



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

Reacciones multicomponentes como plataforma para la evaluación de procesos de activación
 $C(sp^3)-H$

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. NATHALIA ISABEL DELGADO BETANCOURTH

ASESOR

Dr. Luis Ángel Polindara García
Instituto de Química

Ciudad de México, Noviembre, 2020



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 MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Reacciones multicomponentes como plataforma para la evaluación de procesos de activación
 $C(sp^3)-H$

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. NATHALIA ISABEL DELGADO BETANCOURTH



Ciudad de México, Noviembre, 2020

Honorable Jurado

Presidente **Dr. José Alfredo Vázquez Martínez** Facultad de Química, UNAM

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

Vocal **Dr. Marcos Hernández Rodríguez** Instituto de Química, UNAM

Vocal **Dr. Fernando Ortega Jiménez** FES- Cuautitlán, UNAM

Secretario **Dra. Susana Porcel García** Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3, perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. Luis Ángel Polindara García y con el apoyo económico otorgado por la DGAPA al proyecto PAPIIT (IA202019) y la beca de Maestría otorgada por el CONACyT (No. De CVU: 923330).

Agradecimientos

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyt)**, por el apoyo económico durante mis estudios de maestría No. De CVU: 923330.

A la **DGAPA-UNAM** por el apoyo financiero otorgado al proyecto PAPIIT (IA202019).

Al **Instituto de Química** por permitirme ser parte de su plantel estudiantil y por brindarme acceso a sus instalaciones, servicios y capacitaciones para llevar a cabo este trabajo.

Al **Dr. Luis Ángel Polindara García** por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por todas las oportunidades brindadas para desarrollar ideas en su laboratorio, así como por sus enseñanzas, apoyo, dedicación y asesoría durante el desarrollo tanto práctico como teórico de este proyecto.

Al **Honorable Jurado** que me fue asignado, por el tiempo dedicado y por su valiosa contribución encaminada a la mejoría de este trabajo.

Al grupo de **técnicos académicos del Instituto de Química** por su constante disposición y apoyo en los servicios requeridos y por el tiempo dedicado a las capacitaciones que permitieron un gran avance en el proyecto. Especialmente a Q. María de los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Dra. María del Carmen García González, Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, Dra. Marisol Reyes Lezama, M. en C. Mayra León Santiago, M. en C. Everardo Tapia Mendoza, Dra. Nuria Esturau Escofet, Dra. Beatriz Quiroz y al M. en C. Simón Hernández Ortega.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por la oportunidad de recibir y apoyar a estudiantes extranjeros y por la excelente formación que me ha brindado.

A mis **Profesores de Maestría** por toda la dedicación, la excelente formación académica y el interés dispuesto para que seamos cada vez mejores profesionales.

A mis compañeros del laboratorio 2-3: **Andrés Borja, Jennifer Muñoz, Sebastián Martínez, Fabiola Valencia, Gemma Flores, Diego Alemán y Juvenal Uribe** por hacer de mi estancia en el país y el laboratorio muy agradable, por el apoyo y la confianza recibida y su valiosa amistad. Y con quienes afortunadamente pude compartir mis conocimientos en sus comienzos en la Química Orgánica: **Daniel Vargas, Michel Araná, Vania Rodríguez y Alberto Antolín.**

A mi **Familia** que desde la distancia me apoyo incondicionalmente y siempre me motivaron a seguir cumpliendo sueños.

A mis amigos de Química: **Bryan de Jesús, Norberto González, Aldahir Ramos, Andréa Cadena, David Solís, Oscar Coral, Diego Madroñero, Anahí Sánchez, Oliver Sosa y Laura Castro** por su compañía y apoyo en esta etapa de vida.

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS	I
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Isonitrilo: características y reactividad	3
2.2 Reacciones multicomponente a base de isonitrilos.....	5
2.3 Activación C-H	10
2.4 Paladio en activaciones C-H	12
2.5 Grupos directores en procesos de activación C-H.....	15
2.6 Grupos directores N,S-bidentados.....	20
2.6.1 Grupo director metil tioanilina (MTA)	20
2.6.2 Grupo director metilsulfinil anilina (MSOA)	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
4. OBJETIVOS	33
4.1 Objetivo General.....	33
4.2 Objetivos Particulares	33
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
5.1 Síntesis del isonitrilo 175 derivado de la 2-metiltioanilina 174.....	34
5.2 Síntesis del aducto de Ugi modelo 191 empleando el 2-MTA isonitrilo 175	36
5.3 Evaluación de la activación β -C(sp^3)-H en aductos de Ugi usando el MTA como DG y catálisis por paladio.....	39
5.4 Conversión del grupo MTA en MSOA en el aducto de Ugi modelo 191 y su evaluación en el proceso de activación β -C(sp^3)-H mediado por paladio (II).....	47
5.5 Síntesis de aductos de Passerini empleando el 2-MTA isonitrilo.....	50
5.6 Activación β -C(sp^3)-H en aductos de Passerini usando el MTA como DG mediante catálisis por paladio (II).	54
5.7 Condiciones de activación alternas usando el aducto de Passerini MTA.....	61
5.8 Mecanismo probable para la activación del enlace β -C(sp^3)-H en el aducto de Ugi modelo 191 usando el MTA como DG mediante catálisis por paladio (II).	62
6. CONCLUSIONES.....	64
7. BIBLIOGRAFÍA.....	66
8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	73
8.1 Metodología general.....	73
8.2 Procedimiento general A: Síntesis de isonitrilos	73

8.3	Procedimiento general B: Oxidación del isonitrilo	74
8.4	Procedimiento general C: Síntesis de aductos de Ugi.	74
8.5	Procedimiento general D: Síntesis de aductos de Passerini.	75
8.6	Procedimiento general E: Síntesis de los compuestos arilados.	76
8.7	Procedimiento alterno: Síntesis de los compuestos arilados	76
8.8	Procedimiento general F: Síntesis de derivados MSOA	77

LISTA DE ACRÓNIMOS

Acrónimo	Significado	Acrónimo	Significado
Δ	Calentamiento	MHz	Megahercios
$^{\circ}\text{C}$	Grados celsius	MTA	2-metiltio anilina
8-AQ	8-aminoquinolina	MSOA	Metilsulfinil <i>orto</i> anilina
AcOH	Ácido acético	P-3CR	Reacción de Passerini
DCM	Diclorometano	PivOH	Ácido piválico
DG	Grupo director	ppm	Partes por millón
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	RMN	Resonancia magnética nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido	t.a.	Temperatura ambiente
eq	Equivalentes	<i>t</i> -AmilOH	Alcohol ter-amílico
HFIP	Hexafluoroisopropanol	TEA	Trietilamina
IMCR	Reacción multicomponente basada en isonitrilo	TFA	Ácido trifluoroacético
L	Ligante	TFE	Trifluoroetanol
<i>m/z</i>	Masa/carga	THF	Tetrahidrofurano
MCR	Reacción multicomponente	U-4CR	Reacción de Ugi

1. INTRODUCCIÓN

Recientemente, el uso de grupos directores mono y bidentados derivados de anilinas se ha convertido en una estrategia sintética útil en los procesos de activación $C(sp^2, sp^3)$ -H mediados por metales de transición como paladio o cobalto. En este extenso campo destacan el diseño de sistemas mono-dentados como, por ejemplo, la anilina pentafluorada de Yu **1** (ArF) y los sistemas bidentados como la 8-aminoquinolina **2** (8-AQ), la 2-tiometilanilina **3** (MTA) y la *orto*-metilsulfinil anilina **4** (MSOA), los cuales han demostrado ser eficientes en dichos procesos (Figura 1).

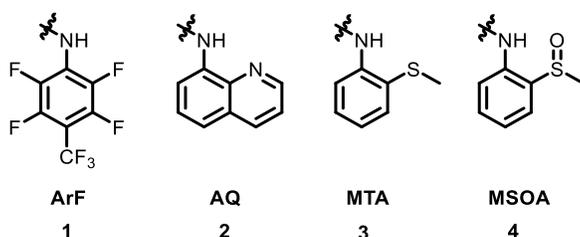


Figura 1. Sistemas mono y bidentados derivados de anilinas que se han utilizado en activaciones C-H

Dentro de los grupos directores, encontramos en mayor proporción aquellos que son *N,N*-bidentados como la 8-AQ **2** y en menor proporción los *N,S*-bidentados como la MSOA **4** y la MTA **3**, los cuales han ganado popularidad en la actualidad debido a que permiten exclusivamente el producto de mono-arilación, como por ejemplo, en la arilación de alquilcarboxamidas y derivados de aminoácidos respectivamente. La identificación de nuevos sistemas que permitan una funcionalización selectiva de enlaces no activados representa un desafío central en la química orgánica sintética.

El desarrollo de este campo ha permitido la funcionalización de moléculas complejas mediante este moderno concepto, en donde la propia naturaleza del sistema ha permitido dirigir no sólo la formación de enlaces C-C, sino también otro tipo de enlaces como, por ejemplo: C-N, C-O, C-S y C-I, entre otros. Esta diversidad también se ha visto reflejada en el uso de otros catalizadores diferentes al paladio como el cobre, níquel, cobalto, rodio y rutenio, los cuales han abierto nuevas puertas al desarrollo de otras transformaciones.

Uno de los temas centrales en esta área tiene que ver con las formas de instalación de los grupos directores, los cuales en su gran mayoría utilizan la formación de un enlace de

tipo amida entre aminas y ácidos carboxílicos o cloruros de ácido, como reacción para su introducción al sistema de estudio. Esta limitante ha generado una constante necesidad de reevaluar y diseñar nuevas maneras de introducción de estos auxiliares mono y bidentados usando otros grupos funcionales de fácil acceso.

Por otra parte, el grupo funcional isonitrilo es uno de los sistemas más intrigantes en química orgánica, puesto que, posee una naturaleza dual en términos de reactividad; es decir, puede actuar como electrófilo y nucleófilo en diversas reacciones. Por ejemplo, en reacciones multicomponente de Ugi (U-4CR) y Passerini (P-3CR) para la síntesis de α -amino-amidas y de α -hidroxi-ácidos, respectivamente.

En conexión con lo mencionado anteriormente, el presente proyecto aborda la síntesis de un isonitrilo que posee el grupo director MTA **3** y su introducción en reacciones multicomponente para dar lugar a aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR, los cuales serán evaluados subsecuentemente en el proceso de activación β -C(sp^3)-H mediado por paladio (II). Cabe resaltar que esta estrategia sintética representa un novedoso método de introducción del grupo director MTA en reacciones de activación C-H en sistemas multicomponentes.

2. ANTECEDENTES

2.1 Isonitrilo: características y reactividad

El grupo isonitrilo es catalogado como un grupo funcional muy versátil y de extrema utilidad en síntesis orgánica debido a que presenta un carácter dual nucleófilo/electrófilo, el cual está representado por dos formas canónicas **5** y **6** (Figura 2a). El descubrimiento de este grupo funcional se le atribuye a Lieke;¹ sin embargo, el reconocimiento firme de esta nueva función ciano-isomérica se produjo varios años después por Hofmann² y Gautier.³ Una representación más detallada del grupo isonitrilo **7** permite evidenciar que los dos orbitales híbridos *sp* del nitrógeno se usan para formar un enlace σ con un grupo R y otro con el átomo de C. El orbital *p* no hibridado del átomo de N forma un enlace π con un orbital similar del átomo de C. El otro orbital *p* puro del átomo de N se superpone con el orbital *p* del átomo de carbono para formar otro enlace π (Figura 2a).⁴

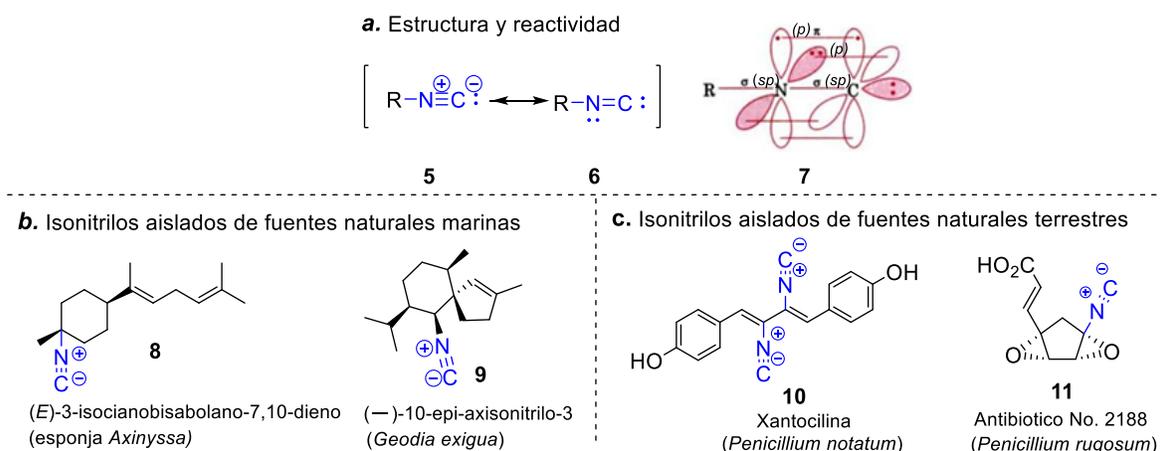


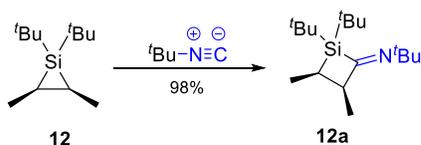
Figura 2. Estructura, reactividad y ejemplos de isonitrilos aislados de fuentes naturales

En la naturaleza encontramos este grupo ampliamente distribuido en sistemas terpenoides **8-9**, conformando el grupo más grande de isonitrilos naturales, los cuales provienen principalmente de fuentes naturales marinas (Figura 2b).^{5a} Por otra parte, se han reportado importantes metabolitos aislados de fuentes naturales no marinas como la xantocilina (**10**) y el antibiótico N° 2188 (**11**).^{5b} Por ejemplo, la xantocilina (**10**) fue aislada en 1948 del hongo *Penicillium notatum* por Rothe y colaboradores,⁶ demostrando tener un amplio espectro de actividad antibacteriana. Contrario a muchos otros

antibióticos, este compuesto resultó efectivo contra los microorganismos que habían adquirido resistencia *in vitro*, o clínica a las penicilinas o a las sulfonamidas (Figura 2c).⁷ La importancia de éste este grupo se ha visto reflejada en su reactividad (Figura 3), la cual ha permitido numerosas aplicaciones en síntesis orgánica como: su uso en reacciones de inserción de isonitrilo o también llamadas reacciones imidoilativas,⁹ por ejemplo entre enlaces C-Si para generar sistemas de cuatro miembros de tipo iminosilacilobutanos **12a** (**a**) o la inserción entre enlaces N-H, O-H, S-H, Si-H y P-O catalizadas por metales de transición para sintetizar derivados de formimidatos **13a** (**b**).⁹ Además, el grupo funcional isonitrilo ha permitido la formación de complejos con características luminiscentes del tipo **14** (**c**)⁸ y ha participado en importantes síntesis como la del Ibuprofeno (**15**) y Naproxeno (**16**) (**d**), demostrando el gran alcance de esta funcionalidad.¹⁰

Aplicaciones

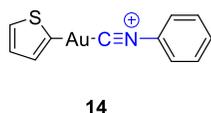
a. Reacciones imidoilativas



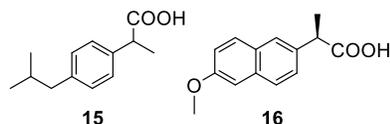
b. Reacciones imidoilativas catalizadas por metales de transición



c. Complejos luminiscentes

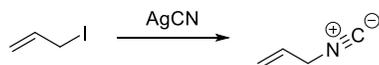


d. Moléculas de gran importancia

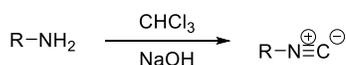


Métodos de síntesis

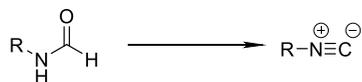
e. Primera síntesis por Lieke



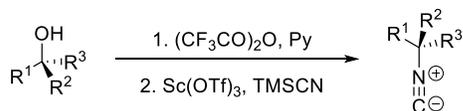
f. Síntesis de Hoffman



g. Deshidratación de formamidas



h. Síntesis de Shenoy



a) Corey, 1958. b) Ugi, 1960. c) Ugi, 1977. d) Eckert, 1987. e) McCarthy, 1998. f) Salaris, 2005. g) Vaghei, 2013

Figura 3. Aplicaciones y métodos de síntesis del grupo funcional isonitrilo.

Existen diversos métodos de síntesis de isonitrilos (Figura 3), entre los que destacan el reportado por Lieke¹ en 1859 (**e**), el cual empleó una adición de cianuro de plata a un yoduro de alilo. Sin embargo, a pesar de ser el primer método de síntesis de isonitrilos, el alcance de esta reacción fue limitado, por lo que se desarrollaron posteriormente nuevos enfoques sintéticos. En 1868, Hoffman¹¹ desarrolló una síntesis de isonitrilos a partir de aminas primarias mediante la formación de carbenos usando hidróxido de potasio y cloroformo (**f**). Dentro de los métodos más empleados está la deshidratación de formamidas (**g**), en donde se destaca el uso de agentes deshidratante como el POCl₃, di y trifosgeno, así como el uso de otros reactivos como el de Burgess.¹²⁻¹⁸ Recientemente, Shenvy¹⁹ desarrolló una nueva metodología sintética para acceder a estos núcleos usando alcoholes terciarios mediante un proceso de inversión catalizado por Sc(OTf)₃ (**h**).

2.2 Reacciones multicomponente a base de isonitrilos

Las reacciones multicomponente (por sus siglas en inglés: MCR Multicomponent reactions)²⁰ son procesos que combinan tres o más reactivos en una sola operación “*one pot*” para proporcionar un aducto que incorpora a la mayoría de los átomos presentes en las materias primas.

Estas reacciones se simbolizan con la inicial del investigador que la descubrió y el número de componentes involucrados. Algunas de las MCRs más comunes son la Reacción de Strecker (S-3CR),²¹ la síntesis de Hantzsch (H-4CR),²² la reacción de Mannich (M-3CR),²³ la reacción de Passerini (P-3CR),²⁴ la reacción de Ugi (U-4CR)²⁵ y la reacción de Petasis (Pet-3CR).²⁶

Este tipo de transformaciones ofrecen grandes ventajas sobre las reacciones lineales tradicionales, ya que no es necesario ocupar diversos pasos de reacción y purificaciones para acceder a sistemas más complejos. Desde hace varios años, este concepto ha cobrado gran relevancia debido a su simplicidad operacional, su alta eficiencia y su destacada economía atómica. Lo anterior, ha permitido la síntesis de compuestos altamente funcionalizados, además de diversas moléculas con actividad biológica desde precursores de fácil acceso.²⁷

Mediante este tipo de reacciones MCR se ha logrado acceder a un gran número de moléculas relevantes para la industria farmacéutica, por ejemplo: antihipertensivos como la atorvastatina (Lipitor) (**17**),²⁸ anestésicos locales como la xilocaína (**18**),²⁹ compuestos antivirales como telaprevir (**19**),³⁰ antiepilépticos como lacosamida (**20**),³¹ agentes antineoplásicos como ivosidenib (**21**),³² narcóticos antiparasitarios como el praziquantel (**22**),³³ agentes antiplaquetarios como clopidogrel (**23**)³⁴ y opioides sintéticos como el carfentanilo (**24**),³⁵ entre otros (Figura 4).

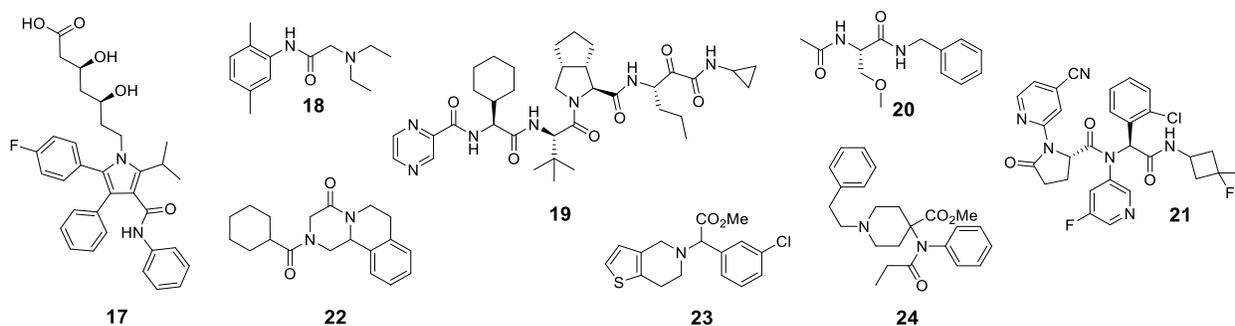


Figura 4. Moléculas de importancia biológica sintetizadas mediante MCR.

Específicamente, las reacciones multicomponente a base de isonitrilos (por sus siglas en inglés: IMCRs)³⁶ se han posicionado como una metodología prometedora en área sintética. Estos sistemas han permitido el acceso a diversos núcleos heterocíclicos valiosos a base de nitrógeno y oxígeno, los cuales son los componentes estructurales más populares entre los productos farmacéuticos y agroquímicos.³⁷ Por ello, se ha reconocido a esta estrategia como un método único, simple y eficiente para diseñar y descubrir nuevos compuestos de manera combinatoria en el ámbito industrial y académico.^{20b}

Recientemente, un análisis quimio-informático reveló un creciente número de síntesis que tienen como base una IMCR y que cubren un espacio químico diverso, por ejemplo, en ciencia de polímeros **25**,³⁸ en síntesis combinatoria codificada por ADN **26**,³⁹ en síntesis de productos naturales **27**,⁴⁰ ingeniería de materiales funcionales **28**⁴¹ y máquinas moleculares **29** (Figura 5).⁴²

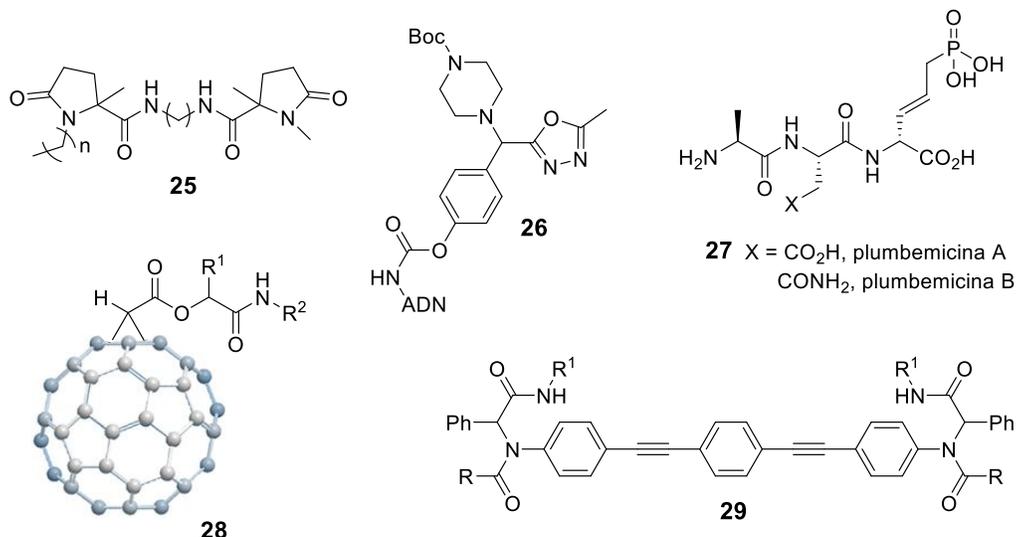
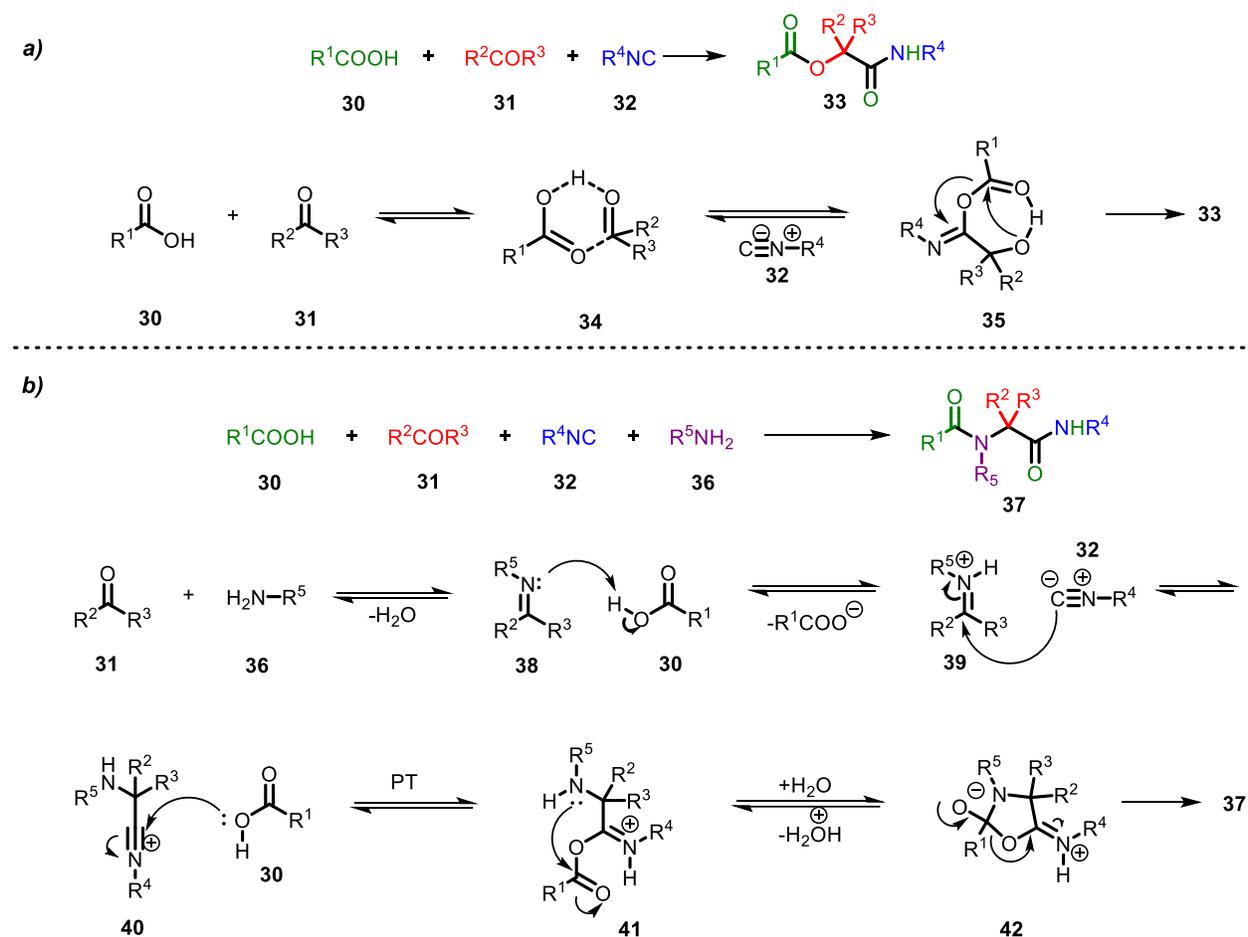


Figura 5. Diversidad de moléculas sintetizadas a partir de una IMCR.

