to be fundamental in the reaction, perhaps due to an increase in solubility of the persulfate salt (Table 1, entry 11). Finally, control experiments proved that the absence of TEMPO **11** or $(NH_4)_2S_2O_8$ in the process led to a complete suppression of the reaction progress (Table 1, entries 12–13).

Encouraged by these excellent results in the oxidative radical cyclization–alkoxyamination process, we extended the scope of the reaction in a set of Ugi adducts **13b–y** synthesized similarly to **13a** (See Supporting Information).

As shown in Scheme 2, the radical cyclizations of substrates derived from *m*-bromo and 4-OMe-benzylamine were successful, affording the expected γ -lactams **14b** and **14c** in high yields (74 and 93 %, respectively). Evaluation of the chiral amine (*R*)-(+)-4-methoxy- α -benzylamine in the starting material **13d** (two stereoisomers, *dr* 54:46) showed a good response in the process (**14d**, 72 %), although with a slight decrease in yield, perhaps due to steric factors (four diastereoisomers were detected by HPLC, *dr* 30:20:27:23).

The methodology supports the successful synthesis of diverse polysubstituted γ -lactams **14e–g** from adducts bearing aliphatic amines such as phenethyl, cyclohexyl, and isopentylamine (72–81 %). Interestingly, the protocol allows the use of optically pure amino acid derivative **13h** (major isomer), leading to the isolation of γ -lactam **14h** in 61 % yield (two diastereoisomers detected, *dr* 59:41). In addition, the evaluation of *o*-toluidine derivative **13i** gave the lowest transformation yield (**14i**, 35 %), probably due to a mixture of atropoisomers, which incapacitated their complete reaction.

The effect of substituents onto the pool of carboxylic acids was evaluated, demonstrating that the use 1,3-dicarbonyl-Ugi adducts derived from *trans*-styrylacetic acid **13j** and *trans*-3-hexenoic acid **13k** allowed the synthesis of the corresponding γ -lactams in good yield (**14j–k**, 62–68 %). Additionally, substrates obtained from diverse isocyanides such as *n*-pentyl, cyclohexyl, 1,1,3,3-tetramethylbutyl, benzyl and (*S*)-(-)- α -methylbenzyl isocyanide **13l–p** were tested, affording good to excellent results in the desired transformation (**14l–p**, 59–94 %). Finally, an evaluation of aldehyde precursors in the Ugi 4-CR adducts was accomplished by using diverse glyoxaldehydes. Thus, phenylglyoxal and various amine and isocyanide derivatives such as cyclohexyl, benzyl and phenethylamine **13q–s** as well as cyclohexyl and benzyl isocyanide **13t–u** were tested, respectively, affording consistently the target products **14q–u** (69–89 %).

In this set, the diastereomeric ratio increased with respect to the reactions carried out with ethyl glyoxalate derivatives; for example, major isomer of **14q** (*dr* 82:18) grew in comparison with **14f** (*dr* 56:44). Notably, a poly-aromatic γ -lactam **14v** could be assembled quickly with high atom-economy, although in moderate yield (30 %). Evaluation of other aldehydes such as

4-MeO-phenyl, 2-thiophene and cyclopropylglyoxal afforded good results of the expected γ -lactams **14w–y** in moderate to good yields (46–88 %) (Scheme 2).

The stereochemical outcome of the major isomer of **14b** and minor isomers of **14a**, **14e**, **14f**, and **14g** was unequivocally established based on single-crystal X-ray diffraction data^[16] (See Supporting information). The incoming radical cyclization process took place preferentially *syn* to the C2-ester substituent in the major isomers, which would be the least hindered position. In consequence, minor isomers showed the opposite trend with respect to radical cyclization (Figure 2).

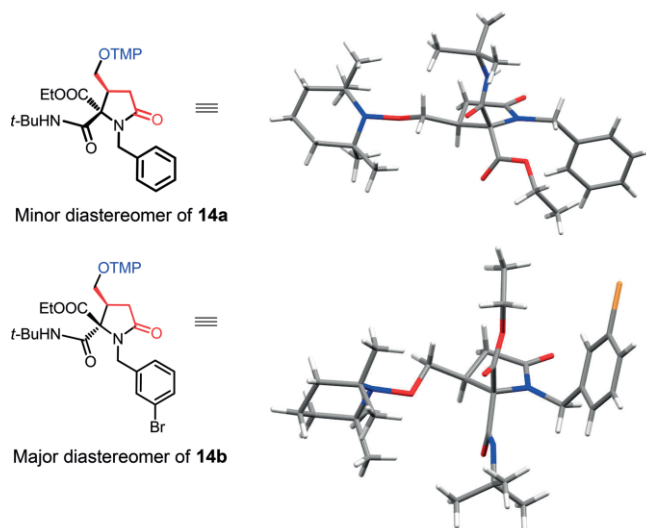
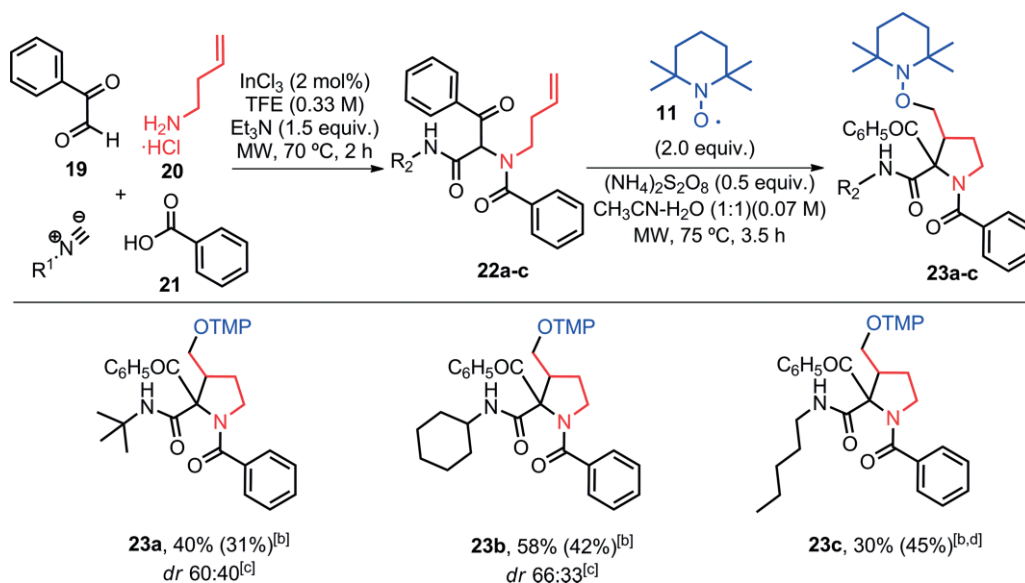


Figure 2. X-ray crystallographic structures of the minor isomer of **14a** and the major isomer of **14b**.

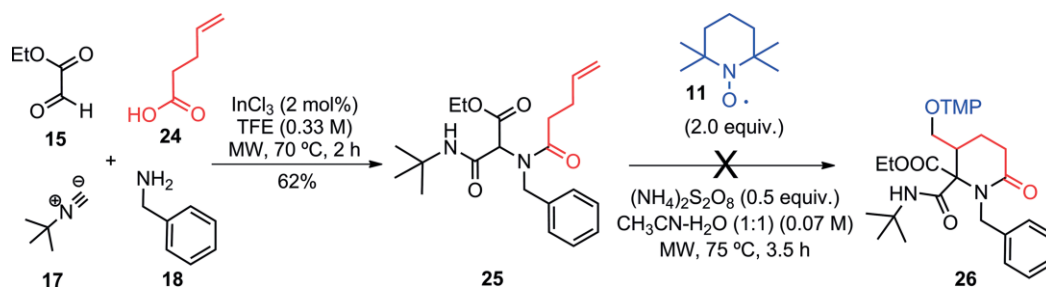
In order to expand this novel protocol, we envisioned the construction of the biologically important pyrrolidine nucleus^[17] following the same 5-*exo-trig* cyclization concept by simply changing of the amine component in the 1,3-dicarbonyl Ugi 4-CR adduct. In this way, three Ugi adducts **22a–c** were synthesized by reacting phenylglyoxal **19**, 3-buten-1-amine hydrochloride **20**, benzoic acid **21** and diverse isocyanides in 2,2,2-trifluoroethanol under optimized Ugi 4-CR conditions. To our delight, the radical cyclization-alkoxyamination process gave the expected pyrrolidines **23a–c** bearing a quaternary carbon at the 2-position in moderate yield (30–58 %), demonstrating the utility and flexibility of the methodology, which could be extended to valuable core structures in the future (Scheme 3).

