



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Funcionalización C(sp^3)-H radicalaria en aductos de Ugi empleando persulfatos: Síntesis de núcleos de importancia biológica

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JENNIFER ROCIO MUÑOZ PABÓN

ASESOR

Dr. Luis Angel Polindara García

Instituto de Química

Ciudad de México, Mayo del 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

Funcionalización C(sp^3)-H radicalaria en aductos de Ugi empleando persulfatos: Síntesis de núcleos de importancia biológica

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JENNIFER ROCIO MUÑOZ PABÓN

Instituto de Química



Ciudad de México, Mayo del 2021

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por bendecirme y permitirme culminar esta etapa de mi vida.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACyT), por el apoyo económico a mis estudios de Maestría No. becario 997153. A la **DGAPA-UNAM** por el apoyo financiero otorgado al proyecto PAPIIT IA202019 y permitir la realización del proyecto.

Al alma máter, la **Universidad Nacional Autónoma de México** por la formación brindada. Al **Instituto de Química UNAM** por permitirme acceder a sus instalaciones y servicios.

Al **Dr. Luis Ángel Polindara García** por brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, al igual que sus consejos y asesoría. A los compañeros del laboratorio 2-3 por los buenos momentos compartidos.

Al **Honorable jurado** por sus apreciables correcciones y aportaciones al presente trabajo.

Al grupo de **Técnicos Académicos del Instituto de Química** por siempre estar dispuestos a brindar el mejor servicio, especialmente a M. en C. Mayra León Santiago (LANCIC), B. Quiróz, Ma. Paz Orta, R. Patiño (QEPD), E. Huerta, H. García-Rios, Ma. C. García, L. Velasco.

A mi **familia** por ser mi polo a tierra, al igual que **Rocio Pabón** y **José Pabón** (que en paz descanse).

A **Saul Merecías** por ser un guía con sus consejos y amor. A la familia **Merecias Aparicio** por recibirme y hacerme parte de ellos. Apoyo incondicional.

HONORABLE JURADO

Presidente **Dr. Alejandro Cordero Vargas** Instituto de Química, UNAM

Vocal **Dr. Eduardo González Zamora** UAM, Iztapalapa

Vocal **Dr. Fernando Sartillo Piscil** Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Vocal **Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina** Instituto de Química, UNAM

Secretario **Dr. Fernando León Cedeño** Facultad de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3, perteneciente al Departamento de Química Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del **Dr. Luis Angel Polindara García** y con el apoyo económico otorgado por la DGAPA al proyecto PAPIIT (IA202019) y CONACyT (No.CVU 997153).

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	1
2.1 Reacciones multicomponentes	1
2.2 Importancia del núcleo aza-isoindolinona	3
2.3 <i>N</i> -óxidos de piridina.....	4
2.4 Deconstrucción radicalaria de núcleos	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. OBJETIVOS	
4.1 General.....	8
4.2 Específicos	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1 Síntesis de isoindolinonas mediante una ciclación radicalaria intramolecular.....	8
5.2 Estudio de la ciclación empleando diferentes α -acetamido-carboxamidas.....	12
5.3 Deconstrucción-constricción en α -acetamido-carboxamidas	13
5.4 Evaluación del proceso de deconstrucción radicalaria en el peptido 37.....	15
6. CONCLUSIONES	17
7. SECCIÓN EXPERIMENTAL	17

LISTA DE ACRÓNIMOS			
Acrónimo	Significado	Acrónimo	Significado
4-CR	Reacción de 4 componentes	MeOH	Metanol
°C	Grados Celsius	<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -Cloroperbenzóico
Ar	Argón	MW	Microondas
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano	min	Minutos
CDCl ₃	Cloroformo deuterado	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	S _N Ar	Sustitución nucleofílica Aromática
Equiv.	Equivalente	S _E Ar	Sustitución electrofílica Aromática
Et ₃ N	Trietilamina	TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
HAT	Transferencia átomo de hidrógeno	TBA	Tetra- <i>n</i> -butilamonio
h	Horas	RMN	Resonancia magnética Nuclear
IMCR	Reacciones multicomponentes basadas en isocianuro		

1. INTRODUCCIÓN

Una de las estrategias relevantes para la funcionalización de enlaces inertes de tipo $C(sp^3)$ -H son los procesos vía radicales libres. Esta propuesta ofrece otras posibilidades sintéticas diferentes al empleo de metales de transición, ya que permite la generación de un radical centrado en carbono mediante un proceso de transferencia de átomo de hidrógeno (HAT). Existen diversos métodos para generar este tipo de radicales (haluros de alquilo, arilo, xantatos, etc); sin embargo, el poder acceder a un radical sin la necesidad de funcionalizaciones previas abre una nueva ventana para la diversificación estructural en sistemas más complejos. De manera puntual, se ha reportado el uso de diversos persulfatos como agentes iniciadores para los procesos de funcionalización $C(sp^3)$ -H, siendo eficientes para la generación de especies radicalarias centradas en carbono. Teniendo en cuenta que los persulfatos podrían ser de gran ayuda en la formación de especies radicalarias debido a su eficiencia y estabilidad, en el presente trabajo se plantea su aplicación en la síntesis del núcleo de aza-isoindolinona a partir de productos de Ugi 4-CR de tipo 1,3-dicarbonílico, así como en el desarrollo de un proceso deconstructivo radicalario para acceder al núcleo de piperidinas a partir de Ugi 4-CR derivados de la piperidona.

2. ANTECEDENTES

2.1 REACCIONES MULTICOMPONENTE: La constante búsqueda de nuevos productos de interés biológico e industrial ha permitido a los químicos sintéticos la construcción de extensas y significantes bibliotecas moleculares mediante el diseño e implementación de metodologías que son de fácil acceso, ya sea por su simpleza operacional o por ser económicas y amigables con el medio ambiente. Dentro de estas metodologías se encuentran las reacciones multicomponentes (RMC), que se definen como procesos *one pot* donde se emplean tres o más moléculas como materiales de partida y donde la mayoría de los átomos que conforman estas materias primas son incorporados en el producto final (Figura 1 A).^[1] Estas reacciones poseen cualidades únicas, que las hacen atractivas para sustituir a las síntesis secuenciales de varios pasos; por ejemplo una alta economía atómica, reducción de subproductos, ahorro energético y un alto índice de formación de enlaces en un solo paso.^[2]

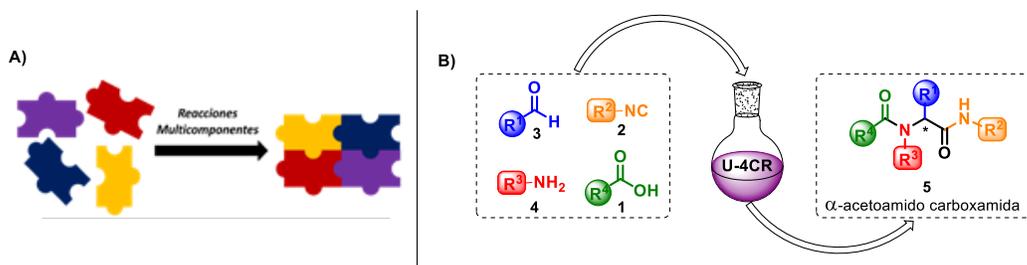
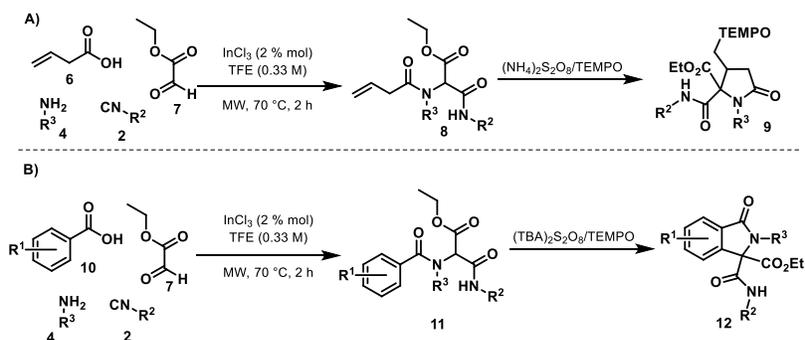


Figura 1. A) Representación general de una reacción multicomponente. B) Reacción de Ugi 4-CR.