Dos de las transformaciones más prominentes en química de las IMCR son la reacción de Passerini de tres componentes (P-3CR)²⁴ y la reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR).²⁵ La reacción de Passerini fue descubierta en 1921 por el químico Mario Passerini²⁴ y representa el primer ejemplo de una reacción multicomponente con base en isonitrilos. Esta reacción convierte una mezcla de ácidos carboxílicos **30**, aldehídos o cetonas **31** e isonitrilos **32** en α -aciloxi carboxamidas **33** bajo condiciones simples (Esquema 1a). El mecanismo de la reacción de Passerini inicia con la formación del aducto **34** por medio de la interacción del compuesto carbonílico **31** y el ácido carboxílico **30**. Posteriormente, el isonitrilo **32** ataca al carbonilo activado en la especie **34**, seguido de la formación de un enlace C-O para generar el intermediario **35**. El cual, mediante un reordenamiento intramolecular irreversible se transforma en el aducto de Passerini **33** (Esquema 1b).⁴³

En 1960, Ivar Ugi²⁵ descubrió una variante de este tipo de reacciones al adicionar a la mezcla de reacción un cuarto componente de tipo amina primaria **36**, conllevando a la formación de compuesto denominado α -acetamido carboxamidas **37** o también conocido como aducto de Ugi. Esta reacción, al igual que la de Passerini deriva de la interacción entre un isonitrilo **32**, aldehídos o cetonas **31**, un ácido carboxílico **30** y una amina primaria **36** (Esquema 1b). El mecanismo planteado para la reacción de Ugi⁴⁴ inicia con la protonación de la imina **38** por el ácido carboxílico **30**, lo que resulta en el ión iminio

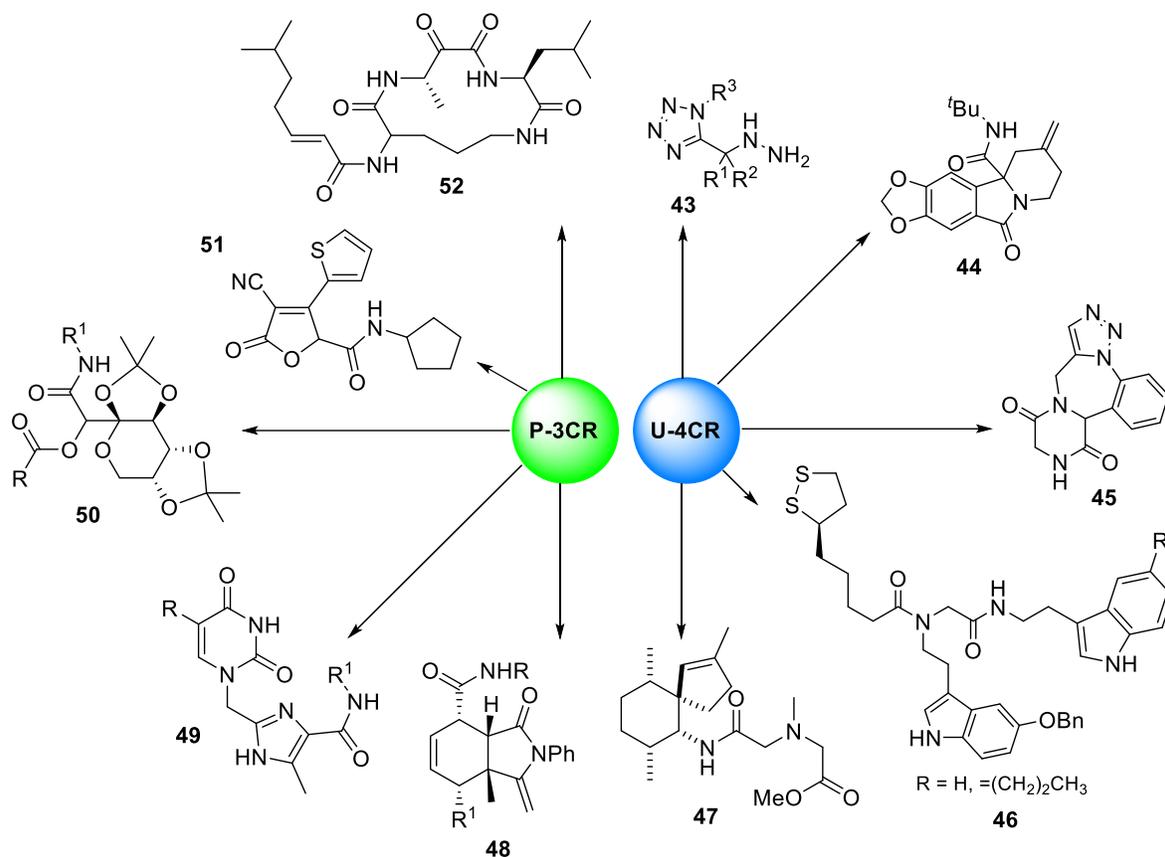
39. Dicha especie recibe un ataque nucleofílico del isonitrilo **32** formando el intermediario **40**, el cual interacciona con el ácido carboxílico **30** para dar lugar al intermediario **41**. La especie **41**, sufre un reordenamiento de Mumm, el cual implica una transferencia del grupo acilo (-CO-R¹) **42**. Todos los pasos de la reacción son reversibles excepto el reordenamiento de Mumm, que controla toda la secuencia de reacción mediante el desplazamiento del equilibrio hacia el producto de la reacción, es decir, el aducto de Ugi **37** (Esquema 1b).



Esquema 1. a) Reacción de Passerini (P-3CR), **b)** Reacción de Ugi (U-4CR).

Las reacciones de Passerini (P-3CR) y Ugi (U-4CR) han hecho innumerables aportes a la química de IMCR. Por ejemplo, mediante una U-4CR se ha logrado acceder a muchos núcleos como: tetrazoles **43**,⁴⁵ benzoindolizidinonas **44**,⁴⁶ triazolobenzodiazepinas

fusionadas con dicetopiperazina **45**,⁴⁷ además, de nuevos agentes antioxidantes **46**,⁴⁸ así como también el primer reporte de la síntesis total del producto natural marino Exigurin (**47**)⁴⁹ (Esquema 2).

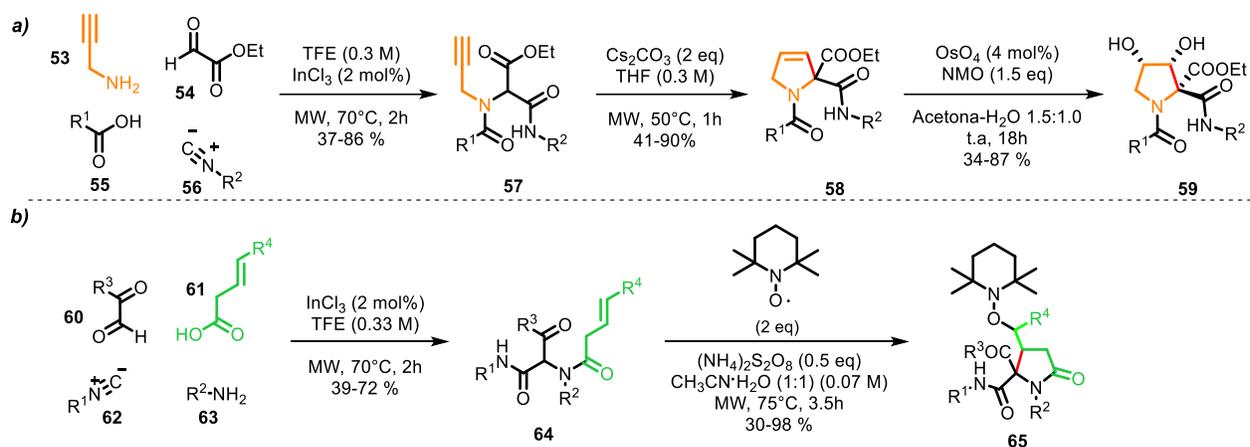


Esquema 2. Moléculas sintetizadas mediante U-4CR y P-3CR.

Por otra parte, mediante el uso de una P-3CR se ha logrado acceder a derivados de dienamidas **48**,⁵⁰ núcleos a base de uracilo que contiene imidazoles trisustituidos **49**,⁵¹ moléculas que emulan la función bioactiva de los carbohidratos, como los derivados glucomiméticos **50**,⁵² furanonas tetra-sustituidas **51**,⁵³ además del producto natural macrocíclico Euristatina A (**52**)⁵⁴ (Esquema 2).

Dentro de nuestro grupo de investigación, también se han realizado varios aportes a la química de IMCR, los cuales resaltan la efectividad del uso de reacciones multicomponente como plataforma en la síntesis de heterociclos biológicamente relevantes. Por ejemplo, recientemente se reportó la síntesis del núcleo de 3-pirrolina a través de una reacción de ciclo-isomerización 5-*endo-dig* a partir de aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos **57**, permitiendo la subsecuente síntesis de 3,4-dihidropirrolidinas

1,2-disustituidas **59** usando tetraóxido de osmio, en donde el isómero *cis* resultó ser uno de los componentes principales (Esquema 3a).⁵⁵



Esquema 3. IMCR como plataforma en la síntesis de **a)** 3,4-dihidropirrolidinas, **b)** γ -lactamas.

Por otra parte, también se reportó la síntesis de γ -lactamas polisustituidas **65** a partir de aductos de Ugi 1,3-dicarbonílicos **64** mediante un proceso de ciclación radicalaria intramolecular 5-*exo-trig* promovida por persulfato de amonio y TEMPO en medio acuoso. La metodología involucra tan solo dos pasos de reacción y una alta economía atómica (Esquema 3b).⁵⁶

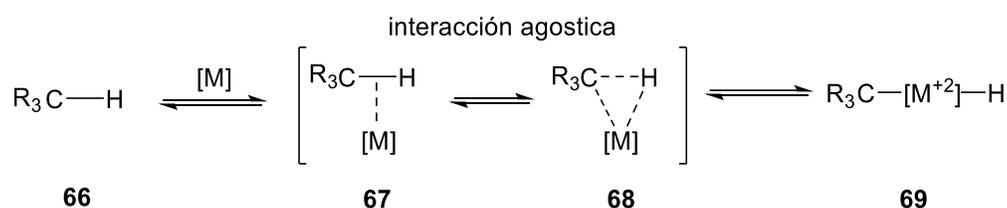
2.3 Activación C-H

En la búsqueda de estrategias efectivas para convertir enlaces C-H en otros grupos funcionales se encuentra el término: “activación del enlace C-H” el cual se ha acuñado a la posibilidad de la introducción directa de una nueva funcionalidad o un nuevo enlace C-C mediante la escisión del enlace C(sp^2 , sp^3)-H y un catalizador que puede ser orgánico u organometálico.⁵⁷

Particularmente, el enlace C(sp^3)-H es generalmente considerado como un enlace fuerte (típicamente 90-100 kcal/mol) y de baja acidez (pKa estimado = 45-60)⁵⁸ debido a la intensidad del traslape entre los orbitales del carbono e hidrógeno. Debido a su baja polarizabilidad y a que la molécula no tiene orbitales frontera apropiados para participar en una reacción química (LUMO u HOMO), es considerado químicamente muy poco

reactivo. Sin embargo, se ha demostrado que los metales de transición pueden revertir esta naturaleza en los enlaces C-H, haciéndolos susceptibles a ser transformados mediante procesos de activación.⁵⁹

Una de las propuestas planteadas para describir el proceso inicial de activación C-H es que el hidrocarburo y el metal inicien su acercamiento mediante una interacción agóstica como lo indica las estructuras **67** y **68**. La palabra agóstica se usó por primera vez en la química organometálica por Malcolm Green y Maurice Brookhart para describir una interacción intramolecular débil entre un metal de transición y un enlace C-H. En este proceso, el centro metálico es capaz de retro-donar los electrones hacia orbitales *sigma anti*-enlazantes del enlace C-H.⁶⁰ Esto sugiere que la activación del enlace C-H podría involucrar la formación inicial de un llamado complejo “*sigma*”, en el cual un centro metálico interactúa con el par de electrones que forman el enlace $\sigma(\text{C-H})$ (Esquema 4).⁵⁹



Esquema 4. Propuesta mecanística para la activación de C-H mediante una interacción agóstica.

Una vez activado, la ruptura de un enlace $\sigma(\text{C-H})$ en la esfera de coordinación de un complejo metálico **68** generalmente resulta en dos transferencias sinérgicas de densidad electrónica: 1) donación σ del orbital molecular de enlace $\sigma(\text{C-H})$ a un orbital vacante adaptado simétricamente en el metal, y 2) retro-donación π de un orbital molecular ocupado en el metal al orbital molecular *anti*-enlazante $\sigma^*(\text{C-H})$. Ambos factores coinciden en debilitar el enlace $\sigma(\text{C-H})$, lo que finalmente conduce a la división del enlace para dar lugar a la especie **69**, en la cual, el metal sufre un aumento en dos unidades en el estado de oxidación (Esquema 4).

Milstein y colaboradores,⁶¹ demostraron que una interacción agóstica hace susceptible la desprotonación por una base externa mediante un proceso concertado de

ciclometalación/desprotonación (por sus siglas en inglés: CMD)⁶² en un complejo de rodio. Sin embargo, no necesariamente la base debe ser externa, pues se ha demostrado en complejos de paladio que usan acetato como ligante,⁶³ que, si la base está apropiadamente orientada, esta puede participar en un proceso de desprotonación intramolecular. Este término se denomina activación de ligando metálico ambifílico (AMLA) y fue propuesto por Davies y Macgregor.⁶⁴ Por tanto, el acetato de paladio ambifílico proporciona activación electrofílica de un enlace C-H y también puede actuar como una base para la desprotonación.

Por lo anterior, los metales de transición pueden reaccionar con los enlaces C-H para producir enlaces Carbono-Metal mucho más reactivos que sus contrapartes C-H y generar nuevos enlaces C-C y también C-Heteroátomo (Het = N, O, S). Sin embargo, el control selectivo del sitio de activación en moléculas que contienen diversos grupos C-H también es una limitación a considerar.^{65, 66}

Debido a ello, la activación y funcionalización de enlaces C-H están a la vanguardia de la química sintética moderna y la química organometálica, puesto que, el desarrollo de múltiples enfoques sintéticos ha permitido mejorar la comprensión de cómo escindir y funcionalizar los enlaces C-H inertes de manera eficaz. De esta forma, se podría considerar que cualquier enlace C-H de una molécula podría convertirse en un enlace C-C o C-Het. Además, en el análisis retrosintético en las reacciones de activación C-H pueden acortar drásticamente las posibles rutas a un producto natural, debido a que puede proporcionar desconexiones sin precedentes tanto en las etapas iniciales como en las tardías.⁶⁷

2.4 Paladio en activaciones C-H

Los catalizadores de paladio son particularmente atractivos para el proceso de activación C-H, debido a que los centros de Pd permiten la formación de enlaces C-C y también C-Heteroátomo (Het = N, O, S) de manera eficiente. Esta versatilidad se debe principalmente a dos factores: 1) la compatibilidad de muchos catalizadores Pd (II) con

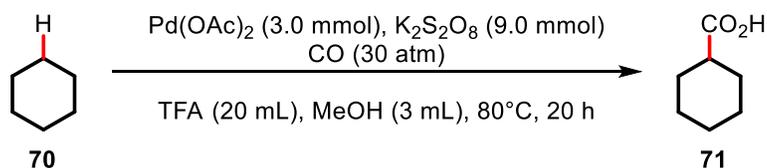
varios oxidantes y el fácil intercambio redox entre los dos estados de oxidación estables Pd(II)/Pd(0), y 2) la capacidad de funcionalizar selectivamente paladaciclos intermediarios. Estos operan con una amplia variedad de grupos directores y a diferencia de muchos otros metales de transición, promueve fácilmente la activación de C-H tanto en carbonos con hibridación sp^2 como sp^3 .⁶⁸

Uno de los compuestos de paladio que se usan como catalizadores interesantes en la activación C-H son los complejos ciclopalados o paladaciclos. Se denominan paladaciclos a los compuestos de paladio que contienen al menos un enlace de Metal-Carbono estabilizado intramolecularmente por al menos un átomo donante. Estos compuestos, se aislaron y caracterizaron por primera vez a mediados de la década de 1960.⁶⁹ Desde entonces, se han dedicado numerosas revisiones a su síntesis, aspectos estructurales y aplicaciones en química orgánica y organometálica.⁷⁰

De esta forma, la reacción de activación y funcionalización selectiva de los enlaces C-H representa una estrategia directa y sostenible, pues maximiza la economía de átomos y simplifica la ruta sintética para construir enlaces C-C y C-Het.⁷¹ Anteriormente, estos procesos se habían llevado a cabo principalmente a través de radicales libres y una variedad de reacciones de metátesis y acoplamiento cruzado,⁷² en donde resulta difícil controlar la selectividad, la cantidad de subproductos tóxicos, la economía atómica y el uso de condiciones extremas de reacción.

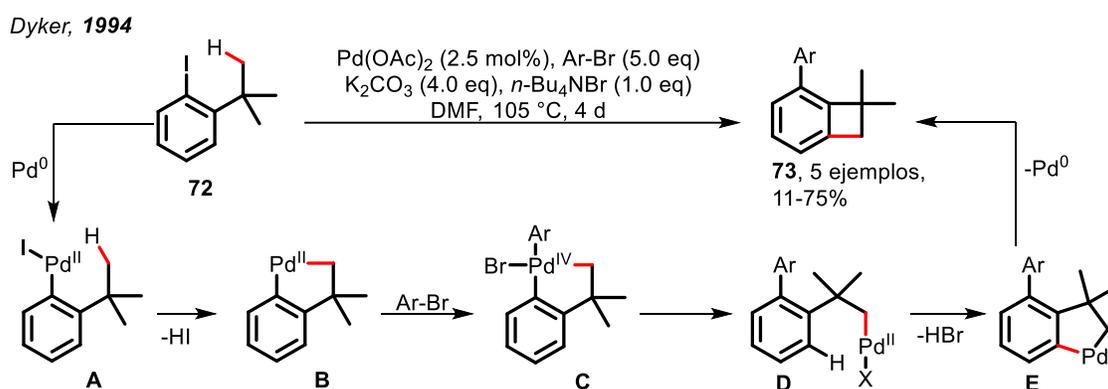
Fujiwara y colaboradores reportaron en 1989 una reacción selectiva de enlaces C(sp^3)-H en alcanos mediante catálisis por Pd (II). La carboxilación de ciclohexano **70** se llevó a cabo empleando CO a alta presión (30 atm), proporcionando el ácido ciclohexanocarboxílico **71** en buen rendimiento (Esquema 5).⁷³

Fujiwara et al., 1989



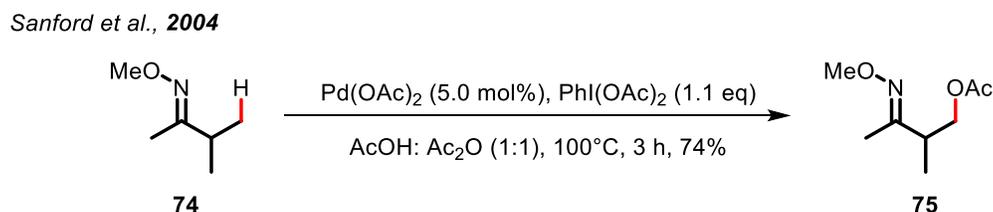
Esquema 5. Activación C(sp^3)-H en ciclohexano mediada por Pd (II).

Por otra parte, en 1994⁷⁴ se reportó la síntesis de derivados de 1,2-dihidrociclobutabenceno **73** mediante la reacción entre el 2-yodo-*tert*-butilbenceno **72**, Pd(OAc)₂ catalítico, bromuro de arilo, carbonato de potasio y una sal de amonio cuaternaria en DMF. El ciclo catalítico propuesto comienza con la adición oxidativa del yoduro de arilo a una especie de Pd (0) seguida de la activación intramolecular de C(sp³)-H. El paladaciclo **B** de cinco miembros resultante experimenta un acoplamiento intermolecular para dar lugar a un nuevo enlace C(sp²)-Ar mediante un sistema de Pd(II)/Pd(IV) para generar la especie **C**. La activación posterior del enlace C(sp²)-H forma el paladaciclo **E**, el cual sufre un proceso de eliminación reductiva para dar lugar al producto deseado **73** (Esquema 6).



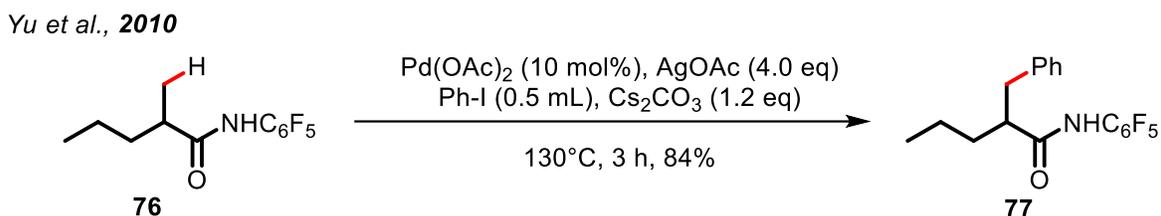
Esquema 6. Activación intramolecular C(sp³)-H y mecanismo propuesto mediado por intermedios paladacíclicos.

Teniendo en cuenta la importancia del desarrollo de metodologías que permitan una funcionalización selectiva del enlace C-H, Sanford⁷⁵ y colaboradores reportaron la β -acetoxilación de cadenas alquílicas **74** usando el grupo funcional oxima como grupo director y PhI(OAc)₂ como oxidante, permitiendo la activación β -C(sp³)-H de forma regio- y quimioselectiva (Esquema 7).



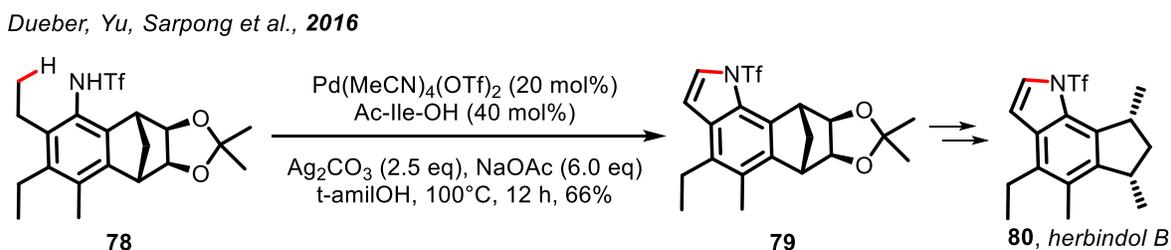
Esquema 7. Activación β -C(sp³)-H dirigida por el grupo funcional oxima y mediada por Pd (II).

Más adelante, Yu⁷⁶ y colaboradores reportaron una metodología relevante para funcionalizar enlaces C-H en sustratos derivados de ácido carboxílico alifático **76** mediante activación β -C(sp^3)-H través de un sistema catalítico Pd(II)/Pd(IV) dirigido por la pentafluoroamida (Esquema 8).



Esquema 8. Activación β -C(sp^3)-H a través de un sistema catalítico Pd(II)/Pd(IV)

Como se mencionó anteriormente, la activación C-H ha permitido idear nuevas desconexiones retrosintéticas que han conllevado a la síntesis de moléculas complejas. Por ejemplo, en 2016⁷⁷ se consideró esta estrategia para la construcción del enlace C-N intramolecular en anilinas *orto*-sustituidas **78** para proporcionar el núcleo de indol **79**, el cual se encuentra en alcaloides como el herbindol B (**80**). La metodología sintética incluyó utilizar un grupo director en el átomo de nitrógeno de anilina **78** para efectuar la activación del C(sp^3)-H del grupo etilo proximal, formando el enlace C-N (Esquema 9).



Esquema 9. Formación de enlace C-N mediante activación intramolecular C(sp^3)-H

Con el fin de tener un control selectivo en moléculas que contienen diversos grupos C-H, se ha empleado la estrategia relacionada con el uso de moléculas auxiliares conocidas como grupos directores (por sus siglas en inglés: DG's).

2.5 Grupos directores en procesos de activación C-H

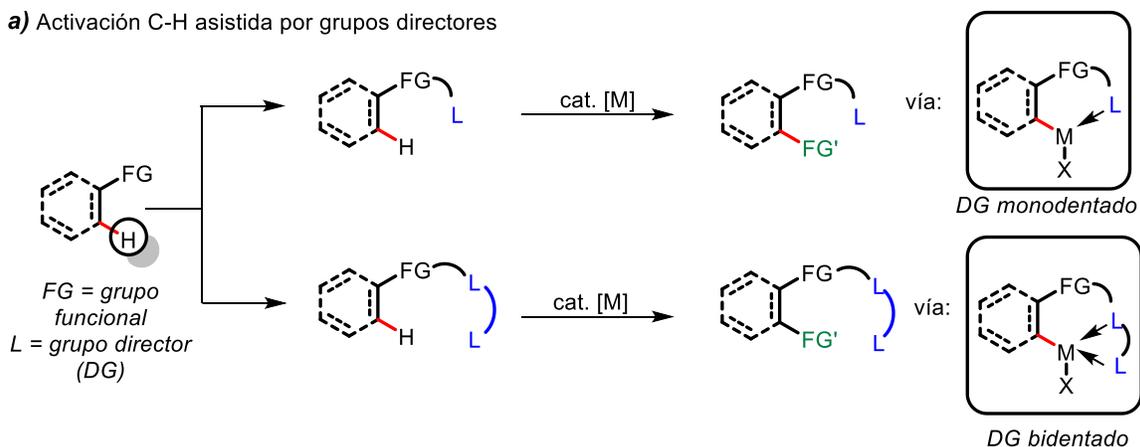
En comparación con la activación C(sp^2)-H, la funcionalización altamente selectiva de los enlaces C(sp^3)-H es mucho más difícil debido a la falta de asistencia de los electrones

del enlace π . En respuesta a ello, se desarrolló una estrategia orientada al uso de grupos directores (por sus siglas en inglés: DG's), la cual se centra en la utilización de grupos quelantes que contienen heteroátomos que pueden coordinarse a un metal de transición [M] (Esquema 10). En esta estrategia, el efecto de proximidad a menudo puede controlar los problemas estéreo-electrónicos y la selectividad del sitio de activación del enlace C-H.⁷⁸

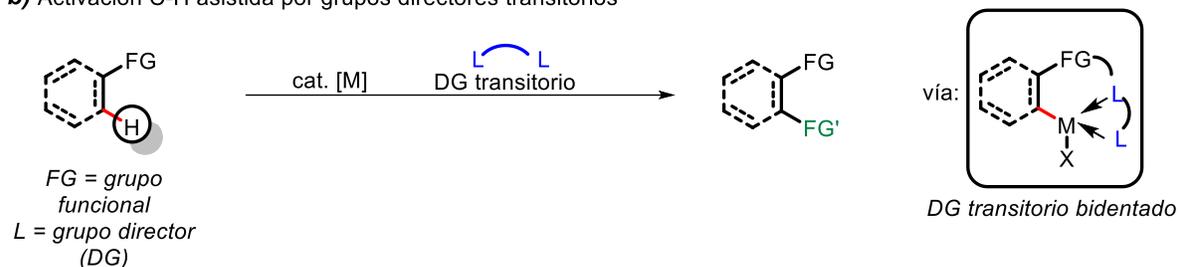
Sin embargo, este método sufre algunas limitaciones como la síntesis de los sustratos que contiene los DG y la eliminación de los mismos, lo cual, reduce la eficiencia y la compatibilidad de la reacción.

Se han desarrollado métodos que permiten diferentes interacciones entre DG, el sustrato y el centro metálico. En primera instancia, se encuentran los DG's que deben ser pre-instalados y que luego de la activación pueden ser o no removidos^{79,80} (Esquema 10a). Dentro de estos grupos encontramos sistemas mono- y bidentados, que tienen la capacidad de coordinarse con el centro metálico formando un sistema de quelación que activa de forma selectiva el enlace C-H. Por otra parte, se tiene la introducción de un grupo de dirección transitoria (Esquema 10b) que tiene la ventaja de unirse de forma reversible al sustrato y al centro metálico en cantidad catalítica para lograr la activación selectiva del sitio deseado en el sustrato. Después de la reacción, el DG transitorio se elimina fácilmente sin cambiar la funcionalidad del sustrato original (Esquema 10b).

a) Activación C-H asistida por grupos directores



b) Activación C-H asistida por grupos directores transitorios

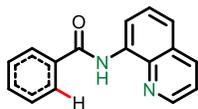


Esquema 10. a) Funcionalización C–H utilizando la estrategia del grupo director previamente instalado **b)** Funcionalización C–H utilizando la estrategia del grupo director transitorio.

Existen diversos grupos directores como los *N,N*-bidentados basados en: quinolina **81**, picolinamida **82**, piridina **83**, triazol **84** y pirazol **85**. Los *N,O*-bidentados a base de: *N*-óxido de piridina **86**, oxalilamida **87**, acetamida **88** y ácido 2-aminoacético **89**; y recientemente, los sistemas *N,S*-bidentados como los derivados de sulfinil anilina **90** y de tiometilanilina **91** (Esquema 11).⁸⁰

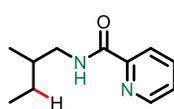
a) Grupos directores *N,N*-bidentados

Basado en Quinolina



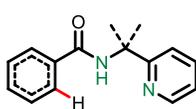
81

Basado en Picolinamida



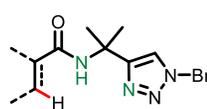
82

Basado en piridina



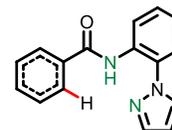
83

Basado en triazol



84

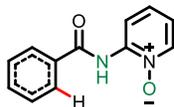
Basado en pirazol



85

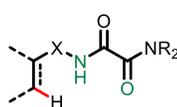
b) Grupos directores *N,O*-bidentados

Basado en *N*-óxido de piridina



86

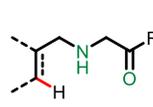
Basados en oxalilamida



X = CH₂, CH₂CH₂, CH(Me),
CH₂CH₂CH₂, C(O)CH₂CH₂.