Intrigued by the possibility of accessing a nitrogen-based six-membered ring **26** (δ -valerolactam)^[18] by using this radical protocol, an Ugi adduct (δ -model **25**) was synthesized from 4-pentenoic acid **24** and tested in the cyclization (62 % yield). Unfortunately, the radical process did not operate under the developed conditions, observing decomposition events in the adduct, may be attributed to the relative slow radical cyclization rate of the 6-*exo-trig* process respect to the 5-*exo* mode (Scheme 4).^[19]

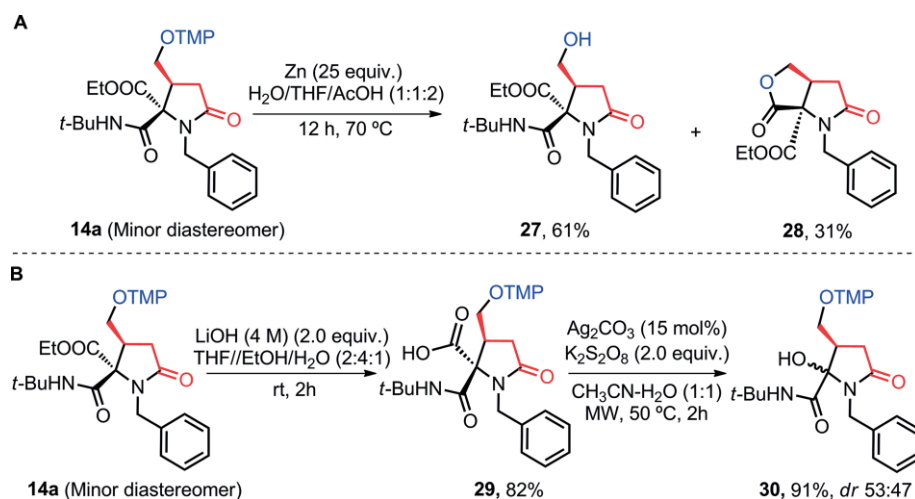
To further underscore the synthetic utility of the present methodology, a reductive cleavage of the –OTMP group^[20] was realized with the isolated minor diastereoisomers of **14a**. We employed zinc dust in acetic acid, which afforded alcohol **27** in



Scheme 3. Extension of the methodology (Synthesis of pyrrolidines). ^[a]Reaction conditions: A solution of Ugi adduct **22a-c** (0.1 mmol), TEMPO **11** (0.2 mmol) and $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.05 mmol) in $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1) (0.07 M) was heated under microwave irradiation at 75 °C during 3.5 h. ^[b]In parenthesis yields of the corresponding Ugi adducts. ^[c]Diastereomeric ratio determined by ^1H NMR of the reaction crude. ^[d]Major diastereomer isolated. MW = Microwave, TFE = 2,2,2-Trifluoroethanol.



Scheme 4. Attempt of access to the 6-membered ring **26** from the Ugi adduct **25**.

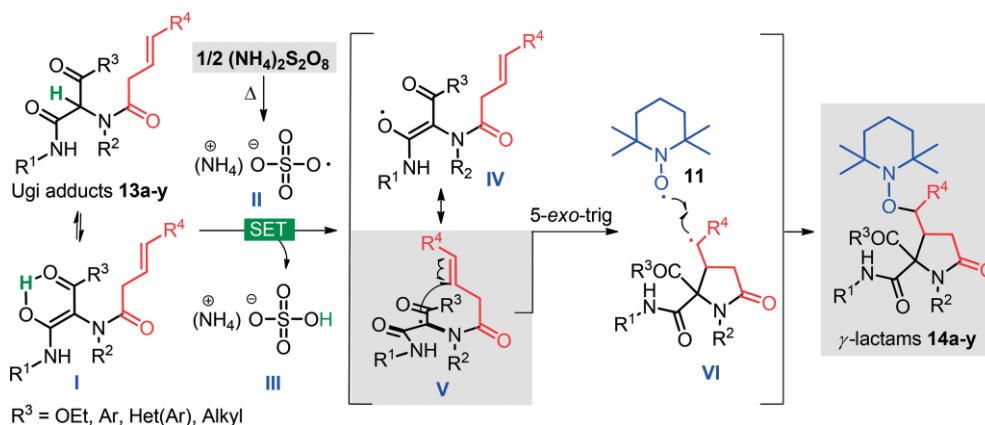


Scheme 5. Follow-up chemistry.

61 % along with the unexpected fused bicyclic lactone-pyrrolidinone **28** as a minor component (31 % yield) (Scheme 5, panel A).

This interesting fused structure has been reported as a part of some natural products such as neooxazolomycin **1**,^[1] a mem-

ber of the oxazolomycin family with important anticancer and antibiotic activity isolated from several *Streptomyces* strains.^[21] Also, this motif has been proposed as a key intermediary in the formal synthesis of (-)-salinosporamide A **2**, a proteasome inhibitor currently in clinical trials for the treatment of multiple-



Scheme 6. Plausible mechanism.

myeloma.^[6b,22] In a complementary way, a silver-catalyzed radical decarboxylation process (Minisci reaction)^[23] was tested on carboxylic acid **29**, which provided a separable diastereomeric mixture of hydroxylactam **30** (*dr* 52:47) in 91 % yield, which is an important synthon in the synthesis of polycyclic^[24] and chiral products^[25] (Scheme 5, panel B).

A plausible mechanism for cyclization is outlined in Scheme 6. Initially, a $(\text{NH}_4)^+\text{SO}_4^{\ominus}$ anion radical species (II) formed by thermal homolytic cleavage of $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ undergoes a single electron transfer (SET) with the enol form of the 1,3-dicarbonyl Ugi 4-CR adduct (I)^[26] to give an oxygen-centered radical (IV) and $(\text{NH}_4)\text{SO}_4\text{H}$ (III). Subsequently, a radical delocalization process would give rise to the carbon-centered radical (V), which follows a 5-*exo-trig* intramolecular cyclization onto the double bond, generating the transient species VI. Finally, a radical-radical coupling of (VI) and TEMPO **11** affords the γ -lactams **14a–y**. This protocol did not show evidence of the α -oxyamination process of 1,3-dicarbonyl-Ugi adducts or of over-oxidation of the radical (V) to the cation, probably due to the fast rate of cyclization and steric factors.^[15]

Conclusions

In summary, we have developed a novel synthetic method to access a small library of potentially medicinal poly-substituted γ -lactams from 1,3-dicarbonyl-Ugi 4-CR adducts through a 5-*exo-trig* radical cyclization–oxyamination process promoted by ammonium persulfate in aqueous media (**14a–y**, 30–98 %). Additionally, an extension of the protocol allowed the rapid assembly of relevant pyrrolidine nuclei under mild reaction conditions (**23a–c**, 30–58 %), demonstrating the flexibility of the radical process. Interestingly, a valuable bicyclic lactone-pyrrolidinone **28** was identified by using **14a** as the precursor in a zinc-mediated reductive process. We anticipate that these results could inspire the community to develop new persulfate-based radical synthetic methods to access diverse heterocycles and natural products.