Existe un número importante de RMCs valiosas en síntesis orgánica; por ejemplo las reacciones de Van Leusen, Strecker, Hantzsch, Biginelli, Manich, Passerini 3-CR y Ugi 4-CR. En 1959,^[3] Ivar Ugi desarrolló una variante a la reacción de Passerini que permite la síntesis de α -acetamido-carboxamidas **5** mediante la condensación entre una amina **4** (generalmente una amina primaria; con menos frecuencia amoniaco o una amina secundaria), un compuesto carbonílico **3** (aldehído o cetona), un isocianuro **2** (o isonitrilo) y un ácido carboxílico **1** en presencia de disolventes polares como metanol, etanol, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO) (Figura 1 B).^[1]

Las α -acetamido-carboxamidas o peptoides han tenido una gran aplicación en síntesis orientada a la diversidad y en química medicinal. También, han sido empleados como bloques de construcción versátiles^[4] en la síntesis de núcleos estructurales cíclicos o acíclicos mediante el empleo de diferentes transformaciones subsecuentes. Recientemente, en nuestro grupo de investigación se reportó la síntesis de γ -lactamas mediante un proceso de ciclación intramolecular 5-*exo*-trig vía radicales a partir de Ugi 4-CR de tipo 1,3-dicarbonílicos mediado por persulfato de amonio en medio acuoso (Esquema 1 A).^[5]



Esquema 1. Síntesis de núcleos de importancia empleando aductos de Ugi realizados en nuestro grupo de investigación.

En conexión con la importancia biológica de las post-transformaciones de los Ugi 4-CR, el núcleo de isoindolinona tiene una fuerte presencia en diversos productos naturales con notables actividades biológicas como el indoprofeno **13** (antiinflamatorio),^[6] pagoclona **14** (ansiolítico)^[7] y daldinan A **15** (antioxidante), (Figura 2).^[8] Nuestro grupo desarrolló un método eficaz para la síntesis de isoindolinonas polisustituidas a partir de Ugi 4-CR de tipo 1,3- dicarbonílicos a través de un proceso de adición radicalaria aromática promovido por un sistema iniciador/oxidante a base de persulfato de tetra-*n*-butilamonio y TEMPO (Esquema 1 B).^[9] De manera interesante, cuando se evaluó el uso de un sistema heteroaromático en la ciclación, como el anillo de piridina, no se obtuvieron buenos resultados. Intrigados por este comportamiento, sumado a la relevancia del núcleo de aza-isoindolinona, nos dimos a la tarea de investigar las posibilidades sintéticas para acceder a dicho sistema.

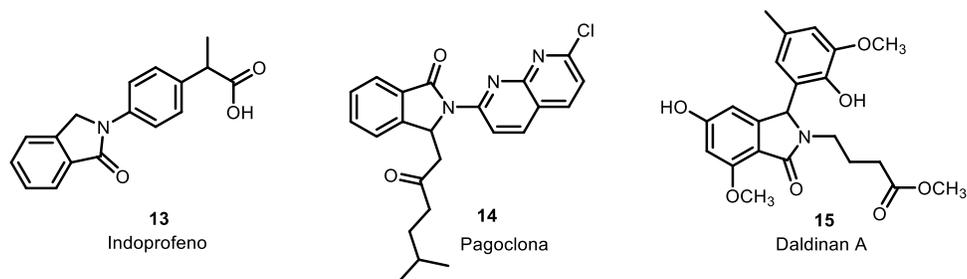


Figura 2. Compuestos de importancia biológica que poseen el núcleo de isoindolinona.

2.2 IMPORTANCIA DEL NÚCLEO DE AZA-ISOINDOLINONA: Es bien conocido que la familia de lípidos fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) catalizan la fosforilación del anillo de inositol de los fosfoinosítidos. Gracias a esta reacción de fosforilación las PI3K controlan e intervienen en una amplia serie de procesos celulares importantes como son el crecimiento, la proliferación y el sustento.^[10] Recientemente, Aronov y colaboradores reportaron la síntesis y aplicación biológica de una serie de aza-isoindolinonas **16**, las cuales actúan como inhibidores selectivos PI3K γ , mostrando eficacia en la encefalomiелitis autoinmune experimental murina (EAE), un modelo preclínico de esclerosis múltiple (Figura 3).^[11]

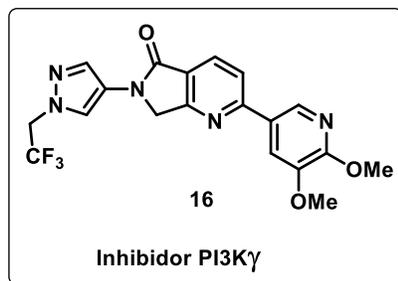
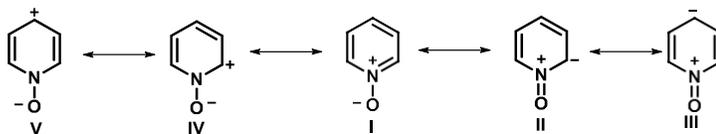


Figura 3. Inhibidor selectivo de PI3K γ que posee el núcleo de aza-isoindolinona.

La síntesis secuencial de este tipo de compuestos suele ser exhaustiva, por lo que hasta la fecha no se ha reportado una estrategia que ofrezca una manera breve y eficiente de acceder al núcleo de aza-isoindolinona presente en estos importantes inhibidores. En este contexto, podríamos suponer que la implementación de una estrategia basada en la ciclación intramolecular vía un proceso radical oxidativo sobre Ugi 4-CR derivados de *N*-óxidos de piridina, podría permitirnos acceder a las aza-isoindolinonas altamente funcionalizadas que podrían usarse para explorar el espacio químico concerniente a los inhibidores PI3K γ (Ver Esquema 5).

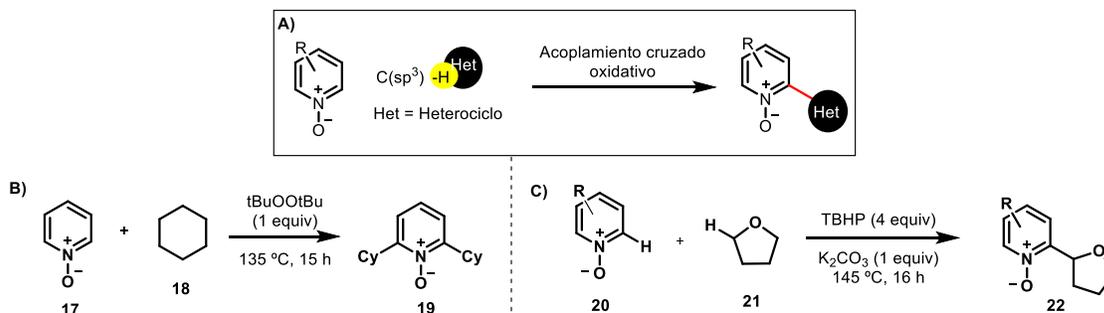
2.3 *N*-ÓXIDOS DE PIRIDINA: Por otra parte, el hecho de variar la reactividad de algunos compuestos heterocíclicos con el fin de poder acceder a sistemas de importancia sintética como biológica, también ha sido de interés. Tal es el caso del uso de los *N*-óxidos de piridina, los cuales presentan una reactividad diferente a la piridina; debido a que en la piridina la densidad electrónica se encuentra principalmente sobre el nitrógeno, haciendo que este sistema no lleve con facilidad reacciones de sustitución electrofílica aromática. En caso contrario, los *N*-óxidos son intermedios útiles en la reactividad de piridina frente al ataque de electrófilos y nucleófilos de manera regioselectiva en las posiciones 2, 4 y 6 (Esquema 2).



Esquema 2. Estructuras resonantes del *N*-óxido de piridina.

El enlace N-O en el *N*-óxido de piridina es un enlace dativo en el cual el átomo de nitrógeno cede un par de electrones al oxígeno, formando una carga de densidad electrónica negativa en el átomo de oxígeno. La funcionalización de este oxígeno genera una carga positiva sobre el ciclo, lo que favorece la S_NAr en la posición 2. Hasta ahora, se ha logrado un desarrollo considerable en el área de los acoplamientos cruzados oxidativos C(sp)-H y C(sp^2)-H para diversas reacciones de formación de enlaces C-C. Es importante señalar que los acoplamientos oxidativos que involucran enlaces C(sp^3)-H han mostrado signos de progreso.^[12] Por lo anterior, el desarrollo de un método general y selectivo para la síntesis de piridinas 2-sustituidas a través de funcionalización C-H directa es altamente deseable (Esquema 3 A). En 2009, Chao Jun-Li y colaboradores^[12] reportaron la síntesis del sistema 2,6-dialquilado **19** a partir de *N*-óxido de piridina **17** y ciclohexano **18** vía un proceso radicalario mediado por *t*BuO-O*t*Bu (Esquema 3 B). En el año 2015, Liu y colaboradores^[13]

llevaron a cabo un protocolo de alquilación libre de metales de los *N*-óxidos de piridina **20** a través de un acoplamiento cruzado C–C deshidrogenativo empleando éteres cíclicos como THF **21** en presencia de TBHP, obteniendo los compuestos 2-alkilados **22** (Esquema 3 C).