87

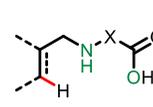
Basados en acetamida



R = OR, NR₂

88

Basados en ácido 2-aminoacéticos

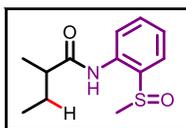


X = CH(*i*Pr), C(Me)₂

89

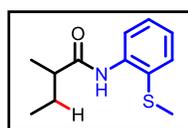
c) Grupos directores *N,S*-bidentados

Basados en sulfinil anilina



90

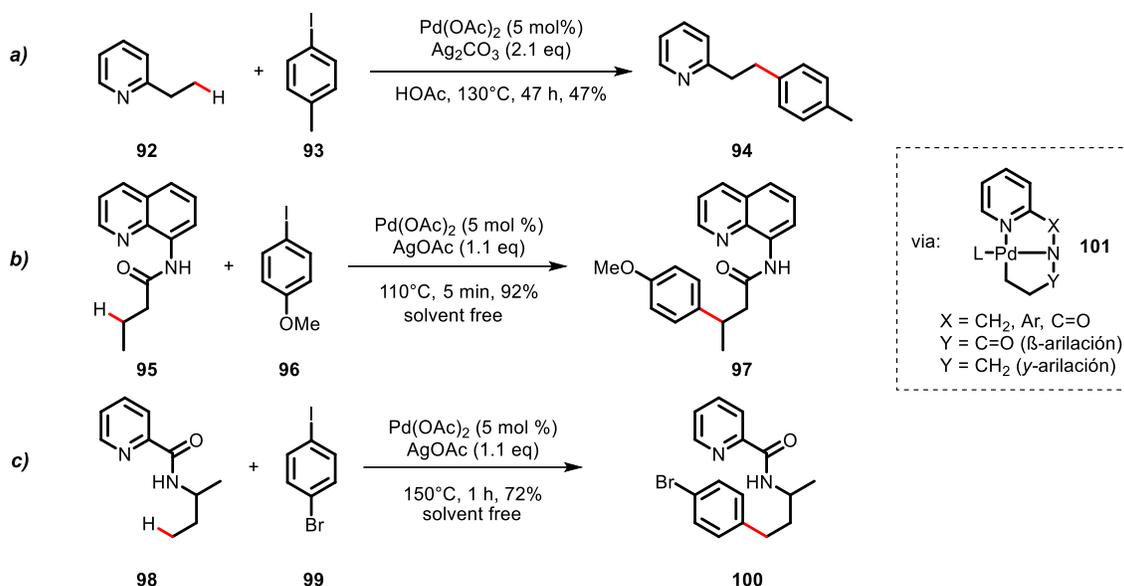
Basados en tiometil anilina



91

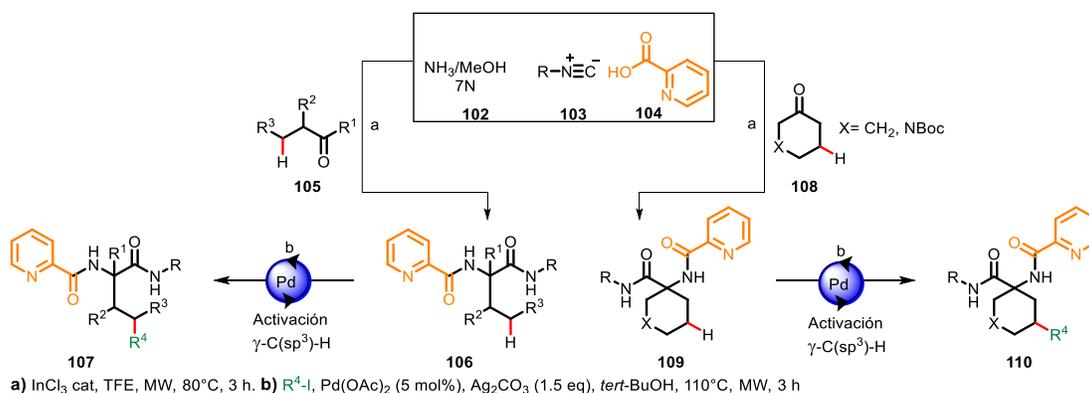
Esquema 11. Grupos directores *N,N*-, *N,O*- y *N,S*-bidentados.

Daugulis y colaboradores fueron los pioneros en el uso de los grupos directores mono-dentados como la piridina **92** (**a**) y bidentados como la 8-aminoquinolina **95** (**b**) y picolinamida **98** (**c**) en el proceso de arilación de enlaces C(*sp*³)-H empleando yoduros de arilo y acetato de paladio (II)⁸¹ (Esquema 12a-c). Para estas transformaciones, los autores propusieron la formación del intermediario paladacíclico de cinco miembros **101** para la activación C-H regioselectiva, el cual transcurre mediante un mecanismo propuesto de Pd(II)/Pd(IV) (Esquema 12a-c).



Esquema 12. Primeros ejemplos de arilación C(sp³)-H catalizada por Pd (II) con grupos directores quelantes basados en el núcleo de piridina.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se reportó por primera vez una metodología para la introducción de la picolinamida (PA) **82** en cetonas alicíclicas **105** y cíclicas **108** empleando como plataforma la reacción de Ugi-amoniaco 4-CR, seguido de un proceso de activación enlace γ -C(sp³)-H mediante catálisis por Pd (II) (Esquema 13). Este trabajo aportó una estrategia complementaria para la introducción de grupos directores bidentados diferentes a los métodos clásicos de síntesis de amidas, los cuales requieren de la disponibilidad de aminas primarias en todos los casos. La funcionalización de enlaces γ -C(sp³)-H en los aductos de Ugi (**106**, **109**) se realizó en condiciones suaves de reacción con la obtención de diversos sistemas arilados (**107**, **110**) con rendimientos de hasta el 98% (Esquema 13).^{71f}

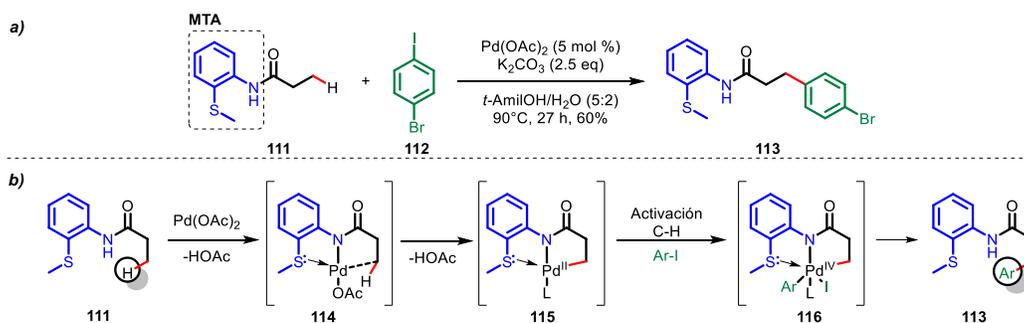


Esquema 13. Reacción de Ugi-amoniaco 4-CR como plataforma para la activación de enlaces $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ asistida por PA.

2.6 Grupos directores N,S-bidentados

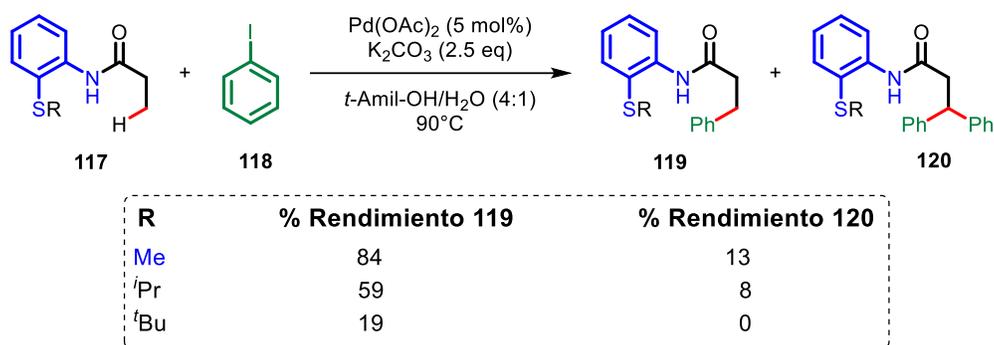
2.6.1 Grupo director metil tioanilina (MTA)

Daugulis reportó en 2010 un método para la β -mono-arilación C-H selectiva de derivados de ácidos carboxílicos **111** para generar los sistemas **113**, esto, empleando la 2-metiltioanilina (MTA) **3**⁸² como grupo director (Esquema 14a). El mecanismo propuesto inicia con un proceso de pre-activación del catalizador al unirse con el sustrato **111**, generando la especie intermedia **114**. Después, ocurre un paso de activación C-H través de un proceso concertado de ciclometalación/desprotonación (por sus siglas en inglés: CMD)⁶² para generar la especie de Pd (II) **115**, seguido de la formación del intermediario **116** [Pd (IV)]⁸³⁻⁸⁶ luego de una adición oxidativa por parte del yoduro de arilo. Finalmente, un proceso de eliminación reductiva facilita la formación del producto mono-arilado **113** y la regeneración del catalizador (Esquema 14b).⁸⁷



Esquema 14. Primer reporte de MTA como DG en activación $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ y el mecanismo propuesto.

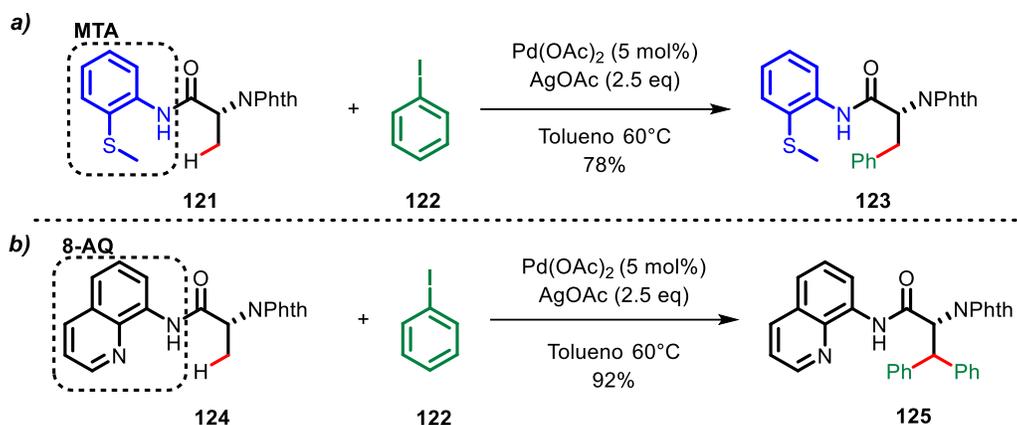
En el mismo estudio, se reportó la favorabilidad del uso de la 2-metiltioanilina **MTA** en el proceso de activación respecto a grupos más voluminosos sobre el átomo de azufre **117**, por ejemplo: *i*Pr o *t*Bu. El grupo adyacente al átomo de azufre quien se coordina al paladio, tiene un impacto significativo tanto en la eficacia de la activación como en la relación del producto mono-arilado (Esquema 15).⁸²



Esquema 15. Eficiencia de la reacción de activación con la 2-tiometilanilina respecto a otros grupos voluminosos sobre el azufre.

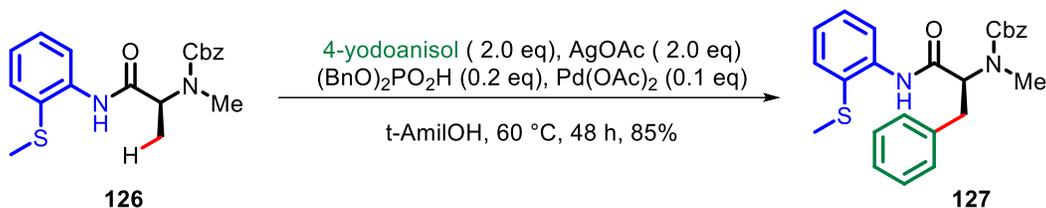
Lo anterior, resalta una de las características más deseada en síntesis orgánica en el campo de la activación C-H mediante grupos directores, la cual tiene que ver con la búsqueda de nuevos sistemas que permitan procesos selectivos de funcionalización bajo condiciones suaves de reacción, por ejemplo, las mono-arilaciones. Otros trabajos de investigación también han encontrado esta relevante particularidad del grupo director **MTA**, haciendo evidente el valor de esta metodología (Esquema 15).⁸⁸

Daugulis y colaboradores, destacaron en otro trabajo la selectividad de la activación C(*sp*³)-H en derivados de alanina **121** usando la 2-metiltioanilina como DG en comparación con sustratos derivados de la 8-aminoquinolina **124** (Esquema 16).^{88a} En este trabajo, se determinó que el proceso de mono-arilación de enlaces C(*sp*³)-H primarios se favorecía al utilizar el grupo **MTA**, generando el compuesto **123** en 78% de rendimiento (Esquema 16a). De modo contrario, la 8-AQ generó el sistema di-arilado **125** bajo las mismas condiciones hasta en un 92% de rendimiento. Cabe mencionar que la 8-AQ tiene la capacidad de activar C(*sp*³)-H secundarios y que bajo otras condiciones, este también permite procesos de mono-arilación (Esquema 16b).^{89a}



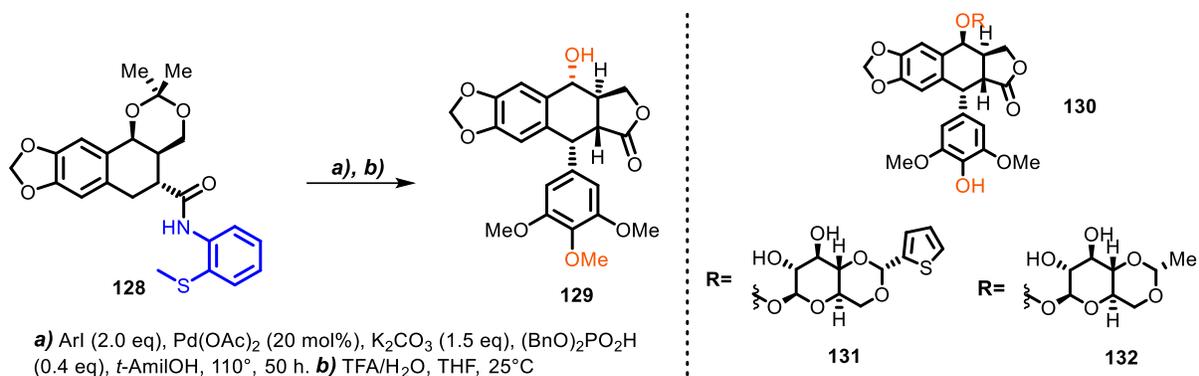
Esquema 16. Comparación entre los grupos directores **MTA** y 8-AQ en derivados de alanina respecto al proceso de mono y di-arilación C-H.

En conexión, en 2019 se reportó la β -arilación de aminoácidos *N*-metilados **126** catalizados por Pd. El auxiliar **MTA** se caracterizó de nuevo por ser un grupo director mono-selectivo respecto al grupo director 8-AQ. Además, destacaron la importancia del uso de sustratos de partida *N*-metilados, logrando su extrapolación en sistemas dipeptídicos (Esquema 17).^{89b}



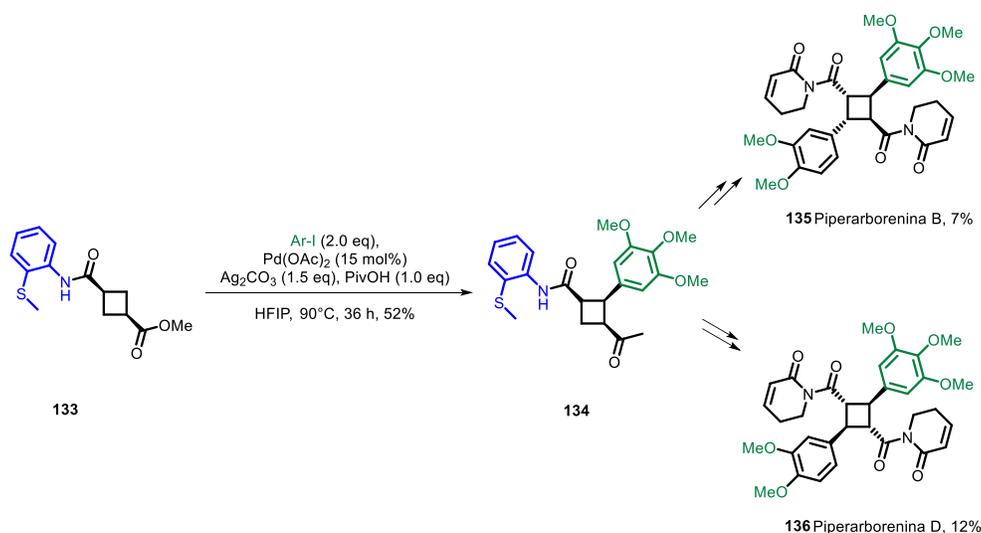
Esquema 17. Activación β -C(sp^3)-H en aminoácidos *N*-metilados **126**

El grupo **MTA** se ha usado exitosamente en la síntesis de productos naturales como la podofilotoxina (**129**), la cual sirve como material de partida en la construcción de los fármacos que tienen como blanco las enzimas topoisomerasas de tipo 2, denominados tenipósido (**131**) y etopósido (VP-16) (**132**). Estos compuestos presentan una gran relevancia debido a que poseen propiedades biológicas útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón, testicular, leucemia y en el sarcoma de Kaposi, entre otros.⁹⁰ En 2014, Maimone y colaboradores emplearon el **MTA** como DG en uno de los pasos claves de introducción de un enlace C(sp^3)-C(sp^2) en la posición bencílica mediante una reacción de arilación C(sp^3)-H diastereoselectiva catalizada por Pd (II) (Esquema 18).⁹¹



Esquema 18. Uso de la **MTA** en la síntesis de la podofilotoxina **126**.

En 2011, Baran⁹² reportó la síntesis total de piperarborenina B (**135**) y piperarborenina D (**136**) mediante una estrategia de activación/funcionalización C-H dirigida por **MTA** (Esquema 19). El derivado de ciclobutanocarboxamida **133** permitió la síntesis del producto arilado **134** de una manera estereoselectiva. Después de un tratamiento que permitió la epimerización selectiva del ciclobutano y una segunda arilación de manera estereoselectiva, se obtuvieron las piperarboreninas B (**135**) y D (**136**), respectivamente. La estrategia de síntesis representa a la fecha el primer ejemplo de activación de C-H mediada por un metal de transición en un anillo de ciclobutano y el primer ejemplo de reacciones secuenciales de arilación de C(*sp*³)-H realizadas en la síntesis de productos naturales usando este DG.

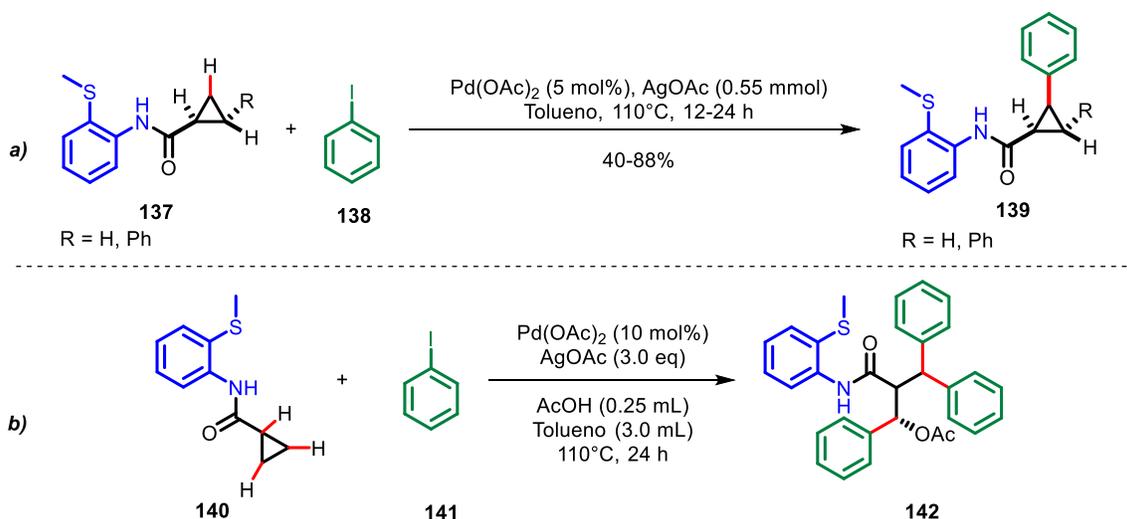


Esquema 19. Síntesis total de las piperarborenina B (**135**) y piperarborenina D (**136**) mediante catálisis por paladio y el uso de **MTA** como DG.

Dada la utilidad del auxiliar **MTA** en reacciones de arilación catalizadas por Pd, otros grupos de investigación lo han utilizado como grupo director para la síntesis total enantioselectiva de moléculas complejas como piperarborenina B^{93, 94} y escopariusicidas A y B.⁹⁵

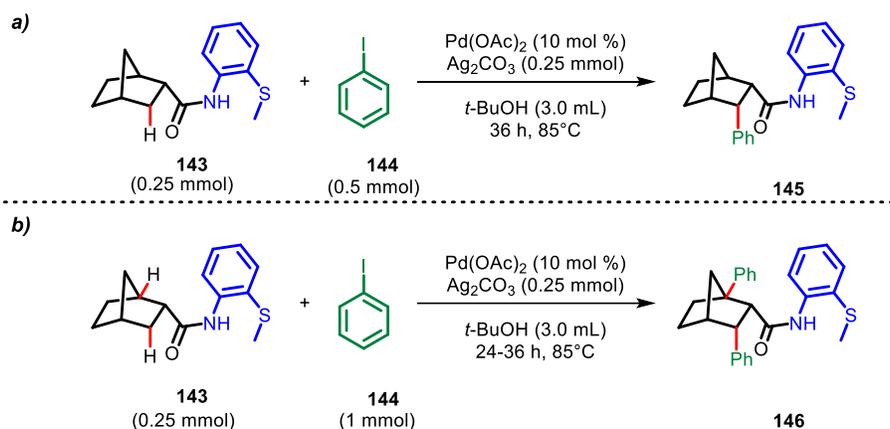
En 2013, Babu y colaboradores reportaron el uso de la **MTA** como DG en la síntesis de ciclopropan-carboxamidas di- y tri-sustituidas **139** de manera diastereoselectiva a partir de **137** (Esquema 20a).⁹⁶ El núcleo de ciclopropano es considerado como una estructura privilegiada debido a su amplia presencia en diversos productos naturales, moléculas biológicamente activas e intermediarios sintéticos útiles.⁹⁷ Debido a que el sistema de tres miembros está altamente tensionado, este presenta patrones de reactividad únicos dirigidos por factores estéricos y electrónicos.⁹⁸ En la actualidad, este sistema ha despertado el interés como material de partida en diversas investigaciones en el campo de la activación C-H.⁹⁹

En 2016, el mismo autor reportó que al someter la ciclopropan-carboxamida no sustituida **140** bajo condiciones de arilación C(*sp*³)-H usando Pd(OAc)₂, AgOAc y ácido acético, se puede llevar a cabo la apertura del anillo de tres miembros hasta los sistemas *anti*-β-aciloxilamidas **142**. En este proceso se forman un enlace C(*sp*³)-O(*sp*³) y tres enlaces C(*sp*²)-C(*sp*³) con un alto grado de stereocontrol (Esquema 20b).¹⁰⁰



Esquema 20. Aplicaciones del grupo director **MTA** en ciclopropanos: **a)** Mono-arilación diastereoselectiva mediada por Pd (II), **b)** Apertura de la ciclopropan-carboxamidas **140** promovida por Pd (II) en medio ácido.

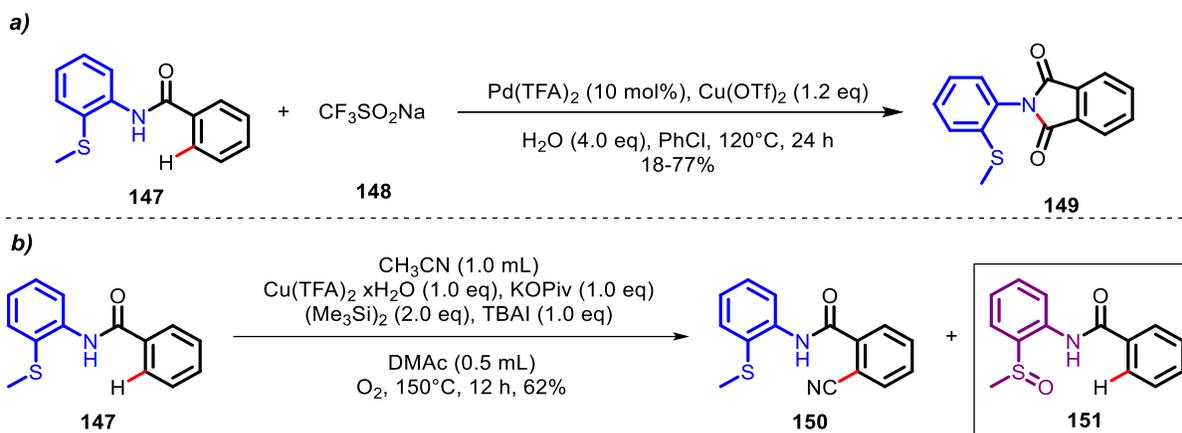
De igual manera, Babu reportó el uso del **MTA** como auxiliar en la arilación C(sp^3)-H en metilenos (*endo*) (**a**) y en metinos cabeza de puente (**b**) del núcleo de norborneno **143** (Esquema 21). Cabe destacar que la funcionalización de un enlace C-H cabeza de puente continúa siendo un reto en síntesis orgánica y hasta la fecha este reporte representa el único de su tipo.¹⁰¹



Esquema 21. a) Mono-arilación C(sp^3)-H de un metileno en el núcleo de norborneno **143**. **b)** Arilación C(sp^3)-H de un metileno y de un metino cabeza de puente presentes en el núcleo de norborneno **143**.

La versatilidad de éste grupo director se ha hecho evidente en el campo de las activaciones, ya que se ha demostrado que puede participar como auxiliar en reacciones de carbonilación C(sp^2)-H catalizadas por Pd (II). Este tipo de transformaciones usualmente se realizan usando monóxido de carbono (CO) como fuente de carbonilo; sin embargo, el CO(g) es difícil de manejar, transportar y es altamente tóxico.

En 2018, Zhang y colaboradores desarrollaron una metodología para la síntesis de isoindol-1,3-dionas **149** utilizando el auxiliar **MTA** y el reactivo de Langlois (CF₃SO₂Na) **148** como fuente de carbonilo mediante catálisis por Pd (II). Cabe mencionar que este ejemplo representa el primer reporte del uso de este reactivo como fuente de carbonilo (Esquema 22a).¹⁰²



Esquema 22. a) Síntesis de la isoindol-1,3-diona **149** mediante una carbonilación C(sp^2)-H dirigida por MTA usando el reactivo de Langlois. **b)** Activación C(sp^2)-H dirigida por MTA y reporte de oxidación de sustrato **147**.

Por otra parte, Shen¹⁰³ y colaboradores reportaron el uso de este modelo (**147**) para la reacción de cianación mediante activación C(sp^2)-H catalizada por cobre, en el cual se emplea acetonitrilo como fuente de “CN”. De forma interesante, los autores reportan la formación del sulfóxido **151** por oxidación del sustrato **147**, aunque mencionan que dicha oxidación se puede suprimir con la adición de TBAI (Esquema 22b). Cabe destacar que, dentro de los reportes encontrados hasta el momento, solo este menciona un proceso de oxidación del sustrato que contiene el grupo **MTA** al respectivo sulfóxido derivado de la **MSOA**.

En el mismo año, se reportó¹⁰⁴ una nueva ruta sintética hacia derivados de (*E*)-3-metilenisoindolin-1-ona bajo la dirección del grupo **MTA** usando acrilato de metilo, mediante la activación C(sp^2)-H catalizada por Pd (II) y el uso de Cu(OAc)₂ como agente oxidante.

Por otra parte, Huang y Chen reportaron un estudio sobre la comprensión de los efectos de los grupos directores bidentados como la PA, la 8-QA y la **MTA** en reacciones de activación C-H, mediante una combinación de evidencia experimental y cálculos teóricos, usando la Teoría del Funcional de la Densidad (por sus siglas en inglés: DFT).⁸⁷ De manera puntal, se realizó un análisis del efecto del sitio de coordinación proximal en un sustrato que poseía el grupo **MTA 91**, evidenciando que era completamente necesaria

la presencia de un grupo de tipo amida que pudiera ser desprotonado en el proceso catalítico (Esquema 23). Para ello, se realizó experimentalmente el cambio del *NH* proximal en el grupo amida por un átomo de oxígeno **152**, en donde la barrera de activación ΔG^\ddagger del enlace $C(sp^3)-H$ ($\Delta\Delta G^\ddagger = 25,2$ kcal/mol) resultó mucho mayor que el sustrato original **91**. Además, la energía libre de Gibbs de coordinación ΔG ($\Delta\Delta G = -4.6$ kcal/mol) evidenció que el catalizador interacciona de forma más estrecha respecto al sustrato original **91**, impidiendo la continuidad el ciclo catalítico.

