



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO SINTÉTICO PARA LA OBTENCIÓN DE PÉPTIDOS MACROCÍCLICOS
MEDIANTE ACTIVACIÓN C-H**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

MARÍA FERNANDA OLVERA GRANADOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: ÁVILA ZÁRRAGA JOSÉ GUSTAVO**

VOCAL: **Profesor: MENDOZA PÉREZ JACINTO EDUARDO**

SECRETARIO: **Profesor: POLINDARA GARCÍA LUIS ANGEL**

1er. SUPLENTE: **Profesor: PÉREZ DÍAZ JOSÉ OSCAR HUMBERTO**

2° SUPLENTE: **Profesor: CASTRO HERRERA GERALDYNE LIZBETH**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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 ANGEL POLINDARA GARCÍA.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ANGEL POLINDARA GARCÍA

SUSTENTANTE:

MARÍA FERNANDA OLVERA GRANADOS

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS	I
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Aminoácidos	3
2.2 Péptidos	4
2.3 Péptidos macrocíclicos	6
2.4 Activación C-H mediante catálisis por paladio	9
2.5 Uso de grupos directores en la activación C(sp ³)-H mediante catálisis por paladio	12
2.6 Reacciones multicomponente	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo general	27
4.2 Objetivos particulares	27
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
5.1 Síntesis del aducto de Ugi-Boc 128	28
5.2 Síntesis de los aductos de Ugi 130a-c	29
5.3 Estudio del proceso de activación γ -C(sp ³)-H entre los aductos de Ugi 128 y 130a-c	30
5.4 Proceso de hidrólisis del grupo éster: síntesis y caracterización de los derivados	42
5.5 Estudios de macro-lactamización	44
5.6 Mecanismo probable para la activación del enlace γ -C(sp ³)-H	49
6. CONCLUSIONES	51
7. BIBLIOGRAFÍA	52
8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	56
8.1 Metodología general	56
8.2 Procedimiento general A: Síntesis del aducto de Ugi-Boc 128	56
8.3 Procedimiento general B: Síntesis de los aductos de Ugi 130a-c	57
8.4 Procedimiento general C: Síntesis de los productos de activación 131a-c	59
8.5 Procedimiento general D: Hidrólisis del grupo éster en aductos de Ugi 131a-c	61
8.6 Procedimiento general E: Desprotección del grupo N-Boc en los productos de activación 131b-c o de hidrólisis 135a-c	64
8.7 Procedimiento general F: Desprotección del grupo N-Boc en los productos de hidrólisis 135a-b	67
8.8 Procedimiento general G: Desprotección del grupo N-Boc/Hidrólisis para generar la sal 138a	68
8.9 Procedimiento general H: Síntesis del ácido 3-yodofenilacético (133b)	69
8.10 Procedimiento general H: Síntesis del ácido 3-(3-yodofenil)propanóico (133c)	70
9. ANEXO	71
9.1 Espectroscopía del aducto de Ugi-Boc 128	71

9.2	Espectroscopía de los aductos de Ugi 130a-c	72
9.3	Espectroscopía de los productos de activación 131a y 131c	75
9.4	Espectroscopía de los productos de hidrólisis 135a-c	77

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ACRÓNIMOS			
Acrónimo	Significado	Acrónimo	Significado
°C	Grados Celsius	HOAc*	Ácido acético
Å	Ángstrom	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Ácido 2,6-dimetilbenzóico	HSQC*	Experimento de correlación de enlace simple heteronuclear
AgOAc	Acetato de plata (I)	IR	Infrarrojo
Ar	Arilo	L	Ligante
ATR ⁺	Reflexión total atenuada	<i>m/z</i>	Masa/carga
BA	Baño de aceite	M	Molar
Boc	<i>ter</i> -Butiloxicarbonilo	MeOH	Metanol
cat.	Catalizador	MS*	Malla molecular
CC	Cromatografía en columna	MW*	Microondas
COSY*	Experimento de correlación ¹ H- ¹ H	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
DART+*	Análisis directo en tiempo real	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida	PA	Picolinamida
DG	Grupo director	Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina	P.M.	Peso molecular
DMAP	4-Dimetilaminopiridina	RMC	Reacción multicomponente
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	RMN	Resonancia magnética nuclear

EDC-HCl	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida	T₃P	Anhídrido del ácido propanofosfónico
Eq	Equivalentes	t.a	Temperatura ambiente
ESI-TOF*	Ionización por Electro spray-Tiempo de vuelo	TBME	Metil <i>tert</i> -butil éter
EWG*	Grupo electroattractor	<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -Butanol
GF	Grupo funcional	TFA	Ácido trifluoroacético
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio	TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
HBTU	Hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil-O-[1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il]uronio	THF	Tetrahidrofurano
HFIP	Hexafluoroisopropanol	Uv-Vis	Ultravioleta-Visible
HMBC*	Experimento de correlación de enlace múltiple heteronuclear	PivOH	Ácido piválico

***Por sus siglas en inglés**

1. INTRODUCCIÓN

Los péptidos son un grupo de compuestos que consisten de 2 a 50 aminoácidos unidos por enlaces peptídicos provistos de un grupo amino inicial y un grupo carboxilo terminal.¹ Estos compuestos se encuentran presentes de manera natural en el organismo y forman parte de muchos procesos metabólicos.²

La importancia de los péptidos radica en que estos compuestos poseen propiedades biológicas importantes y han inspirado la construcción de nuevos fármacos.³

Por ejemplo, los péptidos macrocíclicos presentan ciertas ventajas frente a los péptidos lineales debido a su naturaleza química, una de ellas es la estabilidad que presentan en términos de temperatura y pH. Además, presentan menor polaridad al tener una estructura cíclica, lo que les confiere una mayor permeabilidad celular y mayor resistencia a la degradación por efecto de exopeptidasas;⁴ todos estos factores dan indicios acerca de su potencial uso en farmacia, alimentos, entre otros. Asimismo, en la naturaleza existe un vasto número de macropéptidos como la vancomicina A y la celogentina C, los cuales presentan importantes propiedades biológicas como antibiótico y antitumoral, respectivamente.⁵

Los compuestos macrocíclicos comprenden un amplio espectro de diferentes tamaños de anillos y diversos grados de complejidad molecular, lo que ha permitido durante las últimas décadas su exploración como candidatos moleculares cada vez más importantes en el descubrimiento de fármacos.⁵

Actualmente, los métodos para acceder a estas moléculas son limitados en comparación con los péptidos lineales, puesto que en la síntesis de péptidos macrocíclicos se presentan ciertas dificultades como los acoplamientos intermoleculares no deseados (oligomerización).⁵

En los últimos años, las reacciones de activación C-H catalizadas por paladio han sido de gran importancia para la generación de nuevas rutas sintéticas orientadas a la construcción de moléculas con actividad biológica como los productos naturales. En este campo, el uso de grupos directores se ha convertido en una gran herramienta para la

construcción de diversos tipos de enlace de manera regioselectiva y sin la necesidad de previas funcionalizaciones.² Esto, ha impulsado el interés de la comunidad científica debido a las grandes posibilidades sintéticas que ofrece.⁶

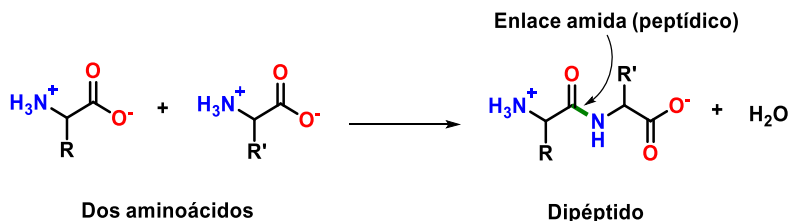
Recientemente, la aplicación del concepto de activación C-H en la construcción de péptidos macrocíclicos ha ganado notoriedad, por lo que es de gran importancia seguir desarrollando nuevas metodologías eficientes para la obtención de macropéptidos, por ejemplo, usando reacciones multicomponentes y catálisis por Pd.

A continuación se abordará el estudio sintético para la obtención de péptidos macrocíclicos a partir de aductos de Ugi 4-CR mediante un proceso de activación C-H catalizado por Pd(II) y usando la picolinamida como grupo director.

2. ANTECEDENTES

2.1 Aminoácidos

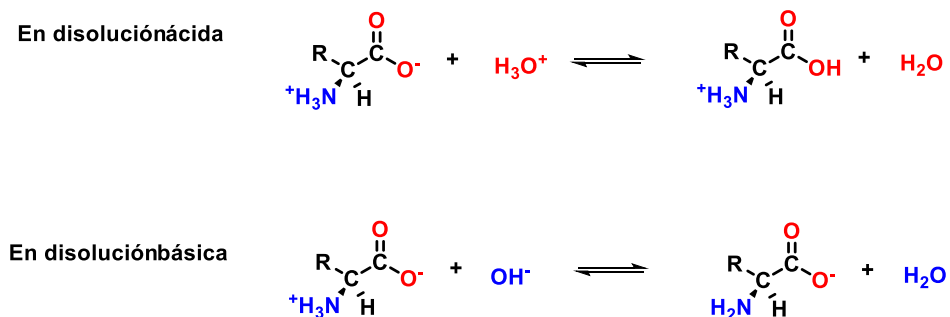
Los aminoácidos son ácidos carboxílicos que contienen una función amina. Bajo ciertas condiciones el grupo amino de una molécula y el grupo carboxilo de una segunda molécula pueden reaccionar para unir dos aminoácidos mediante un enlace de tipo amida (Esquema 1).⁷



Esquema 1. Formación de un dipéptido.

Los aminoácidos existen en disolución acuosa principalmente como un ion dipolar o zwitterión. Los aminoácidos como zwitteriones son sales internas y, en consecuencia, muchas de sus propiedades físicas están asociadas con sales; tienen momentos dipolares grandes, son relativamente solubles en agua, pero insolubles en hidrocarburos, y son cristalinos con puntos de fusión relativamente altos.

Los aminoácidos son anfipróticos, es decir, pueden reaccionar como ácidos o como bases dependiendo las circunstancias. En disolución ácida, el zwitterión es una base que acepta un protón para generar un catión; en disolución básica el zwitterión es un ácido que pierde un protón del grupo NH₃⁺ para formar un anión (Esquema 2).⁸



Esquema 2. Propiedades ácido-base de los aminoácidos.

2.2 Péptidos

Los enlaces amida entre aminoácidos son conocidos como enlaces peptídicos. De esta manera, el producto de la formación de un enlace peptídico entre dos aminoácidos es llamado dipéptido. La cadena peptídica puede extenderse para incorporar tres aminoácidos en un tripéptido, cuatro en un tetrapéptido, y así sucesivamente. Los polipéptidos contienen muchas unidades de aminoácidos; por ejemplo, las proteínas son polipéptidos que contienen más de 50 unidades de aminoácidos.⁷

Los péptidos por convención son escritos con el grupo amino a la izquierda y con el grupo carboxilo a la derecha. Los extremos del péptido son denominados *N*-terminal y *C*-terminal, respectivamente (Figura 1).⁷

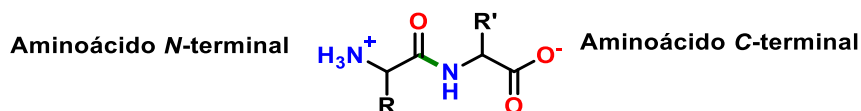


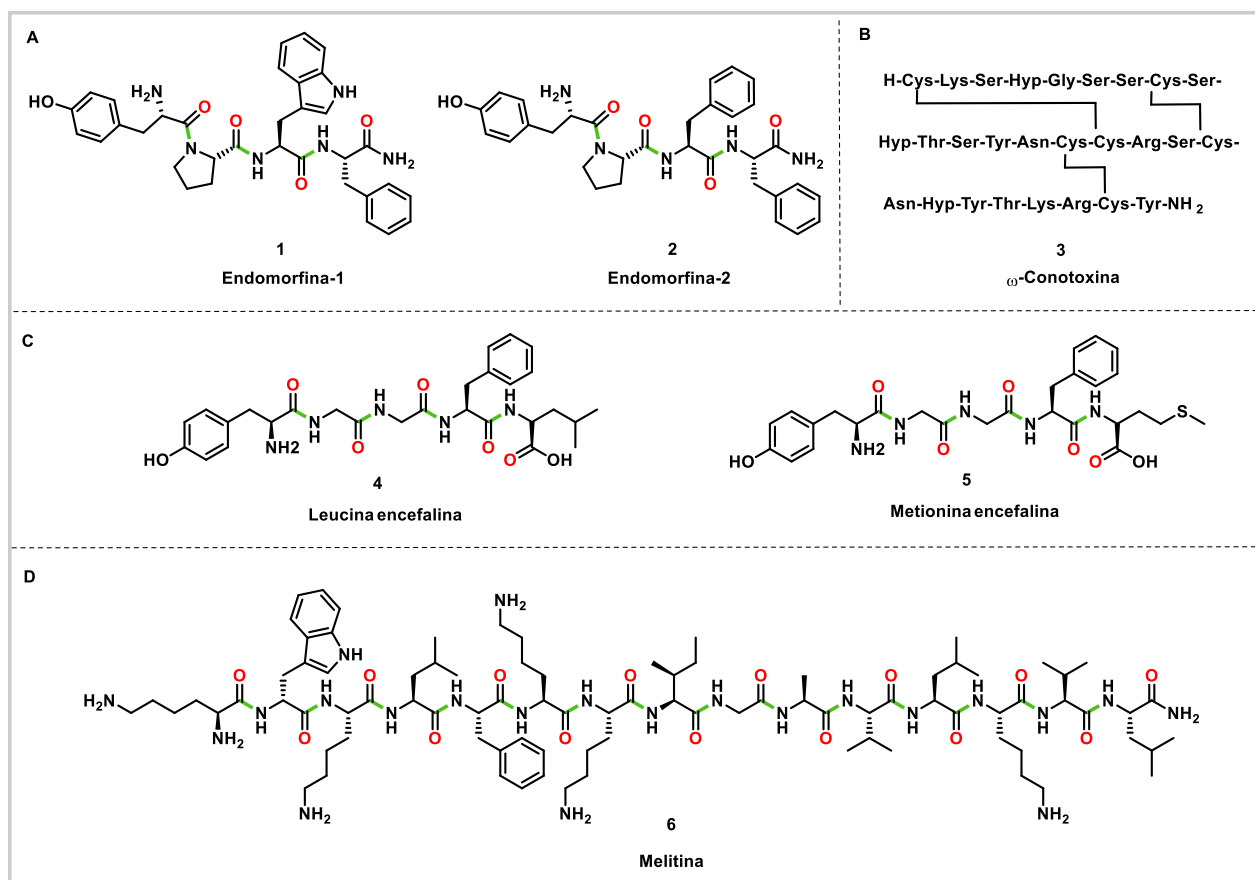
Figura 1. Esqueleto base de un dipéptido.

La masa molecular, la secuencia de aminoácidos, la composición y la conformación de los polipéptidos determinan su actividad biológica.

La relación entre la estructura y función de los polipéptidos ha sido de gran interés en los últimos años, porque la secuencia de aminoácidos que los conforman determina su actividad biológica, como analgésicos, antibacterianos, antitumorales y antivirales.⁹

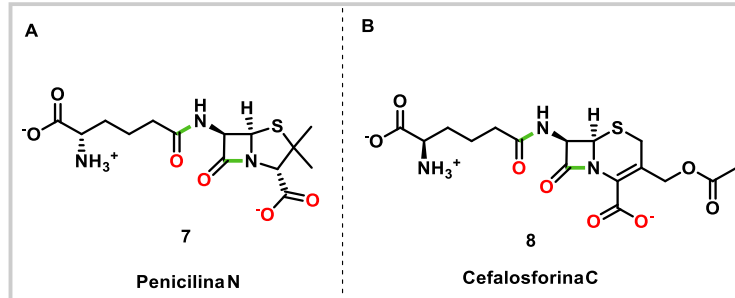
En 1997, Zadina y colaboradores aislaron dos tipos de polipéptidos de un cerebro bovino denominados endomorfinas **1** y endomorfinas **2**, lo cual abrió una nueva etapa en la investigación del sistema opioide μ (Esquema 3, **A**).¹⁰ Por ejemplo, el péptido de 24 a 29 residuos de aminoácidos denominado ω -conotoxina **3** y aislado de *Conus magus*, presenta un excelente efecto analgésico (Esquema 3, **B**).¹¹

De igual manera, se ha demostrado que los polipéptidos opioides endógenos denotados como encefalinas **4** y **5**, intervienen en la regulación del dolor (Esquema 3, **C**).¹² Finalmente, la melitina **6** derivada de *Apis cerana* inhibe la motilidad, la migración, la metástasis y la invasión de cáncer,¹³ además de inhibir la infectividad de una amplia gama de virus (Esquema 3, **D**).¹⁴



Esquema 3. Ejemplos de polipéptidos con actividad biológica: **A)** endomorfina 1 y 2, **B)** ω-conotoxina 3, **C)** encefalinas 4 y 5, y **D)** melitina 6.

Por otra parte, se han descrito algunas moléculas bioactivas con fragmentos peptídicos desde la mitad del siglo XX, las cuales son ejemplos pioneros de moléculas con propiedades antibióticas. Por ejemplo, los sistemas de anillos fusionados de 4,5 y 4,6 de penicilinas y cefalosporinas (Esquema 4, **A-B**).¹⁵



Esquema 4. Ejemplos de péptidos con propiedades antibióticas de primera generación: **A)** Penicilina N y **B)** Cefalosporina C.

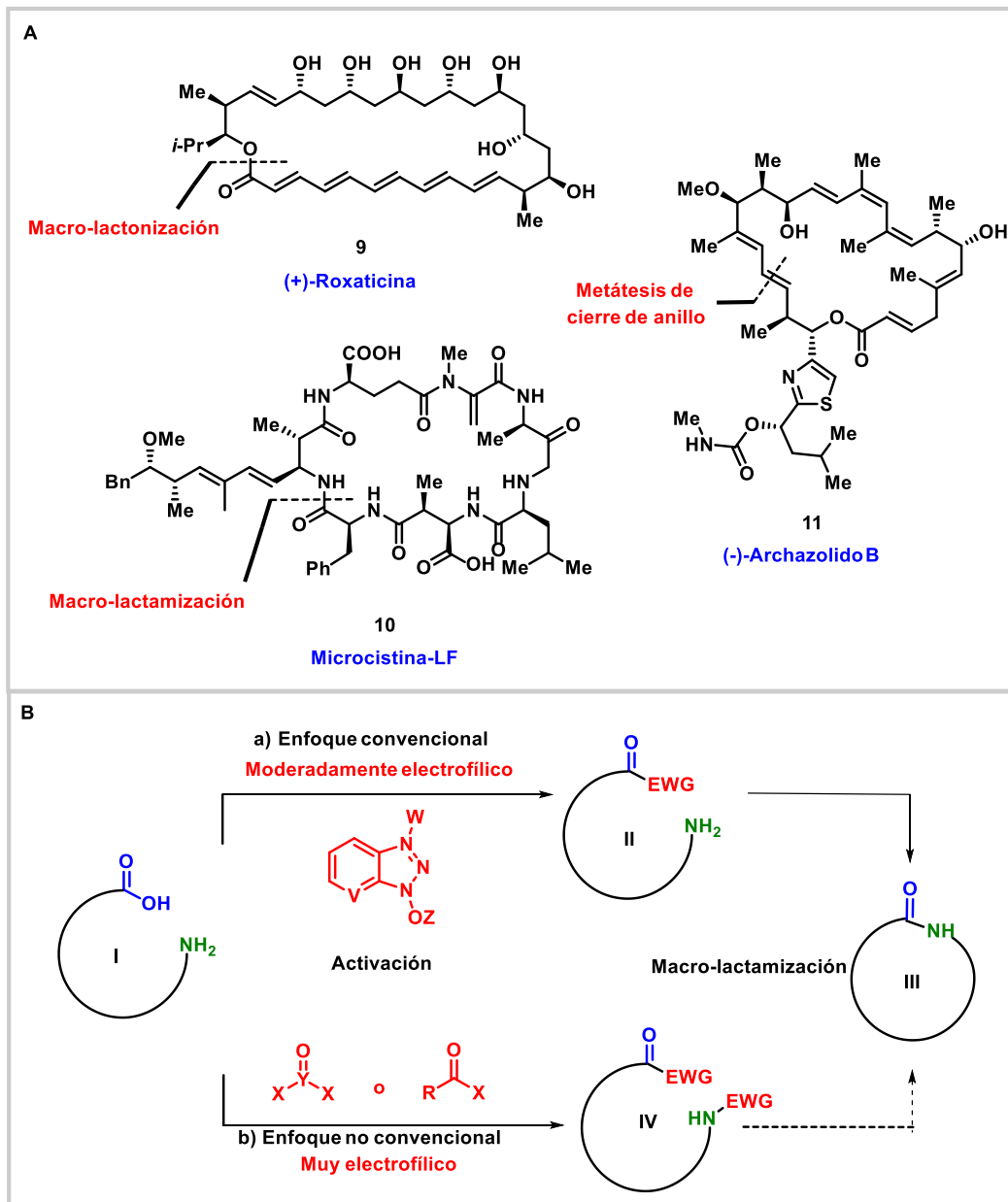
Los polipéptidos se han convertido en compuestos con gran potencial de desarrollo en diversas áreas, será de gran importancia seguir desarrollando nuevas metodologías de síntesis.

2.3 Péptidos macrocíclicos

Los macrociclos se definen como moléculas que presentan en su esqueleto estructural un ciclo que consta generalmente de 12 o más átomos. Los compuestos macrocíclicos comprenden un amplio espectro de diferentes tamaños de anillos y diversos grados de complejidad molecular.

Los péptidos macrocíclicos son cadenas polipeptídicas que adoptan una estructura de anillo cíclico. Esta estructura se puede formar uniendo un extremo del péptido con el otro a través de un enlace amida u otros enlaces químicamente estables (lactona, éter, tioéter, disulfuro, etc). El interés por los péptidos macrocíclicos ha incrementado en los últimos años porque estos compuestos han sido cada vez más importantes en el diseño de nuevos fármacos. Existe una gran diversidad de péptidos cíclicos que presentan actividad biológica, así como actividad antibacteriana, inmunosupresora y antitumoral.¹⁶

Entre las numerosas síntesis de productos naturales macrocíclicos que se han realizado en las últimas décadas, destacan el cierre del anillo mediante metátesis de olefinas, estrategias de macro-lactonización y macro-lactamización (Esquema 5, **A**).⁵

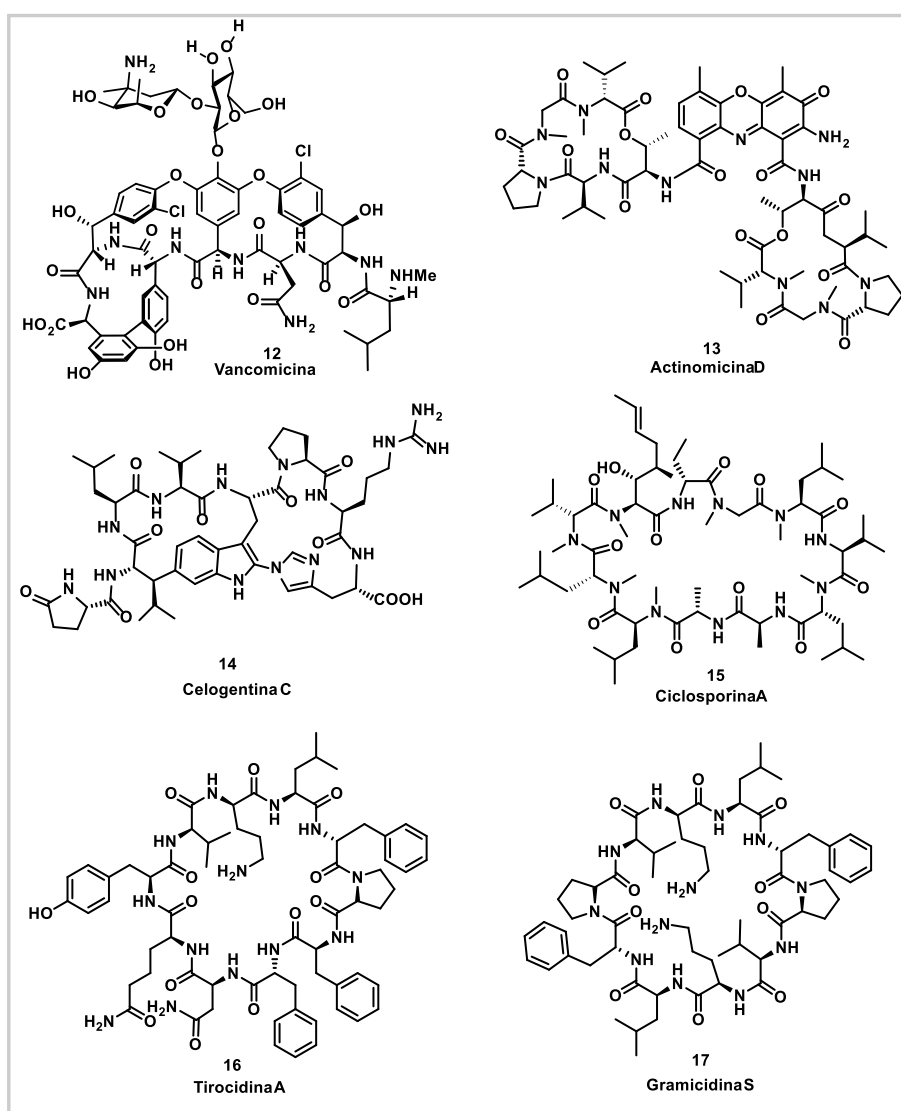


Esquema 5. A) Ejemplos de macro-ciclaciones comunes en la síntesis de productos naturales, **B)** Enfoque convencional y no convencional de la macro-lactamización usando agentes de acoplamiento.