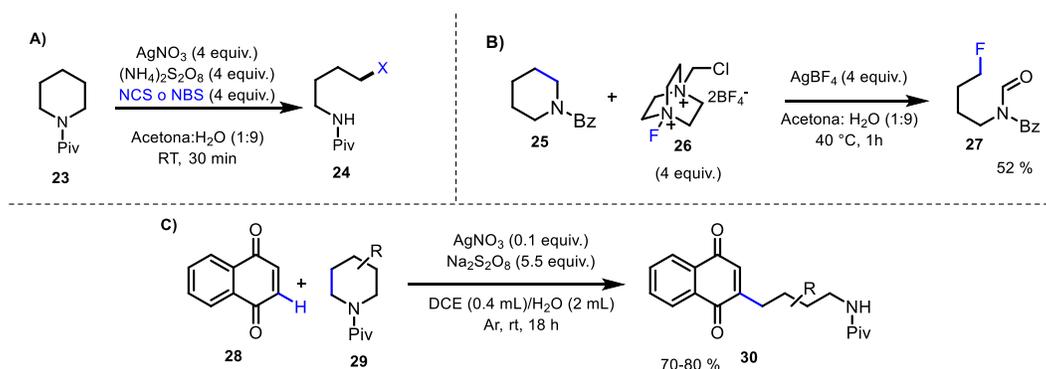


Esquema 3. A) Esquema general de acoplamiento cruzado oxidativo de *N*-óxidos de piridina con moléculas que poseen enlaces C(sp³)-H en condiciones libres de metales. B- C) Acoplamiento cruzado deshidrogenativo entre el *N*-óxido de piridina **17** y **20** y ciclohexano y éteres cíclicos **21**, respectivamente.

2.4 DECONSTRUCCIÓN RADICALARIA DE NÚCLEOS: Por otra parte, recientemente, el concepto de deconstrucción de núcleos y su posterior funcionalización ha ganado terreno en síntesis orgánica. Por lo general, las funcionalizaciones deconstruccionales implican la escisión de dobles enlaces C=C; sin embargo, en enlaces simples C(sp³)-C(sp³) los métodos que logran este objetivo son pocos. Sarpong y colaboradores^[14] reportaron una estrategia deconstrucciona para la transformación de heterociclos alifáticos a base de nitrógeno, como piperidinas y pirrolidinas, los cuales son importantes moléculas bioactivas. Este proceso se llevó a cabo usando la *N*-pivaloil-piperidina como materia prima, el persulfato de amonio como agente oxidante y NCS o NBS como agente donador de halógeno.

El mecanismo propuesto implica la escisión de enlace sencillo C(sp³)-N y C(sp³)-C(sp³), seguido de la formación de enlaces C(sp³)-halógeno (Esquema 4 A). El mismo autor^[15] reportó un proceso de fluorinación deconstrucciona de aminas cíclicas para acceder a derivados de amina fluoradas mediante la escisión del enlace C(sp³)-C(sp³) en heterociclos de nitrógeno saturado como piperidinas y pirrolidinas, empleando una sal de plata como agente oxidante y selectflúor como la fuente de halógeno (Esquema 4 B). De igual manera, Han y colaboradores^[16] reportaron la síntesis de quinonas sustituidas con grupos

aminoalquilos mediante un proceso de deconstrucción selectiva de enlaces C-C en aminas cíclicas *N*-aciladas usando catálisis por plata (Esquema 4 C). Este método resulta muy versátil debido a las condiciones suaves de reacción empleadas y que además podría ser aplicada en la modificación de péptidos, así como en la transformación de diversos compuestos estructurales a través de reacciones de sustitución.



Esquema 4. A) Reacción deconstructiva de la amina cíclica piperidina reportada por Sarpong. B) Fluorinación deconstructiva de aminas cíclicas mediada por plata. C) Alquilación de quinonas vía una funcionalización deconstructiva de piperidinas.

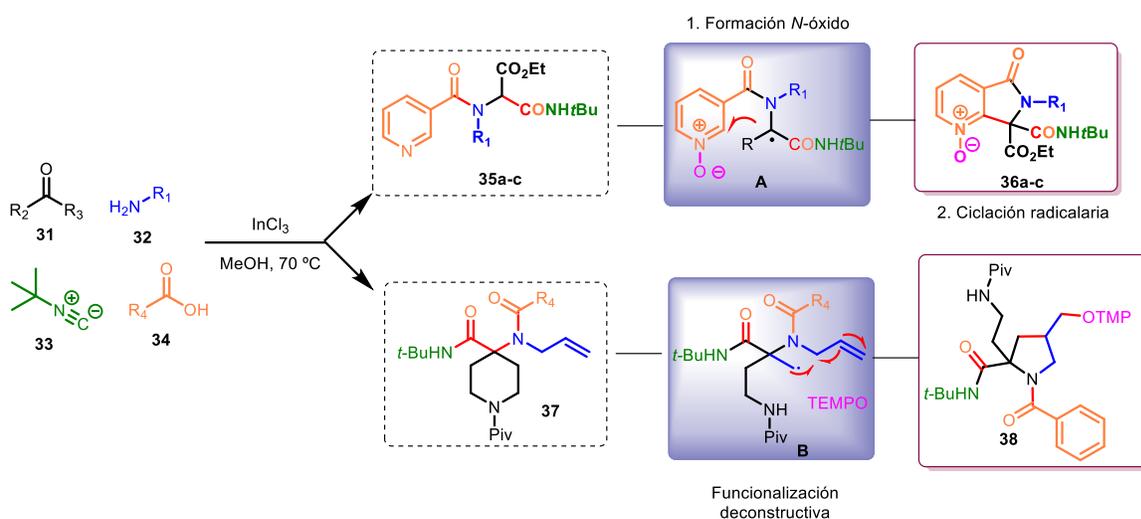
La formación de nuevos enlaces C-C dentro de compuestos de importancia biológica y en ausencia de metales tales como paladio, rutenio o iridio, sigue siendo un tema atractivo en síntesis orgánica. En la actualidad, se buscan métodos más eficaces y amigables con el medio ambiente; de ahí la importancia de evitar el empleo de dichos metales.

Teniendo en cuenta lo anterior, el diseño de nuevas rutas sintéticas que usen estos conceptos en combinación con reacciones multicomponentes podría resultar en un campo de conocimiento relevante para la construcción de moléculas de interés biológico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la importancia de la síntesis de heterociclos biológicamente relevantes a través de reacciones multicomponentes basadas en isonitrilo (IMCR) ^[17] y por el renovado interés de sales de persulfato como iniciadores radicales en la funcionalización de enlaces C-H de compuestos 1,3-dicarbonílicos. En el presente trabajo se plantea el desarrollo de un protocolo para la síntesis de aza-isoindolinonas a partir de Ugi 4-CR *N*-óxido mediante una ciclación radicalaria mediado por sales de persulfato (Esquema 5 A).

Adicionalmente, se plantea la síntesis de pirrolidinas vía un proceso de funcionalización deconstructiva mediado por persulfatos a partir de un producto de Ugi derivado de la piperidona (Esquema 5 B).



Esquema 5. Propuesta general para la síntesis de aza-isoindolinonas y pirrolidinas empleando persulfatos como iniciadores radicalarios.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar e implementar nuevas metodologías sintéticas para la construcción de sistemas de importancia biológica mediante la funcionalización radicalaria de productos de Ugi empleando persulfatos como iniciadores de radicales.

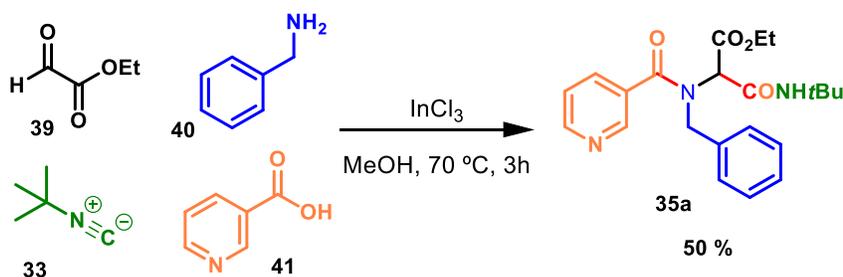
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Sintetizar el peptido 1,3-dicarbonílico **35** y evaluar la formación del correspondiente *N*-óxido de piridina.
- ❖ Estandarizar la formación del radical en la posición peptídica y la subsecuente ciclación 5-*endo*-trig para la obtención de la aza-isoindolinona **36**.
- ❖ Sintetizar el peptido de tipo *N*-alil-*N*-pivaloilpiperidina **37** y evaluar el proceso de deconstrucción radicalaria mediado por persulfatos para la síntesis del núcleo de pirrolidina.
- ❖ Caracterizar todos los compuestos obtenidos mediante las diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 SÍNTESIS DE AZA-ISOINDOLINONAS MEDIANTE UNA CICLACIÓN RADICALARIA INTRAMOLECULAR

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis del peptido modelo **35a** en 50 % a partir de la reacción entre la bencilamina **40**, etilglioxaldehído **39**, ácido nicotínico **41**, *tert*-butil isonitrilo **33** y InCl_3 (2 mol%) en MeOH a 70 °C durante 3 h en microondas (Esquema 6).