La sustitución de un grupo *NH* por el *NMe* **153** en el sitio proximal, generó de nuevo un aumento significativo de la barrera de activación ΔG^\ddagger del enlace $C(sp^3)-H$ ($\Delta\Delta G^\ddagger = 34.3$ kcal/mol); sin embargo, también se observó una disminución significativa en el ΔG ($\Delta\Delta G = 1.6$ kcal / mol). Esto indica que la unión al catalizador no es tan fuerte como en el caso anterior; sin embargo, también resulta ineficaz en el proceso de activación (Esquema 23).

Los anterior, permite concluir que las sustituciones en el nitrógeno pueden bloquear el sitio de coordinación proximal del DG bidentado. En conexión, en el mismo año Daugulis^{88a} también expuso la necesidad de tener un grupo *NH* que permita la coordinación al metal.

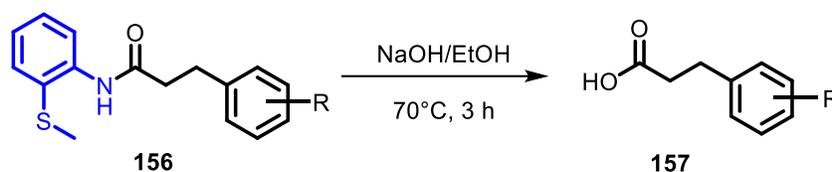
El mismo trabajo reportó la influencia de la ausencia del átomo de azufre sp^3 en **154**, observando que la barrera de activación del enlace $C(sp^3)-H$ cambia ligeramente ($\Delta\Delta G^\ddagger = -2.2$ kcal/mol). Esto indica que la ausencia del átomo de azufre en el sustrato **154** impide la coordinación con el catalizador (Esquema 18). De igual forma, el uso de una cadena alifática más extensa **155** genera una pérdida de energía libre de Gibbs de coordinación ($\Delta\Delta G = 3.6$ kcal/mol), lo que indica la reducción de la eficiencia de la activación $C(sp^3)-H$ debido a formación de un quelato 5/6 (Esquema 23)



Esquema 23. Comparación de diferentes sustratos **152-155** respecto al sustrato de referencia **91** en la activación C-H.

Dentro del mismo estudio, se realizó una comparación del sustrato **91** frente a la 8-aminoquinolina (AQ) en el proceso de activación C-H. Se encontró que el grupo **MTA 91** es inferior en reactividad, debido a que este sistema bidentado se une más fuertemente al metal, impidiendo una activación eficaz en el ciclo catalítico.⁸⁷

Por otra parte, una de las características más llamativas de este grupo director está relacionada con su fácil remoción de los sustratos activados usando una hidrólisis básica (NaOH).⁸² Dos años después, se informó de nuevo por Daugulis y colaboradores^{88c} un proceso alternativo para la remoción de **MTA**, que involucra el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en metanol a 100°C (Esquema 24).



Esquema 24. Remoción grupo director mediante hidrólisis básica.

Existen otras activaciones C-H en donde se ha evaluado este grupo director usando otros metales como cobre (II), sin embargo, no ha generado resultados favorables.¹⁰⁵

Zhang y colaboradores (Ver Esquema 22a) hacen referencia a que presumiblemente el grupo director **MTA** no ha sido ampliamente utilizado en el campo de las activaciones C-H, debido a que provoca un posible envenenamiento del catalizador por parte del grupo mercaptano.¹⁰² Otros grupos han hecho referencia a este envenenamiento al trabajar con derivados azufrados, debido a sus fuertes propiedades de coordinación que a menudo hacen que las reacciones catalíticas sean totalmente ineficaces,¹⁰⁶ debido probablemente a la alta tiofilicidad del paladio (II).¹⁰⁷

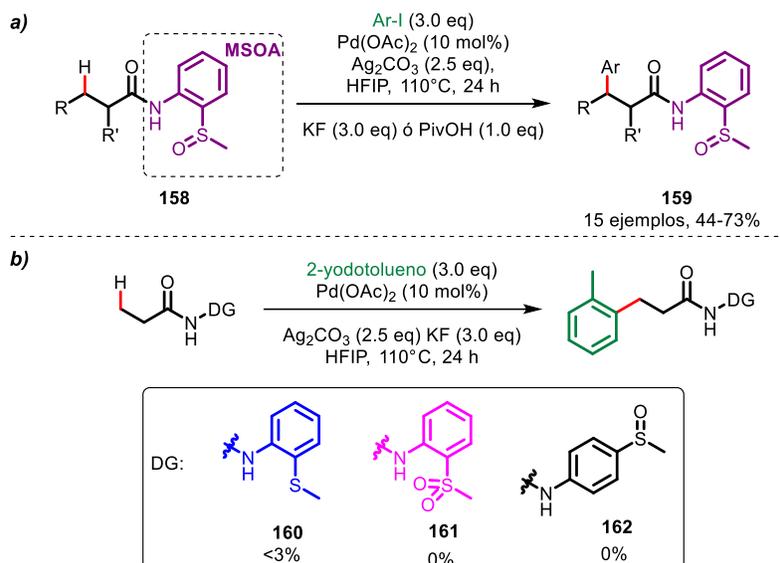
2.6.2 Grupo director metilsulfinil anilina (MSOA)

Los sulfóxidos son estructuras orgánicas simples conformadas por un grupo sulfinil enlazado a dos carbonos $[\text{R}(\text{S}=\text{O})\text{R}']$ y los cuales están presentes en diversos productos naturales y compuestos farmacéuticos, caracterizándose por ser bloques constructores de moléculas sintéticamente útiles.¹⁰⁸ Los sulfóxidos poseen un doble enlace $\text{S}=\text{O}$ altamente polarizado y un par de electrones libres sobre el azufre, características que les

han permitido ser utilizados como ligantes en catálisis mediada por metales. Gracias a sus diversos modos de reactividad y naturaleza ambivalente, estos grupos funcionales han ganado un lugar especial en el campo de las activaciones C-H, ya que pueden coordinarse a través del oxígeno y del azufre.¹⁰⁹

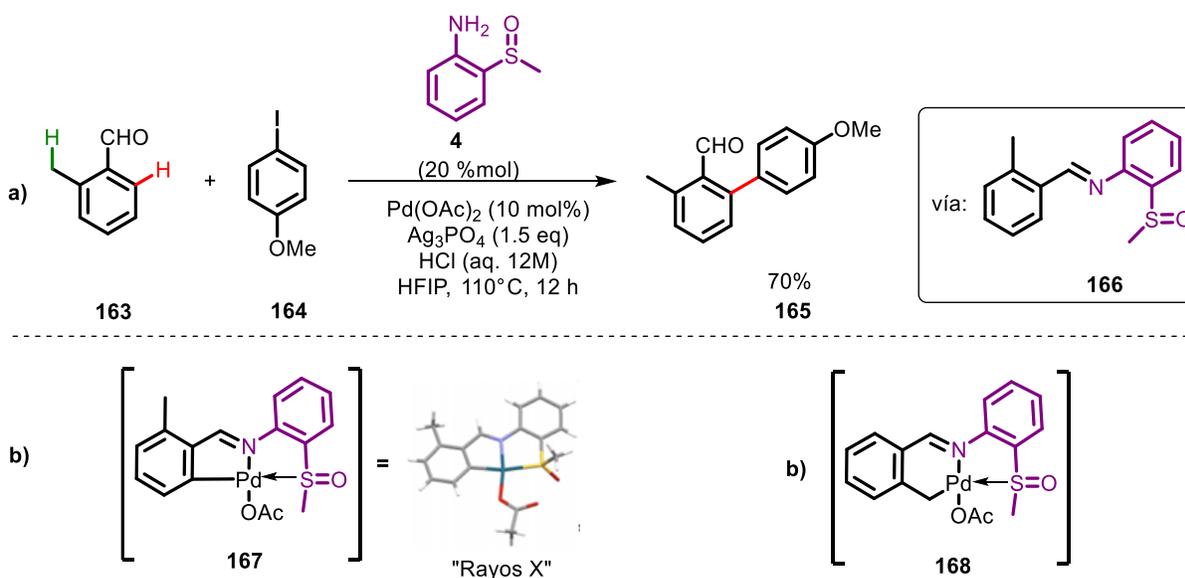
En 2017,¹¹⁰ He y colaboradores reportaron el desarrollo del auxiliar *orto*-metilsufinil anilina **MSOA 4** para la arilación β -C(sp^3)-H de alquilcarboxamidas **158** mediante catálisis por paladio (Esquema 25a), además encontraron que, con el uso de HCl/MeOH en MeOH a 100 °C, por 12h, se lograba de manera eficiente la remoción del grupo director.

El trabajo exploró el efecto de cambios estructurales sobre el grupo director con el objetivo de demostrar la importancia del sistema sulfínico en dichas activaciones (Esquema 25b), Por ejemplo, el uso de la MTA **160** y la presencia de un grupo funcional sulfona **161** generó resultados negativos en el proceso de activación. También, se demostró que la ubicación del grupo sulfínico en otra posición del sistema aromático **162** diferente a la posición *orto*, inhibe completamente el avance de la reacción, esto, debido a la imposibilidad de la formación del paladaciclo de cinco miembros **115** (Ver Esquema 14b) clave en el proceso de activación.



Esquema 25. a) Uso del grupo director **MSOA** en procesos de activación β -C(sp^3)-H. **b)** Evaluación de diferentes DG's en la reacción de activación β -C(sp^3)-H.

En la actualidad, el desarrollo de grupos auxiliares transitorios se ha convertido en una estrategia atractiva que presenta notorias ventajas sobre los DG tradicionales como: 1) el uso de cantidades catalíticas del DG, 2) la ausencia de una previa introducción del DG usando química clásica y 3) la ausencia de una posterior remoción del grupo director en el producto final bajo condiciones drásticas (Ver Esquema 10b). En 2018, Chen y colaboradores reportaron un método de arilación C(sp^2)-H de benzaldehídos que utilizó la **MSOA** como grupo director de naturaleza transitoria (Esquema 26).¹¹¹ La presente estrategia para la *orto*-funcionalización de benzaldehídos permite convertir *in situ* el grupo carbonilo del sustrato de partida **163** en una imina **166**, con lo cual se resuelven dos problemas: 1) la capacidad de coordinación relativamente débil del grupo aldehído y 2) la previa instalación y posterior eliminación del grupo director, mejorando la economía atómica del proceso, puesto que, se requieren cantidades catalíticas del auxiliar (Esquema 26a).

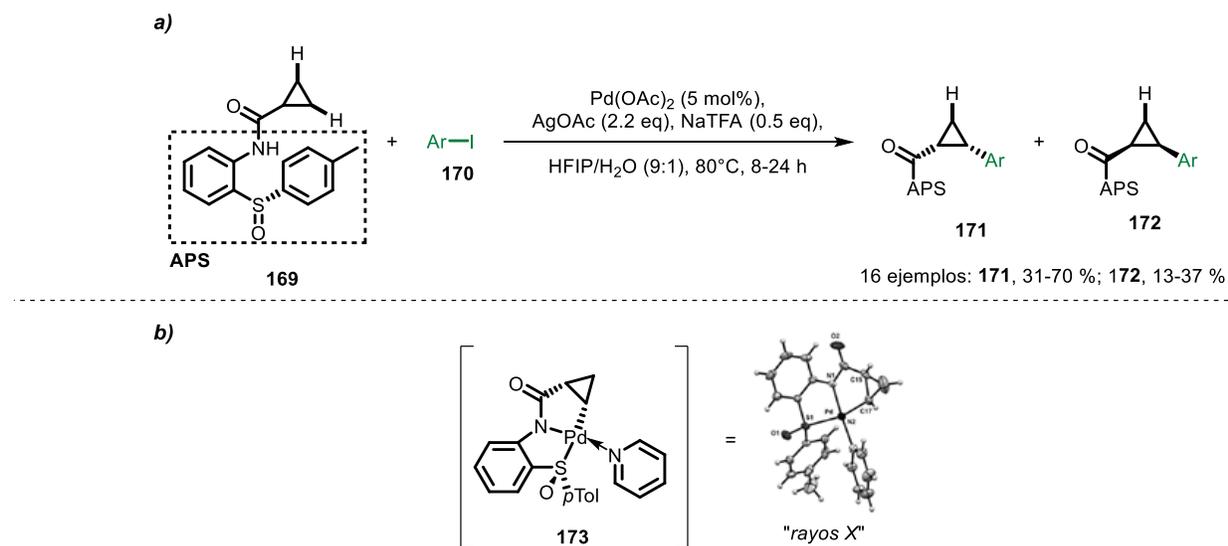


Esquema 26. a) Activación C(sp^2)-H de benzaldehídos usando el **MSOA** como grupo director transitorio, **b)** Intermediario bicíclico caracterizado por difracción de rayos X (**167**).

Un análisis de los intermedios de reacción en el proceso de activación permitió el aislamiento y la caracterización mediante difracción de rayos X de la especie intermedia bicíclica **167**, la cual se obtuvo en un 85% de rendimiento. Para el caso de la activación en posición bencílica (sp^3) de **163**, la especie bicíclica hipotética conformada por un anillo

de 6 y 5 miembros **168** resultó no ser estable,⁸⁷ puesto que, no fue posible aislar algún producto de activación en esta posición (Esquema 26b).

En 2016, Colobert y Wencel-Delord reportaron el uso del (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil) anilina (APS) como un grupo director bidentado (*N,S*) quiral para la funcionalización β -C(*sp*³)-H diastereoselectiva de ciclopropanos **169** (Esquema 27a). En el trabajo, lograron aislar el primer intermediario paladacíclico **173** resultante de la activación C-H del núcleo de ciclopropano, mostrando un carácter inequívocamente *N,S*-bidentado (Esquema 27b).¹¹²

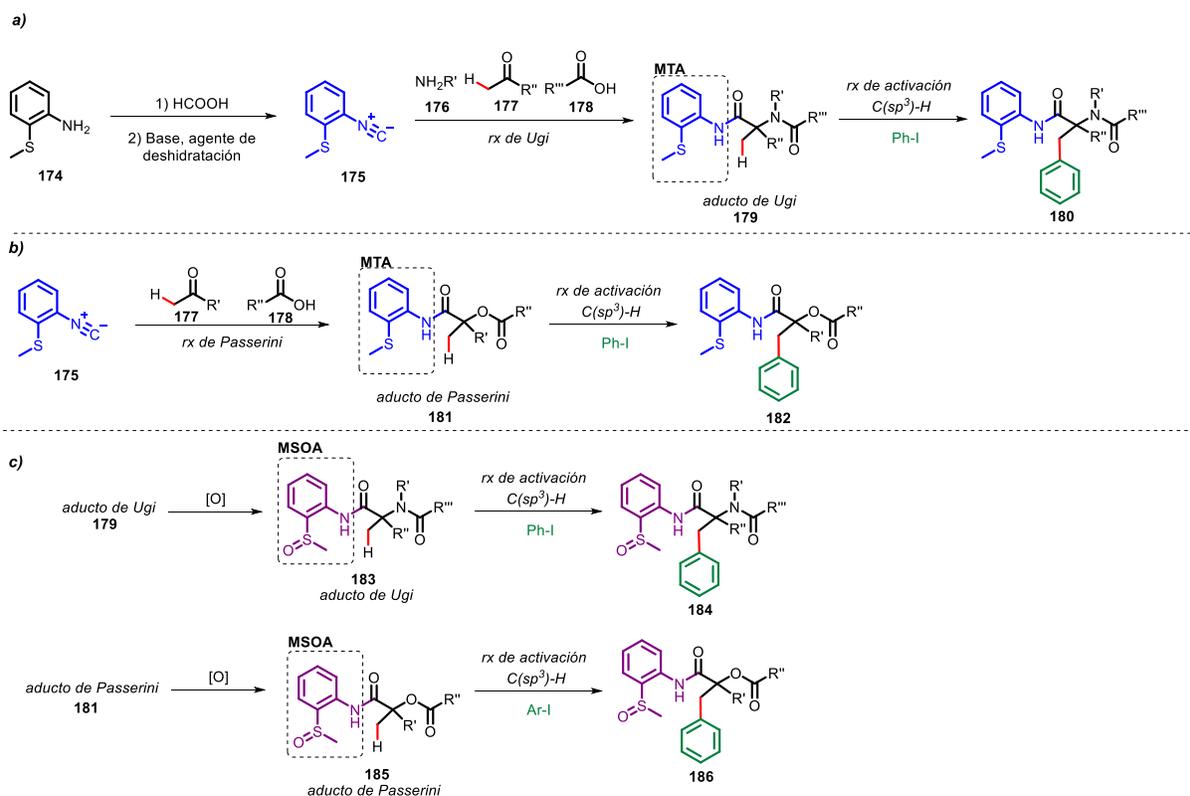


Esquema 27. Aplicaciones del grupo director quiral (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)anilina (APS) en activaciones C-H.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los grupos directores *orto*-metiltioanilina (MTA) y *orto*-metilsulfinil anilina (MSOA) han demostrado ser auxiliares versátiles en distintas reacciones de activación C(sp², sp³)-H, dado que presentan la posibilidad de obtener preferiblemente el producto mono-arilado sobre el producto di-arilado; además, se ha observado la presencia de estos auxiliares en diversas moléculas con distintas reactividades que reflejan un amplio alcance de la reacción de activación al formar enlaces tipo C-C o C-Het.

Por lo anterior, el presente trabajo plantea la posibilidad de sintetizar el isonitrilo **175** derivado de la 2-metiltioanilina **174** y su introducción en reacciones multicomponente (Rx. de Ugi 4-CR (**179**), Rx. de Passerini (**181**)), además de su posterior uso como grupo director en activaciones β-C(sp³)-H mediante catálisis por paladio. El trabajo también aborda la posibilidad de obtener el grupo director *orto*-metilsulfinil anilina (MSOA) en los mismos sustratos (**183**, **185**) y su influencia como auxiliares en dichos procesos (Esquema 28a-c).



Esquema 28. Propuesta general para el diseño de un nuevo isonitrilo con un grupo director y su uso en activaciones C-H empleando reacciones multicomponente como plataforma.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

- Realizar la reacción de activación β -C(sp^3)-H catalizada por paladio (II) en aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR, lo anterior, mediante una nueva metodología sintética para la introducción del grupo director a través de 2-MTA isonitrilo.

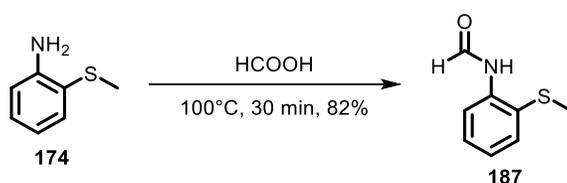
4.2 Objetivos Particulares

- Sintetizar el isonitrilo derivado de la 2-metiltioanilina usando un proceso de formilación/deshidratación.
- Sintetizar diferentes aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR, usando diversos ácidos carboxílicos, aldehídos, cetonas y aminas.
- Estandarizar las condiciones de activación β -C(sp^3)-H mediada por paladio en aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR.
- Convertir el grupo director MTA al MSOA mediante oxidación en los aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR.
- Evaluar el auxiliar MSOA en el proceso de activación β -C(sp^3)-H mediado por paladio en los aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR.
- Caracterizar los aductos de Ugi 4-CR y Passerini 3-CR, así como los productos de arilación mediante espectroscopía RMN ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas de baja y alta resolución e IR.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis del isonitrilo **175** derivado de la 2-metiltioanilina **174**.

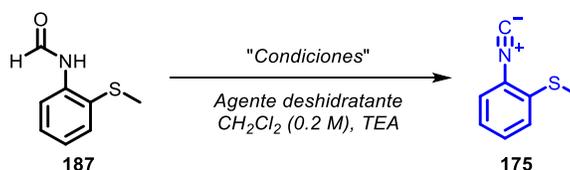
Inicialmente, se llevó a cabo la formilación de la 2-metiltio-anilina (MTA) **174** (comercialmente disponible) empleando ácido fórmico (100 °C, 30 min) en un sistema libre de disolvente, logrando el aislamiento de la formamida **187** con un rendimiento del 82%. La identidad de este compuesto corresponde con el reportado en la literatura.¹¹³ Cabe destacar que hasta el momento se ha logrado escalar este proceso hasta 1.0 g (Esquema 29).



Esquema 29. Formilación de la 2-metiltio-anilina **174**.

Una vez obtenida la formamida **187**, se procedió a sintetizar el correspondiente isonitrilo **175** mediante la evaluación de diversos agentes deshidratantes (Tabla 1).

Tabla 1. Evaluación de las condiciones de deshidratación de la formamida **187**.

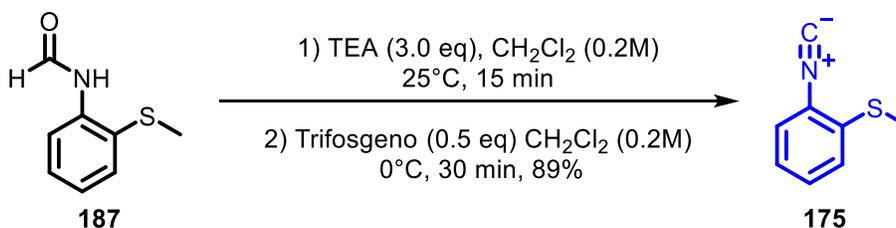


Entrada	Agente deshidratante (Equiv)	TEA (Equiv)	T (°C)	t (h)	Rendimiento 175 (%) ^a
1	POCl ₃ (1.0)	1.5	25	0.5	-
2	POCl ₃ (1.0)	1.5	25	1	-
3	POCl ₃ (1.5)	2	0	1	-
4	Trifosgeno (1.0)	1	0	1	30
5	Trifosgeno (1.0)	3	0	0.5	73
6	Trifosgeno (0.5)	3	0	0.5	89
7	Trifosgeno (0.5)	3	0	1	75

Condiciones de reacción: Una disolución de la formamida **187** (1.0 mmol) y TEA se mantiene en agitación a 25 °C durante 15 minutos en CH₂Cl₂ (0.2 M), luego, se adiciona el agente deshidratante en una solución de CH₂Cl₂ (0.2 M) a la temperatura indicada (°C) y se mantiene durante el t(h) mencionado. Trifosgeno = carbonato de triclorometilo, [C₃Cl₆O₃].

Primero, se evaluó el efecto del oxiclورو de fosforo (POCl_3), trietilamina y el CH_2Cl_2 como disolvente en el proceso de deshidratación; sin embargo, no se obtuvieron resultados satisfactorios a pesar de explorar diversas condiciones de reacción (Entradas 1-3, Tabla 1). La evaluación del trifosgeno como agente deshidratante generó resultados positivos. Se logró obtener el isonitrilo esperado **175** en 30% de rendimiento, luego de realizar la reacción a baja temperatura ($0\text{ }^\circ\text{C}$) y usando 1.0 equivalente de la base y 1.0 equivalente de trifosgeno durante 1.0 h (Entrada 4). Se observó que un aumento en el número de equivalentes de la base (3.0 eq) y una disminución en el tiempo de reacción (0.5 h), permitió un aumento en el rendimiento del 73% (entrada 5). Debido a que en el trabajo de la reacción se observó una cantidad considerable de trifosgeno sin reaccionar, se decidió reducir a la mitad la cantidad de este reactivo (0.5 eq) bajo las mismas condiciones, observando un aumento del rendimiento del isonitrilo hasta en 89% (Entrada 6). Finalmente, con las condiciones óptimas se evaluó un tiempo de reacción más prolongado (1h), evidenciando una disminución en el rendimiento de reacción (75%), probablemente atribuido a la poca estabilidad del isonitrilo en estas condiciones de reacción (Entrada 7).

Se logró escalar la síntesis del isonitrilo **175** hasta 1.0 g. La identidad de esta molécula concuerda con la reportada en la literatura (Esquema 30).¹¹³



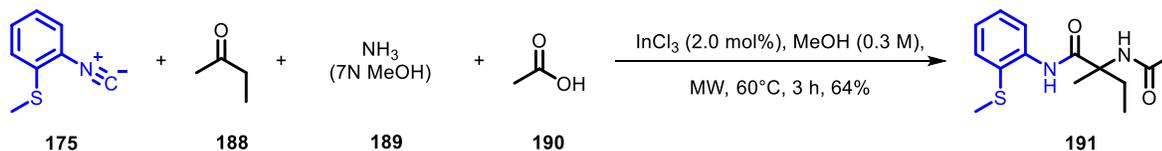
Esquema 30. Síntesis del isonitrilo **175** mediante un proceso de deshidratación usando trifosgeno.

Cabe resaltar que para proteger la estabilidad del isonitrilo **175**, es necesario realizar el trabajo de la reacción con una disolución sobresaturada de salmuera previamente enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de una purificación por cromatografía en columna (gel de sílice) y su posterior almacenamiento a baja temperatura.

5.2 Síntesis del aducto de Ugi modelo 191 empleando el 2-MTA isonitrilo 175

Una vez establecidas las condiciones de reacción para la obtención del isonitrilo **175**, se continuó con la síntesis del aducto modelo **191** mediante la reacción de Ugi-amoniaco 4-CR, luego de una breve estandarización usando condiciones previamente empleadas en el grupo de investigación.

De esta manera, se hizo reaccionar una disolución en metanol del 2-MTA isonitrilo **175**, 2-butanona **188**, amoniaco **189** (7 N en MeOH) y ácido acético **190** bajo condiciones de calentamiento por microondas [MW, 60 °C, 3 h, InCl₃ (2.0 mol%)], generando el aducto de Ugi esperado **191** con un 64% de rendimiento luego de purificación por CCF (gel de sílice) (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de aducto de Ugi modelo **191** empleando el 2-MTA isonitrilo.

Con el objetivo de confirmar la identidad del aducto **191**, se realizó un análisis espectroscópico y espectrométrico del producto. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 6), se observó en 0.89 ppm un triplete ($J = 7.4$ Hz) que integra para 3H y el cual es atribuible al grupo metilo **6**; además, en 1.88 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz) y 2.32 ppm se observó la presencia de dos señales que integran para 1H cada una y que corresponden al metileno **5**. En 1.68, 2.05 y 2.36 ppm se observaron tres señales simples que integran para tres hidrógenos cada una y que son atribuibles a los grupos metilo **7**, **1** y **16**, respectivamente (Figura 6).

En 6.49 y 8.98 ppm se observaron dos señales simples anchas que integran para un hidrógeno cada una y que son correspondientes a los grupos *NH* de las amidas **3** y **9**, respectivamente. Se observó una diferencia notable en su desplazamiento químico, dado que el grupo *NH-3* solo está unido a un grupo acetilo, mientras que el *NH-9* está influenciado además de un grupo carbonilo por un anillo aromático, los cuales desprotegen al *NH* desplazándolo hasta un campo más bajo (Figura 6).

Entre 7.06-8.26 ppm se observó un grupo de cuatro señales propias del anillo aromático. De manera específica, en 7.07 y 7.29 ppm dos señales triple de dobles ($J = 7.6, 1.4$ Hz), que integran para 1H cada una y que son atribuibles a los hidrógenos H-**13** y H-**12**, respectivamente. En 7.48 ($J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H) y 8.26 ppm ($J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H) dos señales doble de dobles que integran para 1H cada una y que corresponden a los hidrógenos H-**14** y H-**11**, respectivamente (Figura 6).