La estrategia más utilizada para la síntesis de péptidos macrocíclicos implica la formación de enlaces amida entre el grupo carboxilo C-terminal y el grupo amino N-terminal de la cadena peptídica, es decir, la ciclación de cabeza a cola. Por ejemplo, en la macro-lactamización usualmente se emplea agentes de acoplamiento moderadamente

electrofílicos, dado que permite la activación selectiva de los grupos carboxilo C-terminales deseados sin la activación de los grupos amino N-terminales (Esquema 5, B).¹⁷

Independientemente de los métodos de ciclación empleados, las macro-ciclaciones suelen ser de baja eficacia y con presencia de oligomerizaciones no deseadas. Esto último, generalmente se evita empleando una alta dilución que disminuye las probabilidades de acoplamiento intermoleculares, sin embargo, la velocidad y la escalabilidad del proceso decrece.



Esquema 6. Ejemplos de macropéptidos con actividad biológica: vancomicina, actinomicina D, celogentina C, ciclosporina A, tirocidina A y gramicidina S.

Los péptidos macrocíclicos presentan gran diversidad estructural y biológica, la cual es ejemplificada por muchos fármacos importantes como la vancomicina¹⁸ y la actinomicina D¹⁵ (antibióticos), la celogentina C¹⁵ (antitumoral), la ciclosporina A¹⁵ (inmunosupresor), la tirocidina y la gramicidina S¹⁶ (actividad antibacterial) (Esquema 6).

El poder acceder a este tipo de compuestos es fundamental, y la síntesis orgánica ha proporcionado herramientas versátiles y poderosas para satisfacer esa necesidad.

2.4 Activación C-H mediante catálisis por paladio

El desarrollo de nuevas metodologías para la construcción de diversos enlaces mediante activación C-H sigue siendo un desafío relevante en la química orgánica.¹⁹

Los enfoques tradicionales para la instalación de enlaces de tipo C-O, C-X, C-N, C-S y C-C se basan principalmente en el uso de materiales de partida previamente funcionalizados, sin embargo, esta ruta genera pasos adicionales que son costosos desde un punto de vista de economía atómica.¹⁹

La funcionalización de enlaces C-H está limitada por dos puntos importantes: 1) la naturaleza inerte de la mayoría de los enlaces C-H y 2) el control de la selectividad en moléculas que contienen diversos grupos C-H.¹⁹

Los enlaces C(*sp*³)-H se encuentran entre los enlaces químicos más ubicuos en la naturaleza. Sin embargo, el desarrollo de métodos para su funcionalización selectiva ha enfrentado grandes dificultades. La escasa reactividad de los enlaces a menudo se atribuye a sus altas energías de enlace (comúnmente 90-100 kcal/mol), baja acidez (pKa estimado = 45-60) y perfil orbital molecular no reactivo.²⁰

Aunque los enlaces C(*sp*³)-H son más difíciles de romper que otros tipos de enlaces, no son completamente inertes. En las últimas décadas, ha habido un gran desarrollo en las reacciones de activación C-H catalizadas por metales de transición.²⁰ Diversos estudios han demostrado que los metales de transición pueden reaccionar con enlaces C-H para producir enlaces Carbono-Metal (C-M). Los enlaces C-M resultantes son mucho más reactivos que sus contrapartes, y en muchos casos, se pueden convertir en nuevos grupos funcionales en condiciones moderadas.¹⁹

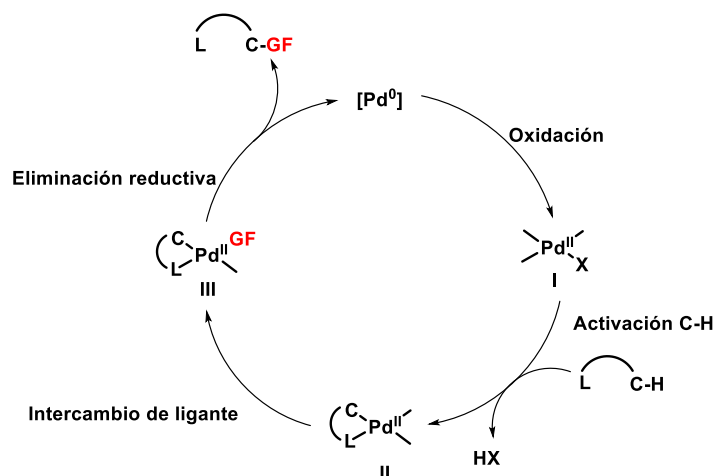
El segundo gran desafío en las activaciones de enlace C(sp^3)-H consiste en la funcionalización selectiva de un solo enlace C-H dentro de una molécula compleja. Si bien, se han empleado varias estrategias para abordar esta problemática, la más común implica el uso de sustratos que contienen ligantes coordinantes. Estos ligantes, también conocidos como grupos directores, se unen al centro metálico y permiten la aproximación entre el catalizador y el enlace C-H deseado.¹⁹

Durante los últimos 15 años, se han desarrollado una variedad de procesos catalíticos de formación de enlaces carbono-carbono que involucran el proceso de ciclometalación como paso clave. Los complejos de paladio son catalizadores particularmente atractivos para tales transformaciones por varias razones. En primer lugar, la funcionalización C-H dirigida por Pd se puede utilizar para instalar diferentes tipos de enlaces, incluidos enlaces carbono-oxígeno, carbono-halógeno, carbono-nitrógeno, carbono-azufre y carbono-carbono. Dicha versatilidad es el resultado de características clave del Pd como lo son: 1) la compatibilidad de muchos catalizadores de Pd^{II} con oxidantes y 2) la capacidad de funcionalización selectiva de los intermediarios ciclopaladados.

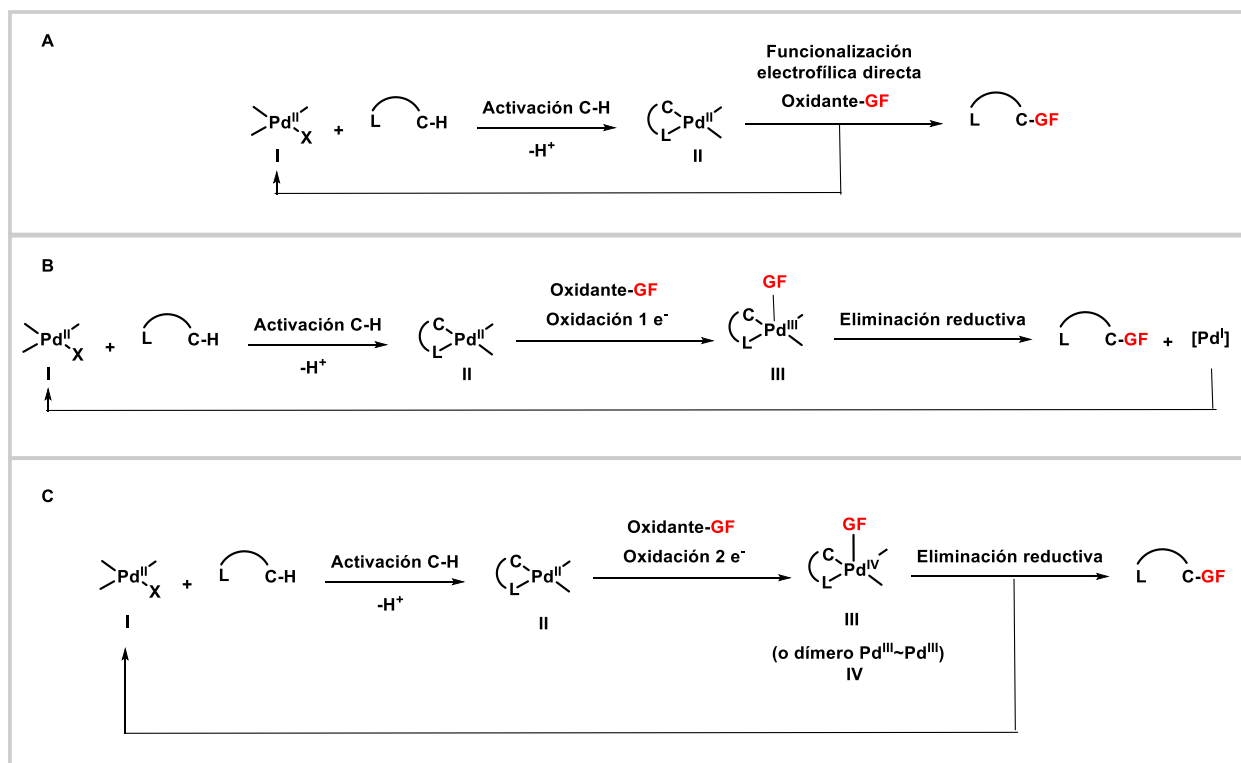
En segundo lugar, el paladio participa en la ciclometalación con una amplia variedad de ligantes y, a diferencia de muchos otros metales de transición, promueve fácilmente la activación del enlace C-H en carbonos sp^3 y sp^2 .¹⁹

Además, la gran mayoría de reacciones de funcionalización C-H catalizadas por Pd se pueden realizar en presencia de aire y humedad, lo que las hace bastante prácticas para síntesis orgánica.¹⁹

En general la activación C-H dirigida por grupos directores tiene lugar en centros de Pd^{II} para generar intermediarios ciclopaladados de estructura general II. El complejo II puede sufrir una funcionalización mediante dos rutas. En la primera, la funcionalización ocurre a través de un proceso reductor (eliminación reductora o eliminación/desprotonación de β -hidruro) para liberar el producto. La especie de Pd⁰ resultante se oxida posteriormente para regenerar el catalizador de Pd^{II} (Esquema 7).¹⁹



Esquema 7. Ruta de funcionalización reductiva: Ciclo catalítico Pd^{II/0}.



Esquema 8. Ruta de funcionalización electrofílica: **A)** directa del paladaciclo **II**, **B)** oxidación de un electrón del paladaciclo **II**, **C)** oxidación de dos electrones del paladaciclo **II**.

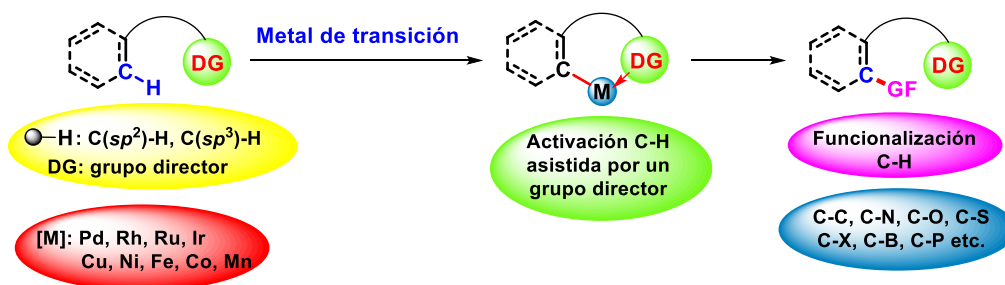
La segunda ruta implica la funcionalización del complejo **II** con un reactivo electrofílico. Dichos reactivos pueden reaccionar por mecanismos distintos, que incluyen: 1) ruptura

electrofílica directa del enlace Pd-C sin un cambio en el estado de oxidación en el centro metálico (Esquema 8, **A**), 2) oxidación de un electrón del paladaciclo **II** (Esquema 8, **B**) o 3) la oxidación de dos electrones del complejo **II** (Esquema 8, **C**). En el último caso la oxidación puede generar un intermediario de Pd^{IV} o un dímero de Pd^{III}-Pd^{III}, esto, depende de la naturaleza de los ligantes auxiliares.¹⁹

Durante las últimas décadas, se ha logrado un progreso bastante amplio en el campo de las activaciones de enlaces C-H catalizadas por Pd a través de varias estrategias de coordinación.

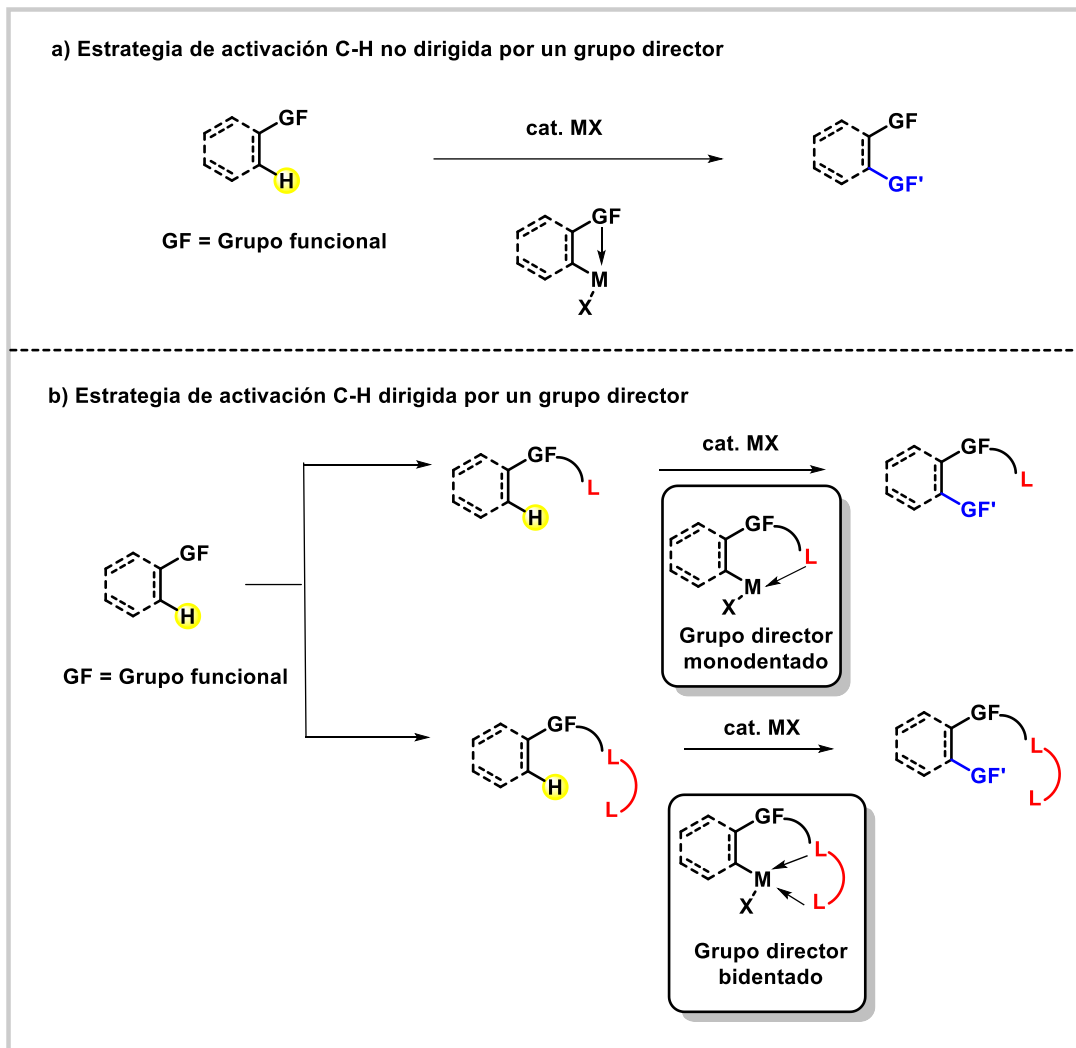
2.5 Uso de grupos directores en la activación C(sp³)-H mediante catálisis por paladio

La activación C-H asistida por grupos directores es una herramienta clave para la construcción selectiva de enlaces C-C, porque permite construir una amplia variedad de moléculas estructuralmente importantes, como los productos naturales (Esquema 9).²¹



Esquema 9. Esquema general de la funcionalización del enlace C-H asistida por un grupo director.

Para lograr la activación del enlace C-H se han llevado a cabo reacciones dirigidas y no dirigidas. La activación no dirigida del enlace C-H presenta ciertas limitaciones como el alcance del sustrato, la reactividad, la falta de selectividad y la alta carga del catalizador. Por el contrario, la activación dirigida del enlace C-H transcurre vía la coordinación del grupo director con el catalizador, generando una especie organometálica que es capaz de impulsar el proceso de activación C-H de manera más suave y selectiva (Esquema 10).²¹



Esquema 10. Diversas estrategias de activación C-H.

Varios grupos funcionales, incluidos los grupos amida, anilida, imina, amina, ácido carboxílico, éster, cetona, hidroxilo y heterociclo se han empleado como grupos directores para las funcionalizaciones de enlaces C-H.²²

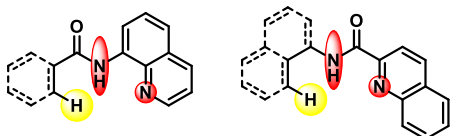
Los estudios de activación C-H dirigidos se han centrado en grupos directores monodentados o bidentados.²¹ Si bien, la funcionalización del enlace C-H usando sistemas mono-dentados es ampliamente aceptada y reconocida, en algunos casos ocurren reacciones incontroladas debido a la débil coordinación del grupo director con el metal. Por lo anterior, se ha avanzado considerablemente en el desarrollo del concepto de grupo director bidentado para mejorar la capacidad de coordinación del centro metálico.²¹

En general, un grupo director debe cumplir ciertos criterios con respecto a la funcionalización selectiva del enlace C-H, por ejemplo, debe ser estable durante el proceso catalítico, debe coordinarse de manera reversible con un centro metálico y no debe participar en la reacción.²¹

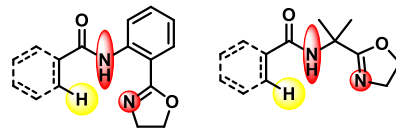
En este sentido, los *N*-heterociclos de cinco o seis miembros se consideran actualmente como los grupos directores con mayores posibilidades sintéticas. La ventaja más importante de usar este tipo de heterocíclicos es que la capacidad de coordinación se puede ajustar fácilmente. Algunos de los *N*-heterociclos más utilizados incluyen el núcleo de quinolina, piridina, oxazol, pirazol y triazol, entre otros (Esquema 11).²¹

a) Grupos directores *N,N*-bidentados

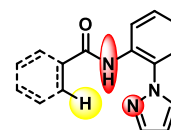
Basados en quinolina



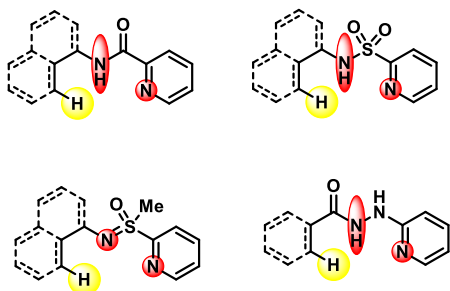
Basados en oxazol



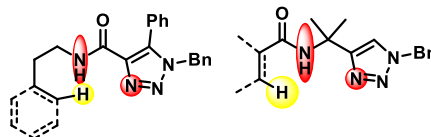
Basados en pirazol



Basados en piridina

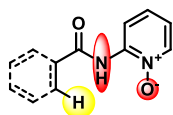


Basados en triazol

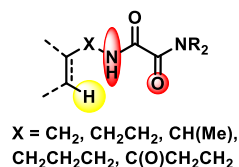


b) Grupos directores *N,O*-bidentados

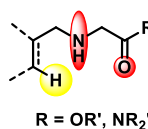
Basados en *N*-óxidos de piridina



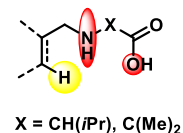
Basados en oxalil amidas



Basados en acetamida o glicinato

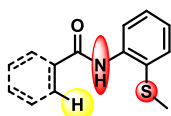


Basados en ácido 2-aminoacético

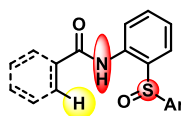


c) Grupos directores *N,S*-bidentados

Basados en tiometilanilina



Basados en sulfonilamida



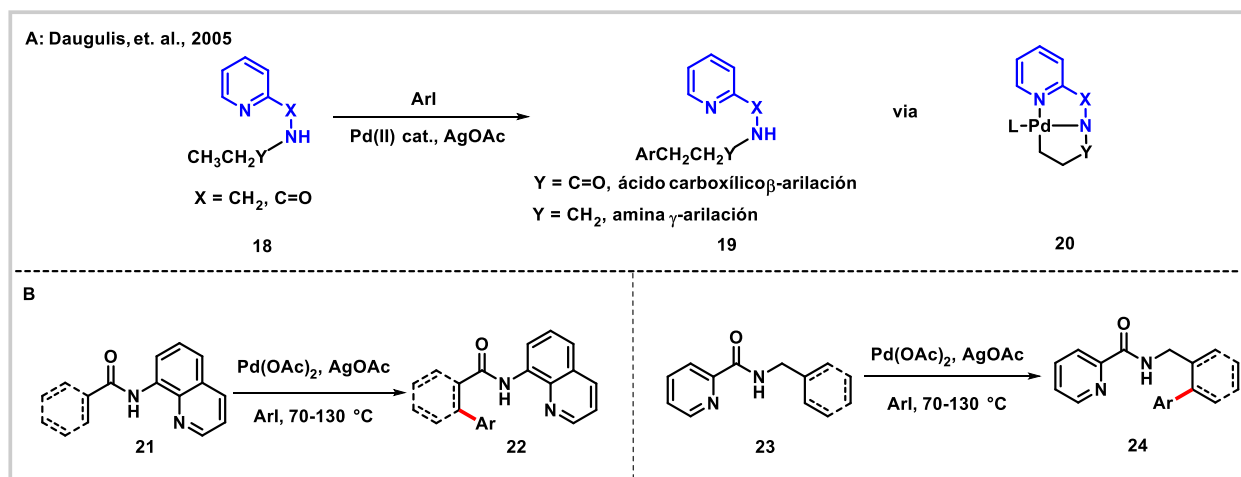
Esquema 11. Grupos directores bidentados reportados en la literatura.

Por ejemplo, en los grupos directores *N,N*-bidentados es necesaria la presencia de un grupo NH que funciona como un sitio de coordinación aniónico después del proceso de desprotonación. La coordinación de un átomo N(*sp*²) y un átomo N(*sp*³) con el centro metálico hace que el grupo director *N,N*-bidentado sea el grupo director principal.²¹

También se han descubierto otros tipos de sistemas quelantes que incluyen grupos directores *N,O*-bidentado o *N,S*-bidentado (Esquema 11).²¹

Particularmente, la introducción de grupos directores *N,N*-bidentados derivados de aminoquinolina y ácido picolínico han demostrado tener gran eficacia en activación de enlaces C(*sp*³)-H mediante catálisis de Pd(II)/Pd(IV),²⁰ además de presentar múltiples aplicaciones en la síntesis de productos naturales.

En 2005, Daugulis y colaboradores desarrollaron los grupos directores bidentados derivados de quinolinamida y picolinamida para la arilación de enlaces *orto*-C(*sp*²)-H y C(*sp*³)-H de amidas mediante catálisis por Pd(OAc)₂.²³ Demostraron que el grupo director 8-aminoquinolino podría promover la arilación catalizada por paladio de los enlaces C(*sp*³)-H y C(*sp*²)-H, ofreciendo un método para la funcionalización de varios sustratos derivados de ácidos alifáticos y aromáticos (Esquema 12, **A-B**).²³

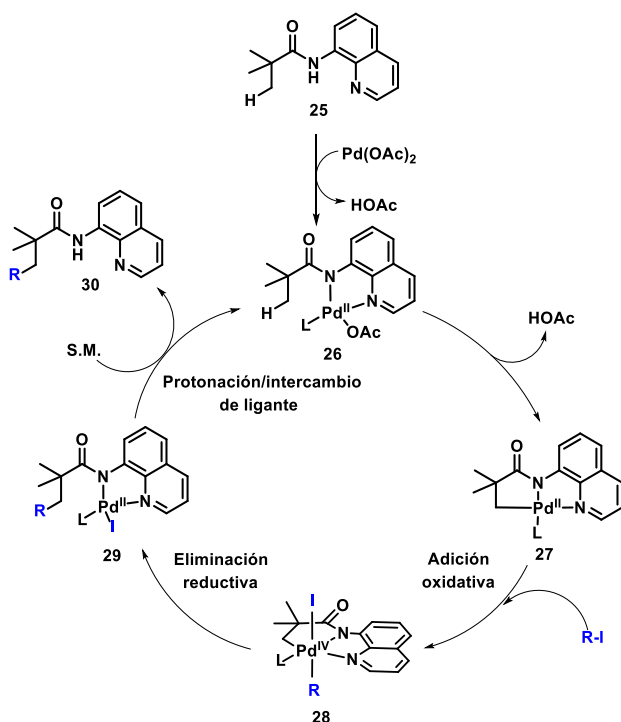


Esquema 12. A) Primer reporte del uso del núcleo de piridina como grupo director en activación C-H, **B)** Arilación de enlaces C-H catalizada por Pd(II) y un GD bidentado.

Asimismo se demostró que la activación selectiva de C(*sp*³)-H se podría realizar sin problemas mediante el uso de un sistema bidentado debido a que la doble coordinación

del metal facilitaría la reacción al estabilizar las especies de Pd(IV) que estaban involucradas en el mecanismo.