Experimental Section

All reagents and solvents were obtained from Sigma-Aldrich and were used without further purification. The reaction progress was

monitored by TLC using precoated silica gel 60 (ALUGRAM® SIL G/UV); the spots were visualized under UV light (254 nm), or with phosphomolibdic acid and vanillin stains. Column chromatography (CC) was performed using Macherey–Nagel silica gel 60 (230–400 mesh). NMR spectra were collected on Bruker Advance III (400 MHz), Bruker (500 MHz), and Bruker Ascend (700 MHz) spectrometer, using tetramethylsilane (TMS) as internal standard or residual solvent peak of CDCl_3 at 7.26 ppm and CD_3OD at 4.8 ppm. The ^1H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), br (broad signal), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Microwave-assisted reactions were performed using a CEM Discover Synthesis™ unit (CEM corp., Matthews, NC) with monomodal open-vessel system. Melting points (mp) were determined on a Fisher/Johns instrument and are uncorrected. High-resolution mass spectra were recorded on a JEOL SX-102A (DART+). IR spectra were measured on a Varian 640-IR FTIR spectrometer with ATR using dissolution method. HPLC spectra were recorded at Agilent 1200 Series Binary SL with a UV/Vis Dual (detector Waters 2487). X-ray crystallographic data were collected in a Bruker Smart APEX II CCD diffractometer with graphite-monochromatic Mo-K_α irradiation.

Synthesis of Ugi Adducts 13a–y (General procedure): A solution of isocyanide (1.5 mmol), carboxylic acid (1.5 mmol), aldehyde (1.5 mmol), amine (1.7 mmol) and a catalytic amount of Indium(III) chloride (2 mol-%) in 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) (0.33 M) was heated in a vial to 70 °C under microwave irradiation (100 W) for 2 hours. The mixture was cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by CC.

Ethyl 2-(*N*-Benzylbut-3-enamido)-3-(*tert*-butylamino)-3-oxo-propanoate (13a): Using the general procedure this compound was obtained as a colorless oil in 63 % yield (1.50 mmol scale) after purification by CC (80 % hexanes/EtOAc), R_f : 0.5 (80 % hexanes/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38–7.27 (m, 6H), 5.93 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.21–5.11 (m, 2H), 4.84 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.23–4.09 (m, 2H), 3.28–3.14 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.26–1.22 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 168.1, 164.8, 136.2, 130.9, 128.8(2), 128.0, 127.4, 118.5, 64.2, 62.0, 53.4, 51.6, 38.6, 28.6(3), 14.0; IR ν (cm^{-1}): 3273, 3074, 2980, 2935, 2876, 1753, 1684, 1629, 1558, 1471, 1449, 1391, 1364, 1331, 1224, 1184, 999, 934, 733, 568, 531 cm^{-1} ; HRMS (DART+, M^+): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+$ [$M + 1$] 361.21273, found 361.21363.

Synthesis of Polysubstituted Isoindolinones via Radical Cyclization of 1,3-Dicarbonyl Ugi-4CR Adducts Using Tetrabutylammonium Persulfate and TEMPO

Andrés Borja-Miranda, Fabiola Valencia-Villegas, J. Armando Lujan-Montelongo, and Luis A. Polindara-García*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2021, 86, 929–946



Read Online

ACCESS |



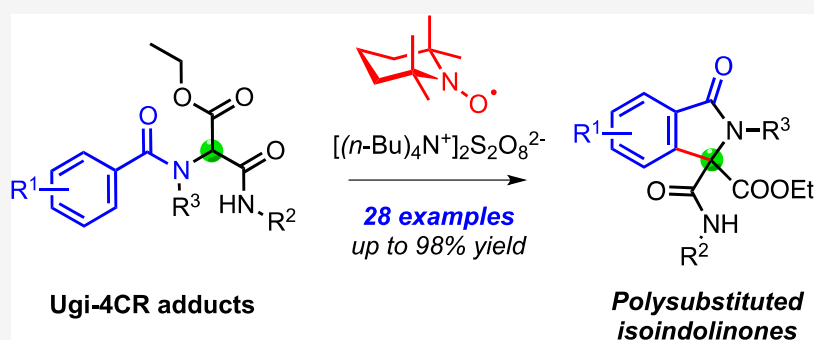
Metrics & More



Article Recommendations



Supporting Information



ABSTRACT: The development of an efficient method for the synthesis of polysubstituted isoindolinones from 1,3-dicarbonyl Ugi-4CR adducts, employing an aromatic radical cyclization process promoted by tetrabutylammonium persulfate and 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine 1-oxyl (TEMPO), is described. The protocol allowed the construction of a library of isoindolinones bearing a congested carbon in good to excellent yields under mild conditions and in short reaction times.

INTRODUCTION

The development of novel synthetic methods to access nitrogen-based molecules of high relevance in drug discovery is a constantly expanding field. Remarkably, the isoindolinone scaffold has a strong presence in molecules of wide-ranging complexity.¹ In addition, isoindolinone-based natural products feature remarkable biological activities; for example, (±)-nuevamine 1,² stachybotrin A 3 (antibiotic),³ and lactonamycin 4 (antibiotic),⁴ as well as non-natural molecules such as (±)-isonuevamine 2,⁵ difluorinated isoindolinone 5 (cardiac arrhythmias),⁶ pazinaclone 6 (anxiolytic),⁷ NMS-P515 (7) (PARP-1 inhibitor),⁸ and (±)-indoprofen 8 (anti-inflammatory)⁹ (Figure 1). Diverse synthetic strategies based on metal-mediated reactions [Pd(II),¹⁰ Cu(I, II),¹¹ Co(II),¹² Rh(I, II),¹³ Ni(0, II)¹⁴], Lewis¹⁵ and Bronsted¹⁶ acid-catalyzed reactions, cycloadditions,¹⁷ multicomponent reactions (MCRs),¹⁸ and asymmetric versions,¹⁹ among others²⁰ have been reported for the assembly of isoindolinone cores. However, the use of radical reactions for this purpose is scarce.²¹ In 2011, Miranda reported the expeditious access to 2-*tert*-butyl-isoindolin-1-ones 10, from stable carbamoyl xanthates 9, by employing dilauroyl peroxide through oxidative radical cyclization (Scheme 1A).²² Kalyani and co-workers reported the synthesis of isoindolinones 14 via Ni(COD)₂-mediated radical cyclization from *N,N*-dialkyl-2-bromo-ben-

mides (Scheme 1B).^{14a} A similar, metal-free approach, was developed by Kumar, as isoindolinones were prepared from *N,N*-dialkyl-2-iodo-benzamide 14 using vitamin E as a catalyst (Scheme 1C).²³

Despite the significant advance in the field, the use of metal-free conditions to access isoindolinones by an aromatic radical cyclization approach continues to be an underexplored area. Moreover, radical cyclizations are appealing for the assembly of heterocyclic and carbocyclic cores, as cheap and widely available radical initiators (e.g., persulfates) and substrates, that can be obtained by combinatorial methodologies, are readily accessible. Recently, the use of persulfates in organic synthesis has played an important role due to their convenient oxidation potential, stability, and commercial availability.²⁴ For example, potassium persulfate has been routinely used in aqueous media as a strong oxidant for transformations under metal-catalyzed and metal-free conditions.²⁵ Regarding this matter, the generation of carbon-centered radicals under