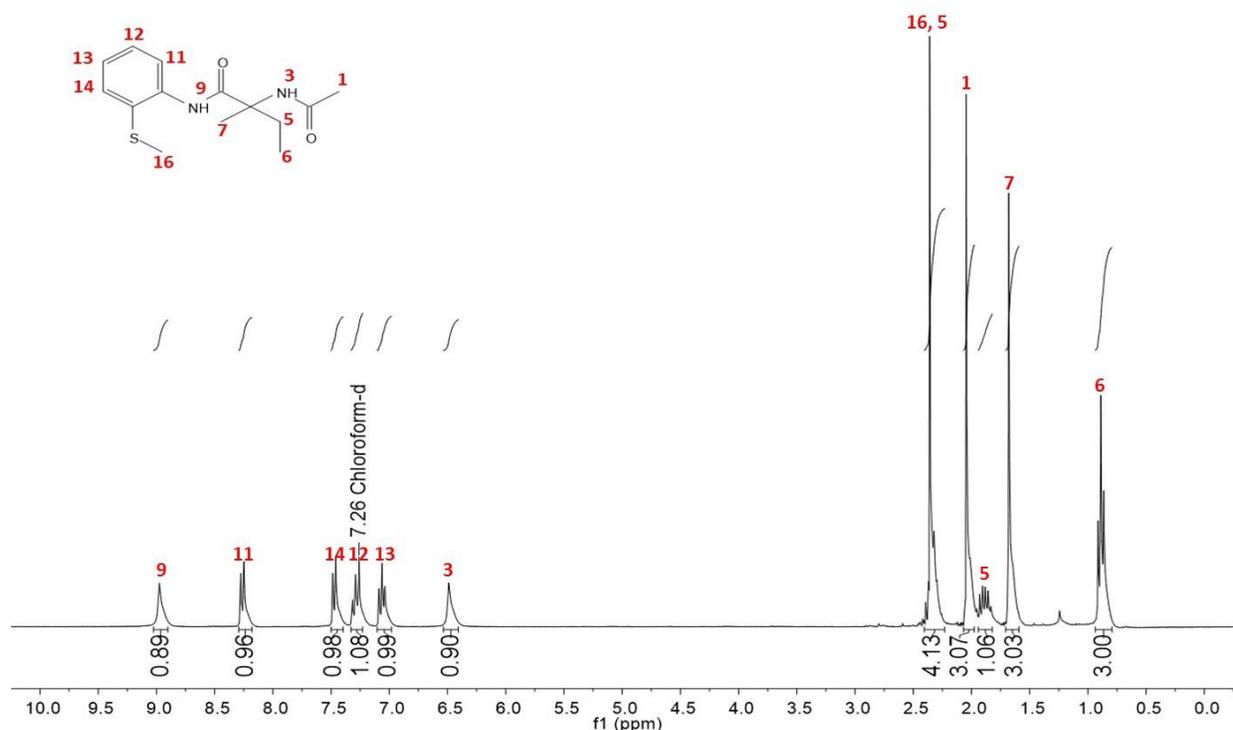


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi **191** (300 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 7), se observó en 8.4 y 30.4 ppm dos señales pertenecientes a los carbonos del metilo **6** y el metileno **5**, respectivamente. En 19.2, 22.9 y 24.1 ppm se observó la presencia de tres señales atribuibles a los metilos **16**, **7** y **1**, respectivamente. Finalmente, en 61.6 ppm se observó la presencia de una señal atribuible al carbono cuaternario C-**4**, el cual se encuentra desplazada hacia campo bajo por efecto de un átomo de nitrógeno y un carbonilo. En 120.7, 124.7, 129.1 y 133.2 ppm se observaron la presencia de cuatro señales correspondientes a los carbonos del sistema aromático **11**, **13**, **14** y **12**, respectivamente. De igual manera, se observó en 138.2 ppm y 125.9 ppm la presencia de las señales correspondientes a carbonos cuaternarios **10** y **15**, respectivamente. Finalmente, el espectro permitió determinar la

presencia de dos señales a 169.8 ppm y 172.2 ppm, los cuales pueden ser asignados a los carbonilos **2** y **8**, respectivamente (Figura 7). La asignación de las señales concuerda con lo observado en el experimento DEPT-135.

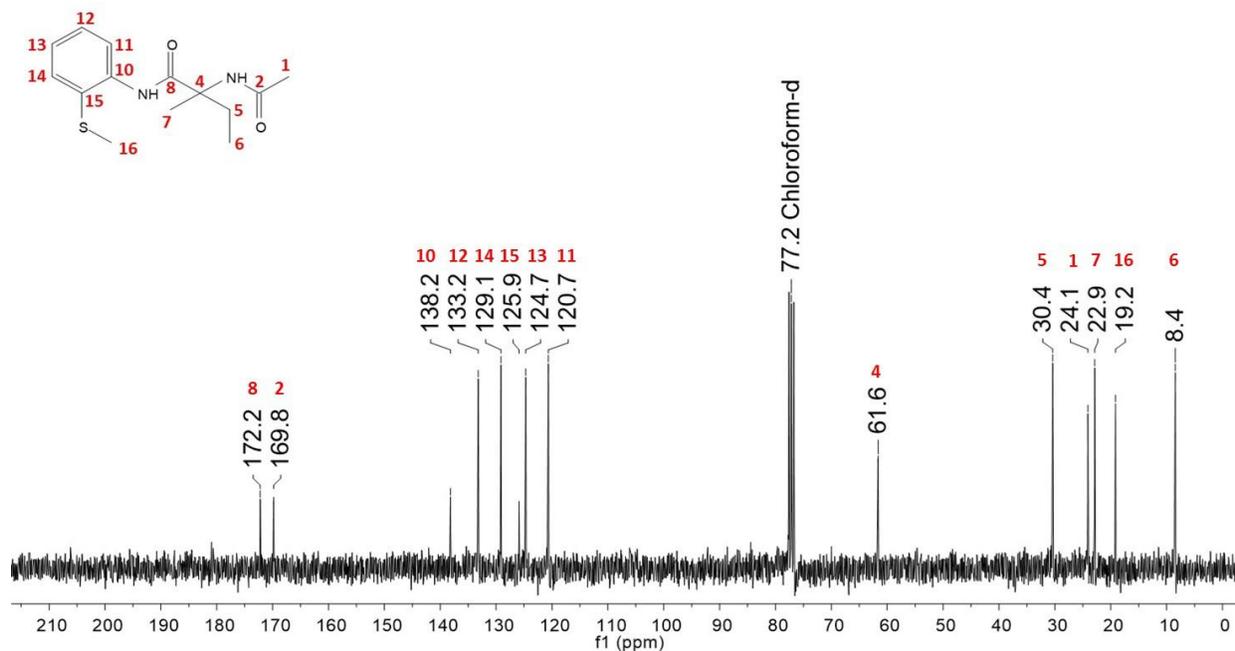


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al aducto de Ugi **191**, (75 MHz, CDCl_3).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 281.13152, que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del aducto de Ugi **191** con fórmula molecular condensada $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$, confirmando la obtención del compuesto (Figura 8).

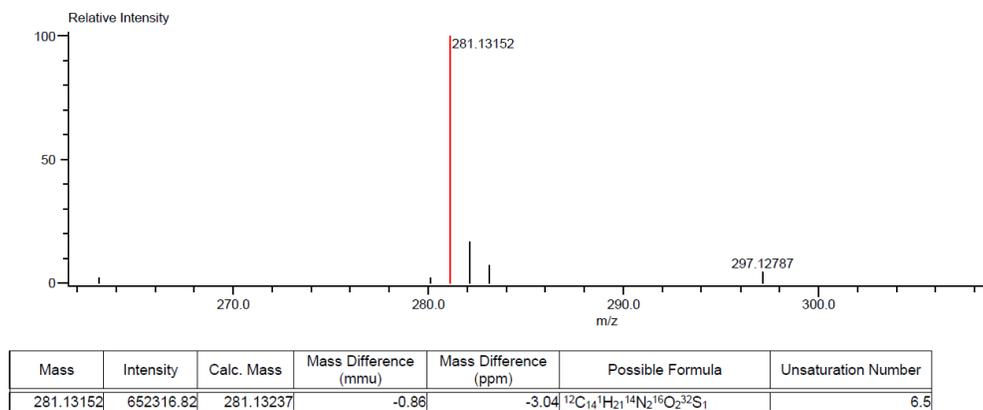
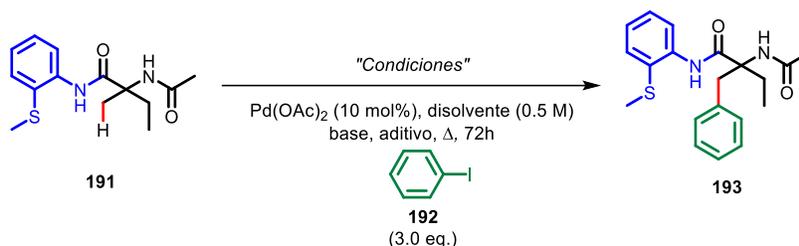


Figura 8. Espectro de masas de alta resolución del aducto de Ugi **191** (DART⁺, ESI-TOF)

5.3 Evaluación de la activación β -C(sp^3)-H en aductos de Ugi usando el MTA como DG y catálisis por paladio.

Una vez caracterizado el aducto de Ugi modelo **191**, se abordó la estandarización del proceso de activación β -C(sp^3)-H mediante el uso de condiciones que incluyeron diferentes bases, aditivos, temperatura y disolventes, manteniendo 72 horas como tiempo óptimo de reacción (Tabla 2).

Tabla 2. Optimización de las condiciones de activación β -C(sp^3)-H en el aducto de Ugi **191**.



Entrada	Base (Equiv)	Aditivo (Equiv)	Disolvente (0.5 M)	T (°C)	Rto. 193 (%) ^a
1	Ag ₂ CO ₃ (2)	-	Tolueno	70	11
2	Ag ₂ CO ₃ (3)	-	Tolueno	70	13
3	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (1)	Tolueno	70	16
4	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	70	22
5 ^b	-	PivOH (2)	Tolueno	70	-
6 ^c	-	PivOH (2)	Tolueno	70	-
7 ^d	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	70	-
8 ^e	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	70	-
9 ^f	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno/DMSO	70	-
10	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	1,4-Dioxano	70	18
11	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	TBME	70	-
12	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	HFIP	70	-
13 ^f	K ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	<i>t</i> -Amil-OH/H ₂ O	70	-
14	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	85	18
15	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	90	13
16	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	100	11
17 ^g	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	120	-
18	Ag ₂ CO ₃ /Cs ₂ CO ₃ (3:1)	PivOH (2)	Tolueno	85	5
19	Ag ₂ CO ₃ /Na ₂ CO ₃ (3:1)	PivOH (2)	Tolueno	85	16
20	Ag₂CO₃ (3)	PivOH (2)	Benceno	85	29
21	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	<i>p</i> -Xileno	85	13
22	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	THF	85	-
23	K ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	Tolueno	90	-
24	K ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	<i>t</i> -Amil-OH	90	-
25	K ₂ CO ₃ (3)	PivOH (2)	H ₂ O	90	-

Condiciones de reacción: Una disolución del aducto de Ugi **191** (1.0 mmol), yodobenceno **192** (3.0 eq), base y aditivo en el disolvente indicado (0.5 M), se calentó en un baño de aceite a la temperatura (°C) indicada durante 72 h.

^aRendimiento de los compuestos aislados, ^bUso de Ag₂O (2.0 eq), ^cUso de benzoquinona (BQ) (2.0 eq), ^dUso de PdCl₂

(10 mol%), ^eUso de PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%), ^fRelación 1:1, ^g Descomposición de la materia prima. HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, TBME = *tert*-Butilmetil éter.

Inicialmente, se evaluó el uso de 10 mol% de Pd(OAc)₂, 2 equivalentes de Ag₂CO₃ y 3 equivalentes del yodobenceno **192** bajo calentamiento convencional a 70 °C durante 72 h en tolueno. Afortunadamente, se logró aislar e identificar el producto esperado de activación **193**, aunque en 11% de rendimiento (entrada 1). El aumento a 3 equivalentes de Ag₂CO₃ no generó resultados positivos (entrada 2). Por otra parte, empleando estas últimas condiciones, se evaluó el efecto de la adición de un equivalente de ácido píválico (pKa = 5.03),^{92,114} logrando aumentar levemente el rendimiento hasta un 16% (entrada 3). El efecto de dos equivalentes de PivOH permitió el aislamiento del sistema arilado en 22% de rendimiento (entrada 4). Se realizaron otros experimentos en donde se emplearon oxidantes como Ag₂O (entrada 5) y benzoquinona (entrada 6), así como otros catalizadores como PdCl₂ (entrada 7) y PdCl₂(PPh₃)₂ (entrada 8); sin embargo, los resultados fueron negativos.

Manteniendo fijo el número de equivalentes de la base, el aditivo y la temperatura, se determinó la influencia de otros disolventes como tolueno/DMSO (1:1) (entrada 9), 1,4-TBME (entrada 11), HFIP (entrada 12) y *t*-amil-OH/H₂O (1:1), los cuales no generaron el producto esperado, a excepción del 1,4-dioxano (entrada 10), el cual permitió la formación **193** en 18% de rendimiento. Interesados en el efecto de la temperatura en la reacción, se evaluaron temperaturas más altas a 70 °C; sin embargo, se observó un efecto negativo (entradas 14-16). Por ejemplo, al alcanzar 120 °C se presenta una descomposición de la materia prima (entrada 17).

Se evaluaron dos combinaciones de bases (entradas 18-19), así como la influencia de otros disolventes como *p*-xileno y THF (entradas 21 y 22) a una temperatura más elevada (85 °C); sin embargo, tampoco se observó un cambio positivo en el comportamiento del proceso (entradas 18-19). Cabe mencionar que benceno en esta serie de experimentos generó resultados levemente superiores comparados al tolueno, permitiendo el aislamiento de **193** en 29% (entrada 20). Debido a la toxicidad del benceno, se descartó su uso en la metodología.¹¹⁵

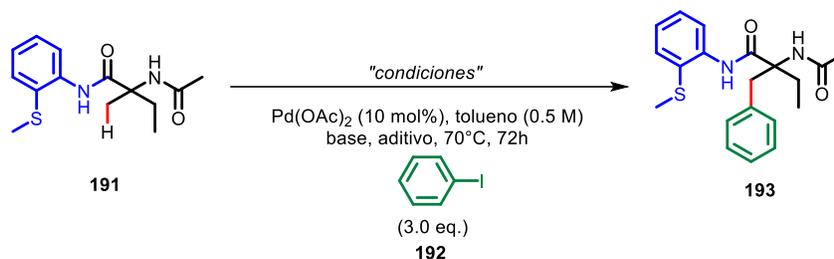
Finalmente, la evaluación del proceso a 90 °C usando K_2CO_3 como base y empleando diferentes disolventes como tolueno, *t*-amil-OH y H_2O , no permitieron el aislamiento del producto esperado **193** (Tabla 2, entradas 23-25).⁸²

Fueron llevados a cabo un segundo grupo de experimentos de estandarización orientados en la influencia de un aditivo en el proceso de activación (Tabla 3).^{91, 116-118}

Se evaluó el efecto de la adición del ácido carboxi-adamantil ($pK_a = 5.0$), así como otras combinaciones entre el PivOH y ácidos como el AcOH (entrada 2), TFA (entrada 3) y gel de sílice (entrada 4), sin embargo, no se observó la formación de **193**. De manera interesante, la combinación entre el PivOH y DMSO¹¹⁹ permitió de nuevo el aislamiento del aducto de Ugi arilado **193** en 30 % (entrada 5). El aumento de DMSO en el medio (entrada 6), así como otras combinaciones entre el PivOH y PPh_3 , NMO y KF, no generaron el producto deseado **193** (entrada 7-9). La influencia de aminoácidos *N*-protegidos como la *N*-Boc-glicina y la *N*-Ac-glicina, así como el uso de otros ácidos como el dibencilfosfato ($pK_a = 1.8$) fue desafortunadamente negativa (entradas 10-14). Otros aditivos como el oxidante $K_2S_2O_8$ (2.0 eq), la base 2,6-lutidina (2.0 eq) y el co-catalizador $CuBr_2$ (10 mol%)¹²⁰ no generaron los resultados esperados en tolueno (entradas 15-16). Sin embargo, el cambio de la base por acetato de potasio (3.0 eq) en combinación con 10 mol% de $CuBr_2$ permitió el aislamiento del aducto mono-arilado **193** en 25% de rendimiento (entrada 18). De igual manera, el uso de K_2CO_3 bajo las mismas condiciones permitió un aumento hasta el 30% de rendimiento (entradas 19). Otras combinaciones usando $CuBr_2$ como aditivo, no generaron resultados positivos (Tabla 3, entrada 20-22). Es importante destacar el rol de Cu (II) como oxidante en sistemas que involucran un sistema catalítico Pd(0)/Pd(II), sin embargo, en este caso, específicamente con el uso de $CuBr_2$, se cree que actúa como un ácido de Lewis involucrado en la liberación del Pd (II) del complejo paladaciclo.^{120b}

Cabe destacar que la eliminación de carbonato de plata del medio es un logro importante en el proceso de estandarización de la activación a futuro, ya que este reactivo es considerablemente más costoso respecto al carbonato de potasio.¹²¹ Además, el uso de $CuBr_2$ en cantidades catalíticas (10 mol%) también ofrece una ventaja en términos de economía atómica.

Tabla 3. Segunda parte de la optimización de las condiciones de activación β -C(sp³)-H en el aducto de Ugi **191**.

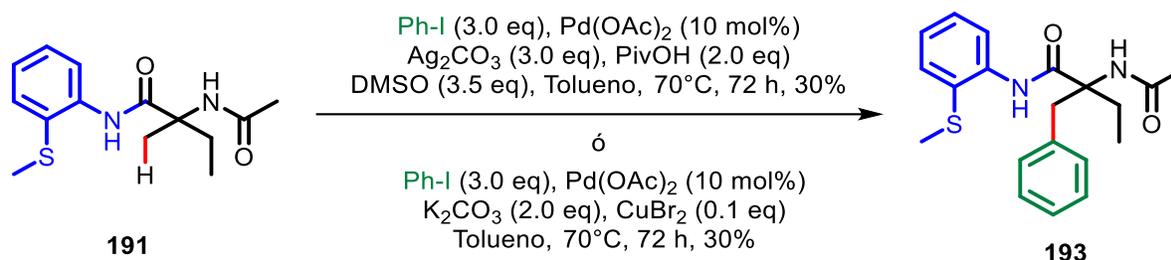


Entrada	Base (Equiv)	Aditivo (Equiv)	Disolvente (0.5 M)	Rendimiento 193 (%) ^a
1	Ag ₂ CO ₃ (3)	AdCO ₂ H (2)	Tolueno	-
2	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/AcOH (2:2)	Tolueno	-
3	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/TFA (2:2)	Tolueno	-
4	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/Gel de sílice (2:1)	Tolueno	-
5	Ag₂CO₃ (3)	PivOH/DMSO (2:3.5)	Tolueno	30
6	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/DMSO (0.5:3.5)	Tolueno	-
7	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/PPh ₃ (2:0.05)	Tolueno	-
8	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/NMO (2:2)	Tolueno	-
9	Ag ₂ CO ₃ (3)	PivOH/KF (2:2)	Tolueno	-
10	Ag ₂ CO ₃ (3)	<i>N</i> -Boc-Glicina (2)	Tolueno	-
11	Ag ₂ CO ₃ (3)	<i>N</i> -Acetil-Glicina (2)	Tolueno	-
12	Ag ₂ CO ₃ (3)	<i>N</i> -Acetil-Glicina/DMSO (2:2)	Tolueno	-
13	Ag ₂ CO ₃ (3)	Dibencilfosfato (1)	Tolueno	-
14	Ag ₂ CO ₃ (3)	Dibencilfosfato/DMSO (2:3)	Tolueno	-
15	Ag ₂ CO ₃ (3)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	Tolueno	-
16	Ag ₂ CO ₃ (3)	2,6-Lutidina (2)	Tolueno	-
17	Ag ₂ CO ₃ (3)	CuBr ₂ (0.1)	Tolueno	-
18	KOAc (3)	CuBr ₂ (0.1)	Tolueno	25
19	K₂CO₃ (3)	CuBr₂ (0.1)	Tolueno	30
20	K ₂ CO ₃ (3)	CuBr ₂ (0.1)	<i>t</i> -AmilOH	-
21	K ₂ CO ₃ (3)	CuBr ₂ /DMSO (0.1:2)	Tolueno	-
22	K ₂ CO ₃ (3)	CuBr ₂ /PivOH/DMSO (0.1:2:2)	Tolueno	-

Condiciones de reacción: Una disolución del aducto de Ugi **191** (1.0 mmol), yodobenceno **192** (3.0 eq), base y aditivo en el disolvente indicado (0.5 M), se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 72 h. ^aRendimiento de los compuestos aislados, ^bUso de Ag₂O (2 eq), ^cUso de benzoquinona (BQ) (2.0 eq), ^dUso de PdCl₂ (10 mol%), ^eUso de PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%), ^fDescomposición de la materia prima. HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, TBME = *tert*-Butilmetil éter.

En el Esquema 32, se resumen las dos condiciones de reacción que hasta el momento dieron lugar al mejor rendimiento (30%) del producto de mono-arilación **193**. A pesar de que el rendimiento del producto deseado **193** es bajo, se no se observó la presencia de subproductos, solamente materia prima **191** sin reaccionar. Se planea continuar con la

optimización de las condiciones de reacción a futuro. Este protocolo representa el primer ejemplo de uso de un isonitrilo que posee un grupo director de tipo MTA y su introducción en sistemas multicomponentes (Rx. de Ugi), además de su evaluación en el proceso de activación β -C(sp³)-H mediado por paladio (Esquema 32).



Esquema 32. Condiciones óptimas para la reacción de activación β -C(sp³)-H en el aducto de Ugi **191**.

La elucidación estructural del producto **193** se llevó a cabo mediante análisis espectroscópico de RMN de ¹H y ¹³C, además del análisis espectrométrico de baja y alta resolución.

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 9), se observó en 0.93, 1.89 y 2.74 ppm una señal triple ($J = 7.4$ Hz) y dos señales doble de cuádruples ($J = 14.6, 7.4$ Hz) que corresponden al grupo metilo **6** y a los hidrógenos de ambiente químico distinto del metileno **5**, respectivamente. En 2.02 y 2.39 ppm se observó la presencia de dos singuletes atribuidos a los metilos **1** y **16**, respectivamente. Además, se evidenció la presencia de dos señales dobles en 3.22 y 3.79 ppm ($J = 13.9$ Hz), las cuales corresponden a los hidrógenos de la posición bencílica **7**. En 6.40 y 8.93 ppm se pueden observar dos singuletes anchos atribuidos a los NH de las amidas **3** y **9**, respectivamente.

En campo bajo, se observaron en 8.23 ($J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H) y 7.53 ppm (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), dos señales doble de dobles correspondientes a los hidrógenos aromáticos H-**11** y H-**14**, respectivamente. Además, se evidencia la presencia de una señal triple en 7.32 ($J = 7.8$ Hz) y una señal doble de dobles en 7.13 ppm ($J = 7.6, 1.2$ Hz), que integran para 1H cada una y que corresponden a H-**12** y H-**13**, respectivamente. De igual manera, entre 7.25 – 7.19 y 7.11 – 7.06 ppm, se observó la presencia de dos señales múltiples que corresponde a los tres hidrógenos *meta* (H-**19**, H-**19'**) y *para* H-**20**, y a los dos

hidrógenos *orto* (H-18, H-18') del nuevo sistema aromático presente en la molécula (Figura 9).

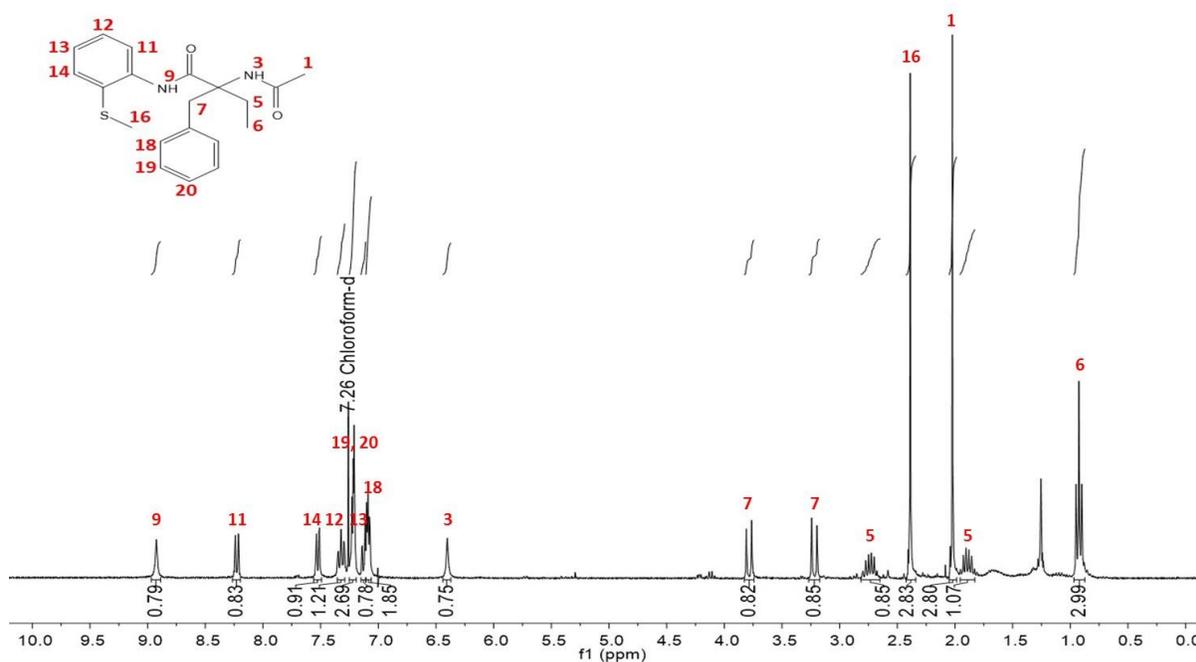


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi arilado **193** (300 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10), se observó en 8.5, 19.4 y 24.4 tres señales correspondientes a los metilos C-6, C-16 y C-1, respectivamente. En 29.0 ppm se pudo observar una señal atribuida al metileno C-5, confirmado por el espectro DEPT-135. En 40.9 ppm se observó una señal atribuida al metileno C-7, la cual se encuentra desplazada hacia campo bajo debido a la presencia del grupo arilo procedente de la activación C-H. Cabe destacar que en el espectro ya no se evidencia la señal del metilo 7 en 22.9 ppm del aducto de Ugi **191** (Ver Figura 7) y en cambio, se observa una señal en 40.9 ppm correspondiente al metileno 7 adyacente al nuevo anillo aromático, señal comprobada mediante el espectro DEPT-135. Finalmente, la señal en 66.2 ppm para el carbono cuaternario C-4, más desplazado que en el aducto de Ugi **191** (Ver Figura 7) debido al nuevo anillo aromático.

Se observaron cuatro señales en 120.4, 124.9, 129.3 y 133.3 ppm que corresponden a los carbonos de tipo metino C-11, C-13, C-14 y C-12, respectivamente. De igual manera,

se observaron en 125.8 y 137.8 ppm dos carbonos cuaternarios atribuidos a C-15 y C-10, respectivamente (Figura 10).

Adicionalmente, se evidenció la presencia de dos nuevas señales intensas en 128.4 y 130.0 ppm que corresponden a los dos carbonos C-19 y C-19' de la posición *meta* y los dos carbonos C-18 y C-18' de la posición *orto* del nuevo sistema aromático, respectivamente. Así mismo, en en 127.1 y 136.2 ppm se observó la presencia de dos señales atribuidas al carbono en posición *para* C-20 y al cuaternario C-17, respectivamente. Finalmente, en 169.8 y 170.6 ppm se observaron las señales atribuibles a los carbonilos presentes en la molécula (C-2, C-8) (Figura 10).

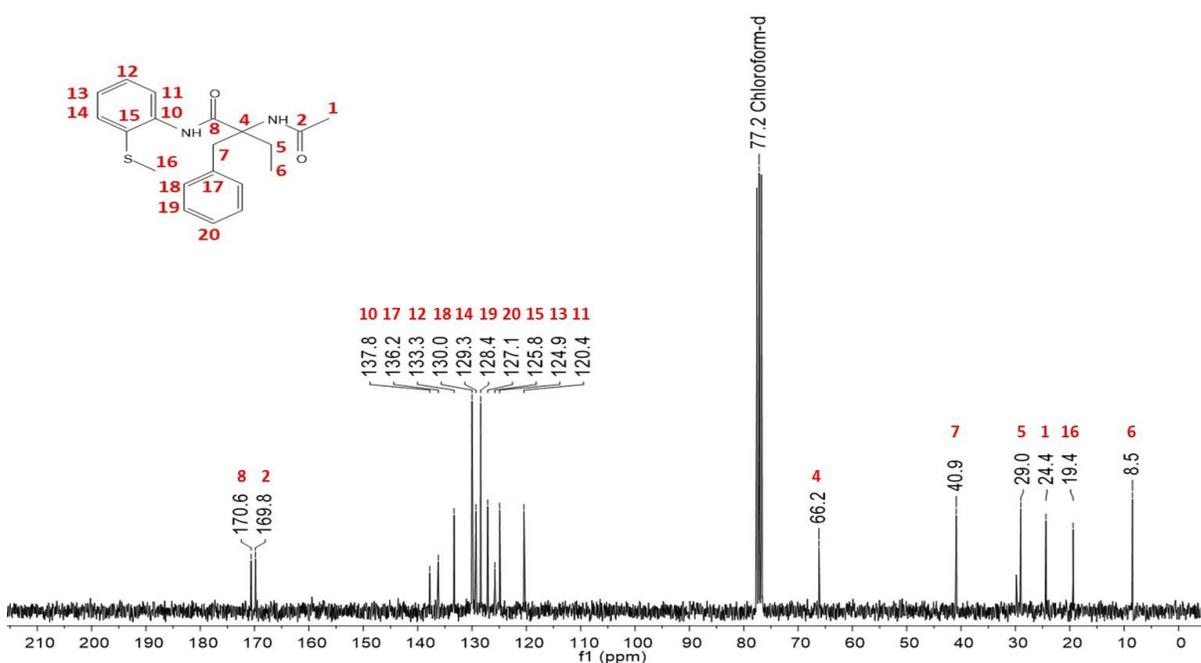


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C del aducto de Ugi arilado **193** (75 MHz, CDCl_3).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 357.16359, que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del compuesto mono-arilado **193** con fórmula molecular condensada $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$, confirmando la obtención del compuesto (Figura 11).