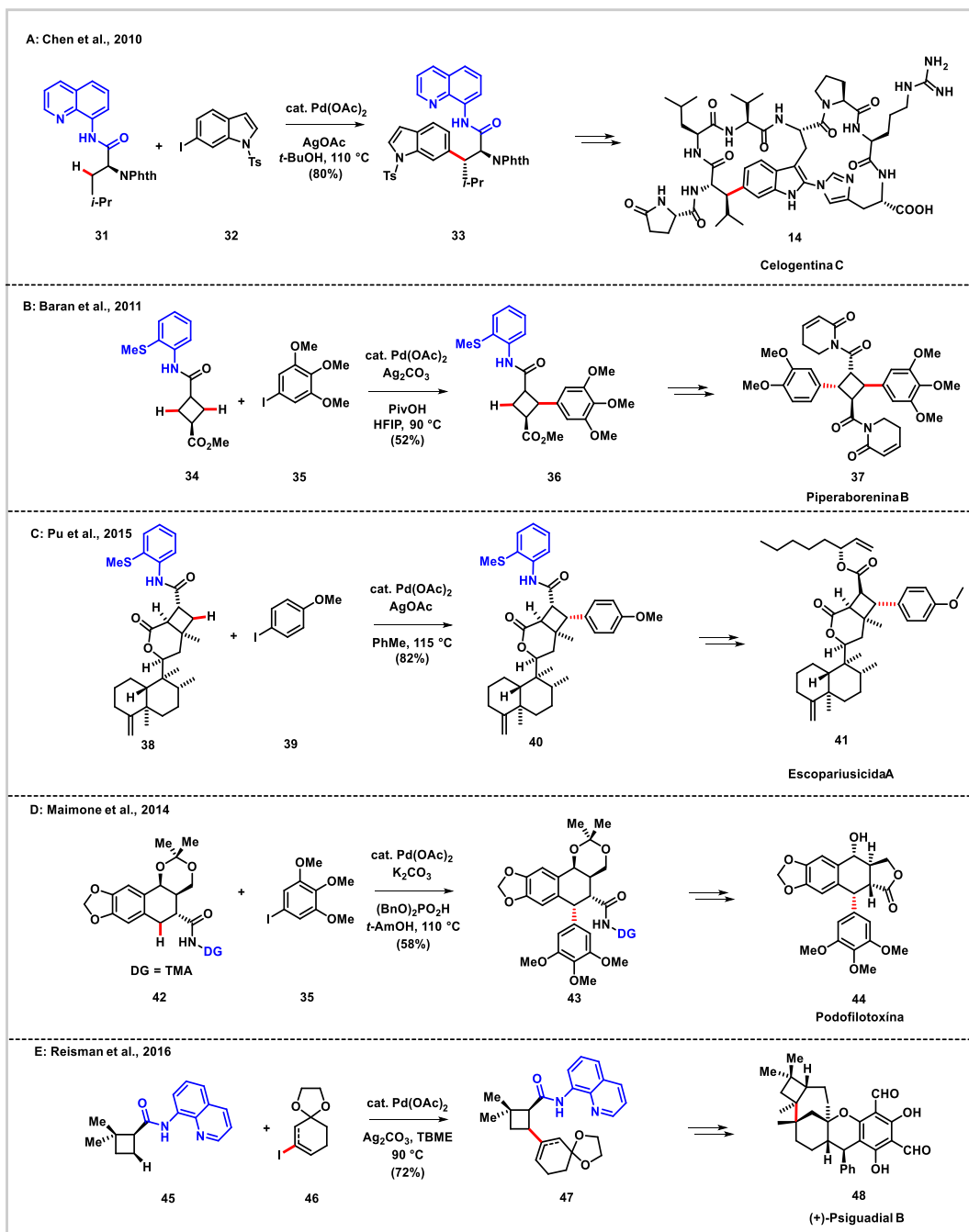
Un mecanismo plausible puede verse en el Esquema 13. Inicialmente, la coordinación de la amida **25** con una especie de Pd(OAc)₂ genera el complejo de Pd(II) **26**. Este intermediario **26** experimenta un proceso clave de activación C-H vía un mecanismo concertado de ciclometalación/desprotonación hasta **27**. El proceso de adición oxidativa/eliminación reductiva del yoduro de arilo sobre el paladaciclo **27** genera el intermediario activado **29**, el cual posibilita la obtención del producto deseado **30** y la regeneración del catalizador de Pd(II), esto, siguiendo un proceso de protonación e intercambio de ligante (Esquema 13).²²



Esquema 13. Mecanismo propuesto de arilación de enlaces C-H usando la aminoquinolina y como GD mediante catálisis por Pd.

El avance científico realizado por Daugulis en el área, impulsó el desarrollo de una variedad de nuevos protocolos para la arilación, alquilación, alilación, alquenilación, alquiniación, ciclación, cianación y trifluorometilación.⁶ Por ejemplo, Chen y colaboradores reportaron la funcionalización β -C(sp³)-H de un sustrato derivado de la

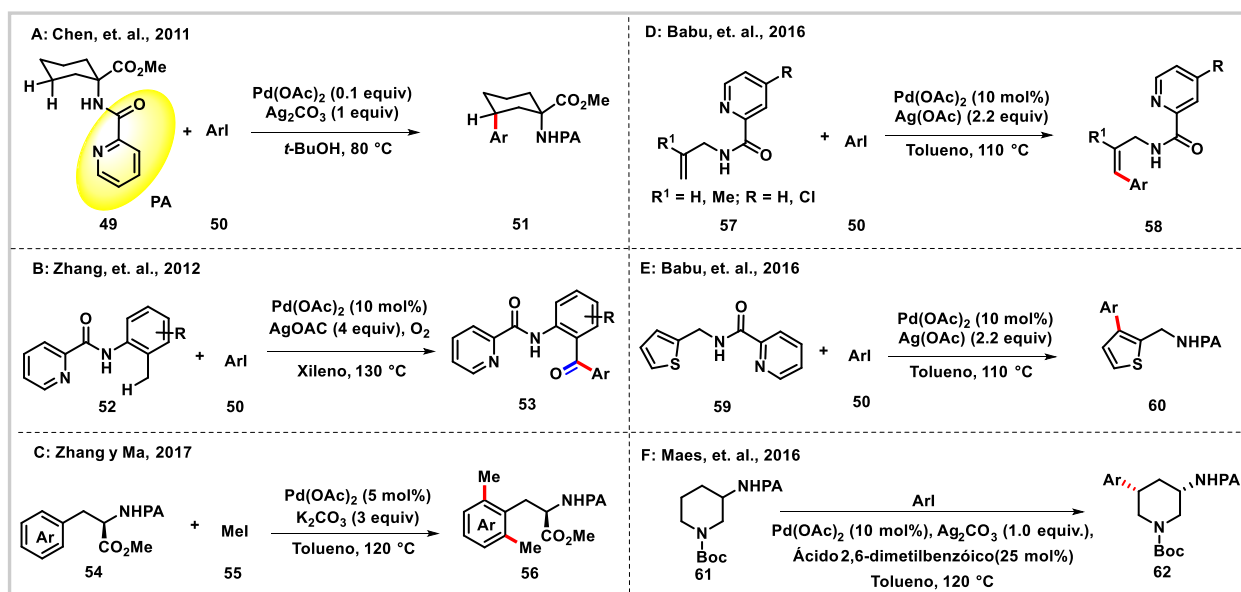
valina y el 6-iodo-1-tosil-*H*-indol como paso clave, logrando la formación del intermediario **33** con un rendimiento del 80%, mismo que fue utilizado como plataforma para la síntesis total de la celogentina C (Esquema 14, **A**).²⁴



Esquema 14. Aplicación del concepto de activación C-H mediado por Pd(II) en la síntesis de: **A)** celogentina C, **B)** piperaborenina B, **C)** escopariusicida A, **D)** podofilotoxina y **E)** (+)-psiguadial B.

En 2012, Baran y colaboradores informaron sobre la síntesis total de la piperaborenina **B 37** utilizando reacciones de arilación diastereoselectivas secuenciales de enlaces C(sp^3)-H del núcleo de ciclobutilo y usando el grupo director 2-tiometilanilina (TMA) (Esquema 14, **B**).²⁵ La misma estrategia sintética fue aplicada por el grupo de Pu en la arilación β -C(sp^3)-H de un núcleo de ciclobutano presente en la escopariusicida **A 41** (Esquema 14, **C**).²⁶ Posteriormente, Maimone informó de una breve síntesis total de podofilotoxina **44** a través de la arilación catalizada por Pd(II) de enlaces C(sp^3)-H de un núcleo de ciclohexilo (Esquema 14, **D**).²⁷ Por otro lado, Reisman y colaboradores lograron la primera síntesis total enantioselectiva de (+)-psiguadial **B 48** empleando como paso clave una alquenilación β -C(sp^3)-H dirigida de un ciclobutano quiral mediado por el grupo director 8-aminoquinolina (AQ) (Esquema 14, **E**).²⁸ El grupo director picolinamida, también fue ampliamente estudiado en varias transformaciones. La remoción de este grupo director se ha llevado a cabo en condiciones ácidas, básicas y ácidas reductoras.⁶

En 2011, el grupo de Chen desarrolló una estrategia sintética basada en la arilación y alquenilación de los enlaces remotos C(sp^3)-H en una variedad de aminas alifáticas usando la picolinamida y Pd(II) (Esquema 15, **A**).²⁹



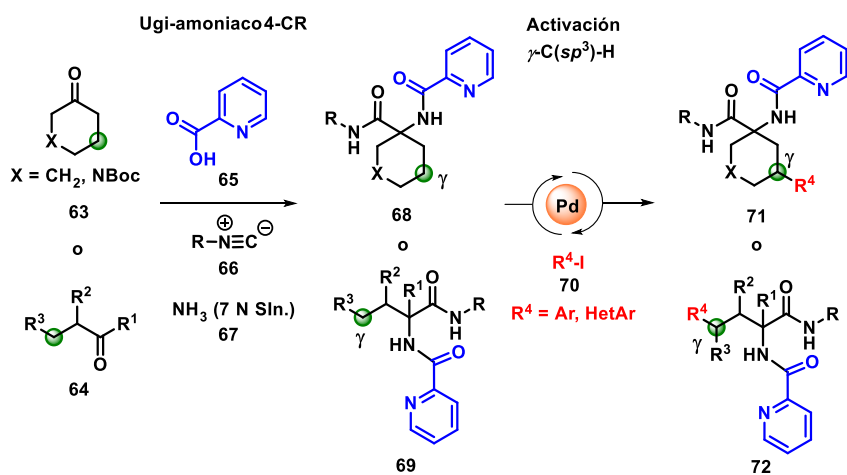
Esquema 15. Ejemplos selectos de procesos de activación C-H dirigidos por la PA y Pd(II) en: **A)** ciclohexilaminas, **B)** 2-metilaminas, **C)** análogos de (S)-tiroxina, **D)** alilaminas, **E)** 2-(aminoetil)tiofenos y **F)** 1-Boc-3-aminopiperidinas.

Zhang y colaboradores informaron posteriormente un proceso de arilación/oxidación de sustratos de anilina catalizada por paladio empleando la PA como auxiliar (Esquema 15, **B**).³⁰ En 2016, Babu y colaboradores realizaron la arilación regioselectiva en posición C3 de 2-(aminoetil)tiofenos usando yoduro de arilo y heteroarilo mediada por la PA y catálisis por Pd(II).³¹ El mismo grupo empleó un sistema catalítico similar para la arilación de alilaminas en la posición γ que condujo a las cinamilaminas correspondientes con proporciones *E/Z* que van de buenas a altas (Esquema 15, **D-E**).³²

Por otro lado, Zhang y Ma informaron la *orto*-di-metilación catalizada de sistemas derivados de (S)-tirosina usando la PA y Pd(II) (Esquema 15, **C**).³³

Finalmente, Maes y colaboradores desarrollaron un protocolo para la (hetero)arilación remota de *N*-Boc 3-aminopiperidinas usando la PA y catálisis por Pd(II). Observaron que la naturaleza del grupo protector de nitrógeno tenía un fuerte impacto en la reactividad, ya que con los grupos protectores *N*-bencilo y *N*-carbamoil la reacción no procedía, y con los grupos *N*-pivaloilo, *N*-tosilo y *N*-alcoxicarbonilo los rendimientos fueron inferiores (Esquema 15, **F**).³⁴

Del mismo modo, en nuestro grupo de investigación se logró desarrollar una metodología para la introducción rápida del grupo director picolinamida en diversas cetonas cíclicas y alicíclicas empleando una reacción multicomponente a base de isonitrilo y amoníaco en solución (Ugi-amoniaco 4-CR) (Esquema 16).³⁵



Esquema 16. Funcionalización C(sp^3)-H en aductos de Ugi mediante catálisis con Pd(II).

Esta metodología permitió la posterior funcionalización de diversos enlaces γ -C(sp^3)-H en condiciones suaves de reacción mediante catálisis por Pd (II). Con esta metodología se lograron sintetizar una serie de α -aminoamidas γ -ariladas en rendimientos que van de buenos a excelentes.³⁵

Además, se demostró que esta metodología permite la introducción de diversos grupos directores a diversos sistemas alifáticos cíclicos anclados a ácidos carboxílicos en una etapa de reacción (Esquema 16).

El trabajo realizado en nuestro de grupo de investigación en el área de activación C-H y reacciones multicomponente permitirá abrir nuevas rutas sintéticas en la obtención de compuestos de interés biológico.

2.6 Reacciones multicomponente

Las reacciones en química orgánica se pueden clasificar según el número de materiales de partida. Hay reacciones de un componente (1CR), reacciones de dos componentes (2CR), reacciones de varios componentes (RMC) y polimerizaciones.³⁶

Un ejemplo de una reacción de un componente es el reordenamiento de Claisen; las reacciones de un componente implican un material de partida y, si es necesario, un catalizador para producir uno o dos productos. En una reacción de dos componentes, dos materiales de partida se combinan en un solo producto. Las reacciones que involucran tres o más materiales de partida se conocen como reacciones multicomponentes (RMC's).³⁶

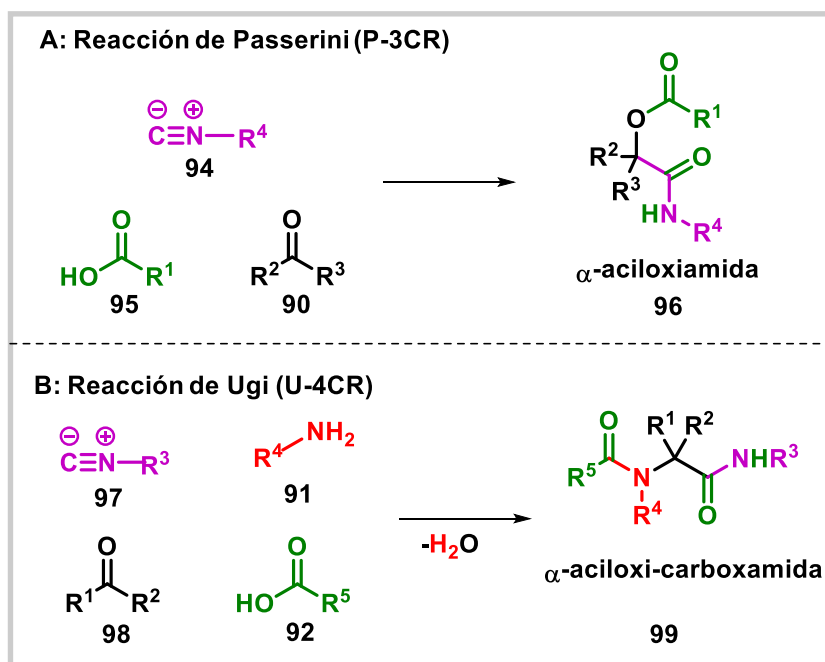
Una reacción multicomponente (o RMC) se define como una reacción en la que tres o más compuestos reaccionan en una sola operación para formar un solo producto que contiene esencialmente todos los átomos de los materiales de partida.³⁷

En 1850 Strecker reportó la reacción entre una amina, un aldehído y un cianuro para dar α -aminonitrilos con la generación de agua como subproducto, siendo considerada la primera reacción multicomponente descrita en la literatura (Esquema 17, **A**).³⁸

En 1890, Hantzsch reportó la condensación de β -cetoésteres, con α -halocetonas y amoníaco para la obtención de pirroles (Esquema 17, **B**).

En las reacciones multicomponentes la mayoría de los átomos presentes en los reactivos forman parte del producto final; es decir, son reacciones con alta economía atómica, uno de los principios de la química verde. Además, permiten la generación de nuevos enlaces mediante condiciones simples de reacción, reduciendo considerablemente los subproductos no deseados y el gasto energético. Dentro de las RMC's podemos encontrar las RMC's basadas en isonitrilos. Estas reacciones multicomponentes son particularmente interesantes porque son más versátiles y diversas que las demás RMC's.³⁹

El gran potencial de los isonitrilos para el desarrollo de reacciones multicomponentes radica en la diversidad de procesos de formación de enlaces, su tolerancia a grupos funcionales y los altos niveles que se observan de quimio, regio y estereoselectividad.³⁹ La reacción de Passerini (P-3CR) y la reacción de Ugi (U-4CR) son las transformaciones más destacadas de las reacciones multicomponente basadas en isonitrilo (Esquema 18).⁴⁰

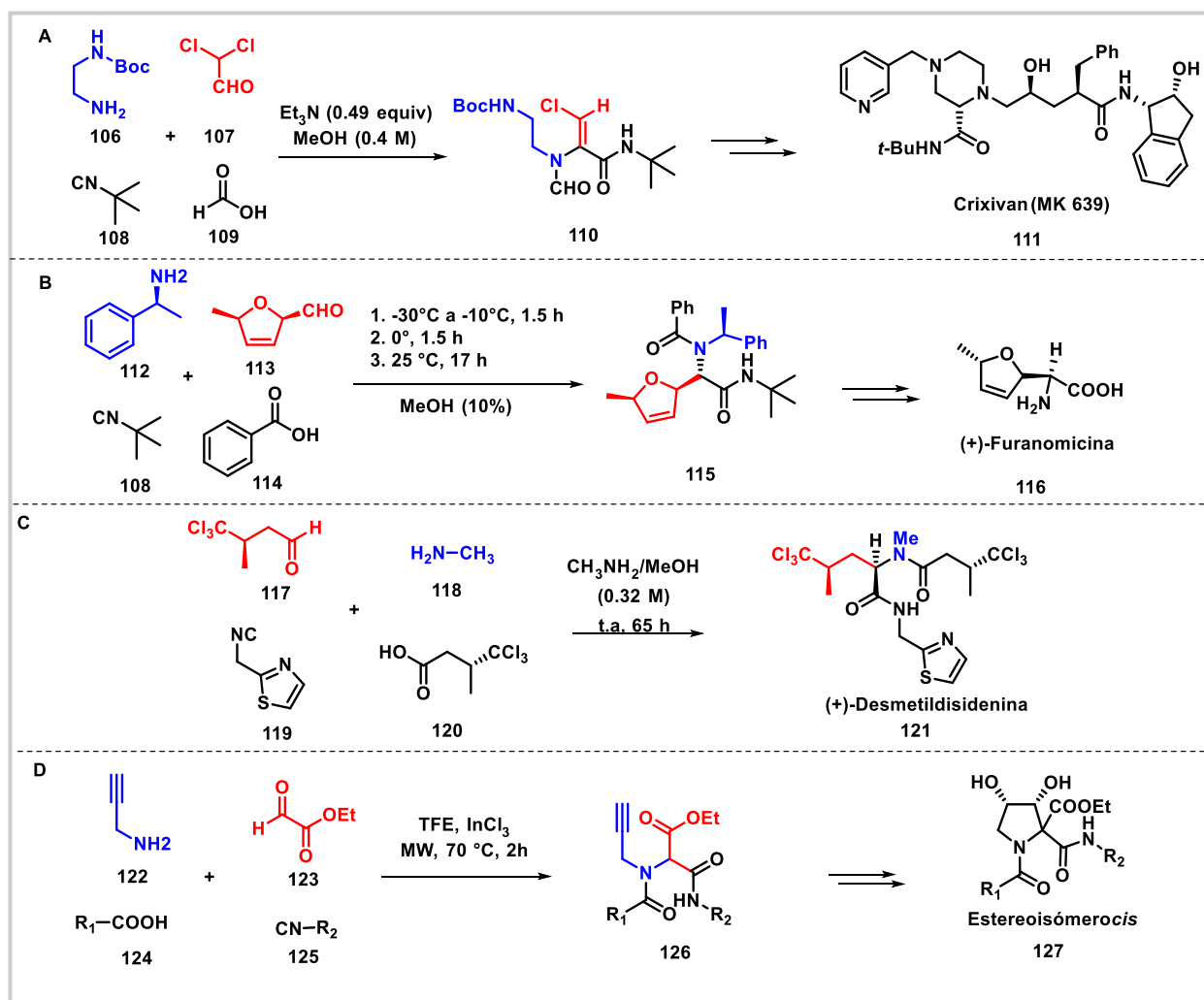


Esquema 18. Esquema general de la reacción de: **A)** Passerini 3-CR, **B)** Ugi 4-CR.

Para fines del presente trabajo se abordará con más detalle la reacción de Ugi (U-4CR), puesto que esta reacción permite la introducción del grupo director picolinamida.

multifuncionales, productos naturales y compuestos heterocíclicos con control estereoquímico.⁴²

Muchos fármacos importantes para el tratamiento de diversas enfermedades se pueden sintetizar a través de una reacción de Ugi-4CR. Por ejemplo, la compañía Merck reportó la síntesis del núcleo de piperazina presente en el Crixivan **111** usando dicha reacción como paso clave. Cabe mencionar que el Crixivan es un importante inhibidor de la proteasa del VIH (Esquema 20, **A**).⁴³



Esquema 20. Ejemplos de aplicaciones de la reacción de Ugi-4CR en la síntesis de: **A)** Crixivan, **B)** (+)-furanomicina, **C)** (+)-desmetildisidenina y **D)** 3,4-dihidroxipirrolidinas.

Asimismo, la reacción de Ugi ha sido utilizada como paso clave en la síntesis de muchos productos naturales. Por ejemplo, el antibiótico (+)-furanomicina **116** (*Streptomyces*

threomyceticus) se sintetizó utilizando una reacción de Ugi 4-CR (Esquema 20, **B**).⁴⁴ A su vez, Williard y colaboradores sintetizaron el producto natural (+)-desmetildisidenina **121** y su epímero a partir de una reacción de Ugi-4CR (Esquema 20, **C**).⁴⁵

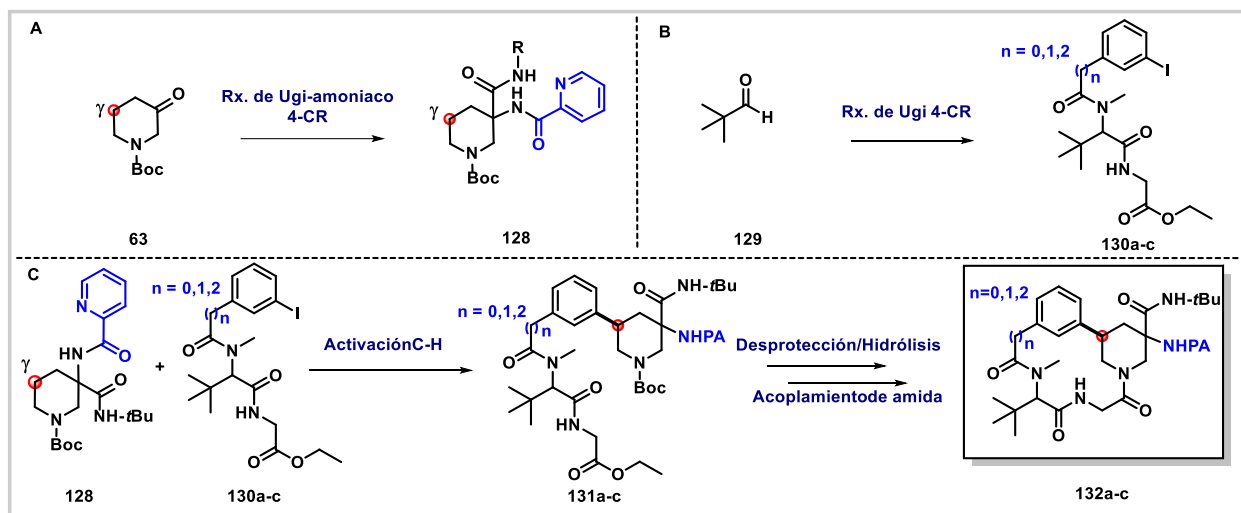
Por otra parte, en nuestro grupo de investigación se informó de la síntesis de derivados de *cis*-3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituídas **127** utilizando la reacción de Ugi como paso clave; cabe destacar que las dihidroxipirrolidinas están presentes en muchos compuestos naturales con actividad biológica (Esquema 20, **D**).⁴⁶

Debido al gran alcance sintético que presenta la reacción de Ugi 4-CR, esta reacción desempeñará un papel cada vez más vital en la construcción de moléculas de importancia en síntesis orgánica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante las últimas décadas, los compuestos macrocíclicos han surgido como candidatos terapéuticos cada vez más importantes en el descubrimiento de fármacos, debido a esto, el desarrollo de nuevas metodologías que permitan la síntesis de este tipo de compuestos ha despertado gran interés en la comunidad científica.

En el presente estudio se plantea la síntesis de péptidos macrocíclicos a base del núcleo de piperidina usando una ruta sintética que tiene como reacción clave un proceso de activación γ -C-H intermolecular mediado por paladio y la PA (Esquema 21, **C**). En dicha ruta, se tiene contemplado inicialmente la síntesis de dos bloques constructores claves usando una reacción de Ugi 4-CR (Esquema 21, **A-B**), seguido de un proceso de activación C-H, hidrólisis del grupo éster, desprotección del grupo *N*-Boc y finalmente, un acoplamiento de amida intramolecular hasta el producto deseado (Esquema 21, **C**).



Esquema 21. A-B) Síntesis de aductos de Ugi clave, **C)** Ruta general para síntesis de péptidos macrocíclicos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Diseñar una nueva metodología de síntesis de péptidos macrocíclicos mediante un proceso intermolecular de activación C-H catalizado por paladio usando la picolinamida como DG, seguido de un proceso de amidación intramolecular.