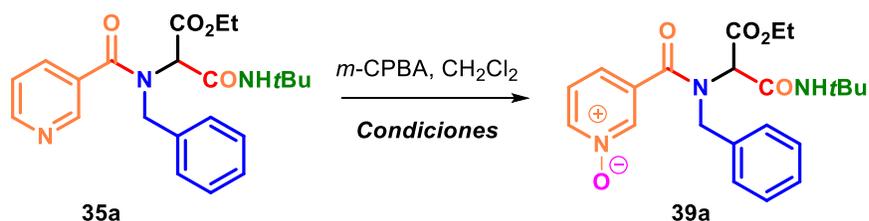


Esquema 6. Síntesis del peptido modelo **35a**.

Con las condiciones de reacción óptimas para la síntesis del material de partida **35a**, se procedió a evaluar la obtención del correspondiente *N*-óxido **39a**, con el objetivo de aprovechar la reactividad de este tipo de compuestos y así poder llevar a cabo la posterior ciclación en la posición 2 del anillo de piridina (proveniente del ácido nicotínico). Los *N*-óxidos han sido explorados ampliamente debido a que presentan mayor reactividad y regioselectividad en comparación a la piridina, gracias a la resonancia que presenta, permitiendo así reacciones de S_NAr y S_EAr .

Para ello, se disolvió el material de partida **35a** en CH_2Cl_2 y se añadieron 1.7 equivalentes del ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. Posteriormente, se adicionó 25% más del *m*-CPBA dejándose reaccionar por 4 horas adicionales. Se logró aislar el compuesto deseado en 40% de rendimiento, siendo confirmado por RMN de 1H (Tabla 1, ensayo 1). Adicionalmente, se evaluó la influencia de un aumento de temperatura (40 °C) usando 3 horas de reacción en microondas, sin embargo, se observó una disminución del rendimiento (Ensayo 2). También, se evaluó la adición de 2 equivalentes del *m*-CPBA y un tiempo de reacción de 24 h, observando un aumento del rendimiento hasta 48% (Tabla 1, ensayo 3).

Tabla 1. Estandarización de las condiciones de oxidación del peptoide **35a** con *m*-CPBA.

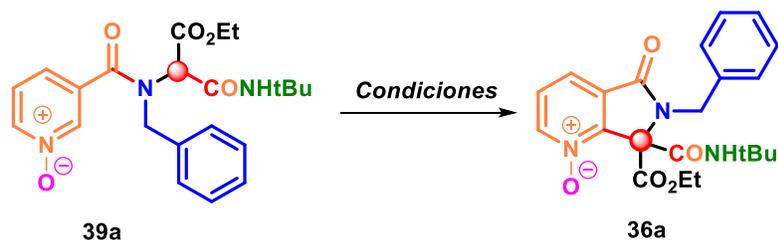


Ensayo	<i>m</i> -CPBA (equiv)	T (°C)	t (h)	Rto. 39a (%)
1	1.7	Ambiente	24	40
2 ^a	1.7	40	2	30
3 ^b	2	Ambiente	24	48

^aSe usó irradiación por MW. ^bLa adición del *m*-CPBA se realizó a 0 °C en periodos de 20 minutos durante 1.5 h.

Posteriormente, se llevó a cabo una serie de experimentos con el fin de generar un radical en la posición peptídica del Ugi *N*-óxido **39a** y poder acceder mediante un proceso de ciclación radicalaria intramolecular al núcleo de aza-isoindolinona. En la tabla 2 se muestra un resumen de las reacciones empleadas y los equivalentes de cada reactivo.

Tabla 2. Optimización de la ciclación radicalaria a partir del Ugi *N*-óxido **39a**.



Ensayo	Iniciador (Equiv.)	TEMPO (Equiv.)	Aditivo (Equiv)	T (°C)	t (min)	Rto. 36a (%)
1	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (1.0)	1.5	-----	70	20	20
2	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (2.0)	1.5	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (1.0)	85	20	---
3	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (1.0)		TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (1.5)	85	20	54
4	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	---	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (1.5)	85	20	34
5	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (1.0)	---	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (1.0)	85	20	30
6 ^a	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (1.0)	---	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (1.5)	85	20	40
7	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (1.0)	2.0	HSO ₄ -TBA (1.0)	85	10	34
8	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (1.0)	2.0	HSO ₄ -TBA (1.5)	85	10	40
9	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (1.0)	1.5	HSO ₄ -TBA (1.0)	85	10	13

Condiciones de reacción: Una disolución del Ugi *N*-óxido **39a**, (TBA)₂S₂O₈ y TEMPO⁺BF₄⁻ en MeCN (0.08M), fue calentada bajo irradiación por MW durante 20 min a 85 °C. ^aSe empleó como disolvente 1,4-dioxano.

Inicialmente, se evaluó el uso de 1 equivalente del persulfato de tetra-*n*-butilamonio, 1.5 equivalentes de TEMPO bajo condiciones de calentamiento por MW a 70 °C durante 20 min, logrando acceder a la aza-isoindolinona **36a** en 20% de rendimiento (Tabla 2, ensayo 1). El uso de 1 equivalente de Mn(OAc)₃·2H₂O como aditivo y empleando una temperatura de 85 °C, no dio resultados favorables. Cuando se empleó 1 equivalente del persulfato de TBA y 1.5 equivalentes de TEMPO⁺BF₄⁻ como co-oxidante se obtuvo la aza-isoindolinona **36a** en 54% de rendimiento, considerando estas como las mejores condiciones de reacción para la obtención de la aza-isoindolinona **36a** (Ensayo 3). Al aumentar los equivalentes del persulfato de TBA a 1.5, el rendimiento disminuyó a 34% (Ensayo 4). Por otro lado, al disminuir los equivalentes de TEMPO⁺BF₄⁻ a 1 y manteniendo 1 equivalente de persulfato de TBA, el rendimiento disminuyó a 30% (Ensayo 5). Se estudió el efecto del cambio de disolvente de MeCN a 1,4-dioxano, observando una disminución de rendimiento a 46% (Ensayo 6). Cabe destacar que también se realizó la evaluación con 1 equivalente de Mn(OAc)₃·2H₂O como iniciador radicalario en la posición peptídica y empleando el bisulfato

de TBA como aditivo, observando resultados negativos pese a que se modificaron los equivalentes tanto de TEMPO como del bisulfato de TBA (Ensayos 7-9). En conclusión, es la primera vez que se genera el sistema heterocíclico **36a** mediante condiciones radicalarias libres de metales y aprovechando la reactividad especial de los *N*-óxidos de piridina, lo que abre la puerta al diseño de nuevos derivados de aza-isoindolinonas que puedan ser evaluados, por ejemplo como inhibidores selectivos PI3K γ .

Para confirmar la obtención del compuesto ciclado, se realizó su elucidación estructural mediante análisis espectroscópicos. En el espectro de RMN de ^1H (Figura 4) se observó a 0.86 y 1.37 ppm un triplete correspondiente al metilo (H-8) y un singulete que integra para 9H y que es atribuible al grupo *tert*-butilo (H-1), respectivamente. En 3.42 y 3.62 ppm se apreciaron dos cuartetos que integran para 1H cada uno y que corresponden a los hidrógenos del metileno base de oxígeno (H-7). A 4.81 y 5.52 ppm se observaron dos dobletes que integran para 1H cada uno y que corresponden a los hidrógenos del metileno del grupo bencilo (H-10). Entre 7.22 y 8.22 ppm se observan las señales de los cinco hidrógenos aromáticos del anillo de benceno (H11-15) y los tres hidrógenos del anillo del *N*-óxido de piridina (H18-20). Por último, a 9.31 ppm se observa una señal simple ancha que es atribuible al *NH* de la amida (H-3) (Figura 4).