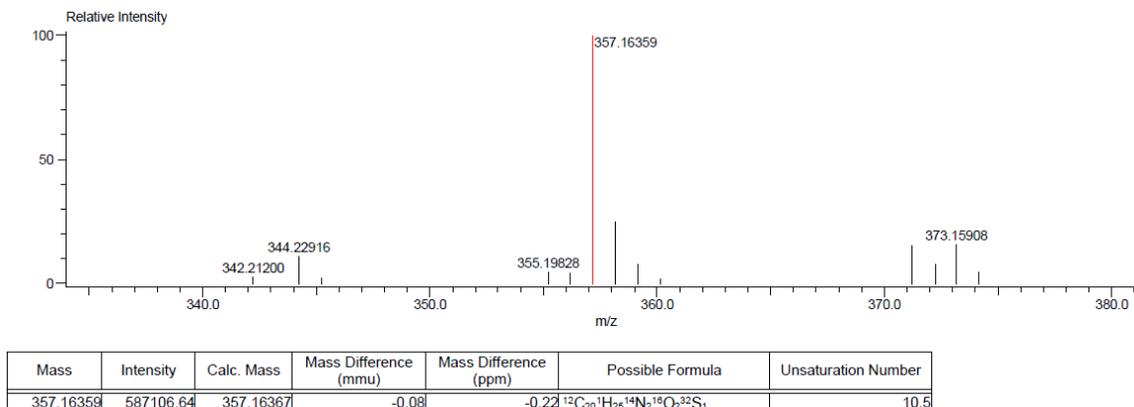
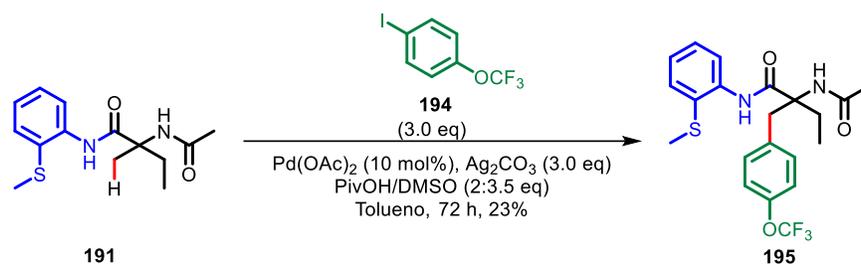


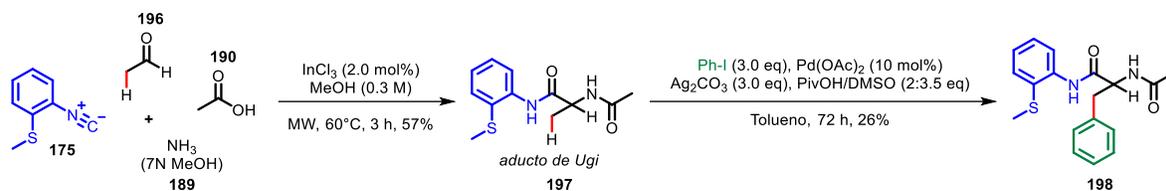
Figura 11. Espectro de masas de alta resolución del aducto de Ugi arilado **193** (DART⁺, ESI-TOF).

Por otra parte, utilizando las mismas condiciones de activación, se realizó un ejemplo utilizando el 4-(trifluorometoxi)-yodobenceno **194**, obteniendo el producto mono-arilado **195** en 23% de rendimiento (Esquema 33).



Esquema 33. Activación C-H del aducto de Ugi **191** empleando el 4-(trifluorometoxi)-yodobenceno **195**.

Adicionalmente, siguiendo la metodología previamente establecida para la reacción de Ugi, se sintetizó el aducto **197** derivado de acetaldehído **196**, el cual se empleó como plataforma en la reacción de activación $\beta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ generando el producto arilado **198** en 26% (Esquema 34). Pese a que se obtiene en bajo rendimiento, es necesario destacar que la metodología sintética desarrollada para el proceso de activación $\beta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ en aductos de Ugi, funciona tanto para aductos derivados de cetonas como de aldehídos.

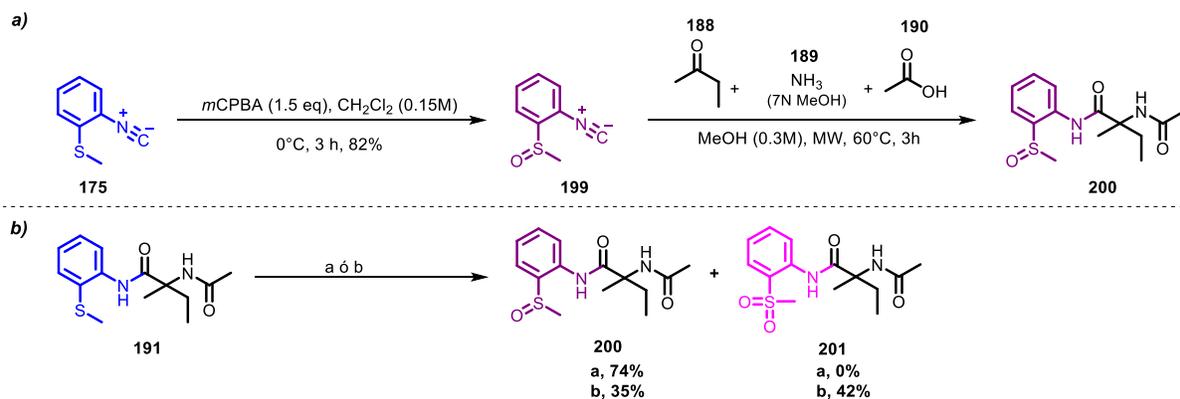


Esquema 34. Activación C-H en el aducto de Ugi **197** derivado de acetaldehído **196**.

5.4 Conversión del grupo MTA en MSOA en el aducto de Ugi modelo **191** y su evaluación en el proceso de activación β -C(sp^3)-H mediado por paladio (II).

Por otra parte, considerando que el MSOA **4** recientemente se ha utilizado con éxito como grupo director en diversas reacciones de activación β -C(sp^3)-H,¹¹⁰ se abordó la posibilidad de acceder a este sistema desde nuestro aducto de Ugi modelo **191** mediante un proceso de oxidación, con el fin de evaluarlo en dichos procesos.

Se hizo reaccionar el MTA isonitrilo **175** empleando 1.5 equivalentes de *m*CPBA en CH₂Cl₂ a 0 °C, observando la formación de un nuevo producto al cabo de tres horas de reacción. Afortunadamente, se logró aislar y caracterizar el MSOA isonitrilo **199** en un 82% de rendimiento. Posteriormente, este isonitrilo se evaluó en la reacción de Ugi 4-CR previamente utilizada; sin embargo, se obtuvo el producto deseado **200** en trazas (Esquema 35a). Por lo anterior, se planteó la oxidación directa del MTA en el aducto de Ugi **191** empleando igualmente el *m*CPBA, lo que permitió el aislamiento del aducto **200** MSOA con un rendimiento del 74% (Esquema 35b).



^a *m*CPBA (1.5 eq), CH₂Cl₂ (0.15M), 0°C, 3h. ^b *m*CPBA (1.5 eq), CH₂Cl₂ (0.15M), 0°C ó t.a, 6h

Esquema 35. Síntesis del aducto de Ugi **200** que posee el auxiliar MSOA **a)** Mediante el uso del MSOA isonitrilo **199**, **b)** Mediante oxidación del aducto de Ugi **191**.

Se observó en la reacción de oxidación que el uso de tiempos prolongados (6 h) o un aumento en la temperatura de reacción, conllevó a la sobre-oxidación del tiometilo en el aducto **191**, obteniendo una mezcla del grupo sulfinilo **200** (35%) y de la sulfona **201** (42%). El grupo sulfona no funciona como DG en procesos de activación C-H, pues el azufre ya no tiene un par de electrones libres para coordinarse con el paladio en el proceso catalítico (ver Esquema 25b).¹¹⁰

La elucidación estructural del producto **200** se llevó a cabo mediante análisis espectroscópico de RMN de ¹H, además del análisis espectrométrico de baja y alta resolución. La presencia del grupo sulfóxido dio lugar a dos diferencias marcadas en el espectro de RMN de ¹H (Figura 12), respecto al espectro de RMN de ¹H del aducto de Ugi sin oxidar (ver Figura 6). Se observó un desplazamiento de las señales hacia campo bajo, esencialmente la señal atribuible al H-**16** en 2.88 ppm, debido a una mayor desprotección del H-**16** por la presencia del grupo sulfóxido. Se observó en 0.86 ppm una señal que integra para 3H y que es atribuible al grupo metilo **6**, además se observaron dos señales múltiples entre 2.15 – 2.02 y 1.96 – 1.76 ppm que integran para 1H cada una y que corresponden al metileno **5**. Así mismo, en 1.55 y 2.00 ppm se observaron dos señales que integran para tres hidrógenos cada una y que son atribuibles a los grupos metilo **7** y **1**, respectivamente (Figura 12).

En 10.93 y 6.57 ppm se observaron dos señales anchas que integran para un hidrógeno cada una y que son correspondientes a los grupos *NH* de las amidas **9** y **3**, respectivamente. Se observó una diferencia notable en el desplazamiento químico del *NH-9* con respecto al aducto de Ugi, debido a una posible formación de un puente de hidrógeno intramolecular con el oxígeno del grupo sulfóxido, el cual es un potente aceptor de enlaces de hidrógeno. De manera similar, el enlace *NH* tiene una alta capacidad de donación de enlaces de hidrógeno,¹²² favoreciendo el enlace intramolecular y aumentando el desplazamiento químico del hidrógeno *NH-9* hacia campo bajo (Figura 12).

En 7.08 ppm se observó una señal triple de dobles ($J = 7.4, 3.2$ Hz) y entre 7.26-7.21 ppm una señal múltiple que integran para 1H cada una y que son atribuibles a los hidrógenos H-**13** y H-**12**, respectivamente. En 7.44 ppm se evidenció una señal triple (J

= 7.8) y en 8.44 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.2, 2.9$ Hz) que integran para 1H cada una y que corresponden a los hidrógenos H-14 y H-11, respectivamente (Figura 12).

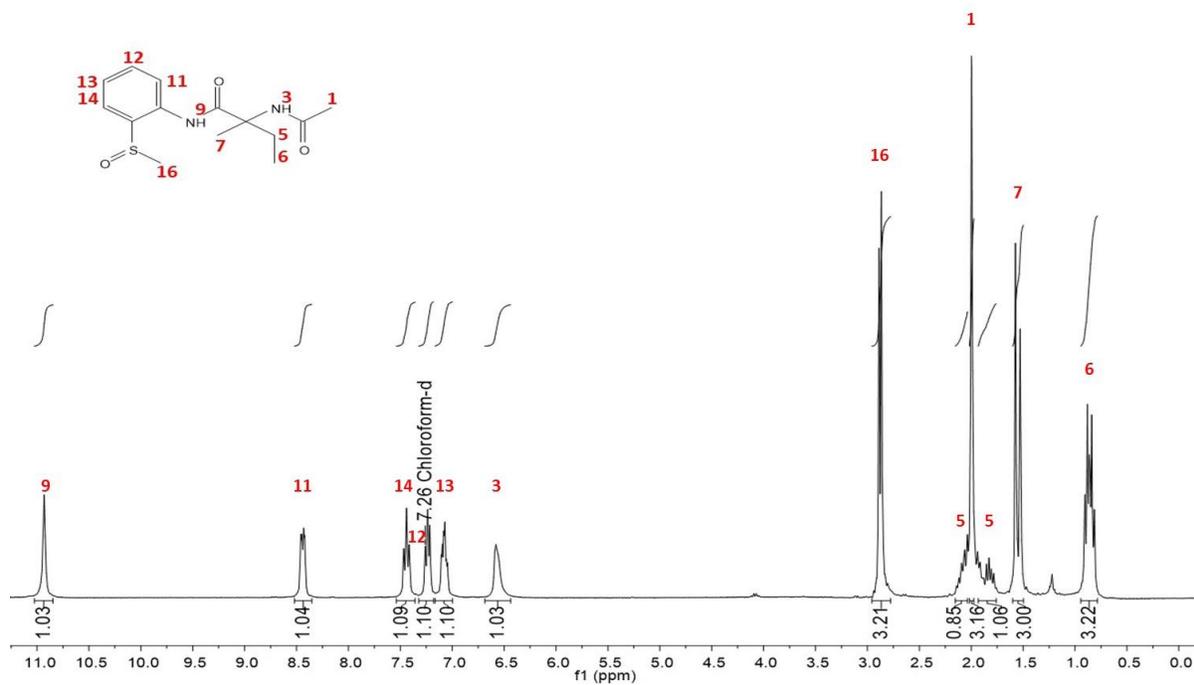


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi oxidado **200** (300 MHz, CDCl_3).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF), donde se observó un pico con relación m/z a 297.12756, que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del aducto de Ugi oxidado **200** con formula molecular condensada $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ (Figura 13).

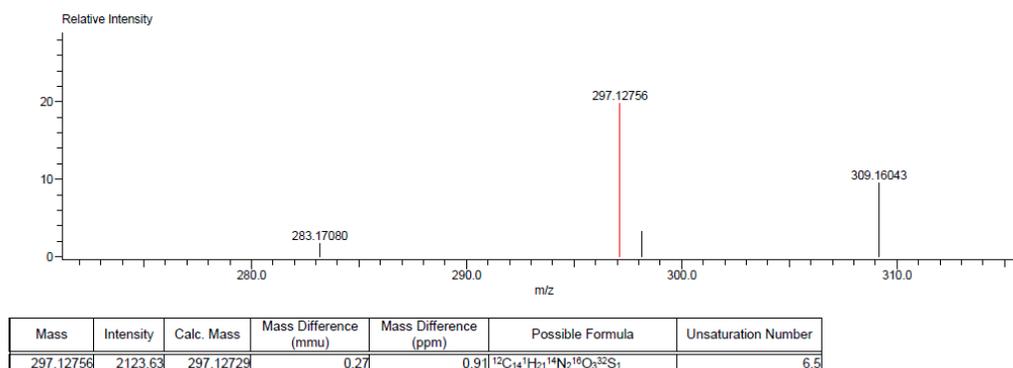
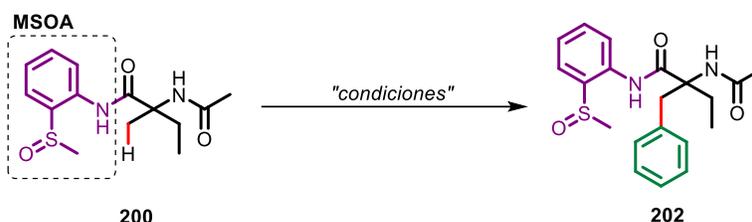


Figura 13. Espectro de masas de alta resolución del aducto de Ugi oxidado **200** (DART⁺, ESI-TOF).

Una vez caracterizado el aducto con el MSOA **200**, se evaluó el proceso de activación usando las condiciones que generaron el producto en el caso del DG MTA. Se evaluó el uso de 10 mol% de Pd(OAc)₂, 3.0 equivalentes de Ag₂CO₂, 3.0 equivalentes del yoduro de arilo, y una relación de 2:3.5 equivalentes de PivOH y DMSO, respectivamente; desafortunadamente, no se observó el producto esperado **202**. Otras condiciones que se tomaron en cuenta fueron el uso de 10 mol% de Pd(OAc)₂, CuBr₂ (10 mol%), K₂CO₃ (2.0 eq), Ph-I (3.0 eq) en tolueno a 70 °C, así como el empleo de KF como aditivo en HFIP; sin embargo, no se obtuvo el sistema arilado **202** en ninguno de los casos (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación del aducto de Ugi oxidado **200** en la reacción de activación C-H.



Entrada	Condiciones	Rendimiento 202 (%) ^a
1	Ph-I, Ag ₂ CO ₃ (3.0 eq), PivOH/DMSO (2:3.5), tolueno	-
2	Ph-I, K ₂ CO ₃ (2.0 eq), CuBr ₂ (0.1 eq), tolueno	-
3	Ph-I, Ag ₂ CO ₃ (3.0 eq), KF (3.0 eq), HFIP	-

Condiciones de reacción: Una disolución del aducto de Ugi **200** (1.0 mmol), yodobenceno **192** (3.0 eq), Pd(OAc)₂ (10 %mol), base y aditivo en el disolvente indicado (0.5 M), se calentó en un baño de aceite a 70 °C y 72 h.

^aRendimiento de los compuestos aislados,

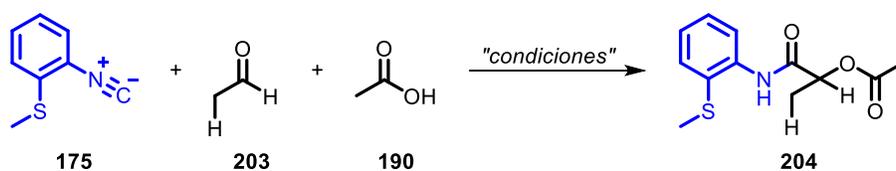
Desafortunadamente, el auxiliar MSOA en el aducto de Ugi no generó los resultados esperados en el proceso de activación; sin embargo, cabe mencionar que esta plataforma permite la fácil instalación de este grupo en reacciones multicomponente y no se descarta su efectividad en futuras activaciones usando otros modelos estructurales.

5.5 Síntesis de aductos de Passerini empleando el 2-MTA isonitrilo

Teniendo en cuenta que el isonitrilo MTA **175** también puede emplearse en otras reacciones multicomponente como la reacción de Passerini 3-CR, se decidió evaluar su introducción en dichos aductos para posteriormente utilizarlos como plataforma en el proceso de activación β -C(sp³)-H mediado por Pd (II) (Tabla 5).

Inicialmente, se llevó a cabo la reacción entre 1.0 mmol del isonitrilo **175**, y 1.2 mmol del acetaldehído **203** y del ácido acético **190** en CH₂Cl₂ bajo calentamiento a reflujo durante 24, logrando obtener el aducto **204** esperado en 39% de rendimiento (Tabla 5, entrada 1). El uso de irradiación por microondas (MW) generó resultados superiores en el rendimiento del **204**, alcanzando el 52% (entrada 2). De igual manera, se evaluó la reacción en condiciones libres de disolvente a temperatura ambiente (25 °C), sin embargo, se necesitó de tiempos prolongados (48 h) para alcanzar el 60% (entrada 3). Afortunadamente, el uso de calentamiento por MW durante 3 horas a 30 °C y condiciones libres de disolvente permitió el aislamiento de **204** en 64% (entrada 4). Finalmente, el aumento de la temperatura a 50 °C bajo las mismas condiciones generó el 71% del aducto esperado (Tabla 5, entrada 5).

Tabla 5. Optimización de la reacción de Passerini 3-CR usando el isonitrilo 2-MTA **175**.



Entrada	Método de Calentamiento	Disolvente (0.3 M)	T (°C)	T (h)	Rto. 204 (%) ^a
1	Reflujo	CH ₂ Cl ₂	40	24	39
2	MW	CH ₂ Cl ₂	30	2	52
3 ^b	-	-	25	48	60
4 ^b	MW	-	30	3	64
5 ^b	MW	-	50	3	71

Condiciones de reacción: Una mezcla del isonitrilo **175** (1.0 mmol), acetaldehído **203** (1.2 mmol) y ácido acético **190** (1.2 mmol), se hizo reaccionar usando el disolvente, método de calentamiento, temperatura (°C) y tiempo indicado (h).

^aRendimiento de los compuestos aislados, ^bLibre de disolvente,

La identidad del aducto de Passerini **204** fue confirmada mediante análisis espectroscópico (RMN ¹H y ¹³C) y espectrométrico (masas de baja y alta resolución).

En el espectro RMN ¹H (Figura 14), se observó un doblete en 1.59 ppm (*J* = 6.9 Hz) que integra para 3 hidrógenos y que corresponde al metilo H-4. Dicha señal se acopla con un cuarteto (1H) ubicada a 5.39 ppm y que es atribuible al metino H-3.

En 2.25 y 2.39 ppm se observaron dos singuletes correspondientes a los metilos H-**1** y H-**13**, respectivamente. Entre 7.09-8.37 ppm se observan las señales características del anillo aromático con un sistema igual que el observado en el aducto de Ugi **191** (Ver Figura 6). En 7.09 y 7.32 ppm se observó dos señales triple de dobles ($J = 7.6, 1.4$ Hz) que integran para 1H cada uno y que corresponden a los hidrógenos aromáticos H-**10** y H-**9**, respectivamente. En 7.50 ($J = 7.8, 1.5$ Hz) y 8.37 ($J = 8.2, 1.2$ Hz) ppm se observaron dos doble de dobles que integran para 1H cada uno y que son atribuidos a los hidrógenos H-**11** y H-**8**, respectivamente. Finalmente, en 9.15 ppm se observó una señal simple ancha atribuida al NH de la amida H-**6** (Figura 14).

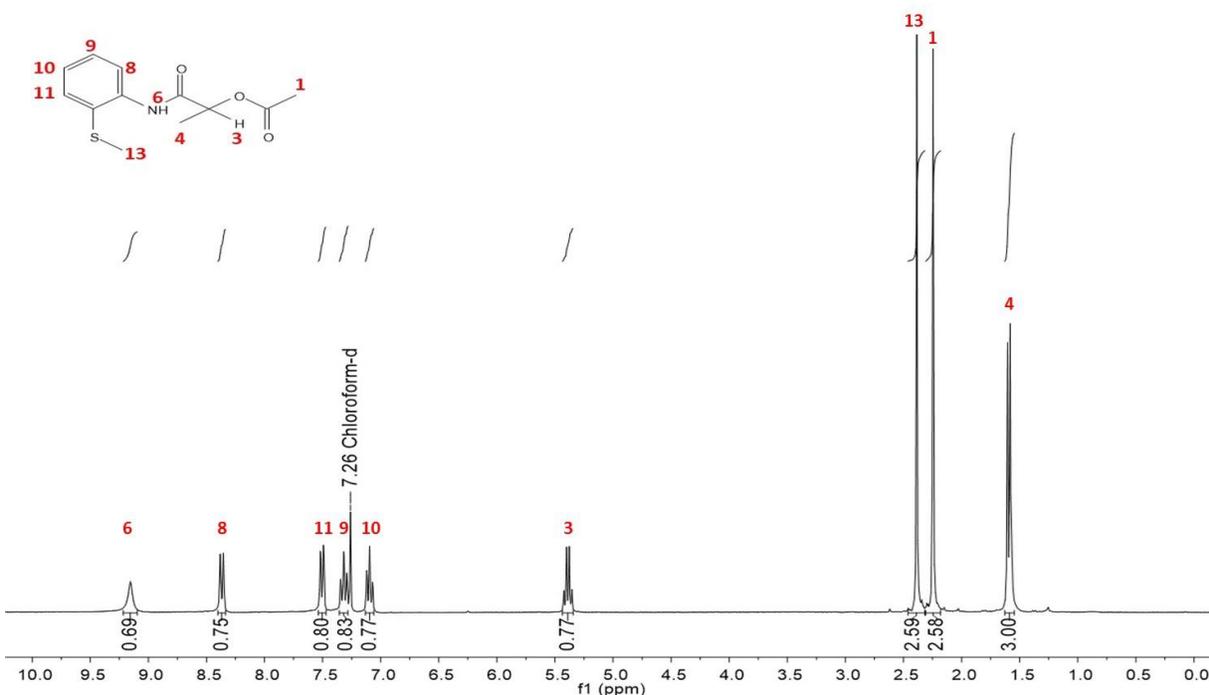


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H del aducto de Passerini **204** (300 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15), se observó en 18.1, 19.0 y 21.1 ppm las señales correspondientes a los metilos C-**13**, C-**4** y C-**1**, respectivamente. En 71.1 ppm se evidenció la presencia de una señal atribuible al metino base de oxígeno C-**3**. Esta señal se encuentra desplazada a campo bajo por efecto de la electronegatividad del átomo de oxígeno.

En 120.5, 124.9, 129.3 y 133.3 ppm se observaron cuatro señales atribuidas a los carbonos aromáticos C-**8**, C-**10**, C-**11** y C-**9**, respectivamente. En 125.6 y 137.8 ppm se

evidenció la presencia de dos señales que corresponden a los carbonos cuaternarios C-**12** y C-**7** respectivamente. La baja intensidad de estas señales son características de los carbonos de sistemas aromáticos (sp^2) cuaternarios.

Finalmente, en 168.7 y 169.4 ppm se evidencia la presencia de dos señales correspondiente a los carbonilos C-**2** y C-**5**, respectivamente (Figura 15).

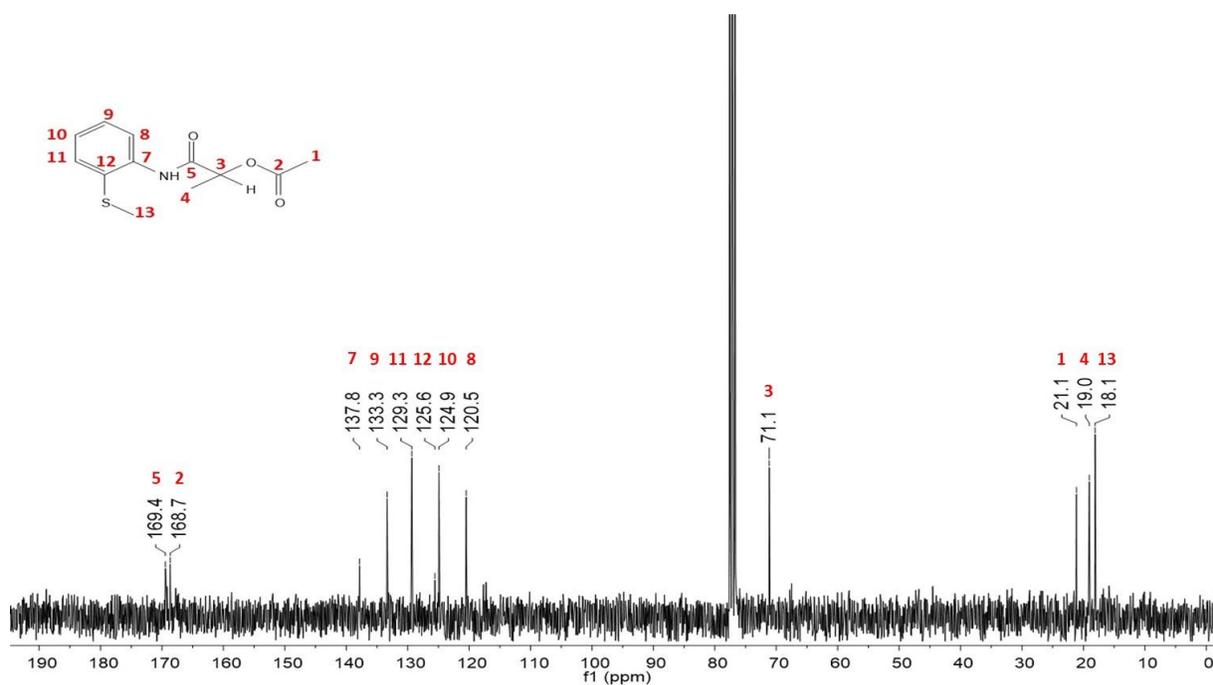
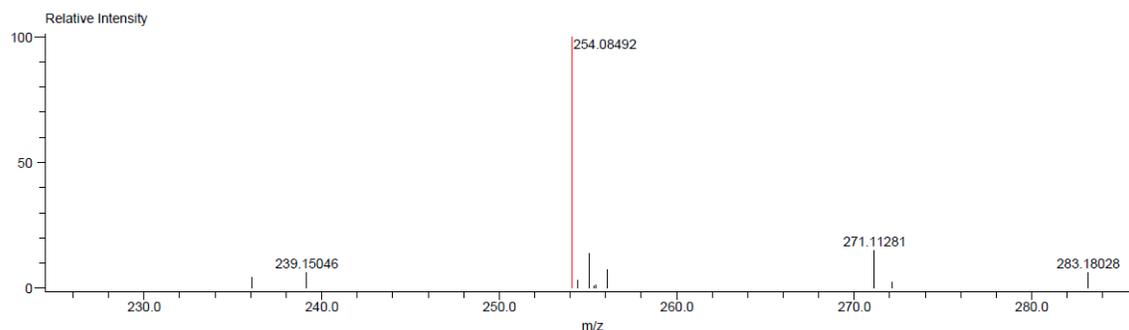


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C del aducto de Passerini **204** (75 MHz, CDCl_3).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 254.08492, que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del aducto de Passerini **204** con fórmula molecular condensada $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_1$, confirmando la obtención del compuesto (Figura 16).