4.2 Objetivos particulares

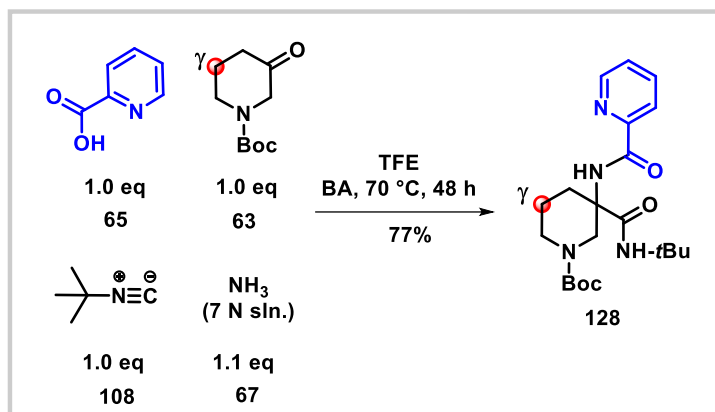
- Síntesis de los aductos de Ugi clave **128** y **130a-c**, así como la correspondiente estandarización del proceso de activación C-H intermolecular mediado por Pd(II) hasta el compuesto **131a-c**.
- Evaluación del proceso de macrociclación usando un proceso de hidrólisis/desprotección del *N*-Boc/acoplamiento de amida intramolecular.
- Exploración del alcance de la metodología e identificación estructural mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen los resultados obtenidos durante el desarrollo de una nueva metodología de síntesis de péptidos macrocíclicos mediante un proceso intermolecular de activación C(sp³)-H catalizado por paladio(II) usando la picolinamida como DG, seguido de un proceso de amidación intramolecular.

5.1 Síntesis del aducto de Ugi-Boc 128.

Inicialmente, el aducto de Ugi-amoniaco modelo **128** se sintetizó en 77 % de rendimiento al hacer reaccionar cantidades equimolares de ácido picolínico **65**, isonitrilo **108**, 1-Boc-3-piperidona **63** y un exceso de amoníaco (7 N en MeOH) **67** en TFE bajo condiciones de calentamiento convencional usando un baño de aceite (BA). Las condiciones de la síntesis del aducto de Ugi **128** fueron estandarizadas previamente en el grupo de investigación (Esquema 22).³⁵

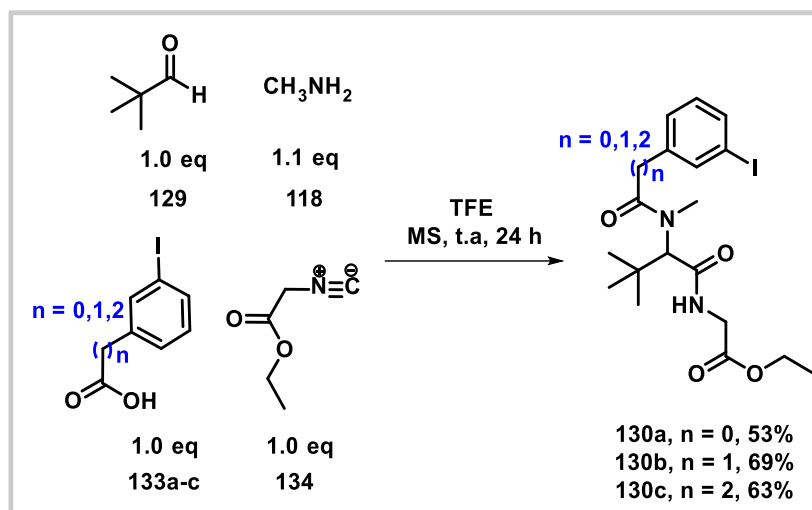


Esquema 22. Síntesis del aducto de Ugi-amoniaco modelo **128**.

Para confirmar la obtención del aducto de Ugi **128**, se llevó a cabo su elucidación estructural empleando RMN de ¹H, ¹³C, infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución (ver Anexo).

5.2 Síntesis de los aductos de Ugi 130a-c.

De otra parte, se sintetizaron una serie de aductos de Ugi derivados de ácido benzóico **133a**, fenilacético **133b** e hidrocínámico **133c**, los cuales fueron ensamblados usando cantidades equimolares de isocianoacetato de etilo **134**, pivalaldehído **129** y un exceso de metilamina **118** en TFE bajo agitación a temperatura ambiente, obteniéndose en 53%, 69% y 63% de rendimiento, respectivamente. Las condiciones de la síntesis del aducto de Ugi fueron estandarizadas previamente en el grupo de investigación (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de los aductos de Ugi modelo **130a-c**.

Cabe resaltar que la síntesis del ácido 3-yodofenilacético **133b** y 3-yodo-hidrocínámico **133c** se llevó a cabo en el laboratorio, debido a que estos compuestos ya no se encuentran comercialmente disponibles (ver Procedimiento Experimental).

De igual manera, para confirmar la obtención de los aductos de Ugi **130a-c**, se llevó a cabo su elucidación estructural empleando RMN de ^1H , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución (ver Anexo).

5.3 Estudio del proceso de activación γ -C(sp^3)-H entre los aductos de Ugi **128** y **130a-c**.

Una vez caracterizados los aductos de Ugi **128** y **130a**, se inició con la evaluación del proceso de activación γ -C(sp^3)-H intermolecular mediado por Pd(II) bajo condiciones de irradiación con microondas (Tabla 1).

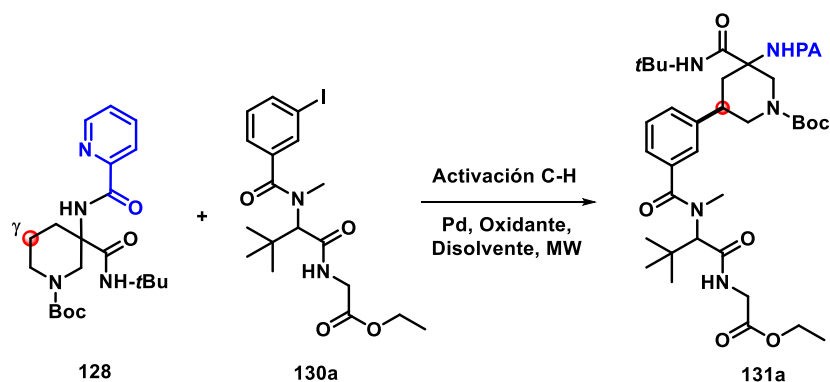
Inicialmente, se evaluó el uso de 1.0 eq del aducto **128**, 1.5 eq del aducto **130a**, 5 mol% de Pd(OAc)₂, 1.5 eq de Ag₂CO₃ en *t*-BuOH (0.2 M), logrando obtener el producto de activación **131a** en un 7% de rendimiento (Tabla 1, entrada 1). El aumento a 3.0 eq de Ag₂CO₃ derivó en la mejora del rendimiento, alcanzando el 31% de **131a** (Tabla 1, entrada 2). En un caso contrario, el aumento de la carga del catalizador a 10 mol% generó resultados negativos del producto de activación **131a** (Tabla 1, entrada 3).

Posteriormente, se determinó que la adición del ácido 2,6-dimetil-benzóico como aditivo usando tolueno como disolvente a 0.6 M, generó el compuesto activado **131a** en 25% de rendimiento (Tabla 1, entrada 4). Se observó que la disminución y el aumento del Ag₂CO₃, genera menor rendimiento del producto esperado **131a** (Tabla 1, entrada 5 y 6). Por otra parte, se encontró que la disminución de la concentración a 0.3 M aumentó el rendimiento de la reacción a 30% (Tabla 1, entrada 7), sin embargo, al disminuir aún más la concentración hasta 0.2 M, el aumento del rendimiento no se vio favorecido (Tabla 1, entrada 8).

El aumento en el tiempo de reacción no generó resultados favorables, ya que se observó una disminución en el rendimiento del producto **131a** (Tabla 1, entrada 9). Interesantemente, el uso de cantidades equimolares de los aductos de Ugi **128** y **130a**, generó un ligero aumento en el rendimiento, alcanzando el 27% (Tabla 1, entrada 10). Al no existir una diferencia significativa en las entradas 4 y 10, se decidió mantener cantidades equimolares de las materias primas para seguir explorando las condiciones de reacción.

La evaluación del AgOAc como otra alternativa a la sal de plata Ag₂CO₃, no ofreció un aumento significativo en el rendimiento (Tabla 1, entrada 11). A su vez, el cambio de disolvente a acetonitrilo y *p*-xileno proporcionó resultados negativos en el rendimiento de la reacción (Tabla 1, entrada 12-13).

Tabla 1. Optimización del proceso de activación γ -C(sp^3)-H entre los aductos de Ugi **128** y **130a**.^a

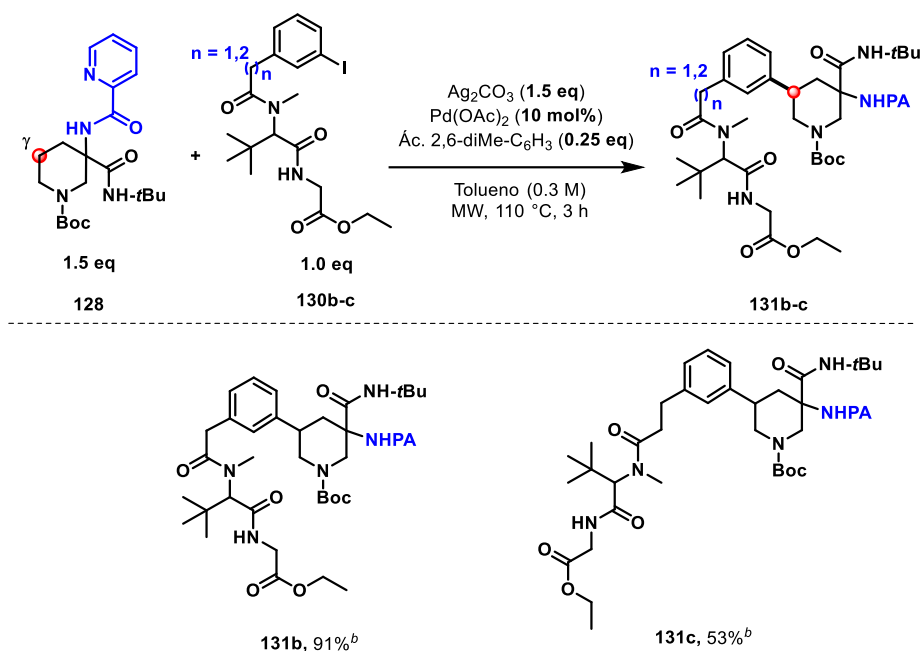


Entrada	Ugi 128 (eq.)	Ugi 130a (eq.)	Ag ₂ CO ₃ (eq.)	Pd(OAc) ₂ (eq.)	Aditivo (eq.)	Disolvente	[M]	t (h)	T (°C)	Rto. 131a (%) ^b
1	1.0	1.5	1.5	0.05	-	<i>t</i> -BuOH	0.2	3	110	7
2	1.0	1.5	3.0	0.05	-	<i>t</i> -BuOH	0.2	3	110	31
3	1.0	1.5	3.0	0.1	-	<i>t</i> -BuOH	0.2	3	110	-
4	1.0	1.5	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.6	3	110	25
5	1.0	1.5	3.0	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.6	3	110	9
6	1.0	1.5	1.0	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	19
7	1.0	1.5	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	30
8	1.0	1.5	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.2	3	110	27
9	1.0	1.5	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	4	110	3
10	1.0	1.0	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	27
11	1.0	1.0	1.5 ^c	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	22
12	1.0	1.0	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	CH ₃ CN	0.3	3	110	-
13	1.0	1.0	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	<i>p</i> -Xileno	0.3	3	110	16
14	1.5	1.0	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C₆H₃	Tolueno	0.3	3	110	63
15	2.0	1.0	1.5	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	39
16	1.5	1.0	2.0	0.1	Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	8
17	1.5	1.0	1.5	0.1	^d Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	20
18	1.5	1.0	1.5	0.1	^e Ác. 2,6-diMe-C ₆ H ₃	Tolueno	0.3	3	110	12
19	1.5	1.0	3.0	0.05	-	<i>t</i> -BuOH	0.2	3	110	2

^aCondiciones de reacción: Una disolución del aducto de Ugi **128**, el aducto de Ugi **130a**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, y Ác. 2,6-diMeC₆H₃ en el disolvente (M) se calentó en un vial bajo irradiación de microondas durante el tiempo (h) y temperatura (°C) indicados. ^bRendimiento obtenido luego de purificación por CC. ^cSe utilizó AgOAc como sal de plata. ^dSe utilizó 0.35 eq. de aditivo. ^eSe utilizó 0.20 eq. de aditivo. MW = microondas. Ác. 2,6-diMe-C₆H₃ = ácido 2,6-dimetil-benzóico.

El aumento en los equivalentes a 1.5 del aducto de Ugi **128** y la disminución a 1.0 del aducto de Ugi **130a** generaron resultados muy favorables, aumentando el rendimiento a un 66% (Tabla 1, entrada 14). Con estas condiciones de reacción se evaluó el aumento en los equivalentes a 2.0 del aducto de Ugi **128**, pero el rendimiento se vio desfavorecido (Tabla 1, entrada 15). El aumento en los equivalentes a 2.0 del Ag_2CO_3 no derivó en una mejora del rendimiento (Tabla 1, entrada 16), de igual forma, el aumento en los equivalentes a 0.35 del aditivo proporcionó resultados negativos en el rendimiento de la reacción (Tabla 1, entrada 17). La disminución en los equivalentes a 0.20 del aditivo tampoco generó un aumento en el rendimiento (Tabla 1, entrada 18). Por último, se evaluó el aumento en la cantidad del aducto de Ugi **128** y la disminución en la cantidad del aducto de Ugi **130a** con las condiciones de reacción de activación sin el aditivo, pero el rendimiento se vio desfavorecido (Tabla 1, entrada 19). Finalmente se determinó que las condiciones óptimas para la reacción de activación C-H intermolecular son las descritas en la entrada 14 (Tabla 1).

Esquema 24. Alcance del proceso de activación $\gamma\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ para los aductos de Ugi **130b-c**.



^aCondiciones de reacción: Una disolución de aducto de Ugi **128**, aducto de Ugi **130b-c**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), Ag_2CO_3 , y ácido 2,6-diMeC₆H₃ en el disolvente indicado (0.3 M) se calentó en un vial bajo irradiación de microondas a 110 °C durante 3 h. ^bRendimiento obtenido luego de purificación por CC. MW = microondas. $\text{Ác. 2,6-diMe-C}_6\text{H}_3$ = ácido 2,6-dimetilbenzóico.

Posteriormente, se evaluó el alcance de la metodología mediante la síntesis de los compuestos **131b** y **131c** a partir de los aductos de Ugi **130b-c** (Esquema 24).

Así, el aumento de un metileno en la cadena dio lugar al derivado **131b** con un excelente rendimiento (91%). Por otro lado, el aumento de dos metilenos en la cadena dio lugar al derivado **131c** con un rendimiento moderado (53%) (Esquema 24).

Se confirmó la formación de todos los productos de activación **131a-c** empleando RMN de ^1H , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución (ver Anexo). A continuación, se presenta a manera de ejemplo, el análisis espectroscópico del producto de activación **131b**.

En el espectro de RMN de ^1H se observó a 1.06, 1.38 y 1.49 ppm tres señales que integran para 9 hidrógenos cada una y que corresponden a los metilos de los grupos *tert*-butilos **31**, **1** y **11**, respectivamente. En 1.25 ppm se observó una señal que integra para tres protones, la cual corresponde al metilo **37** (Figura 2).

Por otro lado, se observaron dos señales a 2.07 y 2.71 ppm que integran para un hidrógeno cada una y que se atribuyen a los hidrógenos del metileno **6** de la piperidina. De igual manera, en 3.35 y 5.50 ppm se observaron dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada uno y que corresponden al metileno **12** de la piperidina. Además, entre 3.09 y 2.99 ppm se encontró un multiplete que integra para 2 hidrógenos y que son atribuidos al metileno **8** de la piperidina. Por último, entre 4.07 y 4.13 ppm se observó una señal ancha que integra para un hidrógeno y que fue asignada al metino **7** de la piperidina.

En 3.12 ppm se observó una señal doble que integra para tres hidrógenos, los cuales fueron atribuidos al *N*-metilo **28**. En 5.1 ppm se observó un singulete que integra para un hidrógeno y que corresponde al metino **29** del enlace peptídico.

De igual modo, se observaron tres señales a 3.73, 3.95 y 4.17 ppm que integran para dos hidrógenos cada una y que se atribuyen a los metilenos **26**, **34** y **36**, respectivamente (Figura 2).

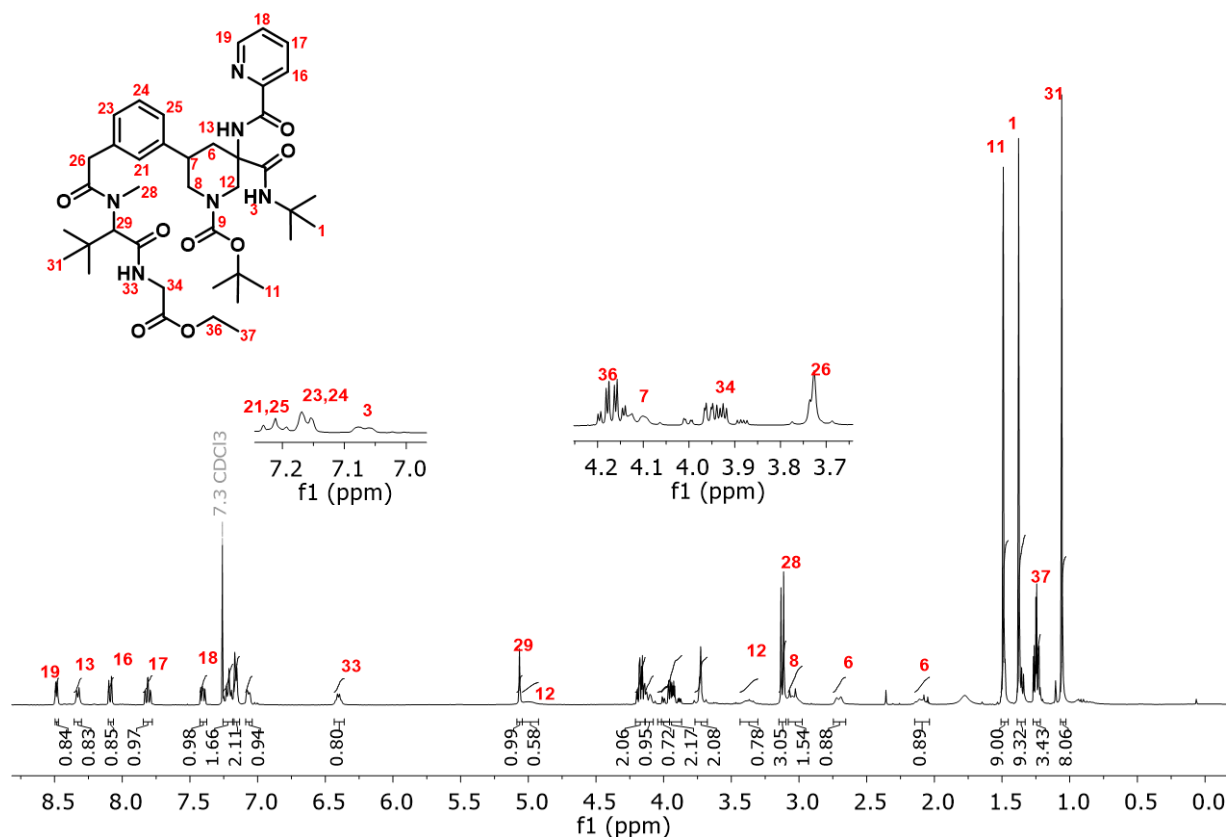


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H de **131b** (400 MHz, CDCl_3).

Así mismo, a 6.40 y 7.07 ppm se observan dos señales anchas que integran para un hidrógeno cada una y que corresponden al *NH* de la amida **33** y al *NH* de la *tert*-butil amida **3**, respectivamente. Así mismo, en la región comprendida entre 7.16 y 7.24 ppm se encuentran dos señales que integran para 2 hidrógenos cada una y que fueron asignadas a los hidrógenos H-**21**, H-**23**, H-**24** y H-**25** del grupo arilo.

Por otra parte, en 7.40, 7.81, 8.09 y 8.49 ppm se observaron cuatro señales que integran para un hidrógeno cada una y que fueron atribuidas a los hidrógenos H-**18**, H-**17**, H-**16** y H-**19** del anillo de piridina. Finalmente, a 8.33 ppm se observó un doblete que integra para un hidrógeno y que es atribuible al *NH* **13** de la picolinamida (Figura 2).

En el espectro de dos dimensiones RMN-COSY, el cual muestra el acoplamiento ^1H - ^1H , se observaron las correlaciones entre H-**17** y los hidrógenos H-**16** y H-**18**, esto, en el anillo de piridina. Además, se observó la correlación del hidrógeno H-**7** con la señal del metileno H-**8**, confirmando la sustitución en dicha parte del núcleo de piperidina.

Finalmente, en el espectro COSY se observó la correlación del *NH* de la amida H-33 con la señal del metileno H-34, lo que confirma la presencia de dicho sistema alifático en el compuesto **131b** (Figura 3).

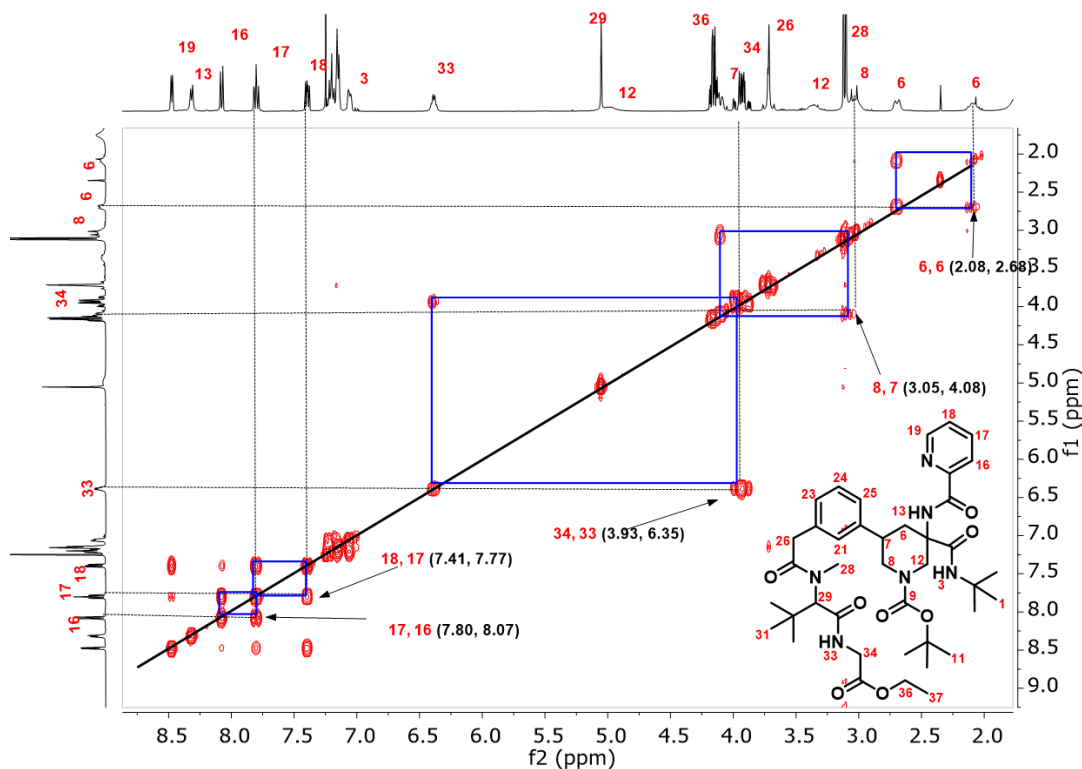


Figura 3. Ampliación del espectro de RMN-COSY de **131b** (400 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 4), se observaron a 27.9 28.6 y 28.8 ppm las señales asignadas a los grupos *tert*-butilo C-31, C-1 y C-11, respectivamente. Así mismo, a 34.3, 51.7 y 80.8 ppm se observaron los carbonos cuaternarios C-30, C-2 y C-10 atribuidos a los mismos grupos, respectivamente.

A 38.8, 39.9, 48.3 y 49.2 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos de los metilenos C-8, C-6, C-12 y C-7 de la piperidina, respectivamente; mientras que a 58.8 ppm se observó la señal que se atribuye al carbono cuaternario C-5.

Del mismo modo, a 41.1, 41.2 y 61.5 ppm se observaron las señales que corresponden a los carbonos de los metilenos C-34, C-26 y C-36; entre tanto a 14.3, 34.2, y 62.3 ppm

se observaron las señales que son atribuibles al carbono del metilo C-37, del *N*-Metilo C-28 y del enlace peptídico C-29, respectivamente.

Adicionalmente, se observaron a 122.1, 126.5, 137.4, 148.1 y 149.7 ppm las señales atribuidas a los carbonos del anillo de piridina C-16, C-18, C-17, C-19 y C-15, respectivamente. De igual manera, a 125.8, 127.6, 128.1, 128.9, 135.0 y 142.3 ppm se observaron las señales correspondientes al grupo arilo C-23, C-25, C-24, C-22 y C-20, respectivamente.

Finalmente, a 154.7, 164.1, 169.7, 169.8, 170.2 y 173.0 ppm se observaron las señales que se atribuyen a los carbonilos C-9, C-14, C-4, C-32, C-35 y C-27, respectivamente (Figura 4).