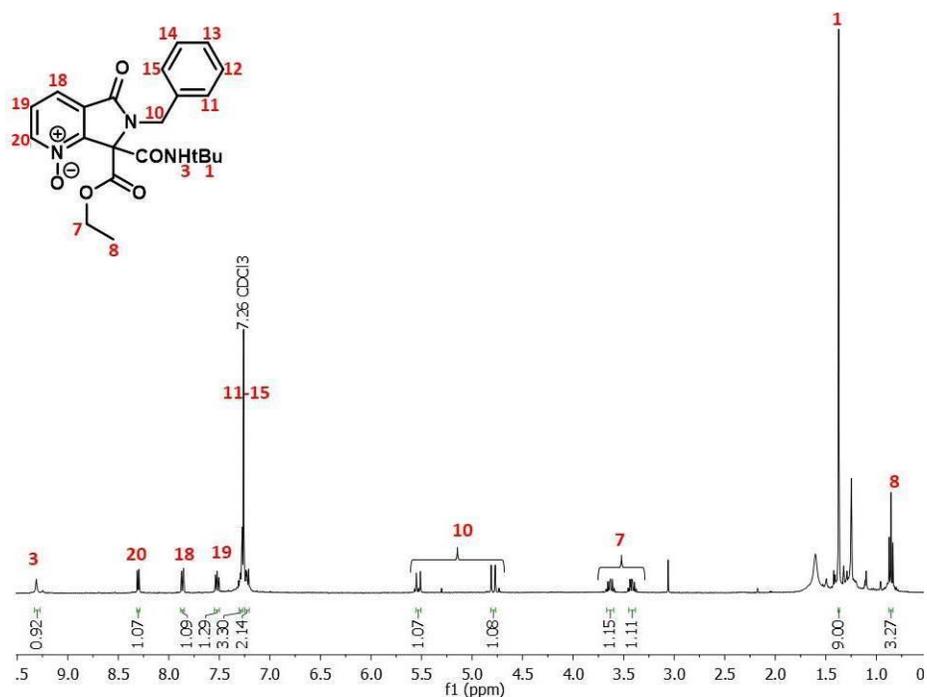
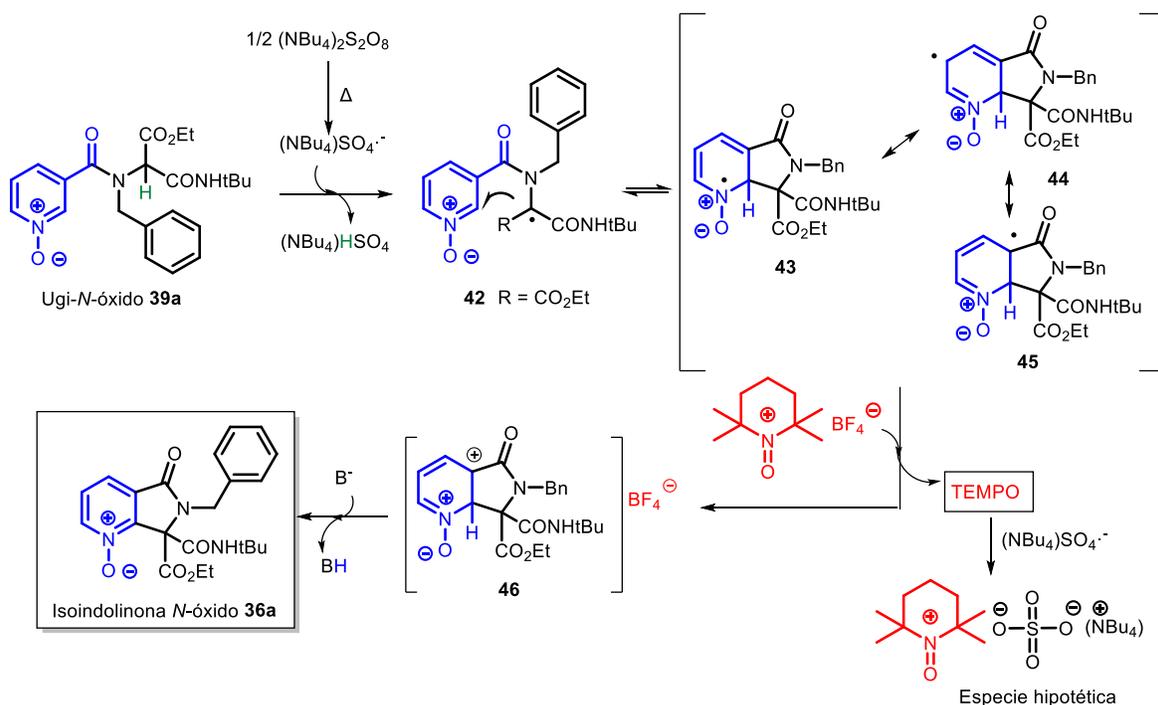


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la aza-isoindolinona **36a**.

A continuación, se describe el mecanismo probable para reacción de ciclación radicalaria en el Ugi *N*-óxido **39a**. Inicialmente, el $(\text{NBu}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ sufre una ruptura térmica homolítica del enlace O-O para generar dos equivalentes del radical centrado en oxígeno $(\text{NBu}_4)\text{SO}_4^{\bullet-}$ (I). Dicho radical interactúa con el material de partida **39a** mediante un proceso HAT para generar el radical centrado en carbono en la posición peptídica, el cual, reacciona de manera 5-*endo*-trig para generar las especies radicalarias resonantes (**43,44** y **45**). El radical reactivo es oxidado por $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ para generar el catión **46** y el TEMPO como subproducto. Dicho catión (**46**) sufre un proceso de aromatización luego de interactuar con una base para generar finalmente la aza-isoindolinona *N*-óxido **36a**. Es probable que el TEMPO se oxide en presencia del radical $(\text{NBu}_4)\text{SO}_4^{\bullet-}$ (I) para generar la sal de oxoamonio $[\text{TEMPO}^+(\text{NBu}_4)\text{SO}_4^-]$ y que ésta participe como oxidante en el proceso (Esquema 7).



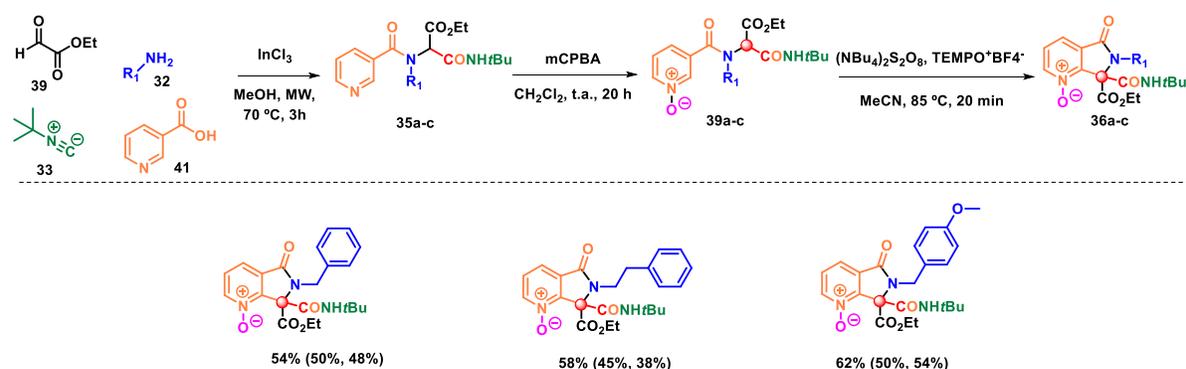
Esquema 7. Mecanismo plausible para el proceso de ciclación radicalaria a partir del Ugi *N*-óxido **39a**.

5.2 Estudio de la ciclación empleando diferentes α -acetamido-carboxamidas

Debido a la importancia del método desarrollado para la obtención de las aza-isoindolinonas **36a-c** por medio de una ciclación radicalaria mediante la reacción de Ugi, se abordó la posibilidad de sintetizar peptoides con otro grupo en la amina y su posibilidad de obtener su respectivo *N*-óxido de piridina y su posterior ciclación (Tabla 3).

En este sentido, se llevó a cabo la síntesis de los peptoides **35b-c** en buenos rendimientos, los cuales fueron preparados a partir de la fenetilamina y la 4-metoxibencilamina, respectivamente. Dichos compuestos fueron transformados a los *N*-óxidos **39b-c** en rendimientos aceptables mediante el uso de condiciones estándar de oxidación. Posteriormente, la ciclación de dichos sustratos **39b-c** generó exitosamente las aza-isoindolinonas *N*-oxidadas **36b-c** en 58 y 62% de rendimiento, respectivamente. Esto demuestra que el proceso de ciclación radicalario puede llevarse a cabo en productos de Ugi que poseen otros grupos funcionales, lo cual abre la puerta a una futura exploración del método (Tabla 3).

Tabla 3. Ciclación radicalaria en peptoides **39a-c**.



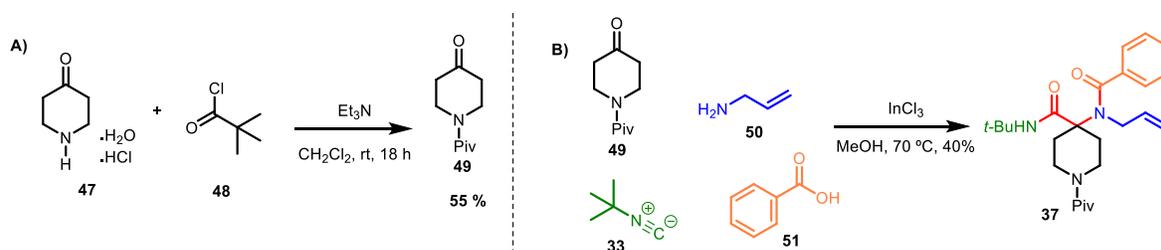
Nota: En paréntesis se muestra el rendimiento del producto de Ugi y su *N*-óxido correspondiente.