Received: October 14, 2020

Published: December 8, 2020



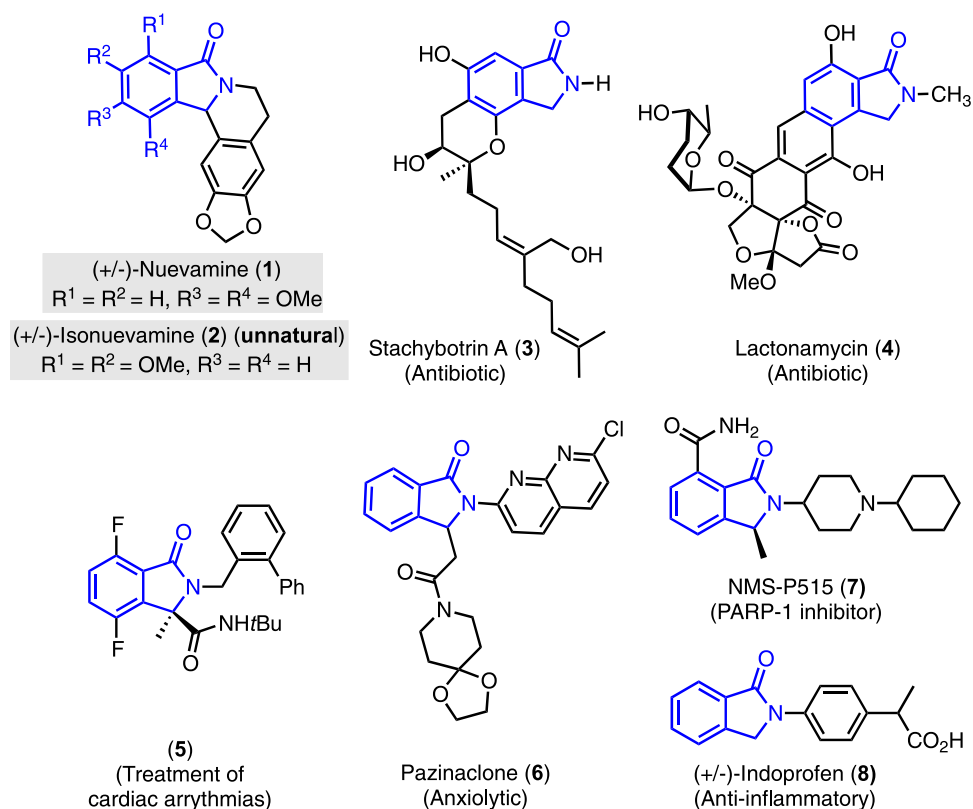


Figure 1. Relevant molecules bearing the isoindolinone scaffold.

oxidative conditions promoted by *n*-tetrabutylammonium persulfate, an organic-soluble salt, is a seldom explored area that requires attention.²⁶

Previously, we have shown that ammonium persulfate can promote the synthesis of γ -lactams from 1,3-dicarbonyl Ugi-4CR adducts through a 5-*exo*-trig intramolecular radical cyclization process.²⁷ As we have a continuous interest in the isocyanide-based multicomponent reactions (IMCRs) as a platform for accessing elaborated carbocyclic and heterocyclic scaffolds,²⁸ herein, we report the synthesis of polysubstituted isoindolinones through intramolecular aromatic radical cyclization from 1,3-dicarbonyl Ugi-4CR adducts using the tetrabutylammonium persulfate and 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine 1-oxyl (TEMPO) as a radical initiator/oxidant couple (Scheme 1D).

RESULTS AND DISCUSSION

Our studies began with the synthesis of Ugi adduct probe **19a** by reacting equimolar quantities of benzoic acid **15**, ethyl glyoxalate (~50% in toluene) **16**, benzylamine **17**, *tert*-butyl isocyanide **18**, and InCl₃ (2 mol %), in 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) [0.33 M], under microwave (MW) heating conditions (49% yield) (Table 1).

In an initial set of cyclization experiments (Table 1), the effect of (NH₄⁺)₂S₂O₈²⁻ (0.5 equiv) as a radical initiator and diverse oxidants such as CAN, DDQ, and AgNO₃ in aqueous media was evaluated under MW heating conditions (85 °C). However, the formation of the expected product **20a** was not successful (entries 1–3). To our delight, the use of TEMPO (2.0 equiv), under the same conditions, afforded the corresponding isoindolinone in 54% yield, albeit some starting material decomposition was detected (entry 4). Incremental loads of persulfate (2.0 equiv) and TEMPO (3.0 equiv) did

not lead to better results (entry 5). Intrigued by a likely negative side effect of water in the reaction, we evaluated the use of (*n*-Bu₄N⁺)₂S₂O₈²⁻ (an organic-soluble persulfate) in dry CH₃CN (0.08 M) under the same conditions. We were pleased to find that this reagent improved the generation of **20a** in 78% yield (entry 6, Table 1).

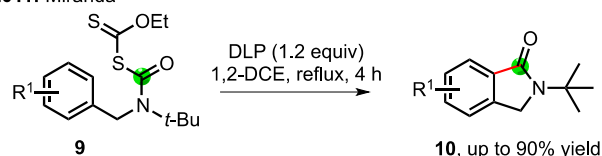
Lower temperatures (25 and 75 °C) (entries 7 and 8), increases of reactant concentrations (0.13 M) (entries 9 and 10), or diverse persulfate loads (entries 11 and 12), did not increase yields (cf. entry 6). In contrast, increasing the load of *n*-tetrabutylammonium persulfate (1.0 equiv) and shorter reaction times afforded superior results (entries 13–17). Interestingly, further tuning of TEMPO loads (1.5 equiv) and short reaction times (10 min, MW, 85 °C) in dry CH₃CN allowed the isolation of **20a** in outstanding yields (entry 18). Final experimental efforts demonstrated that a decrease of TEMPO equivalents (1.0 equiv) or the persulfate (0.5 equiv) (entries 19 and 20), as well as the use of other solvents (such as dimethylformamide (DMF), 1,4-dioxane, toluene, CHCl₃, and CCl₄), was detrimental to the reaction (entries 21–25).

Driven by the results described above, we extended the methodology scope for a set of Ugi adducts **19b–r** synthesized similarly to **19a** (see the Supporting Information) (Scheme 2).

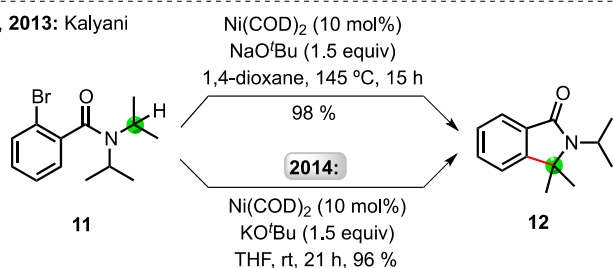
Radical cyclization of Ugi adducts (**19b–e**) derived from benzoic acids bearing weak (2-F, 2-Cl, 2-Br, 2-Br-5-OH, and 3-Br), moderate (4-CO₂Me, 3,4-COC₆H₄CO–), and strong (2-CF₃) electron-withdrawing groups was evaluated, affording the corresponding isoindolinones **20b–i** in good yields (45–86%) (Scheme 2). In this series, the influence of a hydroxyl group at 5-position (cf. **19e** and **19d**) improved the yield of the cyclized product **20e** (86% yield), compared to **20d** (45%). This is attributed to the electrophilic nature of the transient peptidyl radical.²⁹ The effect of weak and strong electron-donating

Scheme 1. (A–C) State of the Art in the Synthesis of the Isoindolinone Nucleus Using an Intramolecular Aromatic Radical Cyclization and (D) This Work

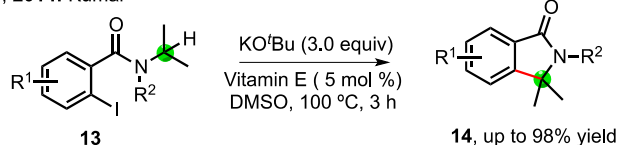
A, 2011: Miranda



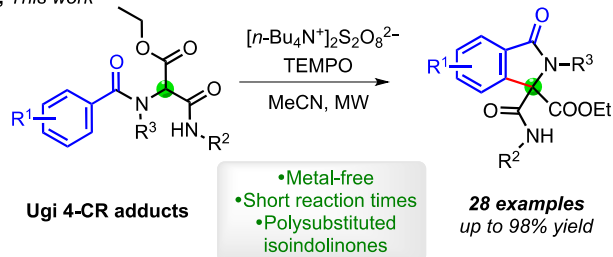
B, 2013: Kalyani



C, 2014: Kumar



D, This work



groups such as 4-Et, 3,5-diMeO, 3,4-OCH₂O-, and 3,4,5-triMeO in Ugi adducts was tested, showing good FG tolerance in the cyclization with yields up to 97% of the desired heterocycles **20j–m** (Scheme 2).