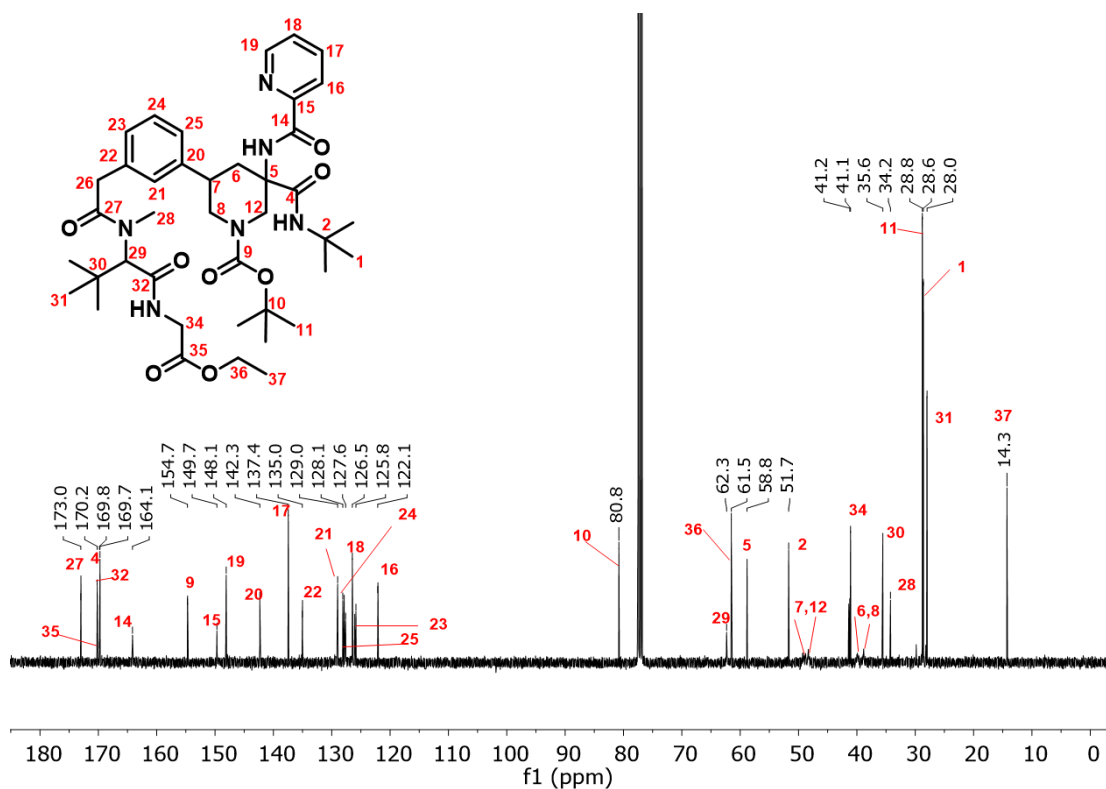


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C de **131b** (100 MHz, CDCl_3).

Mediante el espectro de dos dimensiones RMN-HSQC, el cual muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C a un enlace, se confirmaron las asignaciones previamente descritas.

De esta manera, en la ampliación del espectro comprendida entre 30 ppm y 44 ppm en ^{13}C , y 2.78 ppm y 3.22 ppm en ^1H , se puede apreciar que la señal del metileno **8** y su correspondiente carbono se encuentran en las coordenadas (3.05 ppm, 39.0 ppm). De igual forma, en las coordenadas (3.13 ppm, 34.2 ppm) se tiene una correlación de los hidrógenos del grupo *N*-Metilo con su correspondiente carbono sp^3 , el cual se señaló como **28** (Figura 5).

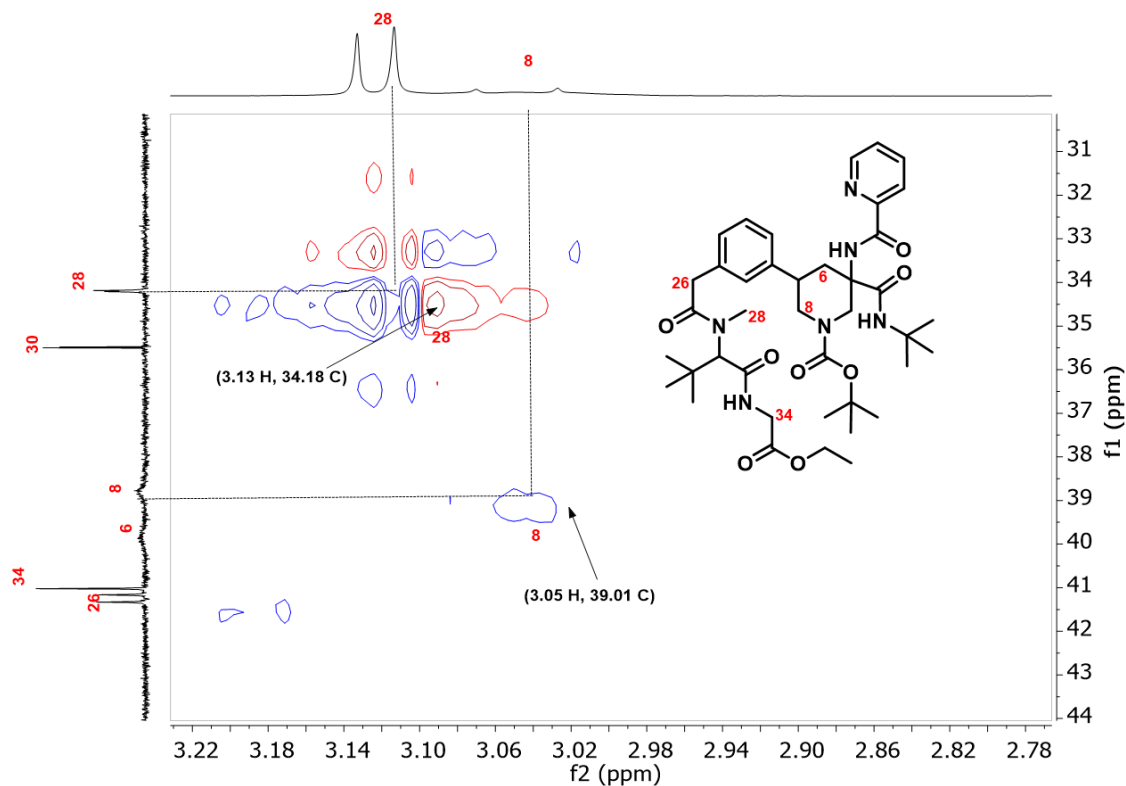


Figura 5. Primera ampliación del espectro de RMN-HSQC de **131b** (400 MHz, CDCl_3).

En la segunda ampliación del espectro RMN-HSQC comprendida entre 12 ppm y 38 ppm en ^{13}C y 0.90 ppm y 1.65 ppm en ^1H , se puede observar la correlación de los hidrógenos del grupo metilo (éster) con su correspondiente carbono sp^3 en las coordenadas (1.25 ppm, 14.4 ppm), el cual se indica como **37**. Para los metilos de los grupos *tert*-butilos **31**, **1** y **11** se tiene claramente la relación de las señales en las coordenadas (1.04 ppm, 27.9 ppm), (1.36 ppm, 28.0 ppm) y (1.48 ppm, 28.7 ppm), respectivamente (Figura 6).

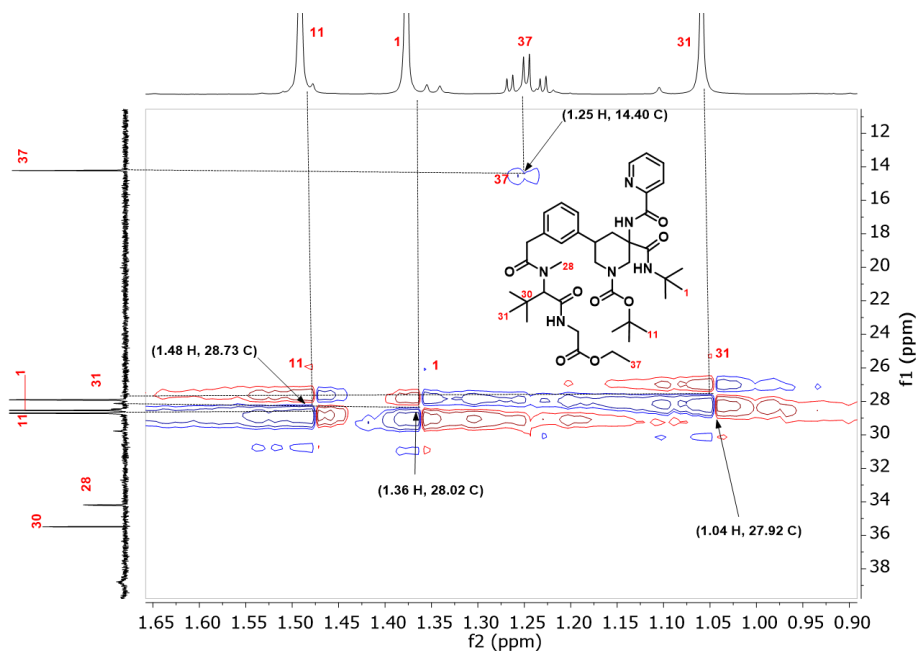


Figura 6. Segunda ampliación del espectro de RMN-HSQC de **131b** (400 MHz, CDCl_3).

En la tercera ampliación del espectro RMN-HSQC comprendida entre 60 ppm y 150 ppm en ^{13}C , y 5.0 ppm y 8.6 ppm en ^1H , se puede observar la correlación entre el hidrógeno del enlace peptídico H-29 y su carbono con hibridación sp^3 en la coordenada (5.07 ppm, 62.2 ppm).

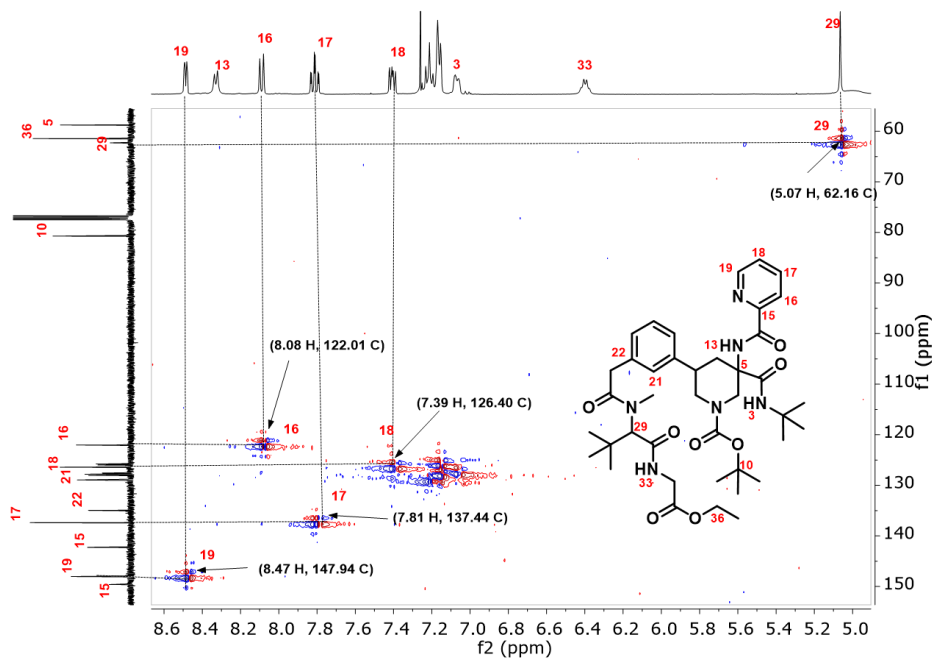


Figura 7. Tercera ampliación del espectro de RMN-HSQC de **131b** (400 MHz, CDCl_3).

Asimismo, se puede apreciar las correlaciones entre los metinos H-16, H-17, H-18 y H-19, así como sus correspondientes carbonos se encuentran en las coordenadas (8.08 ppm, 122.0 ppm), (7.81 ppm, 137.4 ppm), (7.39 ppm, 126.4 ppm) y (8.47 ppm, 147.9 ppm), respectivamente (Figura 7).

Por medio del espectro de RMN-HMBC se pudo determinar la correlación de átomos de hidrógeno y carbono a dos y tres enlaces de distancia en el compuesto de activación **131b** (Figura 8).

En la primera ampliación del espectro de RMN-HMBC comprendida de 10 y 90 ppm, se puede observar que la señal en (1.23 ppm, 61.9 ppm) muestra la correlación entre los H del metilo **37** y el C del metileno **36**, lo que confirma la presencia del grupo etilo en el compuesto. Por otra parte, se observó la correlación de los metilos de los grupos *tert*-butilos H-**31**, H-**1** y H-**11** con los carbonos cuaternarios C-**30**, C-**2** y C-**10** en (1.07, 35.48 ppm), (1.39, 51.40 ppm) y (1.49, 80.69 ppm), respectivamente (Figura 8).

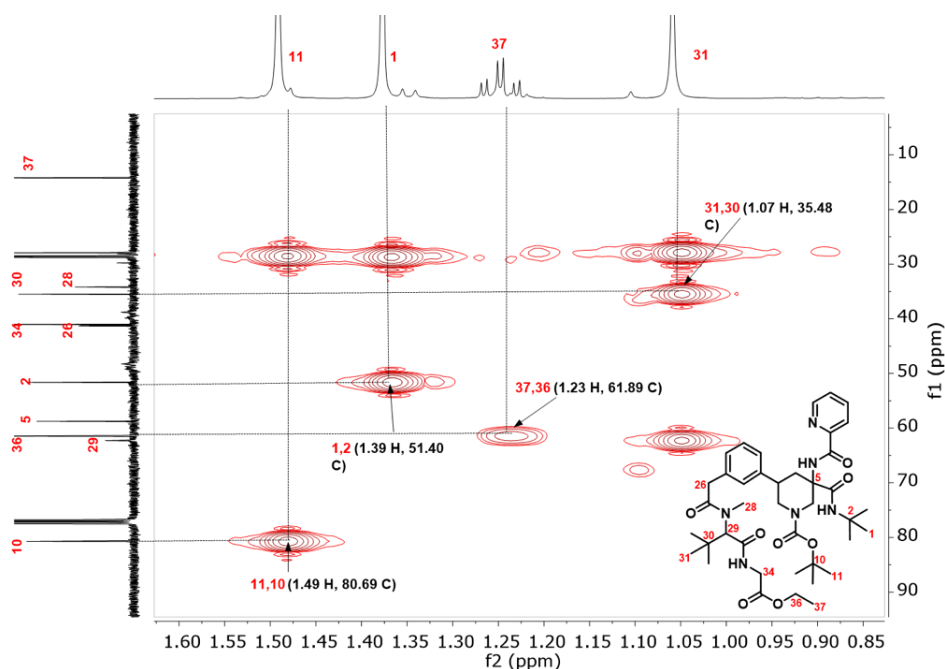


Figura 8. Primera ampliación del espectro de RMN-HMBC de **131b** (400 MHz, CDCl₃).

En la segunda ampliación del espectro de HMBC comprendida entre 120 y 190 ppm, se observó de manera clara las correlaciones entre los hidrógenos del anillo de piridina y los carbonos que conforman dicho sistema aromático (Figura 9).

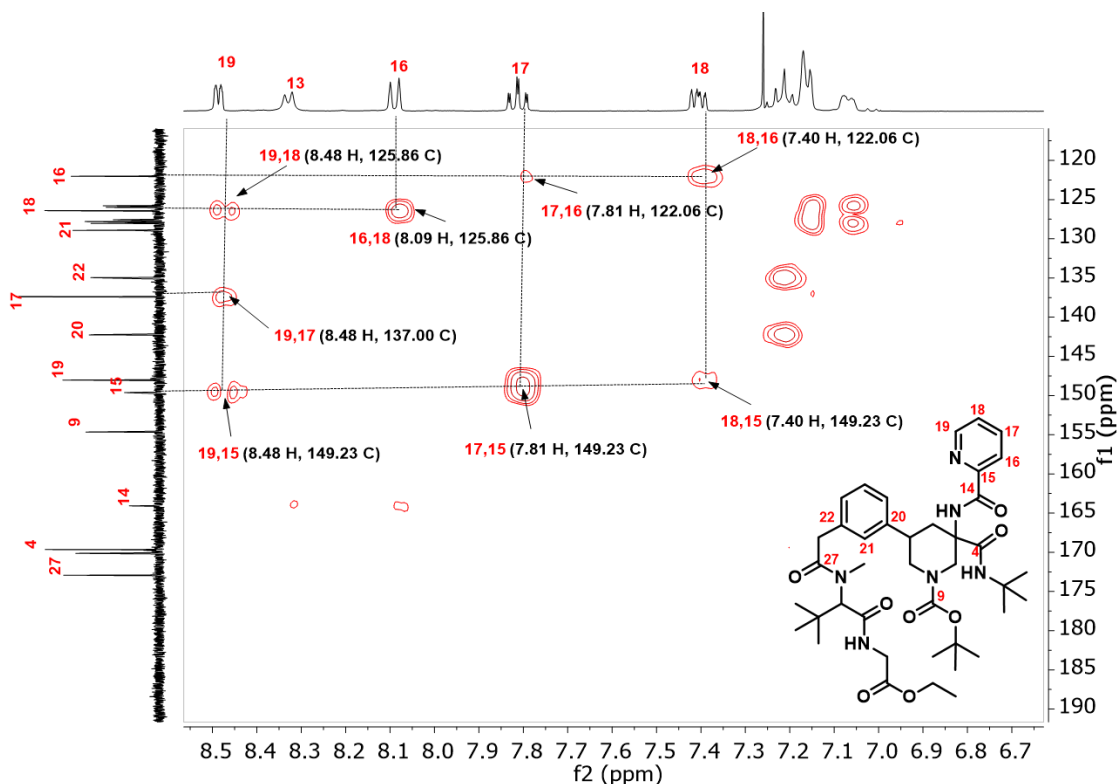


Figura 9. Segunda ampliación del espectro de HMBC de **131b** (400 MHz, CDCl_3).

Por ejemplo, destaca la correlación a tres enlaces de distancia entre el carbono cuaternario C-15 y el hidrógeno H-17. Así mismo, se puede apreciar las correlaciones a mayor distancia de dicho carbono con los hidrógenos H-18 y H-19 (Figura 9).

En la tercera ampliación del espectro de HMBC comprendida entre 166 y 184 ppm, se logró ver la correlación entre la señal del carbonilo C-27 y el metino H-29 (5.06 ppm, 173.1 ppm), el metileno H-26 (3.72 ppm, 173.1 ppm) y el *N*-metilo H-28 (3.12 ppm, 173.1 ppm).

Además, se observó la correlación entre el carbonilo C-32 con el metino H-29 en la coordenada (5.06 ppm, 169.9 ppm). De igual manera, se observaron dos correlaciones de menor intensidad entre el carbonilo C-35 y los metilenos H-34 y H-36 a (3.94 ppm, 169.7 ppm) y (4.16 ppm, 169.7 ppm), respectivamente (Figura 10).

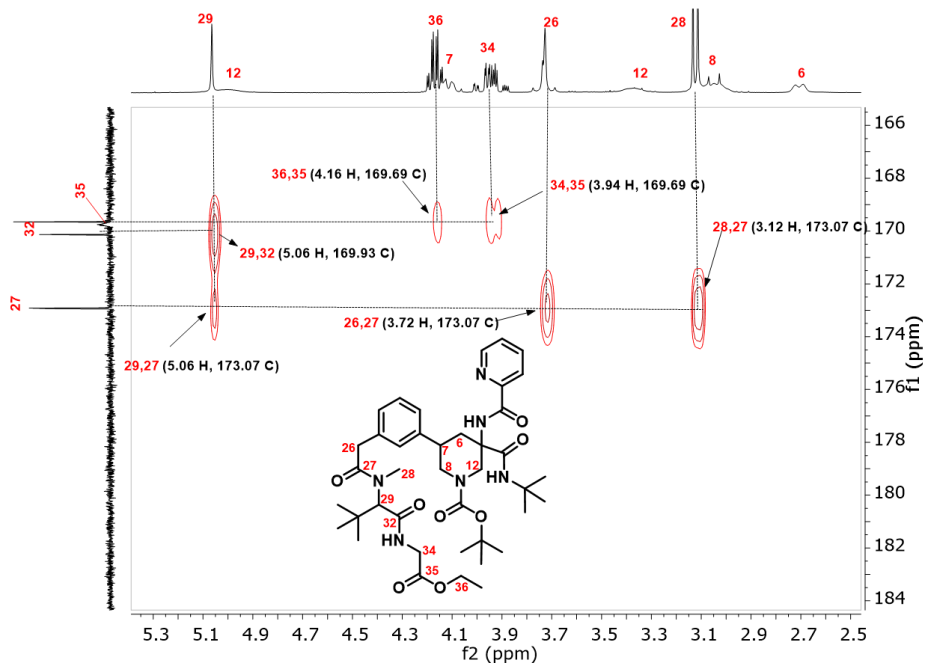


Figura 10. Tercera ampliación del espectro de RMN-HMBC de **131b** (400 MHz, CDCl₃).

Finalmente, en la cuarta ampliación del espectro de HMBC comprendida entre 15 y 55 ppm se puede apreciar dos correlaciones a (5.06 ppm, 27.5 ppm) y (5.06 ppm, 34.3 ppm), las cuales son atribuibles a las interacciones entre el metino H-29 y los carbonos C-31 y C-28, respectivamente (Figura 11).

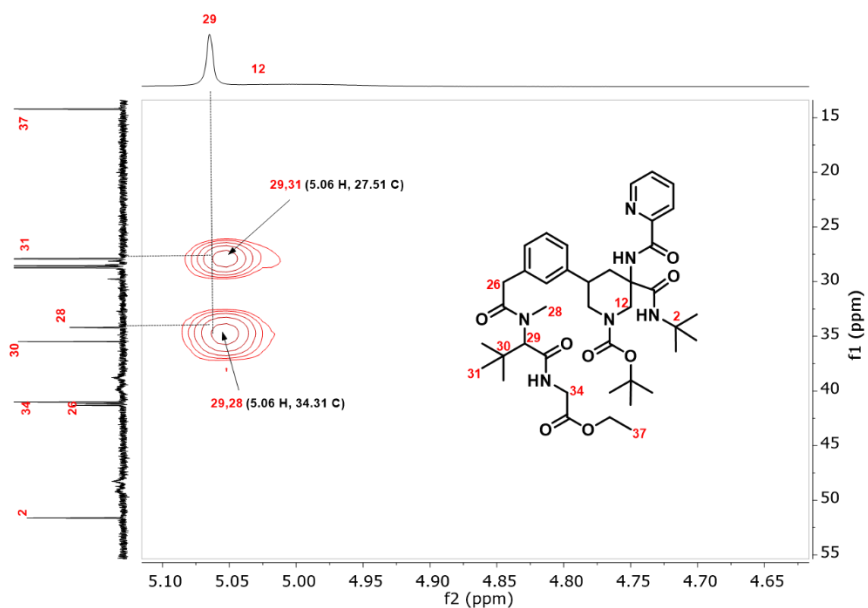


Figura 11. Cuarta ampliación del espectro de RMN-HMBC de **131b** (400 MHz, CDCl₃).

Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, H⁺) se observó un pico con una relación m/z a 751.4371, la cual correlaciona con el ión molecular [M+1] del producto de activación **131b** y con la fórmula molecular condensada C₄₀H₅₉N₆O₈ (Figura 12).

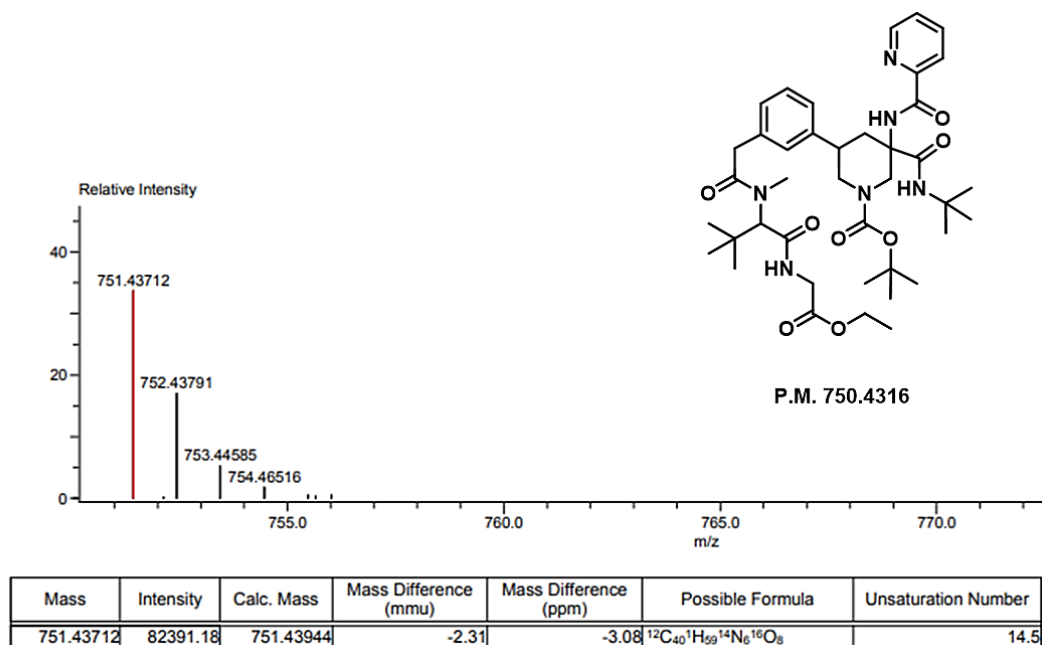


Figura 12. Espectrometría de masas de alta resolución del producto de activación **131b** (DART⁺-ESI-TOF).

A partir de los resultados descritos anteriormente, se puede confirmar la formación del producto de activación **131b**.

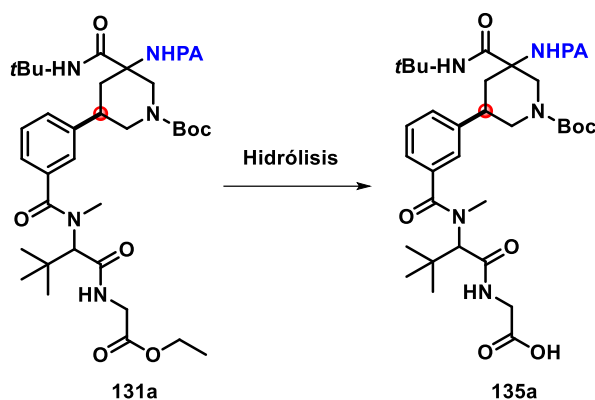
5.4 Proceso de hidrólisis del grupo éster: síntesis y caracterización de los derivados

Con el objetivo de avanzar en el proceso de macro-lactamización hasta el ciclopéptido deseado, se llevó a cabo la evaluación de la hidrólisis básica del éster etílico presente en **131a** (Tabla 2).