5.3 DECONSTRUCCIÓN-CONTRICCIÓN EN α -ACETAMIDO-CARBOXAMIDAS

En esta sección, se abordará otra de las reacciones que se exploraron y que está relacionada con la formación de radicales libres en Ugi 4-CR (Ver Esquema 5).

Con base en el trabajo reportado por Sarpong respecto al proceso de deconstrucción radicalaria del núcleo de piperidina^[14] y en nuestro interés por aplicar dicho concepto con las reacciones multicomponentes, proyectamos la síntesis del compuesto modelo **37** y su uso como plataforma en este proceso para obtener el núcleo de pirrolidina. Inicialmente se sintetizó la *N*-pivaloil-piperidina **49** en 55% de rendimiento luego de la acilación de la piperidina **47** con cloruro de pivaloilo **48** y Et₃N en CH₂Cl₂ seco bajo atmósfera de argón durante 18 horas a temperatura ambiente (Esquema 8 A). Posteriormente, se hizo reaccionar dicha piperidona con la alilamina **50** (1 equiv.), ácido benzoico **51** (1 equiv.),

tert-butil isonitrilo **33** (1 equiv.) y una cantidad estequiométrica de InCl₃ en MeOH en baño de aceite a 70 °C durante 60 horas, generando el compuesto modelo **37** en 40% de rendimiento (Esquema 8 B).



Esquema 8. A) Acilación de la piperidina **47**. B) Síntesis del compuesto modelo **37**.

En el espectro de RMN ¹H del producto **37** (Figura 5), se observaron dos singuletes a 1.23 y 1.30 ppm que integra para 9 hidrógenos cada uno y que son atribuibles a los grupos *tert*-butilo (H-1) y H-8, respectivamente. Se observaron dos señales múltiples entre 2.25 y 2.50 ppm que integran para dos hidrógenos cada uno y que corresponden a los metilenos H-6 y H-10, respectivamente. De igual manera, se observaron entre 3.71 y 3.83 ppm dos señales múltiples correspondientes a H-7 y H-9, así como una señal doble atribuible a H-13, los cuales al estar unidos a un átomo de nitrógeno sufren un desplazamiento a campo bajo. En 5.21 y 5.82 ppm, se observaron la presencia de las señales características del metileno y del metino del sistema alílico H-15 y H-14, respectivamente. Finalmente, entre 7.31 y 7.50 ppm se ubican los hidrógenos del sistema aromáticos (H18-H22).

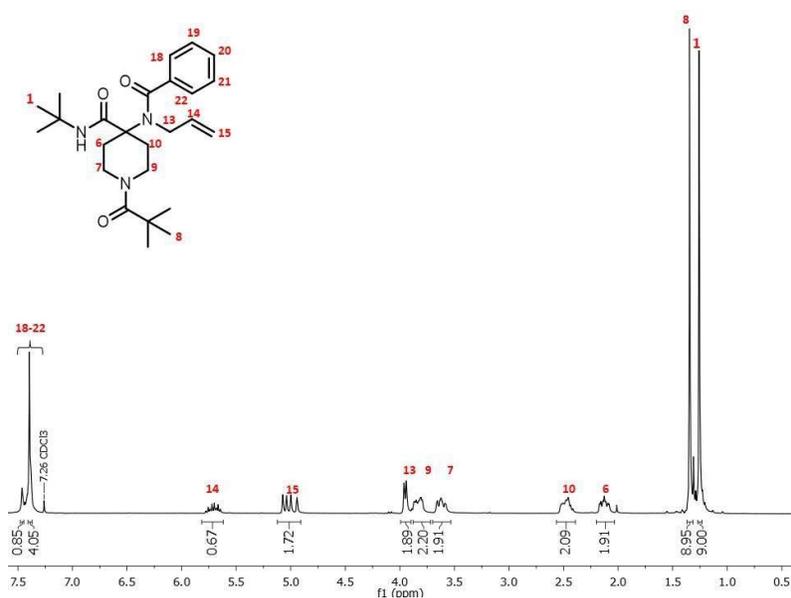
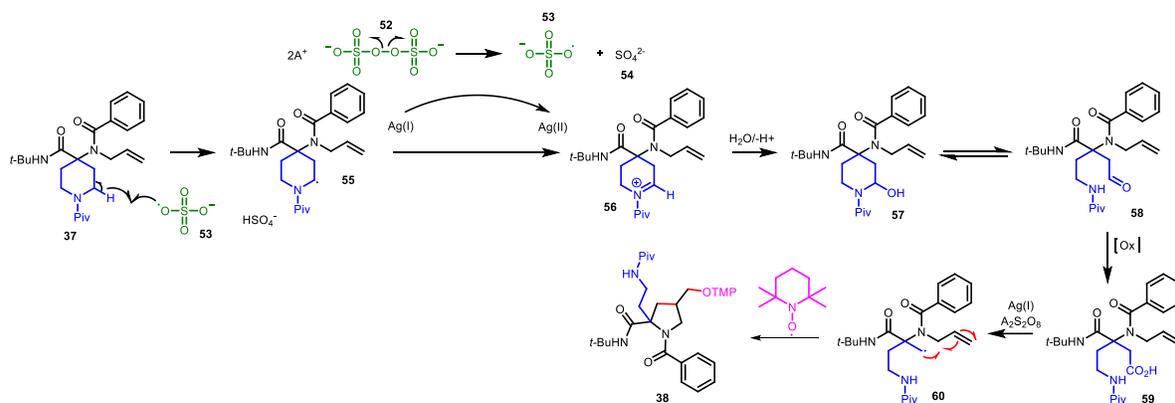


Figura 5. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del aducto de Ugi **34**.

5.4 Evaluación del proceso de deconstrucción radicalaria en el peptoide 37.

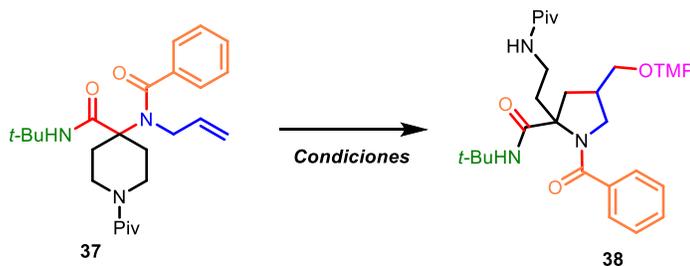
Para la síntesis del núcleo de pirrolidina **38** vía el proceso de deconstrucción radicalaria, se proyectó el siguiente mecanismo, según lo reportado por Sarpong (Ver Esquema 4). Inicialmente, se genera el anión radical $\text{SO}_4^{\cdot-}$ mediante condiciones térmicas y que éste participe en el proceso HAT con el compuesto modelo **37** para generar el radical **54**. Este a su vez, será oxidado por la especie de Ag(I) al ión iminio **56**, el cual se hidrolizará en el medio para formar el hemiaminal **57**, mismo que se encuentra en equilibrio con la especie carbonílica alicíclica **58**. Este compuesto se oxidará posteriormente al ácido carboxílico **59**, el cual puede sufrir una descarboxilación radicalaria tipo Minisci en presencia de plata (I) y persulfato para producir el radical alquilo **60**, mismo que reaccionará de forma intramolecular con el doble enlace, seguido de la interacción con el TEMPO para obtener el anillo de pirrolidina **38** deseado (Esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo proyectado del proceso deconstructivo para la síntesis de pirrolidinas **38**.

Inicialmente, se emplearon las condiciones reportadas por Sarpong para el proceso deconstructivo, las cuales emplean 5.5 equivalentes de persulfato de potasio, 0.1 equivalentes de AgNO_3 y 4 equivalentes de NBS; sin embargo, no se observó la formación del producto deseado a pesar de usar acetona/ H_2O y DCE/ H_2O (Ensayos 1 y 2, Tabla 4).

Tabla 4. Condiciones preeliminares de reacción empleadas en la síntesis de la pirrolidina **38**.