The use of polyaromatic acids such as 2-naphthoic and 3-hydroxy-2-naphthoic acid in the assembly of **19n–o** yielded successfully isoindolinones **20n** and **20o** in 57 and 84% yields, respectively (Scheme 2). In the case of adducts with two available positions for the intramolecular radical attack, such as **19f**, **19h**, **19l**, and **19n**, cyclization led exclusively to one of the two possible regioisomeric products **20f**, **20h**, **20l**, and **20n**. Interestingly, this behavior in polyaromatic systems is assumed to be influenced by the stability of the transient radical species. This could open the door for the potential synthesis of analogues of lactonamycin **4** (antibiotic, see Figure 1)⁴ from heterocycle **20o** (Scheme 2). This protocol can be used for the synthesis of isoindolinones bearing boron dipyrromethene (BODIPY) motifs, a well-known fluorescent group, widely used for applications in solar cells, medical imaging, and biosensors due to its interesting photophysical properties.³⁰ In this sense, the radical cyclization of Ugi adduct **19p** afforded a novel fluorescent BODIPY-isoindolinone **20p** in 59% yield, proving suitability of the method for cases where mild reaction conditions are needed, as well as the potential application in the assembly of a cell permeable fluorescent probe (Scheme 2).³¹

Unfortunately, cyclization of Ugi adducts **19q–r** derived from heterocyclic acids, such as 2-pyridine- and 3-thiophene-carboxylic acid, did not afford the expected compounds **20q** and **20r**, respectively (Scheme 2).

Next, we sought to investigate the cyclization in substrates **19s–ad** derived from diverse amines and isocyanides (Scheme 3). Ugi adducts synthesized from aliphatic amines such as 2-bromo (**19s**), 3-bromo (**19t**), phenethyl (**19u**), propargyl (**19v**), allyl (**19w**), and cyclohexylamine (**19x**), were efficiently transformed to isoindolinones **20s–x** in good yields (67–93%). Notably, **20x** can be prepared up to a 1.0 g scale without a considerable yield erosion (88%). Interestingly, the use of amino acids (e.g., L-valine methyl ester) and aromatic amines, such as 4-OMe-aniline, as partners in the Ugi adducts, also allowed the synthesis of the desired molecules **20y** (dr = 72:28) and **20z** in 75 and 67% yields, respectively. This latter example is relevant due to their structural similarity with (±)-indoprofen **8**, an *N*-aryl isoindolinone with anti-inflammatory properties (see Figure 1).⁹ The cyclization of Ugi adducts derived from benzyl (**20aa**), pentyl (**20ab**), cyclohexyl (**20ac**), and 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide (**20ad**) also furnished the target products **20aa–ad** in good yields (72–85%) (Scheme 3).

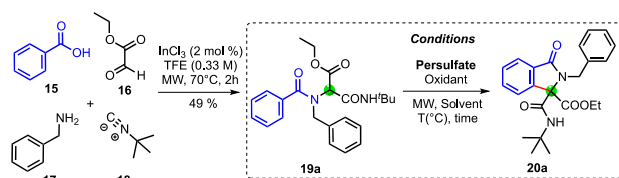
The structures of isoindolinones **20a** and **20v** were unequivocally determined by single-crystal X-ray diffraction data (for details, see the Supporting Information).³²

Intrigued by the possibility of expanding the scope of this methodology for the synthesis of a species featuring a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-one core **23**,³³ we evaluated a 6-endo trig radical cyclization with our optimized conditions from adduct **22** (synthesized from phenylacetic acid). Unfortunately, the cyclization did not generate the expected product **23**, likely by a lack of stabilization of transient cyclohexanediyl radical (no carbonyl group was directly attached to the aromatic system, Scheme 4).

Having demonstrated the efficiency of the method, we next focused in the exploration of useful transformations of selected isoindolinones (Scheme 5). To this end, product **20n** was decarboxylated using LiOH (4 M), affording the expected product **24** in 48% yield (Scheme 5A). We also tested the copper(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition between alkyne isoindolinone **20v** and tosyl azide (CuAAC), affording triazol **25** in 81% yield (Scheme 5B).³⁴ Click chemistry has recently gained considerable attention due their wide applications in the conjugation of small molecules (reporter) and biomolecules.³⁵

Interestingly, an unexpected tetracyclic product **26** was identified when **20s** was submitted to Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), Na₂CO₃ (1.5 equiv) in reflux of DMF.³⁶ We believe that this reaction proceeded via an intramolecular deamidative arylation process, resembling the Cu-catalyzed deamidative C(sp²)–C(sp³) coupling reported by Chauhan (Scheme 5C).^{11a}

To gain mechanistic insight into the developed radical cyclization, a set of experiments were carried out using probe **19a** (Scheme 6). Initially, we acknowledged that persulfate cannot act both as a radical initiator and an oxidant of the transient species after the aromatic addition takes place (conditions a). In a similar experiment, the absence of persulfate led to the recovery of the starting material; hence, TEMPO **21** does not participate as a radical initiator (conditions b). It is well known that TEMPO **21** can be oxidized by persulfate salts through a reversible 1e[−] oxidation to the corresponding oxoammonium salt ([TEMPO⁺]X[−]), a

Table 1. Optimization of Radical Cyclization in Ugi Adduct **19a**^{a,d}

entry	[X] ₂ S ₂ O ₈ (equiv)	oxidant (equiv)	solvent	T (°C)	t	yield 20a ^b (%)
1	[NH ₄] ⁺ (0.5)	CAN (2)	diox-H ₂ O	85	2 h	0
2	[NH ₄] ⁺ (0.5)	DDQ (1)	diox-H ₂ O	85	3 h	0
3	[NH ₄] ⁺ (0.5)	AgNO ₃ (1)	diox-H ₂ O	85	2 h	0
4	[NH ₄] ⁺ (0.5)	TEMPO (2)	diox-H ₂ O	85	3 h	54
5	[NH ₄] ⁺ (2)	TEMPO (3)	diox-H ₂ O	85	3 h	56
6	[TBA] ⁺ (0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	78
7	[TBA] ⁺ (0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	75	3 h	75
8	[TBA] ⁺ (0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	25	168 h	29
9 ^c	[TBA] ⁺ (0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	67
10 ^c	[TBA] ⁺ (0.5)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	75	3 h	77
11	[TBA] ⁺ (0.25)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	51
12	[TBA] ⁺ (0.75)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	76
13	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	3 h	79
14	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	1.5 h	79
15	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	1 h	95
16	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	30 min	96
17	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (2)	CH ₃ CN	85	10 min	96
18	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1.5)	CH ₃ CN	85	10 min	98
19	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1)	CH ₃ CN	85	10 min	89
20	[TBA] ⁺ (0.5)	TEMPO (1)	CH ₃ CN	85	10 min	73
21	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1.5)	DMF	85	10 min	62
22	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1.5)	dioxane	85	10 min	0
23	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1.5)	toluene	85	10 min	0
24	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1.5)	CHCl ₃	85	10 min	0
25	[TBA] ⁺ (1)	TEMPO (1.5)	CCl ₄	85	10 min	0