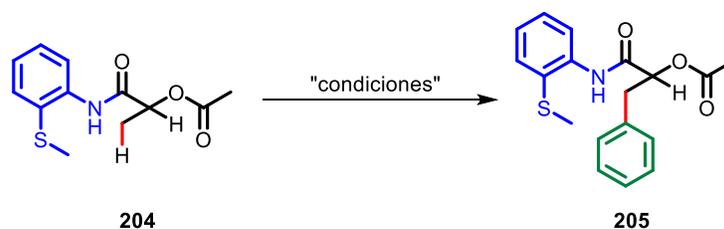
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
254.08492	63845.26	254.08509	-0.17	-0.67	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{16}^{14}\text{N}_1^{16}\text{O}_3^{32}\text{S}_1$	6.5

Figura 16. Espectro de masas de alta resolución del aducto de Passerini **204** (DART⁺, ESI-TOF).

5.6 Activación $\beta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ en aductos de Passerini usando el MTA como DG mediante catálisis por paladio (II).

Se evaluó el aducto de Passerini **204** derivado del acetaldehído en el proceso de activación C-H usando las mejores condiciones de activación establecidas hasta el momento con el aducto de Ugi (Ver Esquema 28). De esta manera, la evaluación de condiciones clásicas usando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 , PivOH y DMSO, no generó los resultados esperados (entrada 1). En este punto, al parecer el reemplazo de un *NH* por un oxígeno en el sistema **204** no fue un factor determinante para mejorar la activación (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación del aducto de Passerini **204** en la reacción de activación C-H.



Entrada	Condiciones	Rendimiento 205 (%) ^a
1	Ph-I, Ag_2CO_3 (3.0 eq), PivOH/DMSO (2:3.5 eq)	-
2	Ph-I, K_2CO_3 (2.0 eq), CuBr_2 (0.1 eq)	-

Condiciones de reacción: Una disolución del aducto de Passerini **204** (1.0 mmol), yodobenceno **192** (3.0 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), base y aditivo en tolueno (0.5 M), se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 72 h.

^aRendimiento de los compuestos aislados.

Interesados en los posibles efectos benéficos del uso de CuBr_2 en la activación C-H, se evaluaron otras condiciones empleando 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 10 mol% de CuBr_2 y 2 equivalentes de K_2CO_3 . De manera interesante, bajo estas condiciones se observó una mezcla de productos de menor polaridad a la materia prima, aunque a nivel de trazas (Tabla 6, entrada 2). Con el objetivo de obtener información respecto a los posibles productos secundarios generados en este proceso, se realizó un análisis por espectrometría de masas de baja resolución de una alícuota del crudo a las 24 h de reacción (Figura 17).

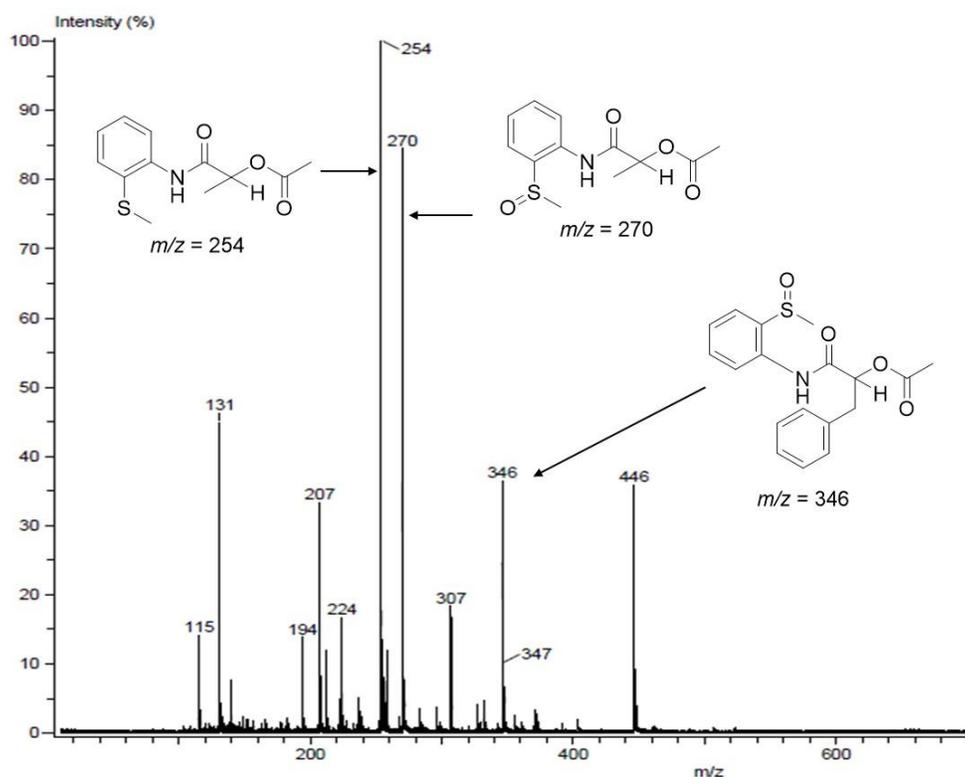
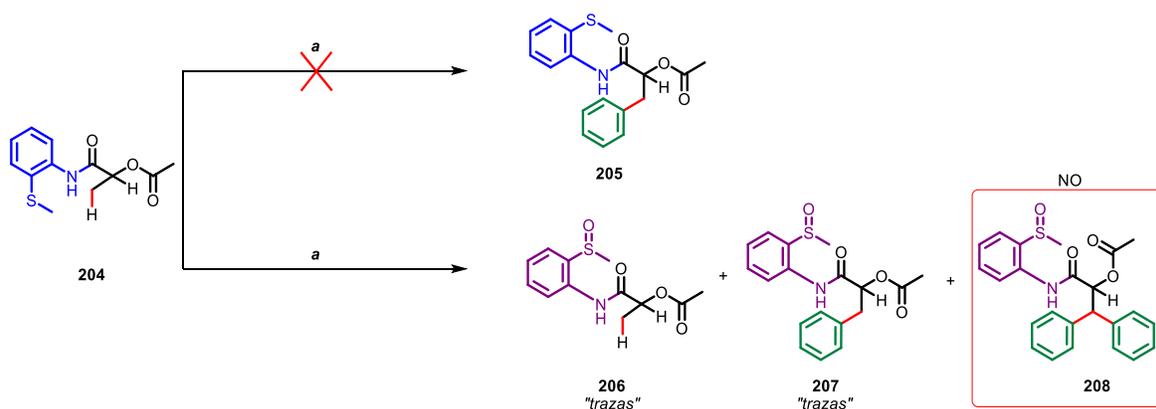


Figura 17. Espectro de masas de baja resolución del crudo de reacción en la activación de **204** a 24 horas de reacción (DART⁺, ESI-TOF).

En el espectro de masas (Figura 17), se observó el pico base con relación $m/z = 254$ (100%) que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del compuesto **204**, además de un pico con relación $m/z = 270$ (85%) que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del aducto oxidado **206** en el átomo de azufre. Además, en el espectro se observó un pico con relación $m/z = 346$ (37%) que correlaciona con el ion molecular $[\text{M}+1]$ del aducto de Passerini mono-arilado y oxidado **207** (Figura 17).

Por lo anterior, parece ser que las condiciones usadas de activación (Ph-I, Pd(OAc)₂, K₂CO₃, CuBr₂, Tolueno, 70°C, 72h) en este experimento, impulsan un proceso oxidativo que favorece como primera instancia la formación del grupo MSOA en el aducto de Passerini **206**, luego, es posible que este sistema pueda estar activando la posición β-C(sp³)-H para generar el producto mono-arilado **207**, aunque en bajo rendimiento. Cabe mencionar que en el espectro de masas del crudo luego de 24 horas de reacción, no se evidenció aun la presencia del producto di-arilado **208** (Esquema 36).



^a Ph-I (3.0 eq), Pd(OAc)₂ (10 mol%), K₂CO₃ (2.0 eq), CuBr₂ (0.1 eq), Tolueno, 70°C, 72h

Esquema 36. Reacción de activación C(sp³)-H en aducto de Passerini **204** en 24 h de reacción.

Concluidas las 72 horas de reacción del mismo experimento (Esquema 36), se identificó por cromatografía en capa fina (TLC) una mezcla de dos productos menos polares que la materia prima. Dicha mezcla se purificó mediante cromatografía en columna y se analizó utilizando espectrometría de masas de baja resolución. Se observó la presencia de dos picos de $m/z = 346$ (100%) y $m/z = 422$ (25%), los cuales correlacionan con el ion molecular [M+1] del aducto de Passerini oxidado mono-arilado **207** y di-arilado **208**, respectivamente (Figura 18).

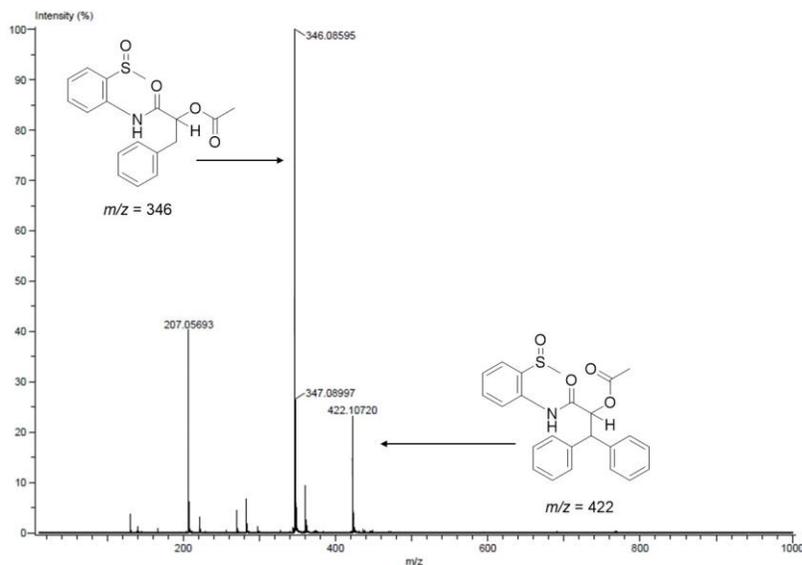


Figura 18. Espectro de masas de baja resolución de una mezcla aislada de productos (**207**, **208**) luego de 72 h de reacción (DART⁺, ESI-TOF).

Después de una extensa investigación, se logró la separación del producto mayoritario de dicha mezcla y su caracterización parcial mediante masas de baja resolución, indicando que, en efecto, el producto principal corresponde al aducto de Passerini oxidado mono-arilado **207** [$m/z = 346$ (100%)] (Figura 19).

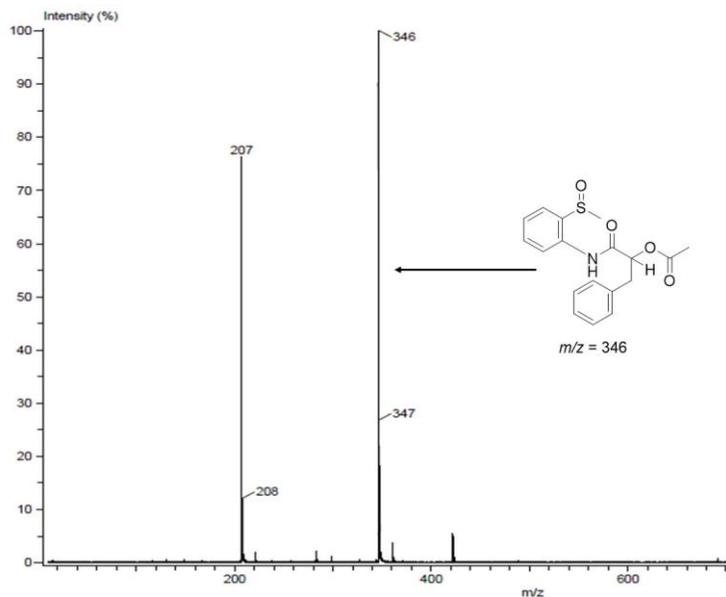
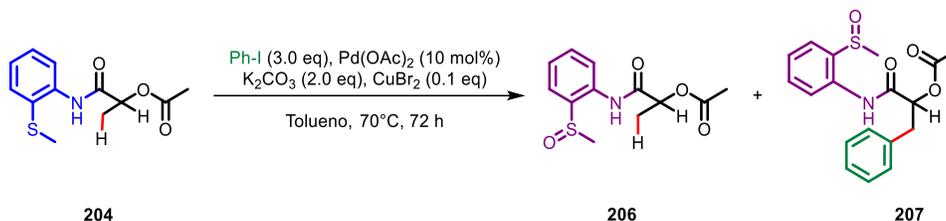


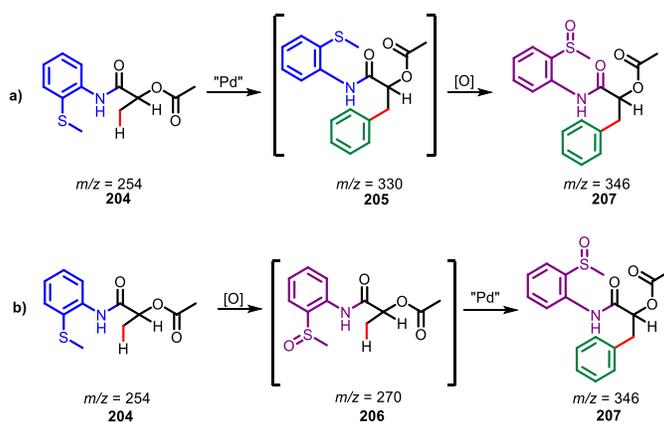
Figura 19. Espectro de masas de baja resolución del aducto de Passerini oxidado mono-arilado **207** (DART⁺, ESI-TOF).

En resumen, el espectro de masas del crudo a las 24 horas de reacción evidenció la probable presencia del aducto de Passerini **204**, el aducto de Passerini oxidado **206** y el producto oxidado mono-arilado **27** (Esquema 37).



Esquema 37. Productos probablemente obtenidos según el espectro de masas de baja resolución del crudo luego de 24 h de reacción.

Para la obtención de la molécula **207** se plantean dos posibles eventos sintéticos (Esquema 38). En el primer escenario el aducto de Passerini **204** permite la activación C-H dando lugar a la molécula **205**, seguido de una oxidación hasta el sistema arilado **207**. La segunda opción contempla que el aducto de Passerini **204** se oxide previamente al intermediario **206** y sea este grupo MSOA quien permita la reacción de activación C-H hasta el sistema oxidado y arilado **207** (Esquema 38).

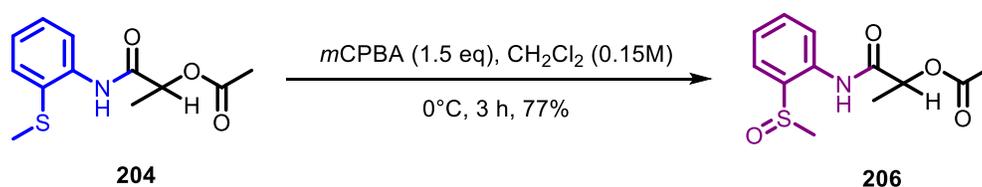


Esquema 38. Opciones de reacción para la formación del producto arilado y oxidado **207**.

Mediante los picos observados en el espectro de masas en el crudo de la reacción a las 24 horas (ver Figura 17), se puede proponer que la ruta *b* es la opción más probable. Esto, debido a que no se detectó el pico correspondiente al producto mono-arilado $m/z = 330$ sin oxidar **205** (ruta *a*, Esquema 38). Lo anterior permite suponer que probablemente el grupo tiometilo presente en el aducto de Passerini se oxide bajo esas

condiciones hasta el sulfinilo y sea esta molécula quien permita la reacción de activación C-H (ruta *b*, Esquema 38).

Con el fin de demostrar el efecto del grupo director MSOA en los aductos de Passerini mediante co-catálisis con CuBr_2 , se realizó la oxidación del tiometilo en el aducto de Passerini **204** hasta el sulfinilo **206**. De esta manera, se hizo reaccionar el aducto **204** con el ácido *meta*-cloroperbenzóico en diclorometano a 0 °C durante 3 horas, logrando la formación del aducto **206** oxidado en un 77% de rendimiento luego de purificación (Esquema 39).



Esquema 39. Oxidación de aducto de Passerini **204**.

La obtención del aducto **206**, se confirmó mediante análisis espectroscópico de RMN de ^1H y ^{13}C , además del análisis espectrométrico de baja y alta resolución.

En el espectro RMN de ^1H del aducto de Passerini oxidado **206** (Figura 20) se observó que las señales se encuentran desplazadas hacia campo bajo por la presencia del grupo sulfoxido. En 2.18 y 2.84 ppm se observaron dos singuletes atribuibles a los H-**1** y H-**13**. En 1.54 ($J = 6.9, 3.9$ Hz) se observó una señal doble de dobles que integra para 3 hidrógenos correspondientes al metilo H-**4**, dicha señal se acopla con un cuarteto de dobles (1H) ubicada en 5.24 ppm (qd, $J = 6.9, 1.8$ Hz) y que es atribuible al metino H-**3**.

Además, se observó una señal triple en 7.11 ppm ($J = 7.5$ Hz) correspondiente al hidrógeno aromático H-**10**, en 7.45 ($J = 8.9, 2.9, 1.5$ Hz) y 7.24 ppm ($J = 7.7, 3.3, 1.6$ Hz) dos señales con multiplicidad doble de doble de dobles atribuibles a los hidrógenos aromáticos H-**11** y H-**9**, respectivamente. En 8.45 ppm ($J = 8.0, 6.1$ Hz) se observó una señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno H-**8**.

Finalmente, en 11.02 ppm se observó una señal doble de dobles ancha atribuida al *NH* de la amida H-**6** ($J = 22.1, 0.4$ Hz), la cual tiene un desplazamiento químico hacia campo

bajo debido al enlace de hidrógeno intramolecular con el oxígeno del sulfóxido (Figura 20).

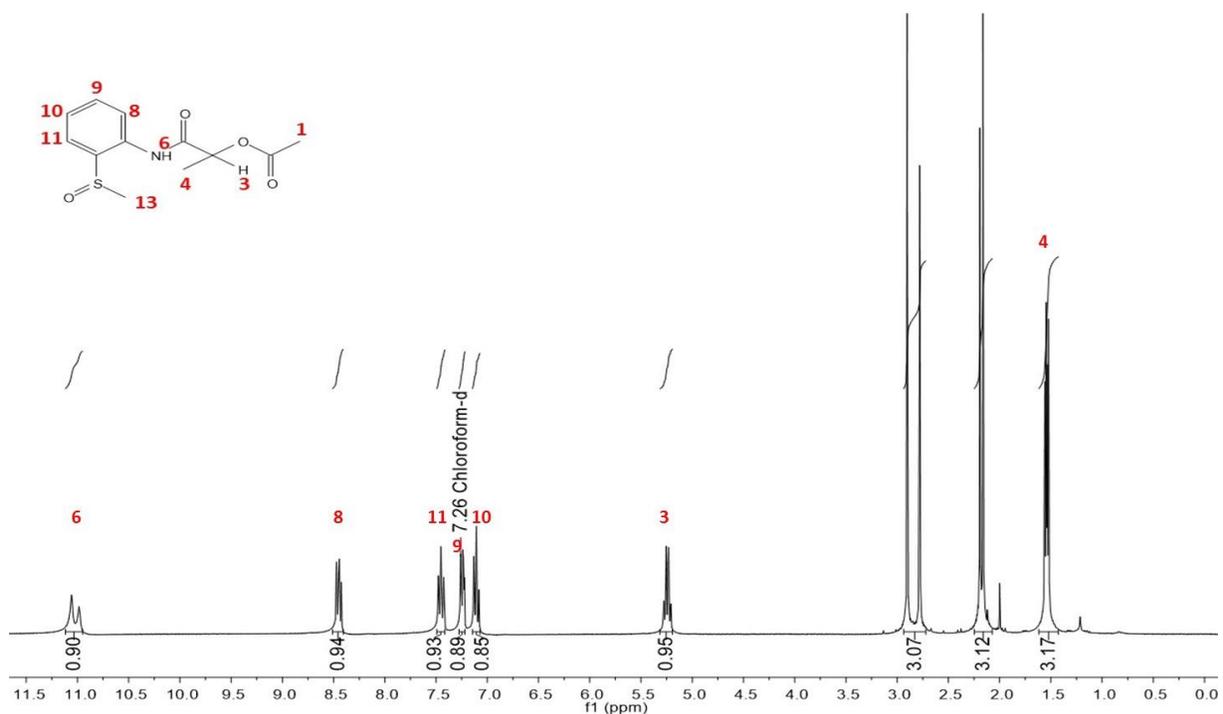


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H del aducto de Passerini oxidado **206** (300 MHz, CDCl₃).

El espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se encontró un pico con relación $m/z = 270.08141$, que correlaciona con el ion molecular [M+1] del aducto de Passerini oxidado **206** con formula molecular condensada C₁₂H₁₆N₁O₄S₁ (Figura 21)

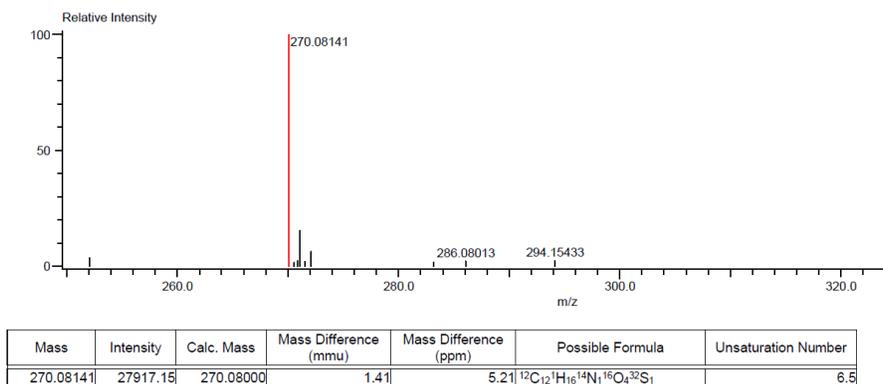
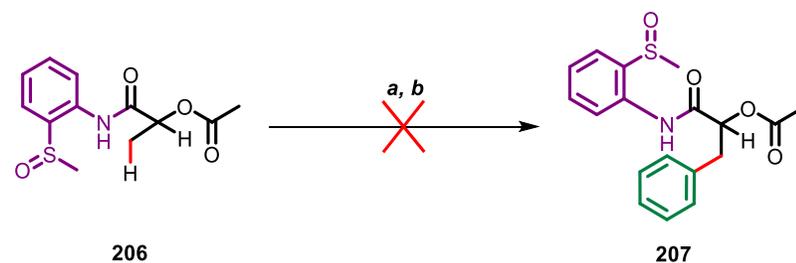


Figura 21. Espectro de masas de alta resolución de aducto de Passerini oxidado **206** (DART⁺, ESI-TOF).

De igual forma, se encontró que un aumento en la temperatura o tiempo de reacción, conducía a la oxidación total del aducto de Passerini hasta la correspondiente sulfona, siendo un sistema no útil para la reacción de activación.

El aducto de Passerini oxidado **206**, se evaluó en la reacción de activación β -C(sp^3)-H usando dos sistemas catalíticos, observando desafortunadamente resultados negativos en el proceso (Esquema 40).



Ph-I (3.0 eq), Pd(OAc)₂ (10 mol%), tolueno, 70°C, 72 h

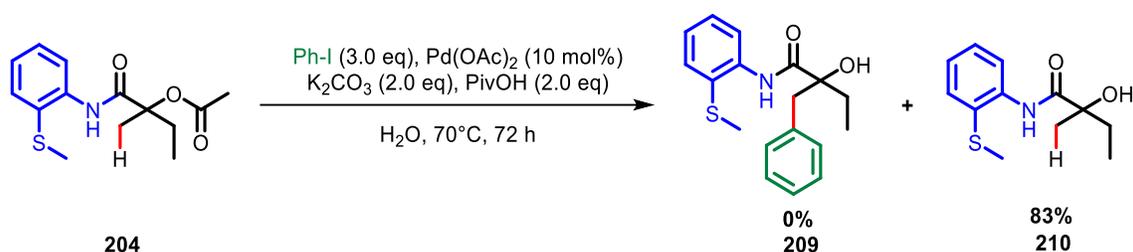
^aAg₂CO₃ (3.0 eq), PivOH/DMSO (2:3.5 eq), ^bK₂CO₃ (2.0 eq), CuBr₂ (0.1 eq).

Esquema 40. Reacción de activación C-H a partir del aducto de Passerini oxidado **206**.

Cabe destacar que por cuestiones de tiempo, no se realizó un análisis del crudo de reacción para detectar mediante espectrometría de masas de baja resolución la presencia del producto arilado **207** como en el caso del aducto de Passerini sin oxidar (ver Figura 17).

5.7 Condiciones de activación alternas usando el aducto de Passerini MTA

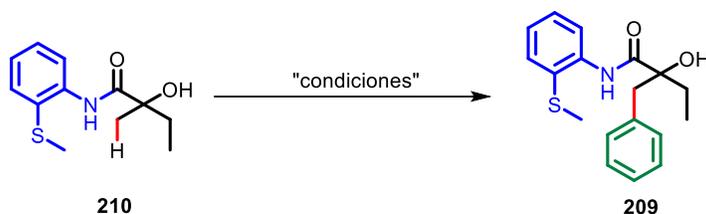
Estudios previos sobre el auxiliar MTA han reportado el uso de H₂O o alcohol *tert*-amílico como disolvente en el proceso de activación y la combinación de carbonato de potasio con el aditivo ácido piválico. De esta manera, se hizo reaccionar el aducto **204** con 10 mol% de Pd(OAc)₂, yodobenceno (3.0 eq), K₂CO₃ (2.0 eq), PivOH (2.0 eq) y H₂O bajo calentamiento a 70 °C durante 72 h. Desafortunadamente, solo se observó el producto de hidrólisis **210** en un 83% de rendimiento (Esquema 41).



Esquema 41. Activación C-H en el aducto de Passerini **204** usando H₂O como disolvente.

Se decidió evaluar el aducto hidrolizado **210** en el proceso de activación; sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios, ya que no se obtuvo el compuesto esperado **209**. Probablemente, el alcohol terciario influye de manera negativa en la formación del paladacíclo clave presente en el ciclo catalítico (Tabla 7).

Tabla 7. Evaluación del aducto de Passerini hidrolizado **210** en la reacción de activación C-H.