Ensayo	AgNO ₃ (equiv.)	Persulfato (equiv.)	TEMPO (equiv.)	Disolvente (1:9)	T (°C)	t (h)	% Rto. (38)
1 ^b	0.1	K ₂ S ₂ O ₈ (5.5)	---	Acetona/ H ₂ O	rt-50	2-12	---
2 ^b	0.1	K ₂ S ₂ O ₈ (5.5)	---	DCE/H ₂ O	rt-80	2-12	---
3 ^b	1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (2)	---	Acetona/ H ₂ O ^a	rt-50	2-14	---
4 ^c	1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (2)	---	Acetona/ H ₂ O ^a	rt-50	2-14	---
5 ^b	1	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (2)	---	Acetona/ H ₂ O ^a	rt-50	2-14	---
6	0.1	K ₂ S ₂ O ₈ (5.5)	2	DCE/H ₂ O	rt-80	18-48	---
7	0.1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (8)	4	CH ₃ CN/ H ₂ O	rt-80	24	---
8	0.1	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (4)	4	CH ₃ CN/ H ₂ O	rt-80	1-24	---
9	4	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (4)	4	Acetona/ H ₂ O	rt	1-24	---
10	4	(TBA) ₂ S ₂ O ₈ (4)	---	Acetona/ H ₂ O	rt-50	2-12	---
11	4	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (4)	---	DCE/H ₂ O ^a	rt-80	2-12	---

^aLa relación de los disolventes es 1:1. ^bSe reemplazó el TEMPO por NBS (desde 2 a 4 equiv.). ^cSe empleó Br₂ en lugar de TEMPO (3 equiv.). TBA = Tetra-*n*-butilamonio

En otros experimentos, se evaluó el efecto del persulfato de amonio (ensayo 3-4) y tetra-*n*-butilamonio (ensayo 5) bajo condiciones cercanas, observando de nuevo resultados negativos. Interesados en extrapolar el uso de TEMPO como interceptor del radical, se llevaron a cabo una serie de experimentos en donde se evaluó el efecto de diferentes cantidades de AgNO₃, diferentes persulfatos y cantidades, así como mezclas de disolventes (Ensayos 6-9). Desafortunadamente, no se logró observar algún producto definido de la reacción, sólo se evidencia presencia de la materia prima.

Se decidió retirar el TEMPO de la reacción con el fin de analizar si su presencia estaba interviniendo en el proceso de oxidación de la molécula y a su vez de la apertura del anillo, ya que este reactivo no sólo funciona como “interceptor” de radicales libres, sino que también ha sido empleado como co-oxidante en reacciones catalíticas; sin embargo, la materia prima sigue estando presente en su totalidad (ensayos 10 y 11).

Hasta el momento, no se ha logrado obtener la pirrolidina proyectada, pero se planea continuar con la exploración del proceso de deconstrucción en α -acetamido-carboxamida, ya que representa una aproximación novedosa para acceder a núcleos de importancia.

6. CONCLUSIONES

- ❖ Se sintetizó el Ugi-*N*-óxido **39** modelo con un rendimiento del 50%, el cual permitió el avance en las condiciones de ciclación radicalaria.
- ❖ Se logró identificar que el uso de $(\text{NBu}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ como iniciador y $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ como oxidante son condiciones efectivas para la síntesis de aza-isoindolinona *N*-óxido, obteniendo así un núcleo de importancia biológica.
- ❖ La metodología desarrollada para la síntesis de aza-isoindolinonas permitió la obtención de derivadas de la fenetilamina y la 4-metoxi-bencilamina en buenos rendimientos (58-62%), demostrando reproducibilidad del método.
- ❖ Por primera vez se genera el sistema heterocíclico aza-isoindolinona mediante condiciones radicalarias libres de metales, gracias a la reactividad de los *N*-óxidos de piridina.
- ❖ Con base en la eficiencia de la metodología desarrollada, se puede aplicar y/o expandir dicho proceso para la obtención de compuestos de interés biológico.
- ❖ En la segunda parte, se sintetizó el producto de Ugi **37** con un rendimiento del 40% y se evaluó la síntesis de la pirrolidina **38** usando persulfatos tales como $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ y $(\text{NBu}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, así como diferentes disolventes. Desafortunadamente, hasta la fecha no se ha logrado obtener condiciones apropiadas para el proceso de deconstrucción del compuesto modelo **37**.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL

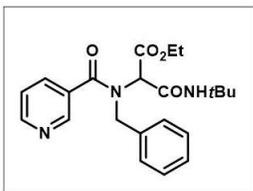
Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y se usaron sin purificación. Para el seguimiento de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando placas cubiertas con sílica gel. Los productos se visualizaron con luz UV (254 nm) y se revelaron con ácido fosfomolibdico o vainillina. Los espectros se obtuvieron usando espectrómetros Bruker Avance III 400 MHz y Jeol 300 MHz a temperatura ambiente empleando tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos de ^1H RMN y las constantes de acoplamiento (J en hercios) se determinaron asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad se indica mediante uno o más de las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto) y m (multiplete). Las reacciones asistidas por microondas se realizaron usando una unidad de CEM Discover SynthesisTM (CEM Corp., Matthews, NC) con un sistema monomodal de vaso abierto. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron con un espectrómetro Jeol SX-102A (DART⁺). Los espectros IR se midieron en un espectrómetro Bruker Tensor 27 FT-IR con ATR.

Procedimiento General A: Síntesis de los productos de Ugi 35a-c.

Una disolución del aldehído (1 equiv.), amina (1.1 equiv.), isonitrilo (1 equiv.), ácido carboxílico (1 equiv.) y 2 mol% de InCl_3 en MeOH (0.3 M), se calentó bajo irradiación por microondas a 70 °C durante de 3 h a una potencia de 250 W. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida.

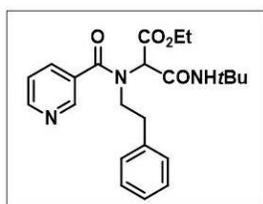
El crudo se purificó por cromatografía de columna flash (CCF) con silica gel y una mezcla de hexano:acetona.

2-(*N*-Bencil-nicotinamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (35a).



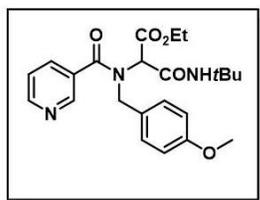
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 50% (1.6 mmol), después de la purificación por CCF con hexano:acetona (7:3) (vainillina), $R_f = 0.26$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.82 – 4.59 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 165.3, 151.4, 150.7, 147.9, 134.9, 134.5, 129.9, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 123.6, 63.0, 62.4, 51.7, 28.5, 14.1. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.2035, encontrado 398.2026.

3-(*tert*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-fenetil-nicotinamido)propanoato de etilo (35b).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 45% (0.2 mmol), después de la purificación por CCF con hexano-acetona (7:3) (vainillina), $R_f = 0.41$. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80 – 3.48 (m, 2H), 2.89-2.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 168.4, 163.8, 159.6, 151.3, 147.9, 134.9, 131.2, 129.2, 127.3, 123.5, 114.3, 62.9, 62.4, 55.5, 55.0, 51.7, 38.3, 29.8, 14.1. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.2245, encontrado 412.2236.

3-(*tert*-Butilamino)-2-(*N*-(4-metoxibencil)nicotinamido)-3-oxopropanoato de etilo(35c).

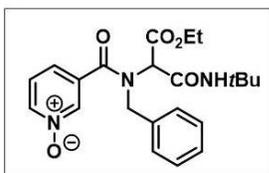


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 50% (0.5 mmol), después de la purificación por CCF con hexano-acetona (7:3) (ácido fosfomolibdico), $R_f = 0.26$. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.79 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 4.80 – 4.58 (m, 2H), 4.24 (dd, $J = 9.5, 12.3$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **IR** (cm^{-1}): 3286, 3085, 1455, 1246, 818, 717. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 168.4, 163.8, 159.6, 151.3, 147.9, 134.9, 131.2, 129.2, 127.3, 123.5, 114.3, 62.9, 55.5, 51.7, 38.3, 31.4, 29.8, 14.1. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.2193, encontrado 428.2185.

Procedimiento General B: Síntesis de los productos de Ugi *N*-oxidados 39a-c.

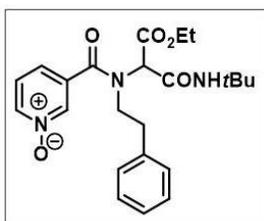
A una disolución del correspondiente producto de Ugi **35a-c** en CH₂Cl₂ se añadió 1.7 equivalentes del ácido *meta*-cloroperbenzóico (mCPBA) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. Posteriormente, se adicionó 25% más del ácido, dejándose reaccionar por 4 horas adicionales. Se adicionó 5 gotas de KOH 1M para retirar el exceso de ácido y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía de columna flash (CCF) con silica gel y una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH.

3-(Bencil(1-(*tert*-butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)carbamoil)piridin-1-óxido (39a).



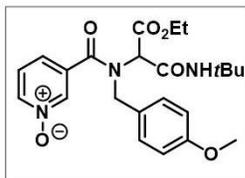
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 48% (0.2 mmol), después de la purificación por CCF con CH₂Cl₂:MeOH (99:1), R_f = 0.25. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.62 (m, 2H), 4.21 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.91 (t, *J* = 9.3, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.1, 167.9, 164.9, 140.4, 137.8, 135.0, 134.7, 128.93, 128.9, 128.5, 127.8, 124.0, 62.6, 62.4, 51.9, 43.9, 28.6, 14.1. **IR** ν(cm⁻¹): 3218, 2960, 1624, 1560, 1380, 740, 731, 696. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₂H₂₈N₃O₅ [M+H]⁺ 414.2014, encontrado 414.2029.