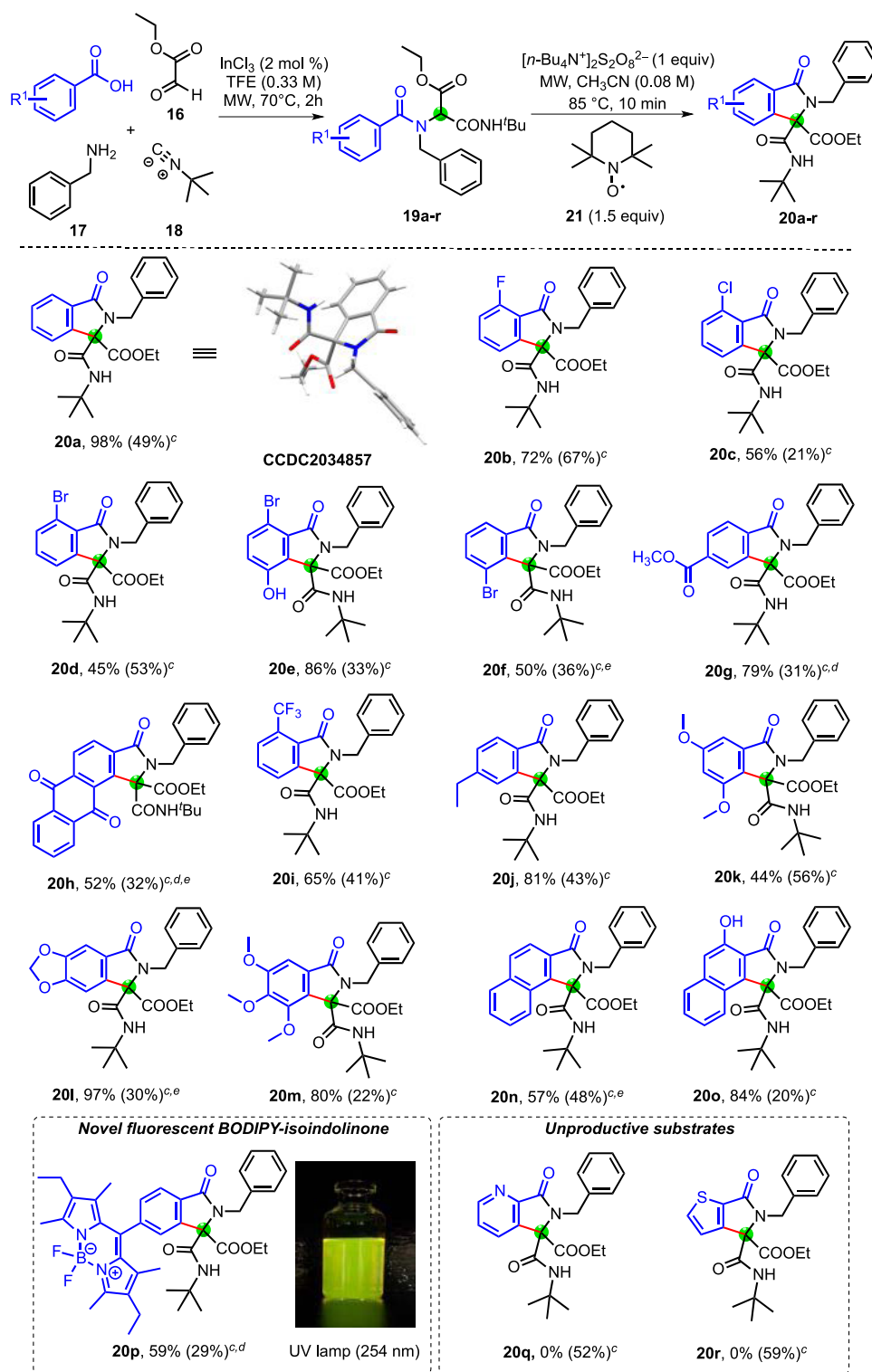
^aReaction conditions: a Ugi adduct **19a** solution (0.1 mmol), oxidant, and [X]⁺₂S₂O₈²⁻ in solvent (0.08 M) was heated under microwave irradiation during the indicated time and temperature (°C). ^bIsolated yield. ^c0.13 M. ^dMW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol, diox = 1,4-dioxane, TBA = *n*-Bu₄N⁺, TEMPO = 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine 1-oxyl, CAN = ammonium cerium(IV) nitrate, DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone.

species widely used as a strong oxidant.^{37–39} Intrigued by the possible formation of [TEMPO⁺]⁺SO₄²⁻(*n*-Bu₄N⁺) in the reaction media and its concomitant participation in a dehydrogenative process, we decided to evaluate the readily available [TEMPO⁺]⁺BF₄⁻ **28**⁴⁰ in the reaction described above due to the impractical isolation of species **A** [TEMPO⁺]⁺SO₄²⁻(*n*-Bu₄N⁺) after multiple attempts. No evidence of the expected product **20a** was observed when **28** was used instead of the persulfate/TEMPO reagent, leading to the recovery of starting material **19a**. This result reinforces the idea that the oxoammonium-mediated formation of the *N*-acyliminium species **B**,⁴¹ after a dehydrogenative process, followed by an Aza-Nazarov-type cyclization,⁴² is not an operating pathway in this protocol (conditions c). To our delight, the combination of (*n*-Bu₄N⁺)₂S₂O₈²⁻ and [TEMPO⁺]⁺BF₄⁻ **28** allowed the isolation of the expected isoindolinone **20a**, albeit in low yield. This result suggest that an oxoammonium species **A** [TEMPO⁺]⁺SO₄²⁻(*n*-Bu₄N⁺) is capable of oxidizing the transient cyclohexanediényl radical, generated after the cyclization onto the aromatic system, as well as the radical initiator role of the persulfate through a SET process (Scheme 6).⁴³

Recently, Ollivier and Fensterbank reported the cyclization of *N*-benzoyl ynamides to afford isoindolinones through a

radical pathway. The authors confirmed through electronic structure calculations by density functional theory (DFT) that the cyclization of the vinyl radical species generated after the intermolecular radical attack of CF₃• onto the ynamide functional group always takes place in the electron-deficient *N*-benzoyl moiety via a barrier of 6.3 kcal/mol instead of the benzyl group present in the molecule, which requires 16.1 kcal/mol. This behavior can be attributed to the weaker lowest unoccupied molecular orbital (LUMO)–singly occupied molecular orbital (SOMO) gap between the radical species and the *N*-benzoyl moiety.⁴⁴

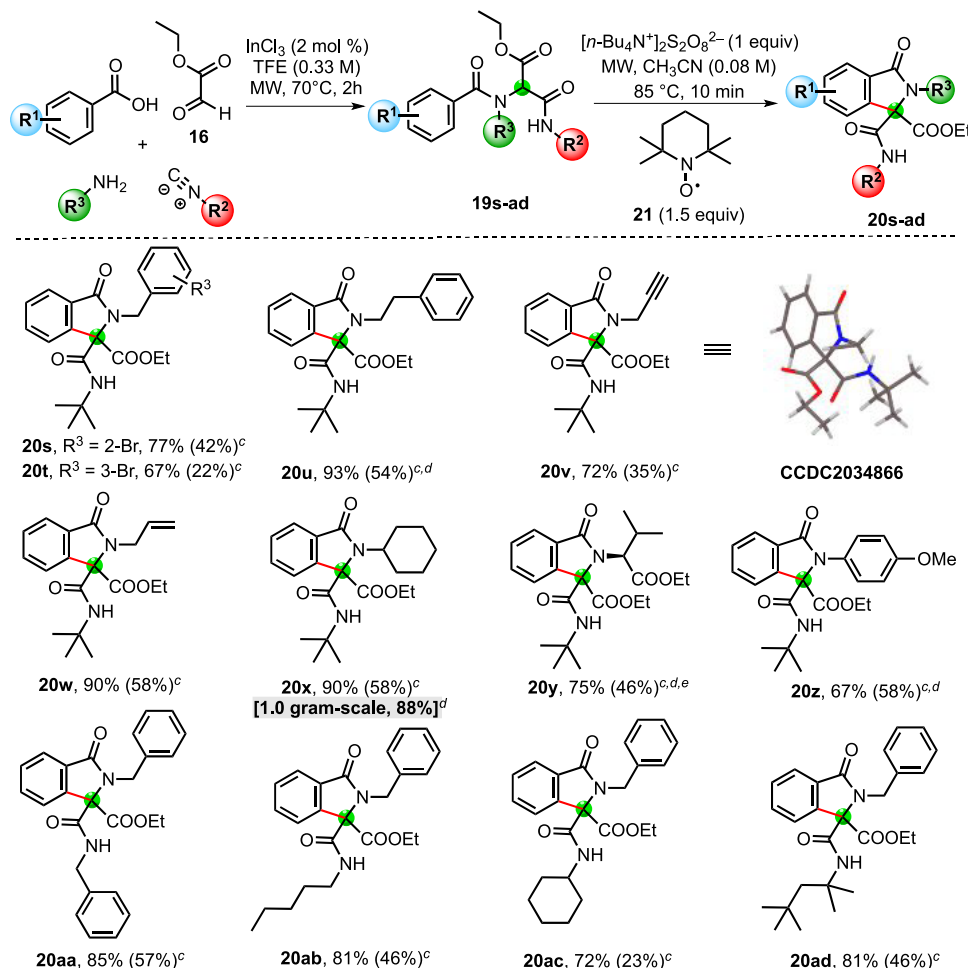
On the other hand, manganese(III) acetate-mediated oxidative generation of carbon-centered radicals from 1,3-dicarbonyl compounds, via a single-electron-transfer process, has been widely exploited since 1960s.⁴⁵ To verify the synthesis of the isoindolinone **20a** with another carbon-centered radical generator such as Mn(OAc)₃ (see species **C**, Scheme 6), we submitted probe **19a** to 1.0 equiv of Mn(OAc)₃ under MW heating conditions in CH₃CN (conditions e, Scheme 6). Interestingly, the reaction did not generate the expected product **20a**. However, when cyclization was carried out by a combination of Mn(OAc)₃ and TEMPO, **20a** can be isolated in 61% yield (conditions f). The plausible mechanism for the synthesis of isoindolinone **20a** by Mn(OAc)₃ proposes