Entrada	Condiciones	Rendimiento 209 (%) ^a
1	Ph-I, Ag ₂ CO ₃ (3.0 eq), PivOH/ DMSO (2.0:3.5 eq)	-
2	Ph-I, K ₂ CO ₃ (2.0 eq), CuBr ₂ (0.1 eq)	-

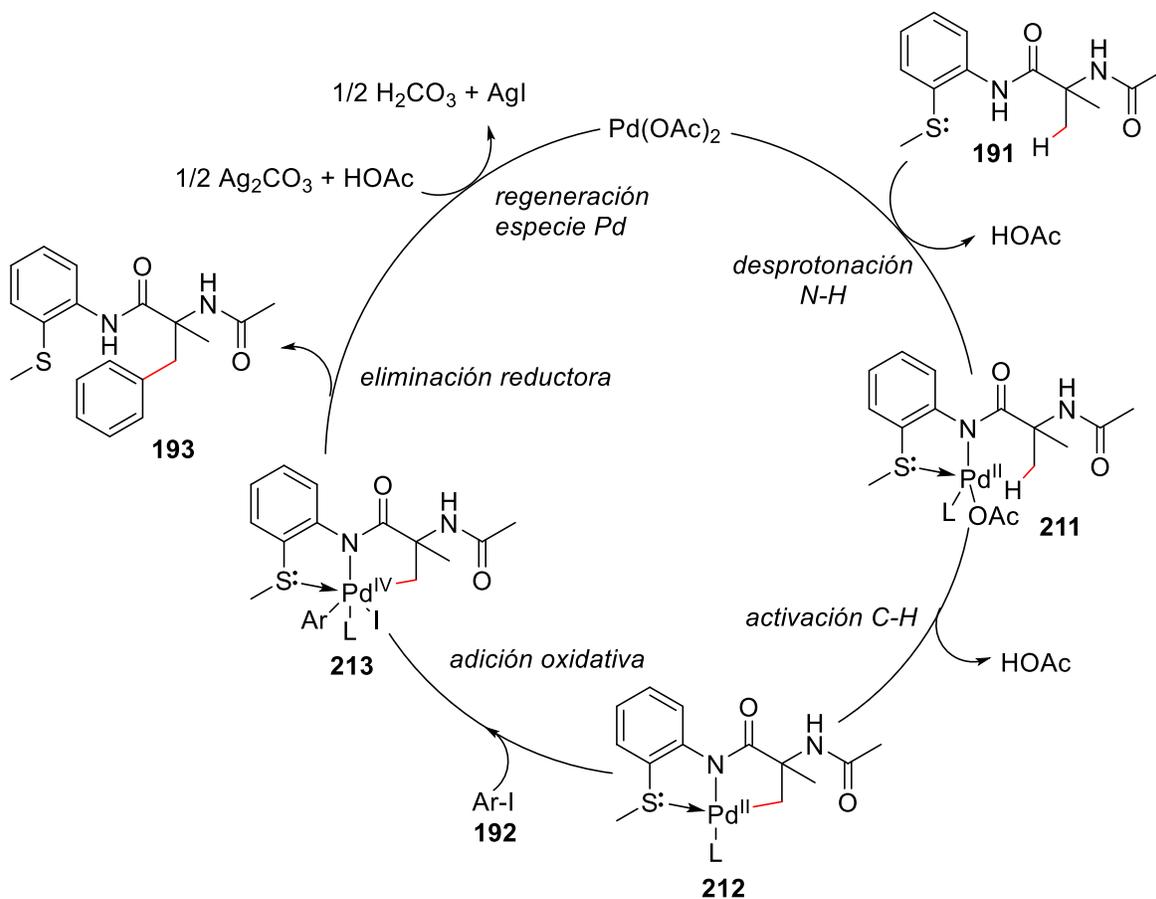
Condiciones de reacción: Una disolución del aducto de Ugi **210** (1.0 mmol), yodobenceno **192** (3.0 eq), Pd(OAc)₂ (10 mol%), base y aditivo en tolueno (0.5 M), se calentó a 70 °C en un baño de aceite durante 72. ^aRendimiento de los compuestos aislados.

5.8 Mecanismo probable para la activación del enlace $\beta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ en el aducto de Ugi modelo **191** usando el MTA como DG mediante catálisis por paladio (II).

De acuerdo con los precedentes de la literatura, se puede proponer un escenario catalítico simplificado (Esquema 42).^{82,87,112,123}

El mecanismo propuesto para la arilación $\beta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ en **191** dirigido por MTA empieza con la *NH* desprotonación de **191** para generar el complejo de paladio **211**. La posterior metalación y escisión concertada del enlace $\beta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ conduce al intermediario paladacíclico **212**, en donde se destaca la característica bidentada del grupo director

MTA. Para lo anterior, se resalta la posibilidad de un CMD⁶² vía AMLA⁶⁴ o mediante una base externa como por ejemplo el "OPiv" presente en el medio de reacción. La adición oxidativa de Ar-I **192** en el paladaciclo **212** proporciona el complejo Pd (IV) **213**.⁸² La eliminación reductiva de **213** da lugar a producto arilado **193** y al complejo de Pd (II). Finalmente, la protonación con HOAc y la formación de AgI mediante el uso de Ag₂CO₃ regenera el acetato de paladio (II) (Esquema 42).



Esquema 42. Posible mecanismo para la arilación β -C(sp^3)-H en **191** dirigido por MTA.

6. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar una novedosa metodología para la introducción del grupo director de tipo 2-MTA, así como el primer ejemplo de activación en la posición β -C(sp³)-H en aductos de Ugi 4-CR.

Se logró sintetizar el isonitrilo **175** derivado de la 2-metiltioanilina **174** en 89% de rendimiento, logrando su escalamiento a 1.0 g.

Luego de una extensa investigación, se logró obtener el producto arilado **193** en bajo rendimiento, luego de un proceso de activación β -C(sp³)-H en aductos de Ugi 4-CR, usando dos condiciones diferentes de reacción.

Se logró la síntesis de un ejemplo adicional de activación **195** empleando el yoduro de *p*-trifluorometoxi-benceno (26%). De igual manera, se evaluó dicho proceso en el aducto de Ugi derivado del acetaldehído **197**, logrando la obtención del sistema arilado **198** en 23% de rendimiento.

Se sintetizó el aducto de Passerini **204** derivado del isonitrilo 2-MTA y se evaluó su uso en el proceso de activación C-H. Desafortunadamente, no se logró obtener el sistema arilado esperado **205**. Sin embargo, se detectó por análisis de masas de baja resolución la probable conversión del grupo 2-MTA al MSOA usando CuBr₂ como co-catalizador, así como la presencia de los productos de mono- (**207**) y di-arilación (**208**).

Se llevó cabo la conversión del grupo director 2-MTA al MSOA en los aductos de Ugi **191** y Passerini **204** usando el ácido *meta*-cloroperbenzóico, permitiendo la síntesis de **200** y **206**, respectivamente. Lo cual abre nuevas posibilidades de instalación del grupo director MSOA en reacciones multicomponente a base de isonitrilo.

Los resultados de la activación β -C(sp³)-H en aductos de Ugi y Passerini con el grupo director MSOA fueron desfavorables, observando una mayor efectividad del grupo director MTA sobre MSOA.

Los aductos de Ugi **191** y Passerini **204**, así como los productos de arilación **193**, **195**, **198** se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas (RMN de ¹H, ¹³C y DEPT 135)

y espectrométricas (alta y baja resolución). En algunos casos, solo se empleó análisis de masas de baja resolución debido a las condiciones actuales de trabajo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lieke, W. *Ann. Chem. Pharm.* **1859**, 112, 316-321.
2. Hofmann, A. W. *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, 144, 114-120.
3. Gautier, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, 142, 289-294.
4. Verma, N. K.; Khanna, S. K.; Kapila, B. *Comprehensive Practical Chemistry XII*; Laxmi publications: New Delhi, **2011**.
5. a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 164-179; b) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 229-245.
6. Rothe, W. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1954**, 79, 1080-1081.
7. Beiersdorf, R.; Ahrens, W. *Pharmazie*, **1953**, 8, 796-801.
8. Seki, T.; Kobayashi, K.; Ito, H. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6700-6703.
9. Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5257-5269.
10. Wolber, E. K.; Rüchardt, C. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1667-1672.
11. Hofmann, A. W. *Ann. Chem.* **1868**, 146, 107-119.
12. Hertler, W.; Corey, E. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1221-1222.
13. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239-248.
14. Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 4, 259-260.
15. Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 894-895.
16. Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1998**, 6, 1015-1018.
17. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2361-2363.
18. Ghorbani-Vaghei, R.; Amiri, M.; Veisi, H. *Lett. Org. Chem.* **2013**, 10, 37-41.
19. Pronin, S. V.; Reiher, C. A.; Shenvi, R. A. *Nature.* **2013**, 501, 195-199.
20. a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210; b) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133-1144; c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89; d) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083-3135; e) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Chem. Rec.* **2015**, 15, 981-996.
21. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45.
22. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637-1638.
23. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667.
24. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.
25. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1960**, 72, 267-268.
26. Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586.

27. a) Trost, B. *Science*. **1991**; *254*, 1471-1477; b) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324-331; c) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472; d) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371-382; e) Krasavin, M.; Parchinsky, V.; Kantin, G.; Manicheva, O.; Dogonadze, M.; Vinogradova, T.; Karge, B.; Brönstrup, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1867–1874; f) Ricardo, M. G.; Ali, A. M.; Plewka, J.; Surmiak, E.; Labuzek, B.; Neochoritis, C. G.; Atmaj, J.; Skalniak L.; Zhang, R.; Holak, T. A.; Groves, M.; Rivera, D.G.; Dömling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5235-5241.
28. Zarganes-Tzitzikas, T.; Neochoritis, C. G.; Dömling, A. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 389–392.
29. Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80.
30. Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; de Kanter, F. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918–7920.
31. Wehlan, H.; Oehme, J.; Schäfer, A.; Rossen, K. *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 1980–1986.
32. Popovici-Muller, J. et al. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 300–305.
33. Liu, H.; William, S.; Herdtweck, E.; Botros, S.; Dömling, A. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2012**, *79*, 470–477.
34. Kalinski, C.; Lemoine, H.; Schmidt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, M.; Ross, G. *Synth.* **2008**, *2008*, 4007–4011.
35. Malaquin, S.; Jida, M.; Gesquiere, J. C.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B.; Laconde, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2983–2985.
36. a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *112*, 3300-3344; b) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235–5331; c) Sadjadi, S.; Heravi, M. M. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2707–2752; d) Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Nazari, N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53203–53272; e) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295–1357; f) Rudick, J. G.; Shaabani, S.; Dömling, A. *Front. Chem.* **2020**, *7*, 918. g) Borja-Miranda, A.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2453-2471.
37. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
38. Llevot, A.; Boukis, A. C.; Oelmann, S.; Wetzels, K.; Meier, M. A. R. An update on isocyanide-based multicomponent reactions in polymer science. In *Polymer Synthesis Based on Triple-bond Building Blocks*; Springer, Cham. **2017**, 127-155.
39. Kunig, V. B.; Ehrhart, C.; Dömling, A.; Brunschweiler, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7238-7243.
40. Toure, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.

41. Afshari, R.; Shaabani, A. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 499–528.
42. García-González, M. C.; Aguilar-Granda, A.; Zamudio-Medina, A.; Miranda, L. D.; Rodríguez-Molina, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2570–2581.
43. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
44. Kurti, L.; Czako, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*; Elsevier, 2005, pp 462.
45. Patil, P.; Zhang, J.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. *Synthesis*, **2016**, *48*, 1122-1130.
46. García-González, M. C.; Hernández-Vázquez, E.; Gordillo-Cruz, R. E.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11669–11672.
47. Vroemans, R.; Bamba, F.; Winters, J.; Thomas, J.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; John, J.; Dehaen, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 626–633.
48. Pachón-Angona, I.; Martin, H.; Chhor, S.; Oset-Gasque, M. J.; Refouvelet, B.; Marco-Contelles, J.; Ismaili, L. *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 3097-3108.
49. Hosokawa, S.; Nakanishi, K.; Udagawa, Y.; Maeda, M.; Sato, S.; Nakano, K.; Masuda, T.; Ichikawa, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 687-693.
50. Youcef, S. D.; Kerim, M. D.; Ilitki, H.; El Kaïm, L. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 102-105.
51. Madhavachary, R.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 192–196.
52. Vlahovicek-Kahlina, K.; Vazdar, M.; Jakas, A.; Smrečki, V.; Jeric, I. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13146–13156.
53. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis* **1993**, 783-785.
54. Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271-6274.
55. Flores-Constante, G.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4586– 4591.
56. Borja-Miranda, A.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2453-2471.
57. Sezen, B.; Sames, D. What is C-H Bond Activation?. En: *Handbook of C–H Transformations: Applications in Organic Synthesis*. Dyker, G., Ed.; VCH: New York, 2015; Vol. 2, pp 2-10.
58. He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754-8786.
59. Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature.* **2002**, *417*, 507-514.
60. Ceroni-Galloso, M.; Durand, K. *Rev. Soc. Quím. Perú*, **2007**, *73*, 104-119.
61. Vigalok, A.; Uzan, O.; Shimon, L. J. W.; Ben-David, Y.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12539-12544.

62. Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849.
63. Davies, D. L.; Donald, S. M.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754-13755.
64. Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. L. *Dalton Trans.* **2009**, 5820-5831.
65. a) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245-269; b) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932; c) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698-1712.
66. a) Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154-162. b) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Pham, Q. N.; Lazareva, A. *Synlett.* **2006**, *2006*, 3382-3388.
67. Yang, Y.-F.; Hong, X.; Yu, J.-Q.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2853-2860.
68. Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.
69. Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272-3273.
70. Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527-2571.
71. a) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature.* **1993**, *366*, 529-531; b) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074-1086; c) Ping, L.; Chung, D. S.; Bouffard, J.; Lee, S. G. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4299-4328; d) Chen, D.; Y.-K.; Youn, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452-9474; e) Karimov, R. R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4234-4241; f) Aleman-Ponce de León, D.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12809-12834.
72. a) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55-64; b) Breslow, R.; Heyer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2045-2046.
73. Fujiwara, Y.; Takaki, K.; Watanabe, J.; Uchida, Y.; Taniguchi, H. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1687-1688.
74. Dyker, G. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105.
75. Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542-9543.
76. Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4811-4815.
77. Leal, R. A.; Bischof, C.; Lee, Y. V.; Sawano, S.; McAtee, C. C.; Latimer, L. N.; Russ, Z. N.; Dueber, J. E.; Yu, J.-Q.; Sarpong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11824-11828.
78. a) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369-375; b) Cernak, T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546-576.
79. Kim, D.-S.; Park, W.-J.; Jun, C.-H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8977-9015.
80. Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788-1887.
81. a) Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657-3659. b) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155.

82. Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972.
83. Cámpora, J.; Palma, P.; del Río, D.; López, J. A.; Alvarez, E.; Connelly, N. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 3624–3628.
84. Vicente, J.; Arcas, A.; Juliá-Hernández, F.; Bautista, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6896–6899.
85. Dang, Y.; Qu, S.; Nelson, J. W.; Pham, H. D.; Wang, Z. X.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2006–2014.
86. Whitehurst, W.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14169–14177.
87. Tang, H.; Huang, X. R.; Yao, J.; Chen, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4672–4682.
88. a) Daugulis, O.; Roane, J.; Tran, L. D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053–1064; b) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; c) Tran, L. D. Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191.
89. a) Wang, B.; Nack, W. A.; He, G.; Zhang, S. Y.; Chen, G. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3952–3957; b) Kinsinger, T.; Kazmaier, U. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5595–5600.
90. a) Canel, C.; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D. *Phytochemistry*. **2000**, *54*, 115–120; b) Stähelin, H. F.; von Wartburg, A. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5–15.
91. Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3115–3119.
92. Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076–19079.
93. Hu, J.-L.; Feng, L.-W.; Wang, L.; Xie, Z.; Tang, Y.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13151–13154.
94. Panish, R. A.; Chintala, S. R.; Fox, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 5067–5071.
95. Zhou, M.; Li, X.-R.; Tang, J.-W.; Liu, Y.; Li, X.-N.; Wu, B.; Qin, H.-B.; Du, X.; Li, L.-M.; Wang, W.-G.; Pu, J.-X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6062–6065.
96. Parella, R.; Gopalakrishnan, B.; Babu, S. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3238–3241.
97. a) Zhang, D.; Song, H.; Qin, Y. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 447–457; b) Yonezawa, S.; Yamamoto, T.; Yamakawa, H.; Muto, C.; Hosono, M.; Hattori, K.; Higashino, K.; Yutsudo, T.; Iwamoto, H.; Kondo, Y.; Sakagami, M.; Togame, H.; Tanaka, Y.; Nakano, T.; Takemoto, H.; Arisawa, M.; Shuto, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8838–8858.
98. de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809–826.
99. a) Roman, D. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394–4397; b) Hu, L.; Shen, P.-X.; Shao, Q.; Hong, K.; Qiao, J. X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2134–2138; c) Zhuang, Z.; Yu J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12015–12019.
100. Gopalakrishnan, B.; Mohan, S.; Parella, R.; Babu, S. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8988–9005.

101. Babu, S.; Parella, R. *Synlett*, **2014**, *25*, 1395–1402.
102. Li, X.-F.; Shi, L.-F.; Zhang, X.-G.; Zhang, X.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6438-6442.
103. Yu, Z.; Zhang, S.; Shen, Z. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1139-1142.
104. Li, L.; Zhang, X. G.; Zhang, X. H. *Synthesis* **2019**, *51*, 3077-3084.
105. Yin, X.-S.; Li, Y.-C.; Yuan, J.; Gu, W.-J.; Shi, B.-F. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 119–123.
106. a) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205–3220; b) Samanta, R.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5217–5220; c) Bryan, C. S.; Braunger, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 7198-7202.
107. a) Arredondo, Y.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1465–1470; b) Kaur, N. *Catal. Rev.* **2015**, *57*, 478–564; c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in heterocyclic chemistry: a guide for the synthetic chemist*, 2nd ed.; Elsevier, **2006**.
108. Seto, M.; Aikawa, K.; Miyamoto, N.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Kuze, Y.; Lizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2037-2048.
109. Pulis, A. P.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9842-9860.
110. Mu, D.; Gao, F.; Chen, G.; He, G. *ACS Catalysis*, **2017**, *7*, 1880-1885.
111. Mu, D.; He, G.; Chen, G. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2423-2426.
112. Jerhaoui, S.; Chahdoura, F.; Rose, C.; Djukic, J. P.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17397-17406.
113. a) Yang, W.-C.; Wei, K.; Sun, X.; Zhu, J.; Wu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3144–3147; b) Yuan, Y.; Dong, W.-H.; Gao, X.-S.; Xie, X.-M.; Zhang, Z.-G. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11900-11903; c) Liu, Y.; Chen, X.-L.; Sun, K.; Li, X.-Y.; Zeng, F.-L.; Liu, X.-C.; Qu, L.-B.; Zhao, Y.-F.; Yu, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4019–4024.
114. Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497; b) García-Cuadrado, D.; De Mendoza, P.; Braga, A. A.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886; c) Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; Nolan, M. T.; Ó Muimhneacháin, E.; McGlacken, G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3540-3550; d) Athira, C.; Sunoj, R. B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 246-255.
115. Zhang, L.; McHale, C. M.; Rothman, N.; Li, G.; Ji, Z.; Vermeulen, R.; Hubbard, A. E.; Ren, X.; Shen, M.; Rappaport, S. M.; North, M.; Skibola, C. F.; Yin, S. Vulpe, C.; Chanock, S. J.; Smith, M. T.; Lan, Q. *Chem-Biol. Interact.* **2010**, *184*, 86-93.
116. a) Li, S.; Wang, H.; Weng, Y.; Li, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *131*, 18673-18678; b) Toba, T.; Hu, Y.; Tran, A. T.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5966-5969; c) Chen, K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *126*, 12144–12148.

117. Panish, R. A. Enantioselective synthesis and reactivity of bicyclobutanes: strained molecular platforms for 4-, 5-, and 6-membered ring synthesis and rhodium (II)-catalyzed reactions of diazoesters with organozinc reagents. Doctoral Thesis. University of Delaware. 2016.
118. Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3648–3649.
119. Li, M.; Dong, J.; Huang, X.; Li, K.; Wu, Q.; Song, F.; You, J. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3944-3946.
120. Nadres, E. T.; Santos, G. I. F.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 9689-9714; b) Feng, R.; Yao, J.; Liang, Z.; Liu, Z.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3688-3696; c) Li, B. J.; Tian, S. L.; Fang, Z.; Shi, Z. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1115-1118.
121. Zhang, Y.; Cui, M.; Ma, W.; Zhao, J. *Arab. J. Chem.*, **2019**, *12*, 1569-1575.
122. a) Hunter, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5310–5324; b) Eccles, K. S.; Elcoate, C. J.; Stokes, S. P.; Maguire, A. R.; Lawrence, S. E. *Cryst. Growth Des.*, **2010**, *10*, 4243–4245.
123. Yang, Y.-F.; Chen, G.; Hong, X.; Yu, J.-Q.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8514–8521.

8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

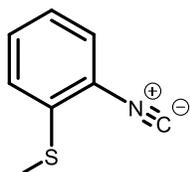
8.1 Metodología general

El progreso de las reacciones se monitoreó mediante TLC placas pre-cubiertas con gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV), reveladas con una lámpara de UV (254 nm), o con vainillina en etanol. La purificación se realizó por medio de una columna cromatográfica, usando gel de sílice Macherey-Nagel 60 (malla 230-400). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrofotómetro Jeol (300 MHz), empleando como patrón interno tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos en RMN de ^1H y las constantes de acoplamiento fueron determinadas al asumir un comportamiento de primer orden. La multiplicidad es indicada por uno o más de las siguientes abreviaturas. s (simple), d (doble), t (triple), q (cuádruple), m (multiplete), dd (doble de dobles), ddd (doble de doble de dobles), td (triple de dobles). Las reacciones asistidas por microondas se realizaron usando una unidad de CEM Discover Synthesis™ (CEM copr., Matthews, NC) acoplado con un sistema mono-modal de vaso abierto. Los espectros de masa de alta resolución se obtuvieron con instrumentos JEOL SX-102A (DART+) y Agilent G1969A ESI-TOF.

8.2 Procedimiento general A: Síntesis de isonitrilos

En un matraz bola de 100 mL se disolvió 1.0 mmol de la correspondiente formamida en DCM (0.2 M) y se añadieron 3.0 equivalentes de TEA. La disolución se dejó en agitación vigorosa durante 15 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0°C en baño de hielo y se le adicionó gota a gota una disolución de 0.5 equivalentes de trifosgeno en DCM (0.2 M). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 30 min. Terminado el tiempo de reacción, a la mezcla se le adicionó una disolución sobresaturada de salmuera previamente enfriada a 0°C , y se extrajo por triplicado con 10 mL de DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidrido y concentradas a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el isonitrilo correspondiente.

(2-isocianofenil)(metil)sulfano (175).

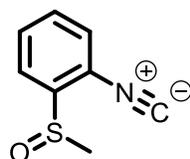


Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 89 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (5% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39-7.33 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.5, 136.7, 129.7, 127.2, 125.9, 125.3, 15.1. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₈H₈N₁S₁ [M+H]⁺ 150.0377, encontrado 150.0380.

8.3 Procedimiento general B: Oxidación del isonitrilo

Una mezcla del isonitrilo **175** (1.0 mmol) y *m*-CPBA (1.5 mmol) en DCM (0.15 M) se enfrió en un baño de hielo 0 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con una solución saturada de Na₂SO₃ y NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidrido. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto oxidado correspondiente.

1-isociano-2-(metilsulfinil)benceno (199).

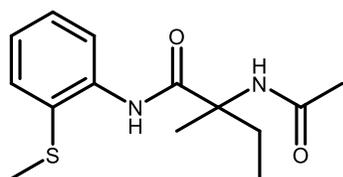


Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 82 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 142.0, 131.7, 130.8, 127.3, 124.7, 41.6.

8.4 Procedimiento general C: Síntesis de aductos de Ugi.

En un tubo para microondas, se disolvió el isonitrilo (1.0 eq) en metanol (0.3M), posteriormente le adicionaron 1 mL de amoniaco (6.8 eq, solución en metanol 7 N), el ácido acético (1.2 eq), la cetona o aldehído (1.2 eq) y 2.0 mol% de InCl₃. La disolución se calentó a 60 °C por 3 horas en un reactor de MW (marca CEM) con agitación vigorosa. Al término del tiempo de reacción, se concentró la disolución a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el aducto de Ugi correspondiente.

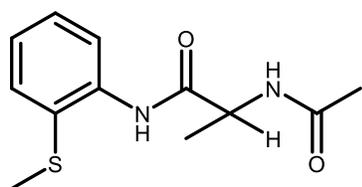
2-acetamido-2-metil-*N*-(2-(metiltio)fenil)butanamida (191).



Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 64 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (50% AcOEt-Hexano).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.98 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.2, 169.8, 138.2, 133.2, 129.1, 125.9, 124.7, 120.7, 61.6, 30.4, 24.1, 22.9, 19.2, 8.4. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₁₄H₂₁N₂O₂S [M+H]⁺ 281.1323, encontrado 281.1315.

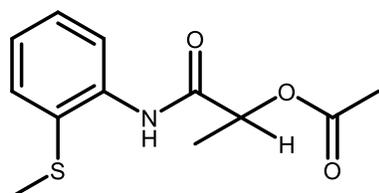
2-acetamido-*N*-(2-(metiltio)fenil)propanamida (197).



Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 54 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (50% AcOEt-Hexano). **¹H**

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₁₂H₁₇N₂O₂S₁ [M+H]⁺ 253.1010, encontrado 253.1017.

8.5 Procedimiento general D: Síntesis de aductos de Passerini.



En un tubo para microondas, se adicionó el isonitrilo (1.0 eq), el ácido acético (1.2 eq) y el acetaldehído (1.2 eq). La mezcla libre de disolvente se calentó a 50 °C por 3 horas en un reactor de MW (marca CEM) con agitación vigorosa. Al

término del tiempo de reacción, se concentró la disolución a presión reducida. Se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 71 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.39 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 168.7, 137.8, 133.3,

129.3, 125.6, 124.9, 120.5, 71.1, 21.1, 19.0, 18.1. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₁₂H₁₆N₁O₃₁ [M+H]⁺ 254.0850, encontrado 254.0849.

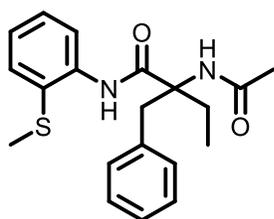
8.6 Procedimiento general E: Síntesis de los compuestos arilados.

En un tubo para microondas, se disolvió el aducto de Ugi (1.0 eq), carbonato de plata (3.0 eq), yoduro de arilo (3.0 eq), PivOH/DMSO (2:3.5 eq) y 10 mol% de acetato de paladio (II) en tolueno (0.5 M). La disolución se calentó en un baño de aceite a 70°C por 72 horas con agitación vigorosa. Finalizado el tiempo de reacción se procedió a filtrar al vacío la mezcla de reacción sobre una capa de celita, recuperando las aguas madres, de las cuales se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto arilado correspondiente.

8.7 Procedimiento alternativo: Síntesis de los compuestos arilados

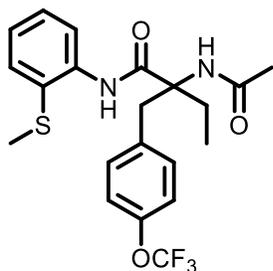
En un tubo para microondas, se disolvió el aducto de Ugi (1.0 eq), carbonato de potasio (3.0 eq), yoduro de arilo (3.0 eq), CuBr₂ (0.1 eq) y 10 %mol de acetato de paladio (II) en tolueno (0.5M). La disolución se calentó en un baño de aceite a 70°C por 72 horas con agitación vigorosa. Finalizado el tiempo de reacción, se procedió a filtrar al vacío la mezcla de reacción sobre una capa de celita, recuperando las aguas madres, de las cuales se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto arilado correspondiente.

2-acetamido-2-bencil-N-(2-(metiltio)fenil)butanamida (193).



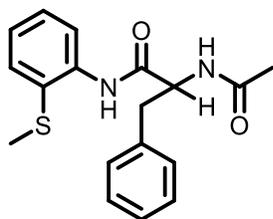
Utilizando el procedimiento general E y alternativo, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 30 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.74 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.89 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 169.8, 137.8, 136.2, 133.3, 130.0, 129.3, 128.4, 127.1, 125.8, 124.9, 120.4, 66.2, 40.9, 29.0, 24.4, 19.4, 8.5. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₀H₂₅N₂O₂S₁ [M+H]⁺ 357.16367, encontrado 357.16359.

2-acetamido-*N*-(2-(metiltio)fenil)-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)butanamida (195).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 23 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (50% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 12.8, 11.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.3, 160.3, 148.4, 138.6, 134.7, 132.1, 130.5, 130.2, 128.5, 125.8, 125.8, 120.6, 76.2, 42.7, 30.0, 15.4, 15.0, 9.0.

2-acetamido-*N*-(2-(metiltio)fenil)-3-fenilpropanamida (198).

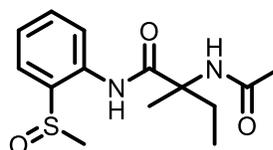


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 26 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (301 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 3H), 7.06 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 6.7, 4.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

8.8 Procedimiento general F: Síntesis de derivados MSOA

Una mezcla del aducto de Ugi o Passerini (1.0 mmol) y *m*-CPBA (1.5 mmol) en DCM (0.15 M) se enfrió en un baño de hielo 0 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con una solución saturada de Na₂SO₃ y NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidrido. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto oxidado correspondiente.

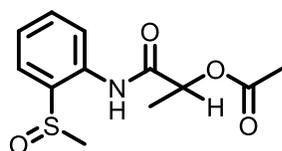
2-acetamido-2-metil-*N*-(2-(metilsulfinil)fenil)butanamida (200).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 74 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (10% Hexano-AcOEt). **RMN ¹H** (300 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 10.93 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₁₄H₂₁N₂O₃S₁ [M+H]⁺ 297.12729, encontrado 297.12756.

1-((2-(metilsulfinil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il acetato (206).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 77 % de rendimiento, después de la purificación por CCF (20% Hexano-AcOEt) **NMR ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.02 (dd, *J* = 22.1, 0.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 7.7, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.24 (q, *J* = 6.9, Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9, Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 169.8, 139.5, 132.6, 128.2, 125.8, 124.0, 122.9, 70.6, 40.6, 21.3, 20.9, 18.0, 17.7. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₁₂H₁₆N₁O₄S₁ [M+H]⁺ 270.08000, encontrado 270.08141.