3-((1-(*tert*-Butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)(fenetil)carbamoil)piridina-1-óxido (39b).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 38% (0.1 mmol), después de la purificación por CCF con CH₂Cl₂:MeOH (99:1), R_f = 0.43. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.66 (ddt, *J* = 17.4, 14.4, 7.4 Hz, 2H), 2.91 (m, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 168.3, 166.1, 143.8, 138.8, 136.8, 133.4, 128.68, 128.3, 126.8, 124.9, 121.1, 60.7, 58.82, 51.5, 43.7, 35.7, 28.9, 13.9. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₃₀N₃O₅ [M+H]⁺ 428.2185, encontrado 428.2185.

3-((1-(*tert*-Butilamino)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)(4-metoxibencil)carbamoil)-piridin-1-óxido (39c).

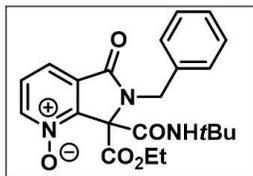


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 54% (0.1 mmol), después de la purificación por CCF con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (99:1), $R_f = 0.46$. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 — 7.26 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.75 — 4.54 (m, 2H), 4.31 — 4.19 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.2, 167.1, 162.9, 159.8, 140.4, 137.8, 134.8, 129.4, 126.6, 126.2, 124.2, 114.5, 62.6, 62.1, 55.5, 54.9, 38.3, 28.7, 14.2. **IR** $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3300, 2967, 1686, 1620, 1557, 1366, 1222, 752, 683. **HRMS (DART, M^+)**: calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.2131, encontrado 444.2134.

Procedimiento general C: Síntesis de las aza-isoindolinonas 36a-c

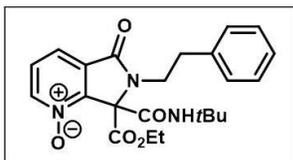
A una disolución del correspondiente producto de Ugi **39a-c**, $(\text{NBu}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1 equiv.), $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (1 equiv.) en MeCN (0.08 M), se calentó bajo irradiación por microondas a 85 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por CCF empleando silica gel y hexano:acetona.

6-Bencil-7-(*tert*-butilcarbamoil)-7-(etoxicarbonil)-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina-1-óxido (36a).



Empleando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 54% (0.02 mmol), después de la purificación por CCF con hexano-acetona (1:1), $R_f = 0.71$. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 6.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 1H), 7.31 — 7.27 (m, 3H), 7.24 — 7.20 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.63 (m, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.42 (m, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.86 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.1, 163.5, 162.3, 156.1, 139.6, 136.9, 129.3, 129.1, 128.7, 128.1, 128.4, 127.4, 72.1, 58.9, 52.6, 47.1, 28.8, 13.8. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.1884, encontrado 412.1872.

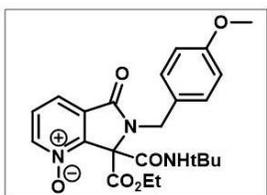
7-(*tert*-Butilcarbamoil)-7-(etoxicarbonil)-5-oxo-6-fenetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina-1-óxido (36b).



Empleando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 58% (0.02 mmol), después de la purificación por CCF con hexano:acetona (1:1), $R_f = 0.66$. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 6.6, 0.9$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.56 — 7.47 (m, 1H), 7.26 (s, 3H), 4.42 (m, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.31 (m, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J = 14.4, 11.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.20 (m, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

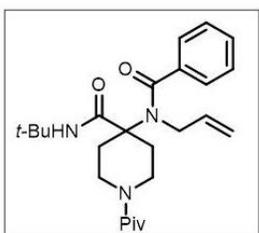
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.9, 164.6, 161.2, 141.8, 138.6, 128.9, 128.5, 127.4, 127.1, 126.5, 125.8, 122.9, 63.6, 58.8, 52.3, 45.4, 34.0, 28.6, 13.6. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₂₈N₃O₅ [M+H]⁺ 426.20402, encontrado 426.20290.

7-(*tert*-Butilcarbamoil)-7-(etoxicarbonil)-6-(4-metoxibencil)-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina-1-óxido (36c).



Empleando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 62% (0.02 mmol), después de la purificación por CCF con hexano:acetona (1:1), R_f = 0.66. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 6.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 5.45 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.49 (dq, J = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 1.6 Hz, 9H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.4, 161.4, 159.2, 141.9, 131.5, 130.2, 128.5, 127.1, 123.1, 113.7, 63.1, 58.8, 55.4, 52.4, 45.5, 28.6, 13.7. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₂₈N₃O₆ [M+H]⁺ 442.1971, encontrado 442.1978.

4-(*N*-alilbenzamido)-*N*-(*tert*-butil)-1-pivaloilpiperidin-4-carboxamida (37).



Una disolución de la *N*-pivaloil 4-piperidona (1 equiv., 0.819 mmol), alilamina (1.1 equiv., 1.065 mmol), *tert*-butil isonitrilo (1 equiv., 0.819 mmol), ácido benzoico (1 equiv., 0.819 mmol) y InCl₃ en MeOH (0.3 M), se calentó en baño de aceite a 70 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 40% después de la purificación por CCF con hexano:AcOEt (6:4), R_f = 0.26, **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 5.78 – 5.64 (m, 1H), 5.08 – 4.93 (m, 2H), 3.95 (d, J = 6.2, 1.5 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 8.9, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.13 (t, J = 9.0, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.4, 175.6, 171.8, 137.2, 134.3, 130.7, 128.8, 127.2, 118.6, 64.9, 51.1, 50.9, 44.4, 41.9, 41.5, 38.8, 33.2, 28.8, 28.5. **IR** ν(cm⁻¹): 3380, 2972, 1671, 1623, 1514, 1358, 1257, 751, 706. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₆H₃₉N₂O₃ [M+H]⁺ 426.2972, encontrado 426.2985.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.
- [2] Tietze, L. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- [3] Ugi, I. Versuche mit isonitrilen. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386-386.
- [4] Fouad, M. A.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42644-42681.
- [5] Borja-Miranda, A.; Sánchez-Chávez, A.; Polindara-García, L. A. 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**, 2453-2471.
- [6] Buttinoni, A.; Ferrari, M.; Colombo, M.; Ceserani, R. Biological activity of indoprofen and its optical isomers. *J. Pharm. Pharmacol.* **1983**, *35*, 603-604.
- [7] Savela, R.; Méndez-Gálvez, C. Isoindolinone Synthesis via One-Pot Type Transition Metal Catalyzed C–C Bond Forming Reactions. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 5344-5378.
- [8] Lee, I.-K.; Kim, S.-E.; Yeom, J.-H.; Ki, D.-W.; Lee, M.-S.; Song, J.-G.; Kim, Y.-S.; Seok, S.-J.; Yun, B.-S. Daldinan A, a novel isoindolinone antioxidant from the ascomycete *Daldinia concentrica*. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 95-97.
- [9] Borja-Miranda, A.; Valencia-Villegas, F.; Lujan-Montelongo, J.; Polindara-García, L. A. 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.
- [10] Rückle, T.; Schwarz, M. K.; Rommel, C. PI3K γ inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 903-918.
- [11] Come, J. H.; Collier, P. N.; Henderson, J. A.; Pierce, A. C.; Davies, R. J.; Le Tiran, A.; Aronov, A. M., *et al.* Design and Synthesis of a Novel Series of Orally Bioavailable, CNS-Penetrant, Isoform Selective Phosphoinositide 3-Kinase γ (PI3K γ) Inhibitors with Potential for the Treatment of Multiple Sclerosis (MS). *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5245-5256.
- [12] Deng, G.; Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Itami, K.; Li, C.-J. Coupling of Nitrogen Heteroaromatics and Alkanes without Transition Metals: A New Oxidative Cross-Coupling at C-H/C-H Bonds. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 333-337.
- [13] Sun, W.; Xie, Z.; Liu, J.; Wang, L. Oxidative cross-coupling of pyridine *N*-oxides and ethers between C(sp²)-H/C(sp³)-H bonds under transition-metal-free conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4596-4604.
- [14] Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. Deconstructive diversification of cyclic amines. *Nature*, **2018**, *564*, 244-248.

[15] Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L.; Sarpong, R. Deconstructive fluorination of cyclic amines by carbon-carbon cleavage. *Science*, **2018**, *361*, 171-174.

[16] Liu, R.-H.; He, Y.-H; Yu, W.; Zhou, B.; Han, B. Silver-Catalyzed Site-Selective Ring-Opening and C–C Bond Functionalization of Cyclic Amines: Access to Distal Aminoalkyl-Substituted Quinones. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4590-4594.

[17] Ibarra, I. A.; Islas, A.; González, E. Synthesis of polyheterocycles via multicomponent reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1402-1418.