Scheme 2. Scope of Radical Cyclization from Ugi Adducts Synthesized from Diverse Benzoic Acids^{d,e,f}

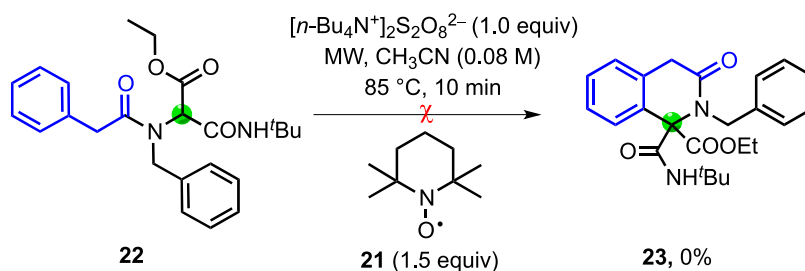
^aYields of the corresponding Ugi adducts are shown in parentheses. ^b30 min of reaction time. ^cIsolated as a single regioisomer. ^dReaction conditions: a Ugi adduct 19a–r solution (0.1 mmol), TEMPO 21 (0.15 mmol), and $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ (0.1 mmol) in dry CH_3CN (0.08 M) was heated at 85 °C under microwave irradiation for 10 min. ^eIsolated yield. ^fMW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol.

the generation of species C from the 1,3-dicarbonyl system in the adduct via an enolization process followed by electron transfer with the loss of Mn(II) to give a carbon-centered radical intermediate, which can participate in the intramolecular *S*-endo-trig radical cyclization. In this mechanism,

the formation of a transitory oxoammonium species D [TEMPO⁺]OAc⁻ from TEMPO (1.0 equiv) and Mn(OAc)₃ (1.5 equiv) is suggested, which in turn can act as an oxidant of the transient cyclohexadienyl radical (conditions f, Scheme 6). Further experiments with the aim of delving into the

Scheme 3. Scope of Radical Cyclization: Influence of Diverse Substituents in the Ugi Adduct^{d,e,f}

^aYields of the corresponding Ugi adducts are shown in parentheses. ^b30 min of reaction time. ^cdr = 72:28. ^dReaction conditions: A Ugi adduct **19s–ad** solution (0.1 mmol), TEMPO **21** (0.15 mmol) and $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ (0.1 mmol) in CH_3CN (0.08 M) was heated at 85 °C under microwave irradiation for 10 min. ^eIsolated yield. ^fMW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol.

Scheme 4. Evaluation of the 6-endo trig Radical Cyclization in Ugi Adduct **22**

mechanism are conducted by our group and will be reported in due course.

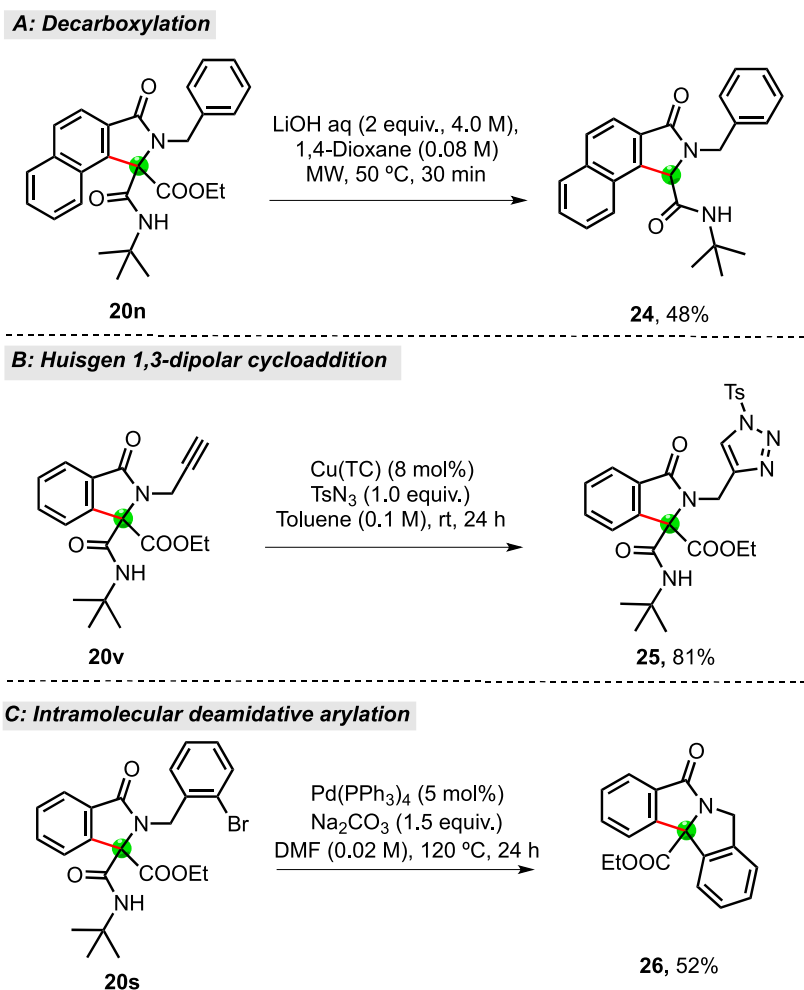
A plausible mechanism for the current cyclization is outlined in Scheme 7. Initially, $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ suffers an homolytic cleavage to afford two equivalents of the oxygen-centered radical $\bullet\text{SO}_4^-(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)$. These radicals subsequently participate in two process: (a) the generation of species **I** via the SET process from adduct **19** and (b) the oxidation of TEMPO **21** to species **A** [$\text{TEMPO}^+\text{SO}_4^{2-}(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)$].⁴³ After intramolecular *S*-endo-trig radical cyclization onto the *N*-benzoyl moiety,⁴⁴ transient cyclohexanedieryl radical species **II** is oxidized to cation **III** by the effect of the strong oxidant

oxoammonium salt **A**. Finally, this species suffers a subsequent rearomatization process followed by an acid–base reaction to lead to product **20** (Scheme 7).

CONCLUSIONS

In summary, we have developed an efficient synthetic protocol to access polysubstituted isoindolinones (**20a–ad**) from 1,3-dicarbonyl Ugi-4CR adducts (**19a–ad**) by readily available, organic-soluble, tetrabutylammonium persulfate and TEMPO **21** as a radical initiator/oxidant couple. Remarkably, the present study allowed the combinatorial synthesis of decorated isoindolinones that can be applied as fluorescent molecules

Scheme 5. Post-Transformations of Selected Isoindolinones



with potential bioimaging applications, as well as advanced intermediaries in the synthesis of structurally related bioactive molecules. A set of control experiments revealed that a plausible radical pathway is operating in this cyclization. Furthermore, this new methodology offers a new perspective in the generation of free radicals at the peptidyl position in 1,3-dicarbonyl Ugi-4CR adducts via a SET process, as well as the beneficial effect of a plausible transitory oxoammonium species in the aromatic radical addition process.

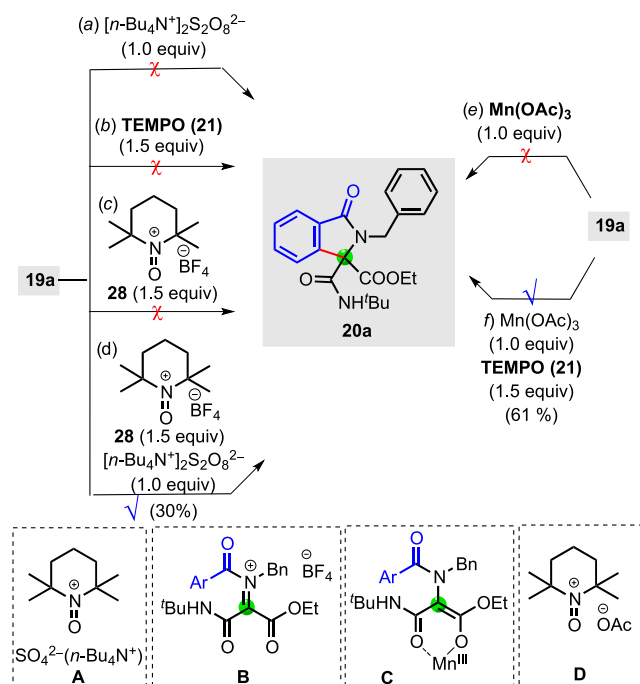
EXPERIMENTAL SECTION

General Information. All reagents and solvents were obtained from Sigma-Aldrich and used without further purification. Benzoic acid **15**, ethyl glyoxalate (~50% in toluene) **16**, benzylamine **17**, and *tert*-butyl isocyanide **18** reagents are commercially available from Sigma-Aldrich. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on JEOL Eclipse (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz), Bruker Ascend (500 MHz), and Bruker Ascend (700 MHz) spectrometers at room temperature, with tetramethylsilane as an internal standard. ^1H NMR spectra are reported in parts per million (ppm) on the δ scale and are referenced from the residual proton in the NMR solvent (chloroform- d_1 , δ 7.26). The ^1H NMR chemical shifts and coupling constants (J in hertz) were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), and m (multiplet). ^{13}C NMR spectra are reported in parts per million (ppm) on the δ scale and are referenced from the carbon resonances of the solvent (chloroform- d_1 , δ 77.16). The reaction

progress was monitored by TLC using precoated silica gel 60 (ALUGRAM SIL G/UV); the spots were visualized under UV light (254 nm) or with phosphomolibdic acid and vanillin. Flash column chromatography (FCC) was performed using Macherey-Nagel silica gel 60 (230–400 mesh). Microwave-assisted reactions were performed using a CEM Discover Synthesis unit (CEM Corp., Matthews, NC) with a monomodal open-vessel system. The monitoring reaction mixture temperature was carried out using a noncontact, infrared (IR) sensor. It is located below the microwave cavity floor and measures the temperature on the bottom of the vessel. The temperature–time profile was monitoring using Synergy software. Melting points (mp) were determined on a Fisher–Johns instrument and were uncorrected. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an AccuTOF LC liquid chromatograph time-of-flight mass spectrometer (JEOL). IR spectra were measured on an FT-IR Bruker Tensor 27 spectrometer with ATR using dissolution methods. X-ray crystallographic data were collected on a Bruker Smart Apex I CCD diffractometer with graphite-monochromatic Mo $K\alpha$ irradiation.

General Procedure A: Synthesis of Ugi Adducts 19a–ad. A solution of ethyl glyoxalate (~50% in toluene) **16** (1.0 equiv), amine (1.1 equiv), isocyanide (1.0 equiv), carboxylic acid (1.0 equiv), and indium(III) chloride (2 mol %) in TFE (0.3 M) was heated in a sealed vial to 70 $^\circ\text{C}$ under microwave irradiation (100 W) for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuum. The residue was purified by flash column chromatography.

Ethyl 2-(N-Benzylbenzamido)-3-(tert-butylamino)-3-oxopropionate (19a). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid (194 mg, 49% yield, 1.0 mmol scale) after purification by flash column chromatography (20% EtOAc–

Scheme 6. Control Experiments^a

^aReagents and conditions: (a) $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ (1.0 equiv), CH_3CN (0.08 M), MW, 85 °C, 10 min; (b) TEMPO **21** (1.5 equiv), CH_3CN (0.08 M), MW, 85 °C, 10 min; (c) $[\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-]$ **28** (1.5 equiv), CH_3CN (0.08 M), MW, 85 °C, 10 min; (d) $(n\text{-Bu}_4\text{N}^+)_2\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ (1.0 equiv), $[\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-]$ **28** (1.5 equiv), CH_3CN (0.08 M), MW, 85 °C, 10 min; (e) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (1.0 equiv), CH_3CN (0.08 M), MW, 85 °C, 10 min; (f) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (1.0 equiv), TEMPO **21** (1.5 equiv), CH_3CN (0.08 M), MW, 85 °C, 10 min.

hexane). R_f : 0.4 (20% EtOAc–hexane); mp: 113–115 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 (br s, 1H), 7.54–7.53 (m, 1H), 7.43–7.27 (m, 9H), 4.81 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.24–4.21 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.31–1.29 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (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 (electrospray ionization (ESI)) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ 397.2127; found 397.2108.

Ethyl 2-(*N*-Benzyl-2-fluorobenzamido)-3-(*tert*-butylamino)-3-oxopropanoate (19b). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid (138 mg, 67% yield, 0.5 mmol scale) after purification by flash column chromatography (20% EtOAc–hexane). R_f : 0.4 (20% EtOAc–hexane); mp: 95–97 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.34–7.27 (m,

5H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.2, 168.0, 164.2, 159.6 (C–F, $^1J_{\text{C–F}}$ = 248.7 Hz), 157.6 (C–F, $^1J_{\text{C–F}}$ = 248.7 Hz), 135.3, 131.8, 131.7, 128.7 (2), 128.5 (2), 128.2, 124.7, 123.7 (C–F, $^2J_{\text{C–F}}$ = 17.5 Hz), 123.5 (C–F, $^2J_{\text{C–F}}$ = 17.5 Hz), 116.3 (C–F, $^2J_{\text{C–F}}$ = 20.8 Hz), 116.1 (C–F, $^2J_{\text{C–F}}$ = 20.8 Hz), 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 (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4$ 415.2033; found 415.2026.

Ethyl 2-(*N*-Benzyl-2-chlorobenzamido)-3-(*tert*-butylamino)-3-oxopropanoate (19c). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid (90 mg, 21% yield, 1.0 mmol scale) after purification by flash column chromatography (20% acetone–hexane). R_f : 0.6 (30% acetone–hexane); mp: 119–121 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43–7.28 (m, 11H), 4.53 (br s, 2H), 4.30–4.19 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.8, 164.9, 163.9, 134.7, 130.8, 130.0 (4), 128.7 (2), 127.3, 127.2, 65.2, 62.2, 54.6, 51.6, 28.7 (3), 14.1. IR ν (cm^{-1}): 3298, 3074, 2966, 2925, 1763, 1683, 1554, 1478, 1439, 1419, 1358, 1309, 1264, 1226, 1197, 1152, 1094, 1061, 1027, 975, 945, 838, 750, 735, 704, 651, 574. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 431.1737; found 431.1727.

Ethyl 2-(*N*-Benzyl-2-bromobenzamido)-3-(*tert*-butylamino)-3-oxopropanoate (19d). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid (125 mg, 53% yield, 0.5 mmol scale) after purification by flash column chromatography (20% EtOAc–hexane). R_f : 0.4 (30% EtOAc–hexane); mp: 124–126 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.57 (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), 4.61–4.51 (m, 2H), 4.23–4.16 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) 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 (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 475.1232; found 475.1225.

Ethyl 2-(*N*-Benzyl-2-bromo-5-hydroxybenzamido)-3-(*tert*-butylamino)-3-oxopropanoate (19e). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid (161 mg, 33% yield, 1.0 mmol scale) after purification by flash column chromatography (10% acetone–hexane). R_f : 0.4 (20% acetone–hexane); mp: 153–155 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.07 (br s, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.30–7.23 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 6.85–6.80 (m, 1H), 4.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 14.3, 8.4, 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.2, 163.8, 153.7, 134.7, 134.4, 129.3, 128.4 (4), 128.0, 127.2 (2), 121.9, 119.1, 111.2, 62.2, 61.6, 52.1, 28.2 (3), 13.6. IR ν (cm^{-1}): 3167, 3077, 2976, 2933, 1766, 1726, 1684, 1659, 1612, 1592, 1565, 1497, 1454, 1432, 1363, 1286, 1217, 1208, 1165, 1096, 1031, 970, 816, 731, 699, 596, 525, 509. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_5$ 491.1182; found 491.1166.

Scheme 7. Proposed Mechanism