En primer lugar, se evaluó el uso de 1.5 eq. NaOH utilizando como disolvente THF/H₂O (1:1), logrando obtener el ácido carboxílico **135a** en bajo rendimiento (6%) (entrada 1). Posteriormente, se evaluó el uso de 2.0 equivalentes de KOH como base y MeOH como disolvente, logrando alcanzar el 76% de rendimiento de **135a** (entrada 2). Se confirmó la

formación del ácido carboxílico **135a** empleando RMN de ^1H , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución (ver Anexo).

Tabla 2. Exploración de la reacción de hidrólisis del producto de activación **131a**.^a



Entrada	131a (eq.)	Base (eq.)	Disolvente	[M]	t(h)	T (°C)	Rto. 135a (%) ^b
1	1.0	NaOH (1.5)	THF/H ₂ O	0.3	0.7	t.a	6.0
2	1.0	KOH (2.0)	MeOH	0.7	1	35-40	76

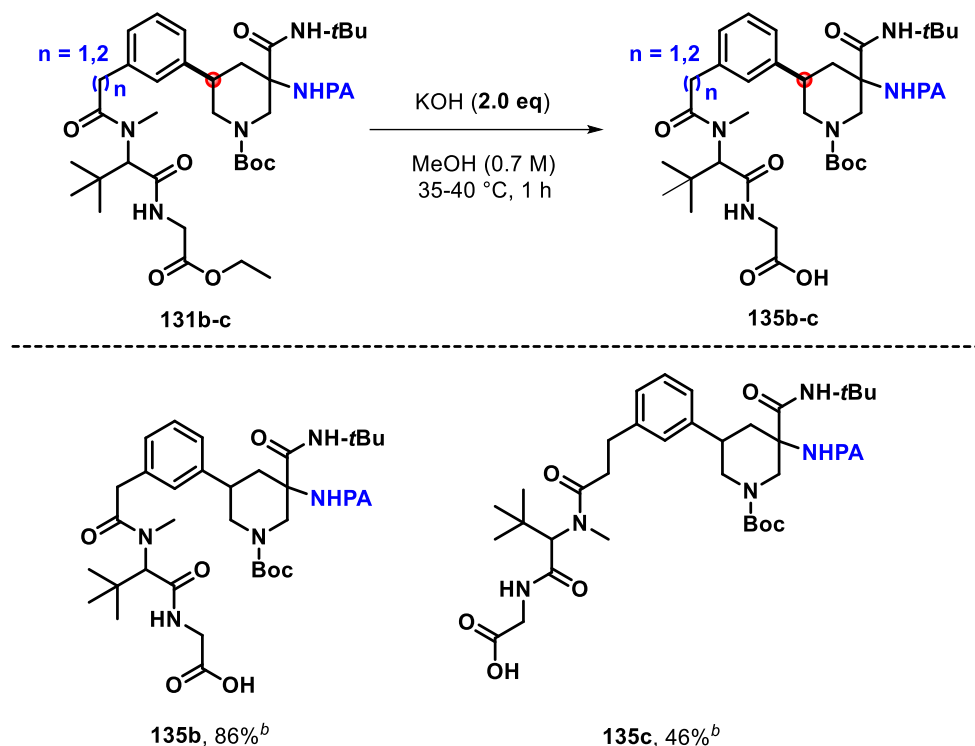
^aCondiciones de reacción: Una disolución de **131a** y la base en el disolvente mencionado se mantuvo en agitación durante el tiempo (h) y temperatura (°C) indicados. ^bRendimiento obtenido luego de purificación por CC. THF = Tetrahidrofurano.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de hidrólisis en **131a**, se llevó a cabo la síntesis de los productos **135b-c** a partir de los compuestos **131b-c**. Lo anterior, con el objetivo de evaluar de manera paralela el proceso de macro-lactamización (Esquema 25).

Así, se observó que el aumento de la cadena a través de un metileno dio lugar al derivado **135b** con un buen rendimiento (86%); en cambio, el aumento de la cadena a través de dos metilenos generó el derivado **135c** con un rendimiento moderado (46%) (Esquema 25).

Se llevó a cabo la elucidación estructural de los compuestos **135b-c** empleando RMN de ^1H , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución (ver Anexo).

Esquema 25. Evaluación del proceso de hidrólisis básica en los productos de activación **131b** y **131c**.



^aCondiciones de reacción: Una disolución de producto de activación **131b-c** y KOH (2.0 eq.) en MeOH (0.7 M) se calentó entre 35 y 40 °C durante 1.0 hora en un baño de aceite. ^bRendimiento obtenido luego de purificación por CC.

5.5 Estudios de macro-lactamización

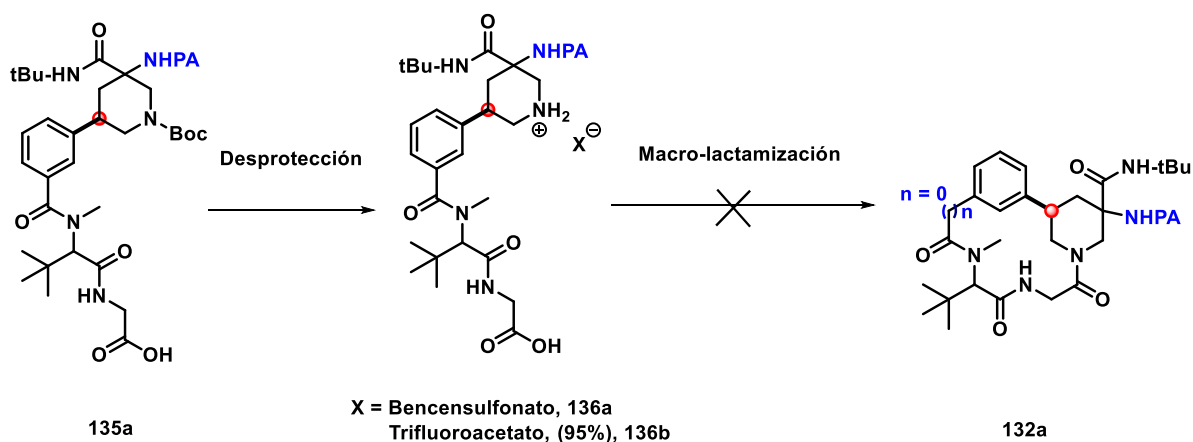
Después de obtener los productos de hidrólisis **135a-c**, se continuó con la evaluación del proceso de desprotección del grupo *N*-Boc y la reacción de acoplamiento de amida intramolecular hasta el péptido macrocíclico **132**. La evaluación de este proceso inició utilizando como materia de partida el ácido carboxílico **135a** (Tabla 3).

En primer lugar, se evaluó el uso de 2.5 eq. de ácido bencensulfónico para generar la sal de amonio **136a**, seguido de la evaluación de 1.35 eq. de HATU, 4.5 eq. de DIPEA y acetonitrilo como disolvente durante 20 horas, observando resultados negativos (Tabla 3, entrada 1).⁴⁷ Utilizando estas mismas condiciones, se decidió aumentar el tiempo de reacción a 48 horas en el proceso de macro-lactamización, no obstante, los resultados siguieron siendo desfavorables (Tabla 3, entrada 2).⁴⁷

Por otra parte, se evaluó el uso de 12.6 eq. de TFA para generar la sal de amonio **136b**, seguido del uso de 1.38 eq. de HATU, 3.0 eq. de NMM en diclorometano anhidro como disolvente. Sin embargo, no se observó la presencia del péptido deseado **132a** (Tabla 3, entrada 3).

Finalmente, se evaluó en las condiciones de macro-lactamización el uso de 2.0 eq. de HBTU, 3.0 eq. de DIPEA y DMF anhidra como disolvente, desafortunadamente, no fue posible acceder al compuesto deseado **132a** (Tabla 3, entrada 4).⁴⁸

Tabla 3. Exploración de la reacción de desprotección del grupo *N*-Boc y macro-lactamización hasta el péptido **132a** a partir de **136a**.



Entrada	Compuesto 135a (eq.)	Condiciones de desprotección	Condiciones de macro-lactamización	Rto. 132a (%)
1	1.0	Ácido bencensulfónico (2.5 eq.), CH ₃ CN, 50 °C., 1.0 horas	DIPEA (4.5 eq.), HATU (1.35 eq.), CH ₃ CN, t. a., 20 horas	-
2	1.0	Ácido bencensulfónico (2.5 eq.), CH ₃ CN, 50 °C., 2.0 horas	DIPEA (4.5 eq.), HATU (1.35 eq.), CH ₃ CN, t. a., 48 horas	-
3	1.0	TFA (12.6 eq.), CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1.0 horas	NMM (3.0 eq.), HATU (1.38 eq.), CH ₂ Cl ₂ (anhídoro), -15 °C, 2.0 horas	-
4	1.0	TFA (17.6 eq.), CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1.0 horas	DIPEA (3.0 eq.), HBTU (2.0 eq.), DMF (anhídoro), 50 °C, 72 horas	-

DIPEA = *N,N*-Diisopropiletilamina, HATU = Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, TFA = ácido trifluoroacético, NMM = *N*-metilmorfolina, HBTU = Hexafluorofosfato de 3-[bis(dimetilamino)metiliumil]-3H-benzotriazol-1-óxido, DMF = *N,N*-Dimetilformamida.

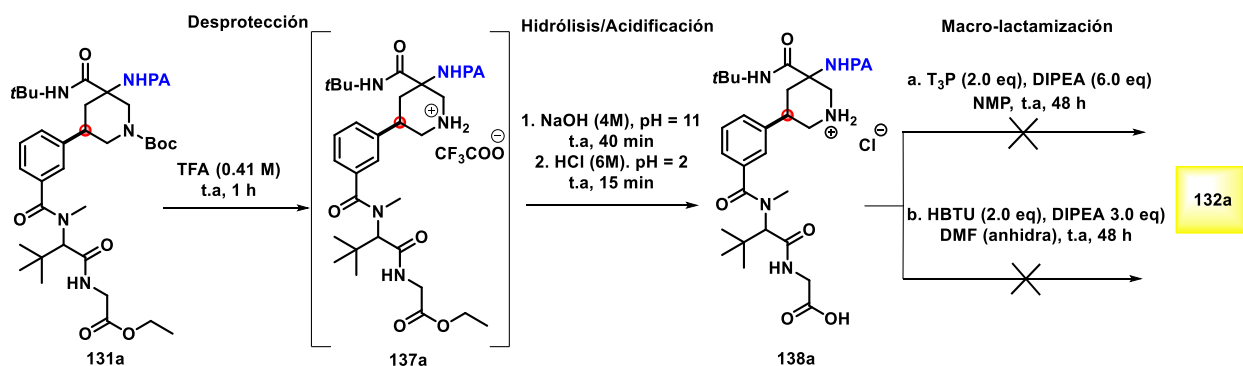
En 2014, Hou y colaboradores reportaron la síntesis total de la quebrachamina mediante un proceso de macro-lactamización. En este trabajo realizaron la desprotección del grupo

N-Boc empleando TFA y realizaron el intercambio del ión trifluoroacetato por el ión cloruro mediante un proceso de acidificación con HCl.⁴⁸

Con el fin de estudiar el efecto en la ciclación del uso del cloruro (Cl⁻) como contraion en sal cuaternaria de amonio, se llevó a cabo la desprotección del grupo *N*-Boc del producto de activación **131a** y la respectiva hidrólisis del éster en medio básico, seguido de un proceso de acidificación hasta pH = 2, logrando obtener la sal de amonio **138a** (Esquema 26). La formación de este compuesto se confirmó mediante masas de baja resolución, en donde se logró observar el ión molecular del correspondiente aminoácido libre, el cual que tiene una relación *m/z* de 610.

Utilizando la sal **138a**, se llevó a cabo una corta exploración del proceso de macro-lactamización, en donde se observó que al usar 2.0 eq. del agente de acoplamiento T3P®, 6.0 eq. de DIPEA y NMP como disolvente, no fue posible obtener el compuesto deseado **132a** (Esquema 26, **a**).⁴⁹

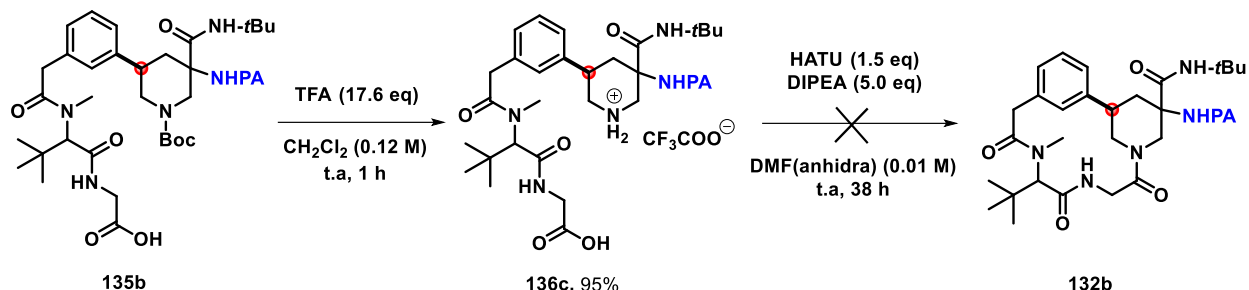
En otro experimento, se evaluó el uso de 2.0 eq. de HBTU, 3.0 eq. de DIPEA y DMF anhidra como disolvente, sin embargo, el cambio de contraion no generó resultados concretos en la macro-lactamización (Esquema 26, **b**).⁴⁸



Esquema 26. Exploración de la reacción de macro-lactamización hasta el péptido **132a** a partir de la sal cuaternaria **138a**.

Debido a lo anterior, se procedió a evaluar el efecto del alargamiento a través de un metileno de la cadena alifática que conecta el sistema aromático y la porción alifática que soporta al ácido carboxílico, esto, usando el ácido carboxílico **135b**. De esta manera, se llevó a cabo la *N*-desprotección usando 17.6 eq de TFA en CH₂Cl₂, obteniendo la sal

136c en 95% de rendimiento. Posteriormente, se evaluó la macro-lactamización usando 1.5 eq. de HATU, 5.0 eq. de DIPEA y DMF anhidra como disolvente, sin embargo, los resultados no fueron favorables (Esquema 27).

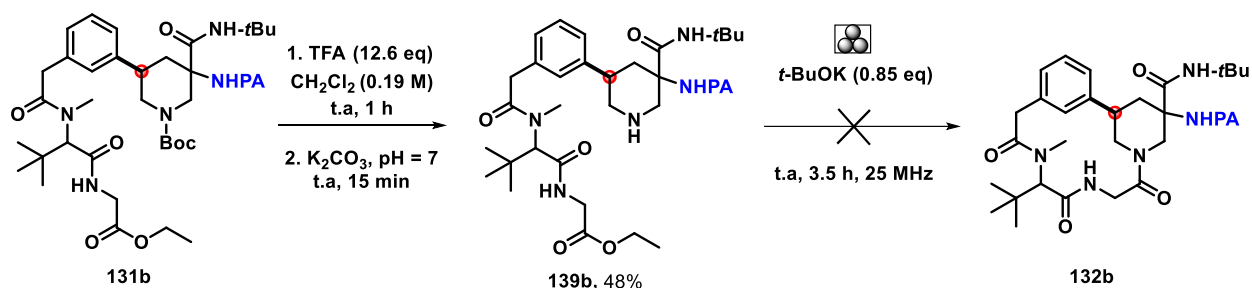


Esquema 27. Exploración de la reacción de desprotección del grupo *N*-Boc y macro-lactamización a partir de la sal **136c**.

Desafortunadamente, el empleo de sales de amonio para llevar a cabo la macro-lactamización intramolecular no generó resultados concretos en la ruta planteada al péptido macrocíclico. Esto, puede deberse a varios factores como, por ejemplo, a problemas con la liberación de la amina, o a problemas de reactividad de dicho sistema con los intermediarios derivados de los agentes acoplamiento y el ácido carboxílico. Aunque no fue posible aislar e identificar fehacientemente estos intermediarios, es posible que también exista una restricción estructural que impida la interacción intramolecular.

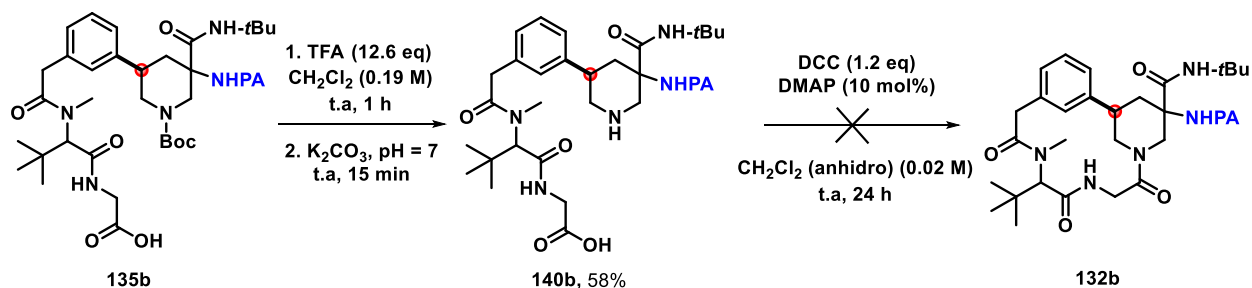
Con lo anterior en mente, se planteó la posibilidad de llevar a cabo el proceso de macro-lactamización mediante la reacción entre la amina libre y el éster etílico bajo condiciones mecanoquímicas. Recientemente, Duncan y colaboradores reportaron el uso de estas condiciones en la síntesis de diversas amidas.⁵⁰

Así, se accedió a la amina libre **139b** en 48% de rendimiento luego de un proceso de desprotección usando TFA, seguido de un proceso de liberación mediada por K_2CO_3 . Posteriormente, se llevó a cabo un experimento de macro-lactamización usando 0.85 eq. de *t*-BuOK bajo condiciones mecanoquímicas libres de disolvente (25 Hz, 3.5 h) y usando un reactor de acero inoxidable en un equipo MM200 (Retsch). Desafortunadamente, no se observó la formación del producto esperado (Esquema 28).



Esquema 28. Exploración de la reacción de macro-lactamización hasta el péptido **132b** a partir de la amina libre **139b**.

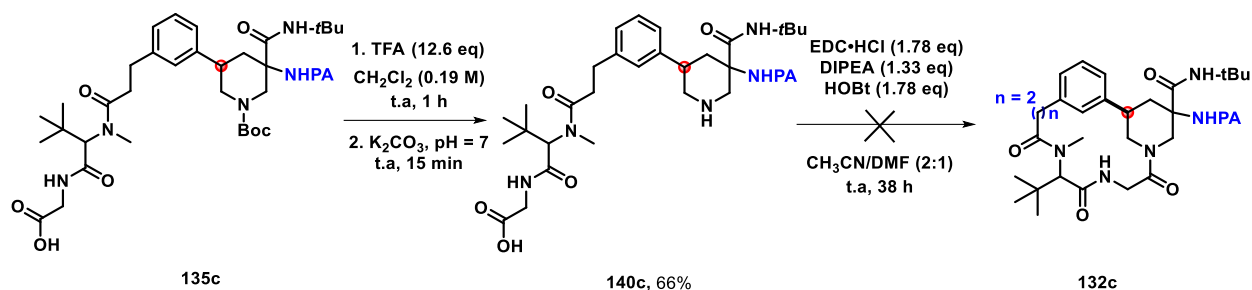
Por otra parte, se decidió llevar a cabo la reacción de ciclación a partir de **140b**, usando 1.2 eq. de DCC, 10 mol% de DMAP y diclorometano anhidro como disolvente, no obstante, el proceso de macro-lactamización tampoco se llevó a cabo (Esquema 29).



Esquema 29. Exploración de la reacción macro-lactamización hasta el péptido **132b** a partir del aminoácido libre **140b** usando DCC y DMAP.

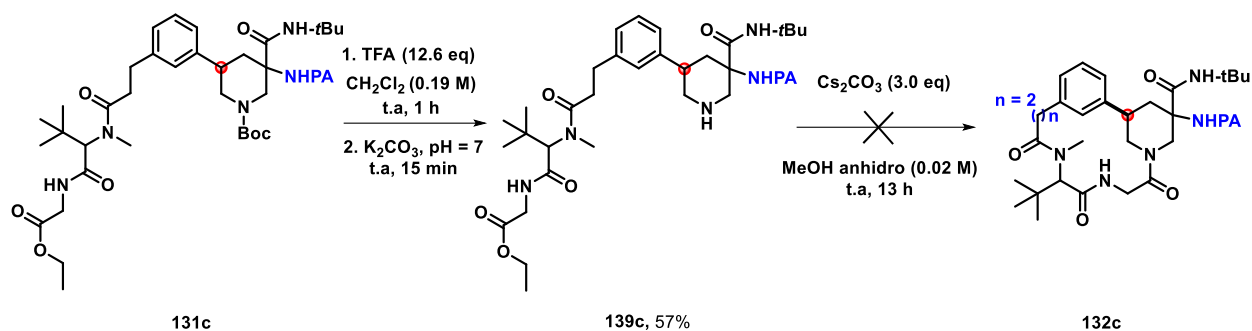
Con el fin de continuar evaluando el efecto del alargamiento de la cadena alifática en el acoplamiento de amida intramolecular, se empleó el ácido carboxílico **135c** como material de partida.

En este caso, se obtuvo el aminoácido libre **140c** siguiendo un protocolo similar al comentado anteriormente. Después, se evaluó el uso de 1.78 eq. de EDC·HCl, 1.33 eq. de DIPEA, 1.78 eq. de HOBT y CH₃CN/DMF (2:1), sin embargo, la macro-lactamización no procedió (Esquema 30).⁵¹



Esquema 30. Exploración de la reacción de desprotección del grupo *N*-Boc y macro-lactamización hasta el péptido **132c** a partir de **140c**.

Finalmente, el empleo de 3.0 eq. de Cs_2CO_3 y metanol anhidro como disolvente tampoco generaron resultados positivos en la transformación (Esquema 31).⁵²



Esquema 31. Exploración de la reacción de macro-lactamización hasta el péptido **132c** a partir de la amina libre **139c** usando Cs_2CO_3 .

La nula formación del péptido macrocíclico de interés puede atribuirse tal vez a efectos estéricos o electrónicos que pudieron afectar el proceso de macro-lactamización. Se requiere de mayores estudios experimentales y teóricos para determinar las razones de lo observado.

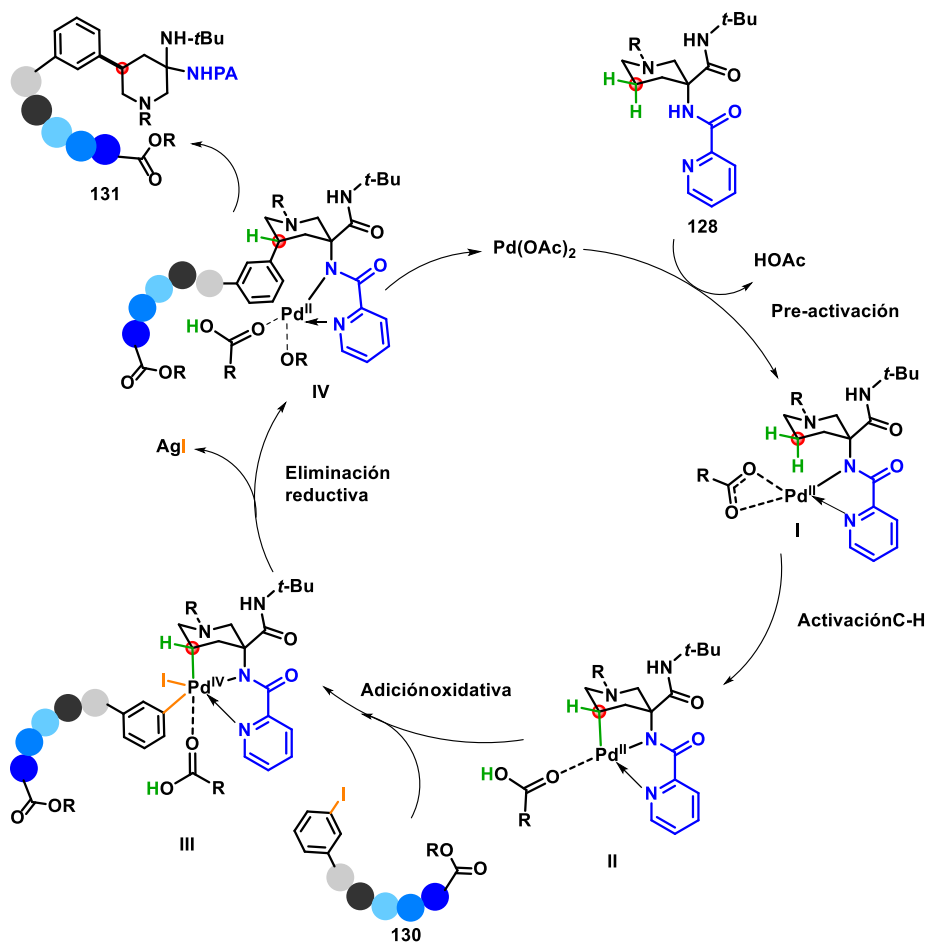
De igual manera, el desarrollo de nuevos protocolos sintéticos para la construcción de péptidos macrocíclicos seguirá siendo un tema de alto interés en síntesis orgánica.

5.6 Mecanismo probable para la activación del enlace $\gamma\text{-C}(sp^3)\text{-H}$

A continuación, se describe un mecanismo probable para la activación del enlace $\gamma\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ del aducto de Ugi-Boc **128** (Esquema 32). Inicialmente, el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ se coordina con el grupo director picolinamida, formando la especie **I**. En este paso uno de los acetatos presentes en el medio, abstrae el protón de la amida.⁵³

Posteriormente, el intermediario de Pd(II) **I** a través de un mecanismo concertado de paladación-desprotonación (vía una interacción agóstica de tres centros), forma el paladaciclo de cinco miembros **II**. La desprotonación es llevada a cabo con ayuda de uno de los carboxilatos presentes en el medio (acetato o benzoato); en este paso se lleva a cabo la activación del enlace C-H (paso lento).^{3,53-55}

Después, el intermediario **II** interacciona con el yoduro de arilo presente en el aducto **130**, para formar el complejo de Pd (IV) **III** luego de un proceso de adición oxidativa. Posteriormente, este intermediario experimenta un proceso de eliminación reductiva (paso rápido), en la cual, la sal de plata ayuda a la eliminación del yoduro para formar el producto de activación correspondiente **131** junto con la regeneración del catalizador de Pd(II) (Esquema 32).^{3,56}



Esquema 32. Mecanismo probable para la activación del enlace γ -C(sp^3)-H del aducto de Ugi-Boc **128**.

6. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar una metodología de arilación γ -C(sp³)-H de un aducto de Ugi **128** de tipo piperidina empleando yoduros de arilo que poseen una porción peptídica y los cuales fueron construidos a su vez usando una reacción de Ugi de cuatro componentes. Dicha estrategia de activación se fundamentó en el uso de la picolinamida como DG y catálisis por paladio(II).

Mediante el protocolo desarrollado se logró acceder a tres sistemas novedosos de tipo peptídico que difieren en el número de carbonos que conectan el sistema arilado y la cadena alifática lateral, los cuales fueron denotados como **131a**, **131b** y **131c** en 63%, 91% y 53% de rendimiento, respectivamente.

Además, se logró obtener los derivados **135a**, **135b** y **135c** por medio de la hidrólisis del grupo éster, en 76%, 86% y 46% de rendimiento, respectivamente.

Dentro de los estudios de macro-lactamización, se realizó la evaluación de diversas estrategias sintéticas que abordaron, por ejemplo, procesos de desprotección del grupo *N*-Boc, formación de sales de amonio, uso de agentes de acoplamiento, entre otros; sin embargo, no fue posible acceder al producto cíclico esperado, probablemente por cuestiones estéricas o electrónicas. Es necesario reevaluar la estrategia utilizada, así como otras herramientas teóricas para profundizar en el entendimiento del proceso.

Finalmente, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que presenten alta economía atómica para la construcción de péptidos macrocíclicos y que usen procesos de activación C-H en combinación con reacciones multicomponente, pueden ser una herramienta valiosa para la química orgánica a futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Picchi, D. G.; Altei, W. F.; Saito, M. S.; Bolzani, V. da S.; Cilli, E. M. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1262–1277.
- (2) Lau, Y. H.; de Andrade, P.; Wu, Y.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 91–102.
- (3) Li, B.; Li, X.; Han, B.; Chen, Z.; Zhang, X.; He, G.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9401–9407.
- (4) Abdalla, M.; McGaw, L. *Molecules* **2018**, *23*, 1-19.
- (5) Saridakis, I.; Kaiser, D.; Maulide, N. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 1869–1889.
- (6) Sambiasco, C.; Schönbauer, D.; Blicek, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.
- (7) Carey, F. *Organic Chemistry*, 4th ed.; Mc Graw Hill, 2000.
- (8) McMurry, J. *Organic Chemistry*, 9th ed.; Cengage Learning, 2012.
- (9) Feng, L.; Wang, Y.; Yang, J.; Sun, Y.; Li, Y.; Ye, Z.; Lin, H.; Yang, K. *Biomed. Pharmacother.* **2022**, *153*, 1-5.
- (10) Zadina, J. E.; Hackler, L.; Ge, L.-J.; Kastin, A. J. *Nature* **1997**, *386*, 499–502.
- (11) Yu, S.; Li, Y.; Chen, J.; Zhang, Y.; Tao, X.; Dai, Q.; Wang, Y.; Li, S.; Dong, M. *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 1-13.
- (12) S.J. Enna and David B. Bylund. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1st ed.; Elsevier, 2008.
- (13) Soliman, C.; Eastwood, S.; Truong, V. K.; Ramsland, P. A.; Elbourne, A. *PLoS One* **2019**, *14*, 1-16.
- (14) Memariani, H.; Memariani, M.; Moravvej, H.; Shahidi-Dadras, M. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2020**, *39*, 5–17.

- (15) Hung-Wen (Ben) Liu, T. P. B. *Comprehensive Natural Products III*, 3rd ed.; Elsevier, 2020.
- (16) Joo, S.-H. *Biomol. Ther.* **2012**, *20*, 19–26.
- (17) Shamoto, O.; Komuro, K.; Sugisawa, N.; Chen, T.; Nakamura, H.; Fuse, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2023**, *62*, 1-7.
- (18) Okano, A.; Isley, N. A.; Boger, D. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11952–11993.
- (19) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- (20) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
- (21) Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788–1887.
- (22) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295.
- (23) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
- (24) Feng, Y.; Chen, G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 958–961.
- (25) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076–19079.
- (26) 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.; Sun, H.-D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6062–6065.
- (27) Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 3115–3119.
- (28) Chapman, L. M.; Beck, J. C.; Wu, L.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9803–9806.
- (29) He, G.; Chen, G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192–5196.
- (30) Xie, Y.; Yang, Y.; Huang, L.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1238–1241.
- (31) Naveen; Rajkumar, V.; Babu, S. A.; Gopalakrishnan, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12197–12211.

- (32) Parella, R.; Babu, S. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6550–6567.
- (33) Wang, X.; Niu, S.; Xu, L.; Zhang, C.; Meng, L.; Zhang, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 246–249.
- (34) Van Steijvoort, B. F.; Kaval, N.; Kulago, A. A.; Maes, B. U. W. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4486–4490.
- (35) Alemán-Ponce de León, D.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12809–12834.
- (36) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981–996.
- (37) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.
- (38) Lamberth, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 1-12.
- (39) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
- (40) Wang, Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; Zhu, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290–1300.
- (41) Yang, B.; Zhao, Y.; Wei, Y.; Fu, C.; Tao, L. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 8233–8239.
- (42) Fouad, M. A.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42644–42681.
- (43) Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823–6826.
- (44) Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505–7510.
- (45) De Laszlo, S. E.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199–203.
- (46) Flores-Constante, G.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4586–4591.
- (47) Kuethe, J.; Zhong, Y.-L.; Yasuda, N.; Beutner, G.; Linn, K.; Kim, M.; Marcune, B.;

- Dreher, S. D.; Humphrey, G.; Pei, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4174–4177.
- (48) Hsu, S.-W.; Cheng, H.-Y.; Huang, A.-C.; Ho, T.-L.; Hou, D.-R. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3109–3115.
- (49) Lim, N.-K.; Linghu, X.; Wong, N.; Zhang, H.; Sowell, C. G.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 147–151.
- (50) Nicholson, W. I.; Barreteau, F.; Leitch, J. A.; Payne, R.; Priestley, I.; Godineau, E.; Battilocchio, C.; Browne, D. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 21868–21874.
- (51) Song, Z. J.; Tellers, D. M.; Journet, M.; Kuethe, J. T.; Lieberman, D.; Humphrey, G.; Zhang, F.; Peng, Z.; Waters, M. S.; Zewge, D.; Nolting, A.; Zhao, D.; Reamer, R. A.; Dormer, P. G.; Belyk, K. M.; Davies, I. W.; Devine, P. N.; Tschaen, D. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804–7815.
- (52) Li, K.; Ou, J.; Gao, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 14778–14783.
- (53) Zhang, X.; Lu, G.; Sun, M.; Mahankali, M.; Ma, Y.; Zhang, M.; Hua, W.; Hu, Y.; Wang, Q.; Chen, J.; He, G.; Qi, X.; Shen, W.; Liu, P.; Chen, G. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 540–548.
- (54) Feng, Y.; Wang, Y.; Landgraf, B.; Liu, S.; Chen, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414–3417.
- (55) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–
- (56) Muñiz, K. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412–9423.
- (57) Giroux, A.; Nadeau, C.; Han, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7601–7604.
- (58) Jones, C. A. H.; Schley, N. D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1744–1748.

8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

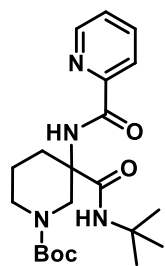
8.1 Metodología general

El progreso de la reacción se monitoreo mediante TLC pre-recubierta con gel de sílice 60 (ALUGRAM®SIL/ G/UV), reveladas con una lámpara de UV (254 nm), o con ácido fosmolíbido, ninhidrina y vainillina. 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 de ^{13}C se obtuvieron en un espectrofotómetro Jeol (300 MHz), Bruker Avance (400 MHz), Jeol (400 MHz) y Bruker Ascend (500 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). Las reacciones asistidas por microondas se realizaron usando una unidad de CEM Discover Synthesis™ (CEM corp., Matthews, NC) acoplado con un sistema monomodal de vaso abierto. Los puntos de fusión se determinaron con un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de masa de alta resolución se obtuvieron con un instrumento JEOL SX-102A (DART⁺), JEOL GCmate (EI⁺ 70 Ev, referencia interna: PFK) y Agilent G1969A ESI-TOF. Los espectros IR se midieron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 FT-IR con ATR.

8.2 Procedimiento general A: Síntesis del aducto de Ugi-Boc 128.

En un vial para microondas, se disolvió la 1-Boc-3-piperidona **63** (1.0 eq.) en trifluoroetanol (0.3 M), posteriormente se le adicionaron 1.0 mL de amoníaco **67** (6.8 eq., solución en metanol, 7 N), el ácido 2-picolínico **65** (1.0 eq.), el *tert*-butil isonitrilo **108** (1.0 eq.) y 5 mol% de InCl_3 . La disolución se calentó a 70 °C durante 48 horas en un baño de aceite con agitación vigorosa. Al término del tiempo de reacción, la disolución se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash, obteniéndose el aducto de Ugi correspondiente.

3-(*tert*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (128).



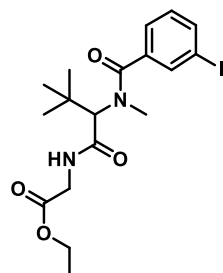
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 77% de rendimiento, después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.51 (40% AcOEt-Hex), pf: 100-101 °C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.53 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 9H), 1.32 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5, 164.9, 155.7, 149.6, 148.30, 137.6, 126.7, 122.2, 80.3, 59.8, 51.2, 49.7, 44.6, 44.0, 28.8(3), 28.5(3), 21.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3333, 3059, 2971, 2931, 2867, 1674, 1510, 1462, 1428, 1391, 1149, 752. **HRMS (DART, M^+)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 405.2502, encontrado 405.2493.

8.3 Procedimiento general B: Síntesis de los aductos de Ugi 130a-c.

Una disolución de trimetilacetaldehído **129** (1.0 eq.), metilamina **118** (1.1 eq.) y malla molecular 3 Å en trifluoroetanol (0.9 M) se mantuvo bajo agitación vigorosa durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó el correspondiente ácido carboxílico 3-ariyodado **133a-c** (1.0 eq.) y el isocianoacetato de etilo **134** (1.0 eq.). La disolución se mantuvo con agitación vigorosa durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 1.5 mL de diclorometano, se filtró sobre una capa de celita, se lavó con 2.0 mL de diclorometano. La disolución se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash, obteniéndose el aducto de Ugi correspondiente.

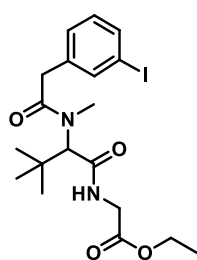
(2-(3-Iodo-*N*-metilbenzamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (130a).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite traslucido en 53% de rendimiento usando ácido 3-yodobenzóico, y después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.74 (40% AcOEt-Hex).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (ddd, *J* = 5.3, 2.4, 1.5 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 18.0, 6.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 18.0, 5.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.0, 169.9, 169.6, 138.9, 138.4, 135.7, 130.3, 126.0, 94.3, 62.7, 61.5, 41.0, 36.6, 35.3(3), 28.0, 14.3. **IR** ν (cm⁻¹): 3303, 3060, 2958, 2871, 1747, 1680, 1617, 1519, 1465, 1370, 1257, 1183, 748, 697. **HRMS (EI, M⁺)**: calculado para C₁₈H₂₅N₂O₄I: [M⁺] 460.0859, encontrado 460.0866.

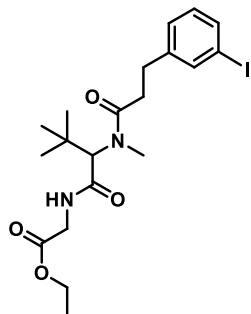
(2-(2-(3-Iodofenil)-*N*-metilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (130b).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite traslucido en 69% de rendimiento usando ácido 3-yodofenilacético, y después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.45 (40% AcOEt-Hex).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 174.6, 172.0, 171.1, 139.4, 138.9, 137.0, 131.4, 129.9, 94.9, 63.5, 62.2, 41.9, 41.0, 36.7, 34.8, 28.3(3), 14.5. **IR** ν (cm⁻¹): 3310, 3059, 2959, 2871, 1749, 1678, 1627, 1538, 1471, 1370, 1257, 1181, 768. **HRMS (EI, M⁺)**: calculado para C₁₉H₂₇N₂O₄I: [M⁺] 474.1016, encontrado 474.1031.

(2-(3-(3-Iodofenil)-*N*-metilpropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (130c).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite traslucido en 63% de rendimiento usando ácido 3-yodohidrocínámico, y después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.48 (40% AcOEt-Hex).

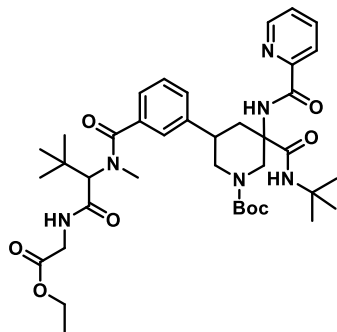
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 – 3.87 (m, 2H),

3.10 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.7, 170.2, 169.7, 143.8, 137.5, 135.4, 130.4, 127.9, 94.7, 62.3, 61.6, 41.1, 35.4, 35.2, 33.9, 30.8, 27.9(3), 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3280, 3060, 2962, 2935, 2869, 1749, 1676, 1623, 1545, 1471, 1389, 1271, 1181, 775, 691. **HRMS** (DART, M^+): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 489.1250, encontrado 489.1269.

8.4 Procedimiento general C: Síntesis de los productos de activación 131a-c.

En un vial para microondas se suspendió el correspondiente aducto de Ugi **130a-c** (1.0 eq.), el aducto de Ugi-Boc **128** (1.5 eq.), carbonato de plata (1.5 eq.), ácido 2,6-dimetilbenzóico (0.25 eq.) y 10 mol% de acetato de paladio(II) en tolueno (0.3 M). La reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas bajo irradiación por MW. La disolución resultante se disolvió con 1.0 mL de diclorometano, se filtró sobre una capa de celita y se lavó con 1.5 mL de diclorometano adicional. La disolución se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash, obteniéndose el producto de activación correspondiente.

3-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(3-(((1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (**131a**).

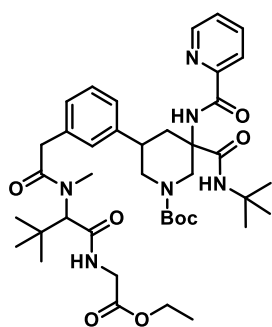


Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido en 66% de rendimiento, después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano hasta 40% Hexano-AcOEt), R_f : 0.21 (40% Hex-AcOEt), p.f: 111-112 °C.

RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.52 – 8.49 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 3H), 4.08 (ddd, $J = 18.0, 6.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.95 (dt, $J = 18.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 22.6$ Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 2.77 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (m, 3H), 1.21 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.6, 170.1, 169.7,

169.6, 164.1, 154.5, 149.5, 148.0, 142.5, 137.4, 136.5, 128.8, 128.6, 127.6, 126.4, 125.3, 122.0, 80.7, 62.7, 61.4, 58.7, 51.6, 49.2, 48.2, 41.0, 39.9, 38.8, 36.7, 35.2, 28.6(3), 28.5(3), 28.0(3), 14.2 **IR** ν (cm^{-1}): 3341, 3059, 2968, 2933, 2872, 1745, 1679, 1622, 1512, 1464, 1428, 1365, 1276, 1149, 751, 701. **HRMS (DART, M⁺)**: calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_8$: [M+1] 737.4238, encontrado 737.4254.

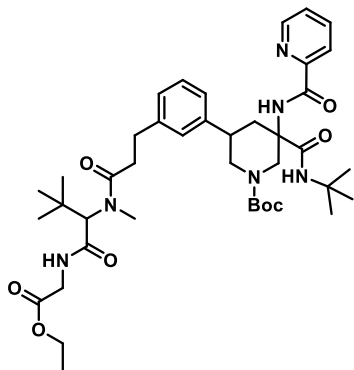
3-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(3-(2-((1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (131b).



Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido en 91% de rendimiento, después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano hasta 40% Hexano-AcOEt), R_f : 0.14 (40% Hexano-AcOEt), p.f: 93-94 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.49 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.16 (dt, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.17 (qd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 1.1$ Hz, 9H), 1.25 (td, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0, 170.2, 169.8, 169.7, 164.1, 154.7, 149.7, 148.1, 142.3, 137.4, 135.1, 129.0, 128.1, 127.6, 126.5, 125.8, 122.1, 80.8, 62.3, 61.5, 58.8, 51.7, 49.2, 48.3, 41.2, 41.1, 39.9, 38.8, 34.3, 34.2, 28.8(3), 28.6(3), 28.0(3), 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3329, 3059, 2960, 2923, 2853, 1750, 1679, 1632, 1513, 1464, 1428, 1365, 1276, 1150, 752, 702. **HRMS (DART, M⁺)**: calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_8$: [M+1] 751.4394, encontrado 751.4371.

3-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(3-(3-((1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-3-oxopropil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (131c).



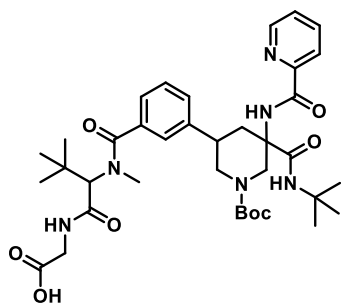
Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido en 54% de rendimiento, después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.21 (40% Hexano-AcOEt), p.f: 92-93 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.48 (dq, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (ddt, $J = 7.8, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.81 (tdd, $J = 7.8, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 7.11 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.29 (dt, $J = 11.9, 5.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.18 (qd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.03 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 9.2, 7.4, 2.7$ Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 9H), 1.28 – 1.24 (m, 5H), 1.07 (d, $J = 1.2$ Hz, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.1 170.3, 169.9, 169.7, 164.2, 154.8, 148.1, 142.1, 141.8, 137.4, 128.8, 127.7, 127.0, 126.5, 125.1, 122.1, 80.8, 62.2, 61.5, 58.9, 51.7, 49.3, 48.3, 41.09, 39.9, 38.9, 35.7, 35.6, 35.4, 33.9, 31.3, 28.8(3), 28.6(3), 27.9(3), 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3332, 3058, 2933, 2871, 1749, 1679, 1631, 1513, 1464, 1428, 1365, 1127, 1149, 752, 704. **HRMS (DART, M^+)**: calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8$: $[\text{M}+1]$ 765.4551, encontrado 765.4529.

8.5 Procedimiento general D: Hidrólisis del grupo éster en aductos de Ugi 131a-c

Una disolución del correspondiente producto de activación **131a-c** (1.0 eq.) e hidróxido de potasio (2.0 eq.) en metanol (0.7 M), se calentó a 35-40 °C durante 1.5 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida y se adicionó 1.0 mL de agua destilada (0.2 M). La mezcla se llevó a pH = 2 usando una disolución de HCl 6 M y el sólido resultante se filtró al vacío. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el ácido carboxílico correspondiente **135a-c**.

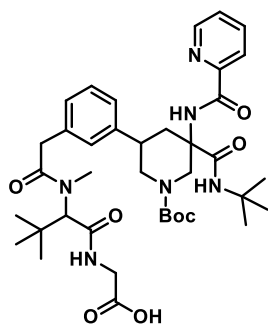
(2-(3-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-(*ter*-butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)-*N*-metilbenzamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (135a).



Utilizando el procedimiento general D, se obtuvo el compuesto como un sólido blanco en 76% de rendimiento, después de la purificación por CC (5% Ácido acético – 45% AcOEt – 50 % Hexano), R_f : 0.26 (5% Ácido acético – 45% AcOEt – 50 % Hexano), p.f: 145-146 °C.

RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.52 – 8.47 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 10.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (tdd, $J = 7.7, 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.30 (q, $J = 4.9, 2.9$ Hz, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 27.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 17.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.56 – 3.37 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 31.8$ Hz, 3H), 2.84 – 2.60 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 113.4$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.40 – 1.35 (m, 9H), 1.16 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.9, 173.7, 172.6, 170.0, 164.3, 154.7, 149.4, 148.1, 142.2, 137.7, 136.9, 129.6, 128.8, 126.7, 126.1, 125.0, 122.3, 81.1, 69.6, 63.0, 59.0, 51.9, 49.2, 48.2, 41.3, 38.8, 36.5, 35.1, 29.8(3), 28.7(3), 28.1(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3337, 2965, 2932, 2871, 1678, 1622, 1513, 1428, 1365, 1224, 1150, 750. **HRMS (DART, M^+)**: calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_8$: $[\text{M}+1]$ 709.3925, encontrado 709.3906.

(2-(2-(3-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-(*ter*-butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (135b).

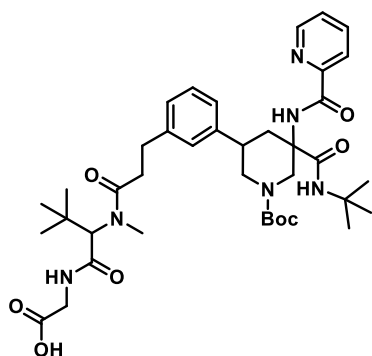


Utilizando el procedimiento general D, se obtuvo el compuesto como un sólido blanco en 86% de rendimiento, después de la purificación por CC (5% Ácido acético – 45% AcOEt – 50 % Hexano), R_f : 0.22 (5% Ácido acético – 45% AcOEt – 50 % Hexano), p.f: 129-130 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (td, $J = 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 50.4$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 7.8, 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (tt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.06 (d, $J =$

4.6 Hz, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 25.5$ Hz, 3H), 2.99 (q, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 31.9, 12.9$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 9H), 1.09 – 1.06 (m, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1, 172.9, 170.3, 170.0, 164.3, 155.0, 149.7, 148.1, 142.4, 137.7, 135.1, 129.0, 128.3, 127.8, 126.6, 125.8, 122.5, 81.1, 62.8, 58.9, 52.2, 49.9, 48.3, 41.6, 41.0, 39.7, 39.0, 35.3, 34.5, 28.8(3), 28.6(3), 28.0(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3343, 3058, 2967, 2932, 2872, 1677, 1637, 1514, 1429, 1365, 1225, 1151, 755. **HRMS (DART, M^+)**: calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{O}_8$: $[\text{M}+1]$ 723.4081, encontrado 723.4072.

(2-(3-(3-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilpropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (135c).



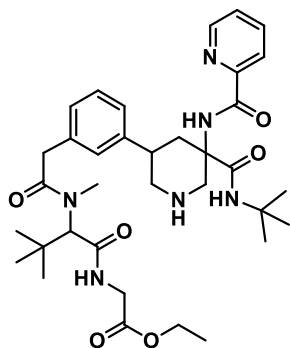
Utilizando el procedimiento general D, se obtuvo el compuesto como un sólido blanco en 46% de rendimiento, después de la purificación por CC (5% Ácido acético – 45% AcOEt – 50 % Hexano), R_f 0.30 (5% Ácido acético – 45% AcOEt – 50 % Hexano), p.f: 122-123 °C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.49 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 30.0$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.98 (dd, $J = 15.0, 6.7$ Hz, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.60 (m, 3H), 2.08 (t, $J = 23.3$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.6, 172.3, 171.5, 170.0, 164.3, 154.9, 149.6, 148.1, 142.0, 141.7, 137.6, 128.7, 127.7, 126.6, 125.0, 122.3, 81.0, 62.5, 58.9, 52.0, 49.6, 48.3, 41.3, 39.6, 38.8, 35.4, 35.2, 34.2, 31.1, 29.9, 28.8(3), 28.6(3), 28(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3341, 3057, 2966, 2931, 2872, 1678, 1513, 1429, 1365, 1226, 1150, 735, 702. **HRMS (DART, M^+)**: calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_8$: $[\text{M}+1]$ 737.4238, encontrado 737.4234.

8.6 Procedimiento general E: Desprotección del grupo *N*-Boc en los productos de activación 131b-c o de hidrólisis 135a-c.

A una disolución enfriada entre 0-5 °C del correspondiente producto de activación **131b-c** o de hidrólisis **135a-c** (1.0 eq.) en diclorometano (0.19 M), se le adicionó gota a gota ácido trifluoroacético 98% (12.6 eq.). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación vigorosa durante 1 hora. Al término del tiempo de reacción, se azeotropó la mezcla con diclorometano (0.5 mL x 5 veces) para eliminar el ácido trifluoroacético. Posteriormente se adicionó 1.0 mL de agua a la mezcla de reacción y se llevó a pH = 7 con carbonato de potasio. La fase orgánica se separó de la fase acuosa; y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (0.3 mL x 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida, obteniéndose el producto de desprotección correspondiente.

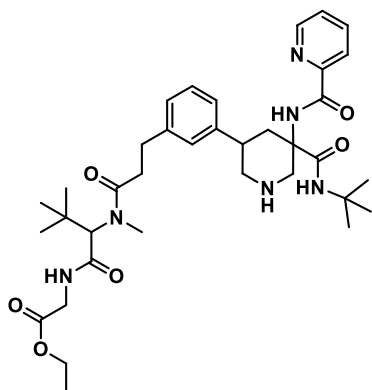
(2-(2-(3-(5-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (**139b**).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido en 48% de rendimiento, R_f : 0.21 (5% MeOH-CH₂Cl₂), p.f: 155-156 °C.

RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.63 (ddd, J = 6.1, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 3H), 3.02 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.88 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.25 – 1.17 (m, 3H), 0.97 (s, 9H). **RMN ¹³C** (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.6, 171.7, 171.5, 171.4, 162.7, 149.7, 148.3, 142.4, 137.9, 135.8, 128.4, 127.8, 127.7, 126.7, 125.0, 121.6, 62.5, 60.3, 56.4, 51.5, 50.3, 49.6, 42.4, 40.0, 39.0, 38.5, 34.9, 34.4, 28.5(3), 27.9(3), 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3321, 3057, 2956, 2922, 2852, 1657, 1630, 1510, 1433, 1364, 1262, 1111, 750, 701. **HRMS (DART, M⁺)**: calculado para C₃₅H₅₁N₆O₆: [M+1] 651.3870, encontrado 651.3866.

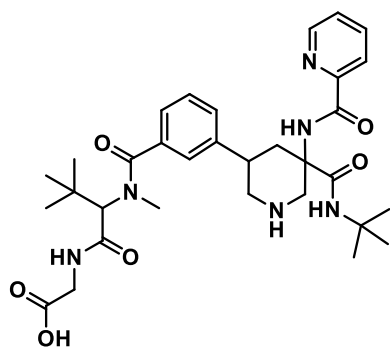
(2-(3-(3-(5-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilpropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (139c).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo pálido en 57% de rendimiento, R_f : 0.13 (5% MeOH-CH₂Cl₂), p.f: 136-137 °C.

RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.68 (tt, J = 2.8, 1.3 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.65 (ddd, J = 6.9, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.46 – 3.30 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 3H), 2.88 – 2.79 (m, 3H), 2.78 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.26 – 1.12 (m, 3H), 0.98 (s, 9H). **RMN ¹³C** (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 173.7, 172.4, 171.9, 171.6, 163.1, 149.3, 148.4, 142.0, 141.2, 138.0, 133.3, 128.6, 127.1, 126.9, 124.6, 121.8, 62.2, 55.9, 50.5, 49.7, 48.1, 40.0, 38.0, 37.6, 35.2, 34.7, 34.1, 33.9, 30.6, 28.5(3), 27.8(3), 19.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3315, 3057, 2958, 2927, 2870, 1658, 1628, 1509, 1434, 1363, 1223, 1200, 749, 703.

(2-(3-(5-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)-*N*-metilbenzamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (140a).

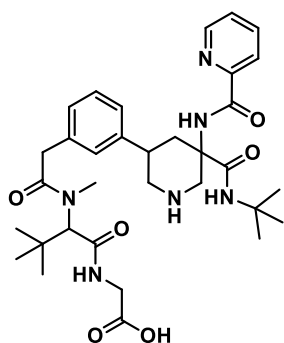


Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo el compuesto como un sólido ligeramente amarillo en 64% de rendimiento, R_f : 0.26 (5% MeOH-CH₂Cl₂), p.f: 169-170 °C.

RMN ¹H (700 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.67 (tt, J = 5.9, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (ddt, J = 7.9, 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (tt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 1H), 4.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 1.36 (d, J = 3.8 Hz, 9H), 1.03 (d, J = 3.2 Hz, 5H). **RMN ¹³C** (176 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 174.9, 174.4, 173.9, 166.4,

166.2, 150.5, 149.9, 141.9, 139.2, 130.60, 130.0, 129.7, 128.3, 127.7, 126.9, 123.4, 57.2, 52.5, 49.69, 39.8, 39.3, 38.5, 38.1, 36.4, 33.70, 30.7, 29.48(3), 28.9(3). IR ν (cm⁻¹): 3312, 3059, 2959, 2929, 2871, 1674, 1618, 1511, 1434, 1365, 1200, 1132, 749, 702.

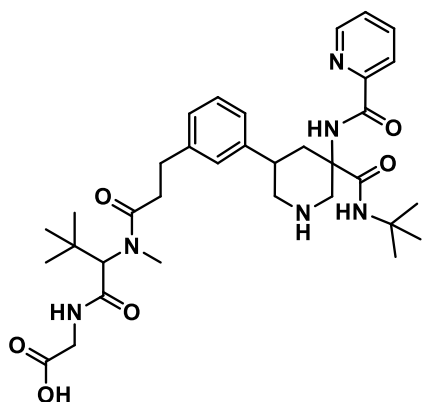
(2-(2-(3-(5-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (140b).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo este compuesto como un sólido ligeramente amarillo en 58% de rendimiento, R_f : 0.21 (5% MeOH-CH₂Cl₂), p.f: 139-140 °C.

RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.16 (s, 1H), 8.75 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.62 (ddd, J = 6.9, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 3H), 4.94 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.79 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 15.3 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 3H), 2.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.58 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 2.34 (td, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.97 (s, 9H). **RMN ¹³C** (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.6, 171.7, 171.3, 163.3, 162.7, 149.8, 148.3, 142.6, 137.9, 135.9, 128.4, 127.7, 127.6, 126.7, 125.0, 121.5, 62.8, 56.5, 51.7, 50.2, 49.8, 40.0, 38.5, 34.9, 34.7, 34.4, 32.4, 28.6(3), 28.0(3). IR ν (cm⁻¹): 3317, 3055, 2961, 2911, 2871, 1630, 1510, 1433, 1364, 1224, 1111, 732, 701.

(2-(3-(3-(5-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilpropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (140c).



Utilizando el procedimiento general E, se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido en 66% de rendimiento, R_f : 0.24 (5% MeOH-CH₂Cl₂), pf: 137-138°C.

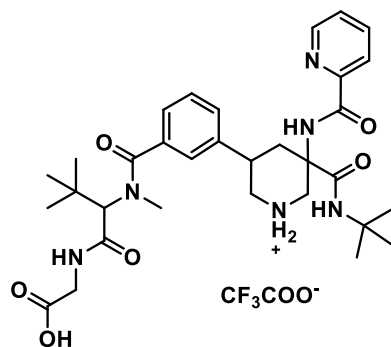
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.68 (dt, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (ddt, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.00 (tdd, J = 7.7, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (ddt, J = 7.7, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 5.09 – 5.05 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.13 – 3.11 (m, 1H), 3.11 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.09 (d, J = 4.2

Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 3H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.37 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 9H), 1.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 174.0, 173.0, 170.1, 166.3, 163.1, 150.3, 149.9, 140.9, 139.1, 137.3, 130.5, 130.1, 129.2, 128.4, 126.7, 123.4, 64.70, 56.9, 52.6, 41.3, 39.7, 37.9, 36.2, 35.7, 35.3, 34.3, 33.5, 32.1, 28.81(3) 28.6(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3318, 3057, 2959, 2927, 2871, 1722, 1657, 1633, 1510, 1434, 1364, 1222, 1115, 749, 703.

8.7 Procedimiento general F: Desprotección del grupo *N*-Boc en los productos de hidrólisis 135a-b.

A una disolución enfriada entre 0 y 5 °C del producto de hidrólisis **135a-b** (1.0. eq.) en diclorometano (0.19 M), se le adicionó gota a gota ácido trifluoroacético (12.6 eq.). La disolución se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación vigorosa por 1.0 hora. Al término del tiempo de reacción, se azeotropó la mezcla con cloroformo (0.5 mL x 5 veces) para eliminar el ácido trifluoroacético, obteniéndose la sal correspondiente **136b-c**.

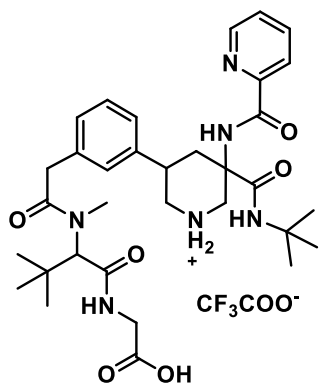
2,2,2-Trifluoroacetato de 3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(3-((1-((carboximetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-io (**136b**).



Utilizando el procedimiento general F, se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo en 95% de rendimiento, R_f : 0.29 (5% MeOH- CH_2Cl_2), pf: 144-145 °C.

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.63 – 8.59 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 12.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.43 (q, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 9H), 1.18 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 174.6, 173.7, 172.7, 169.7, 166.3, 150.2, 149.9, 141.5, 139.1, 138.5, 130.8, 129.8, 128.4, 127.1, 126.4, 123.4, 70.8, 65.0, 56.9, 52.6, 40.8, 39.4, 37.9, 36.6, 36.1, 33.4, 28.8(3), 28.7(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3058, 2962, 2923, 2853, 1738, 1660, 1435, 1369, 1175, 1131, 722, 703.

2,2,2-Trifluoroacetato de 3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(3-(2-((1-((carboximetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-io (136c).



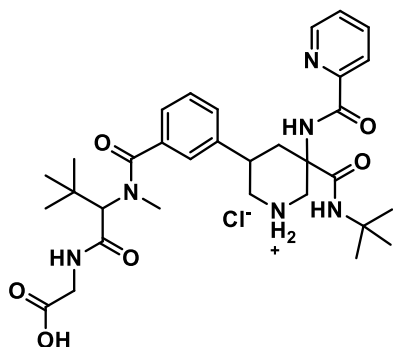
Utilizando el procedimiento general F, se obtuvo el compuesto como un sólido blanco en 95% de rendimiento, R_f : 0.29 (5% MeOH-CH₂Cl₂), p.f: 145-146 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.68 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.01 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.17 – 3.12 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H), 1.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 9H). **RMN ¹³C** (126 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 175.6, 174.5, 173.9, 166.3, 165.0, 150.3, 149.9, 143.7, 140.8, 139.1, 130.3, 129.2, 128.4, 128.3, 126.2, 123.4, 65.3, 57.0, 52.6, 39.7, 38.0, 36.0 35.8, 35.3, 34.0, 33.4, 32.1, 28.8(3), 28.7(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3320, 3030, 2970, 2764, 2654, 1739, 1659, 1437, 1368, 1177, 1129, 723, 703.

8.8 Procedimiento general G: Desprotección del grupo *N*-Boc/Hidrólisis para generar la sal 138a.

Una disolución del producto de activación **131a** (1.0. eq.) en TFA (0.41 M) se mantuvo a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 1.0 hora. Al término del tiempo de reacción, la mezcla se llevó a pH = 11 con una disolución de NaOH 4 M y se mantuvo con agitación vigorosa durante 40 minutos. Posteriormente, la disolución se llevó a pH = 2 con HCl 6 M (acuoso). La mezcla resultante se le evaporó lentamente el agua a 100 °C, obteniéndose la sal correspondiente.

Cloruro de 3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(3-((1-((carboximetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-io (138a).

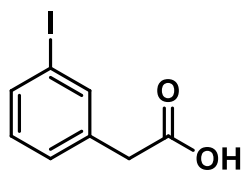


Utilizando el procedimiento general G, se obtuvo el compuesto como un sólido blanco, R_f : 0.29 (5% MeOH-CH₂Cl₂), pf: 194-195 °C. Nota: Debido a que la sal **138a** no fue recristalizada para eliminar impurezas no fue posible obtener la espectroscopía completa de este compuesto.

IR ν (cm⁻¹): 2966, 1717, 1681, 1606, 1519, 1434, 1222, 699.

LRMS (DART, M⁺): [M+1] 610 (26%).

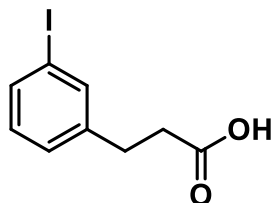
8.9 Procedimiento general H: Síntesis del ácido 3-yodofenilacético (133b)⁵⁷



En un matraz bola de 10 mL se mezcló el bromuro de 3-yodobencilo (1.0 eq.), yoduro de potasio (0.2 eq.) y 5 mol % de [RhCl(COD)]₂ en ácido fórmico bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se desplazó la atmósfera de nitrógeno burbujeando monóxido de carbono al seno de la disolución. La mezcla se calentó a 60 °C en baño de aceite con agitación vigorosa durante 24 horas. Al término del tiempo de reacción, se agregó 1.0 mL de una disolución de HCl 1 N y 1.0 mL de salmuera. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3.0 mL x 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (30% AcOEt-Hexano), obteniéndose el producto **133b** como un sólido blanco en 77% de rendimiento, R_f : 0.34 (30% AcOEt-Hexano), pf: 117-118 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 174.8, 139.5, 138.6, 137.1, 131.2, 129.9, 94.7, 41.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3015, 2922, 2851, 2729, 2653, 2552, 1687, 1405, 1338, 1225, 1195, 784, 709. **HRMS (EI, M⁺):** calculado para C₈H₇O₂I: [M⁺] 261.9491, encontrado 261.9493.

8.10 Procedimiento general H: Síntesis del ácido 3-(3-yodofenil)propanóico (133c)⁵⁸



En un tubo Schlenk, se mezcló ácido fórmico (3.0 eq.) y trietilamina (1.2 eq.) bajo atmosfera de nitrógeno. La disolución se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Finalizado el tiempo de reacción, se adicionó 3-yodobenzaldehído (1.0 eq.), ácido de Meldrum (1.0 eq.) y 2.2 mL de DMF anhidra (1M). La disolución se calentó a 100 °C en un baño de aceite con agitación vigorosa durante 24 horas. A la mezcla se le adicionó 0.7 mL de una disolución de ácido cítrico 1 N, 0.7 mL de salmuera y 0.7 mL de una disolución de NaHCO₃ saturada. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3.0 mL x 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano), obteniéndose el producto **133c** como un sólido blanco en 72% de rendimiento, R_f 0.36 (30% AcOEt-Hexano), p.f: 57-58 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.57 (dt, *J* = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.5, 142.7, 137.5, 135.7, 130.4, 127.7, 94.7, 35.4, 30.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3030, 2915, 2701, 1691, 1415, 1213, 897, 696. **HRMS (DART, M⁺)**: calculado para C₉H₁₀I₁O₂: [M+1] 276.9726, encontrado 276.9731.

9. ANEXO

9.1 Espectroscopía del aducto de Ugi-Boc 128.

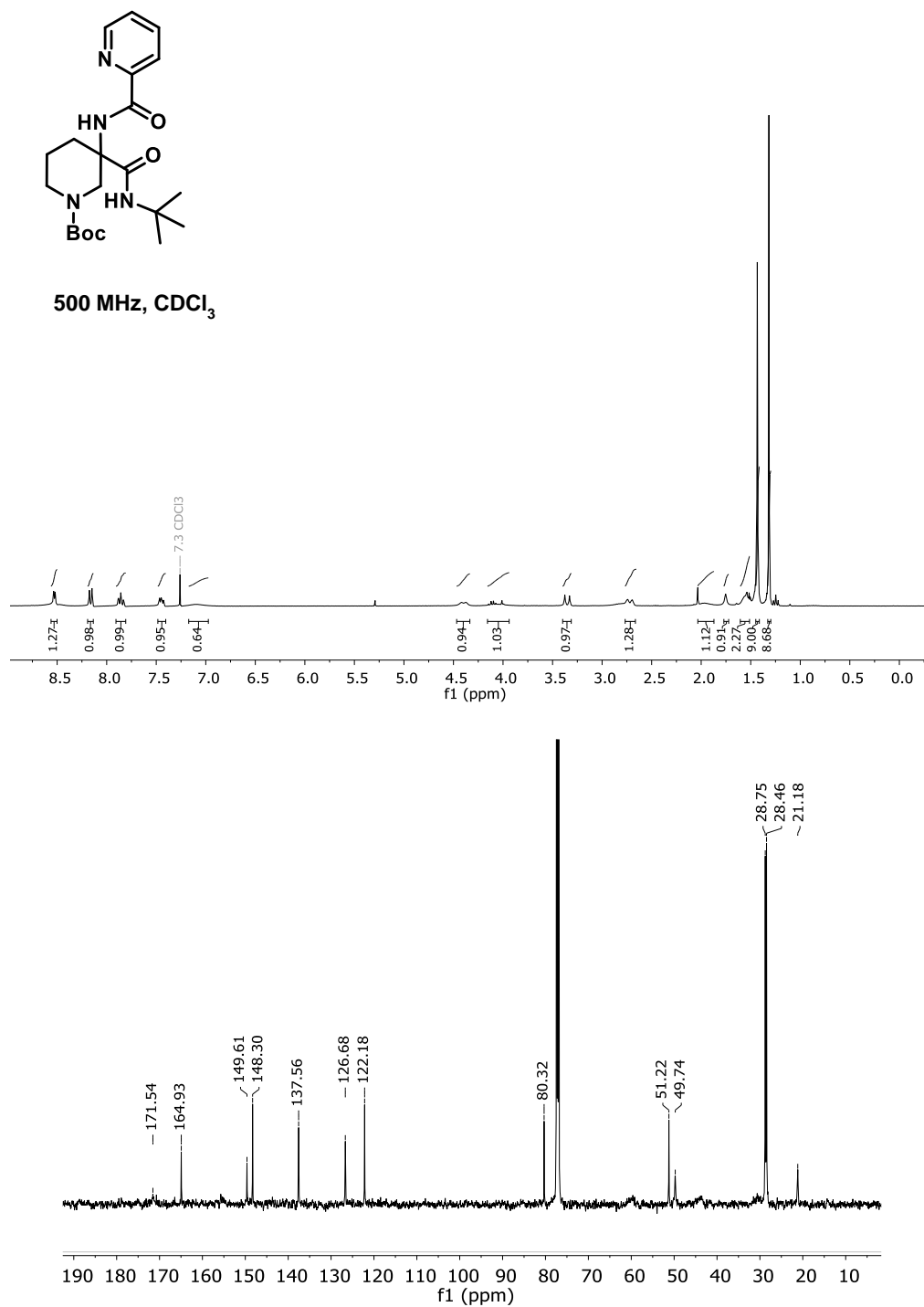


Figura S-1. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*tert*-Butilcarbamoyl)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**128**).

9.2 Espectroscopía de los aductos de Ugi 130a-c.

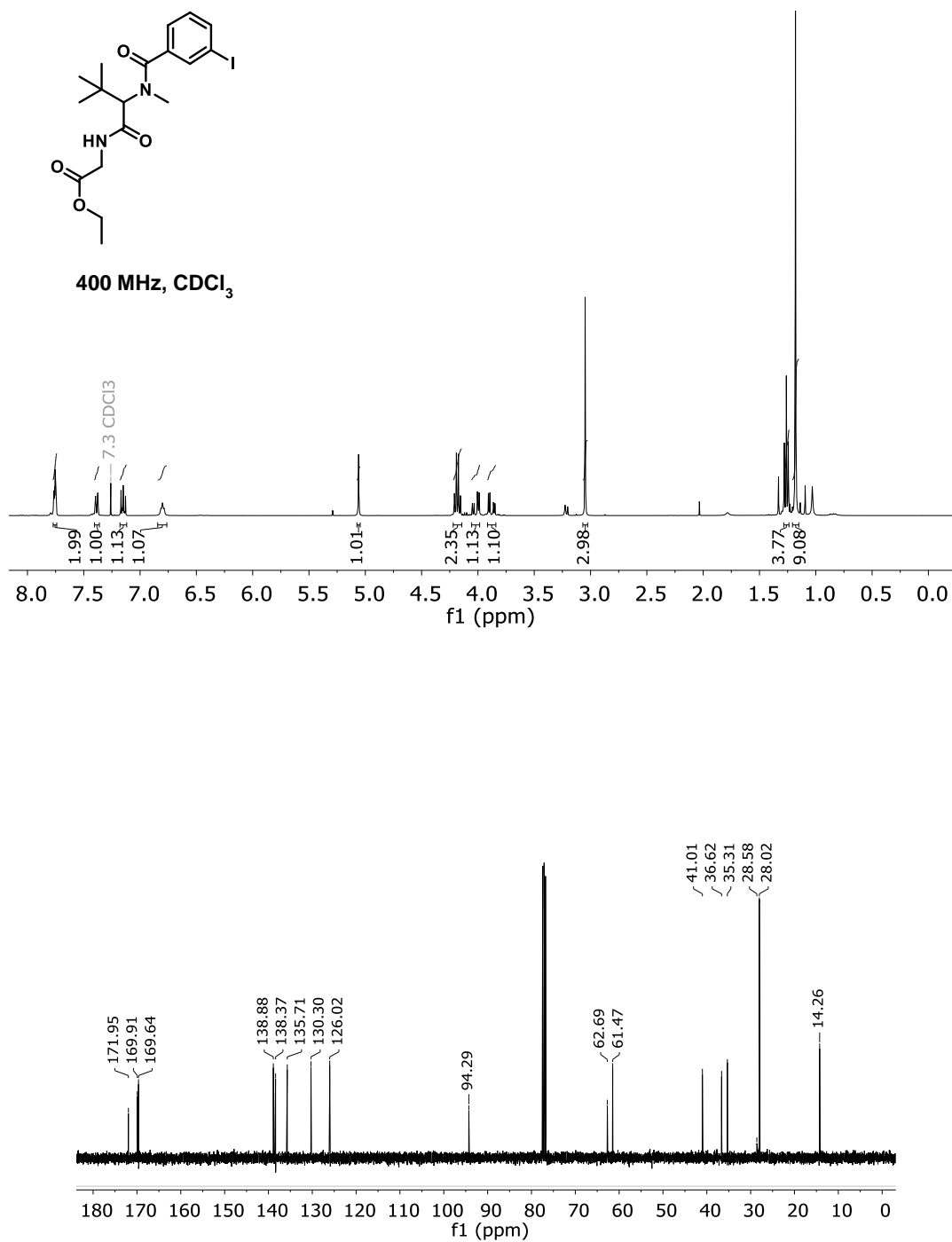


Figura S-2. RMN de ¹H y ¹³C para el (2-(3-iodo-N-metilbenzamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (**130a**).

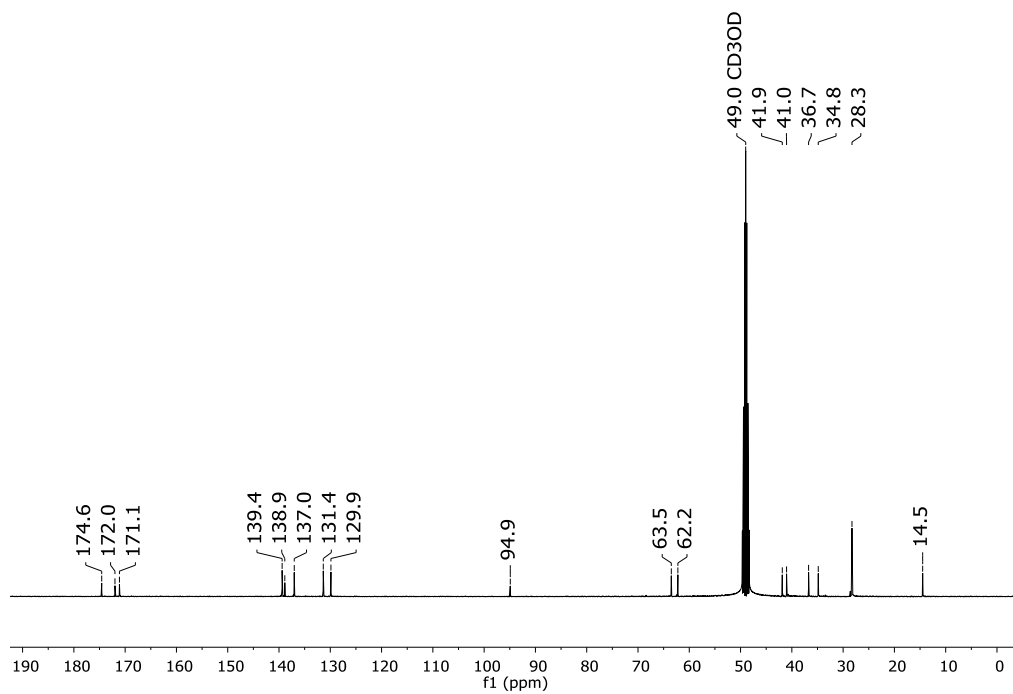
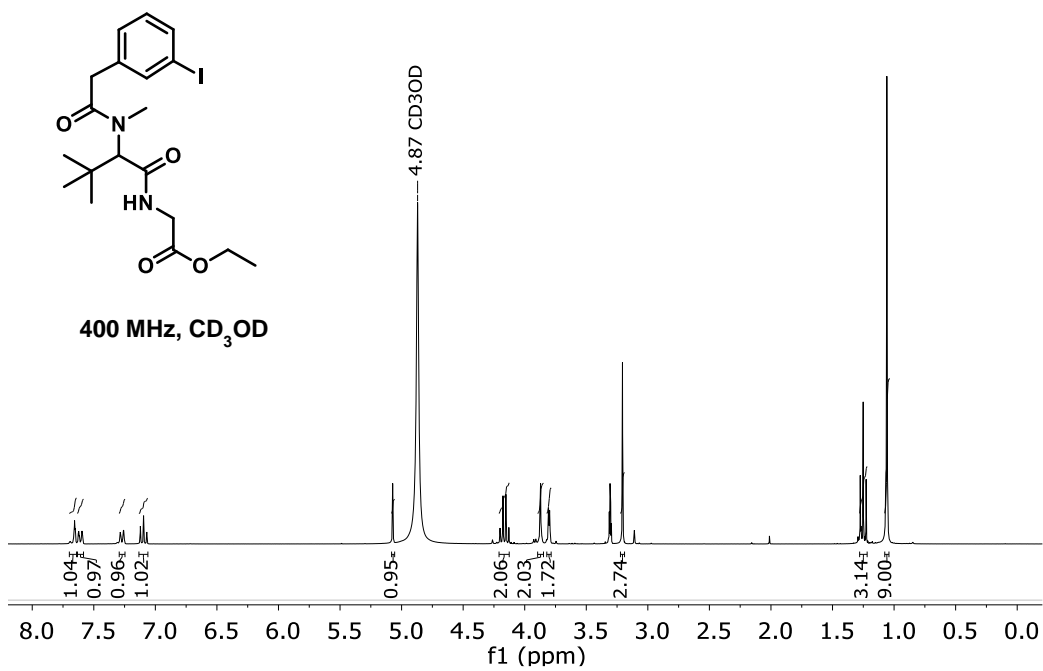


Figura S-3. RMN de ¹H y ¹³C para el (2-(2-(3-Iodofenil)-*N*-metilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (**130b**).

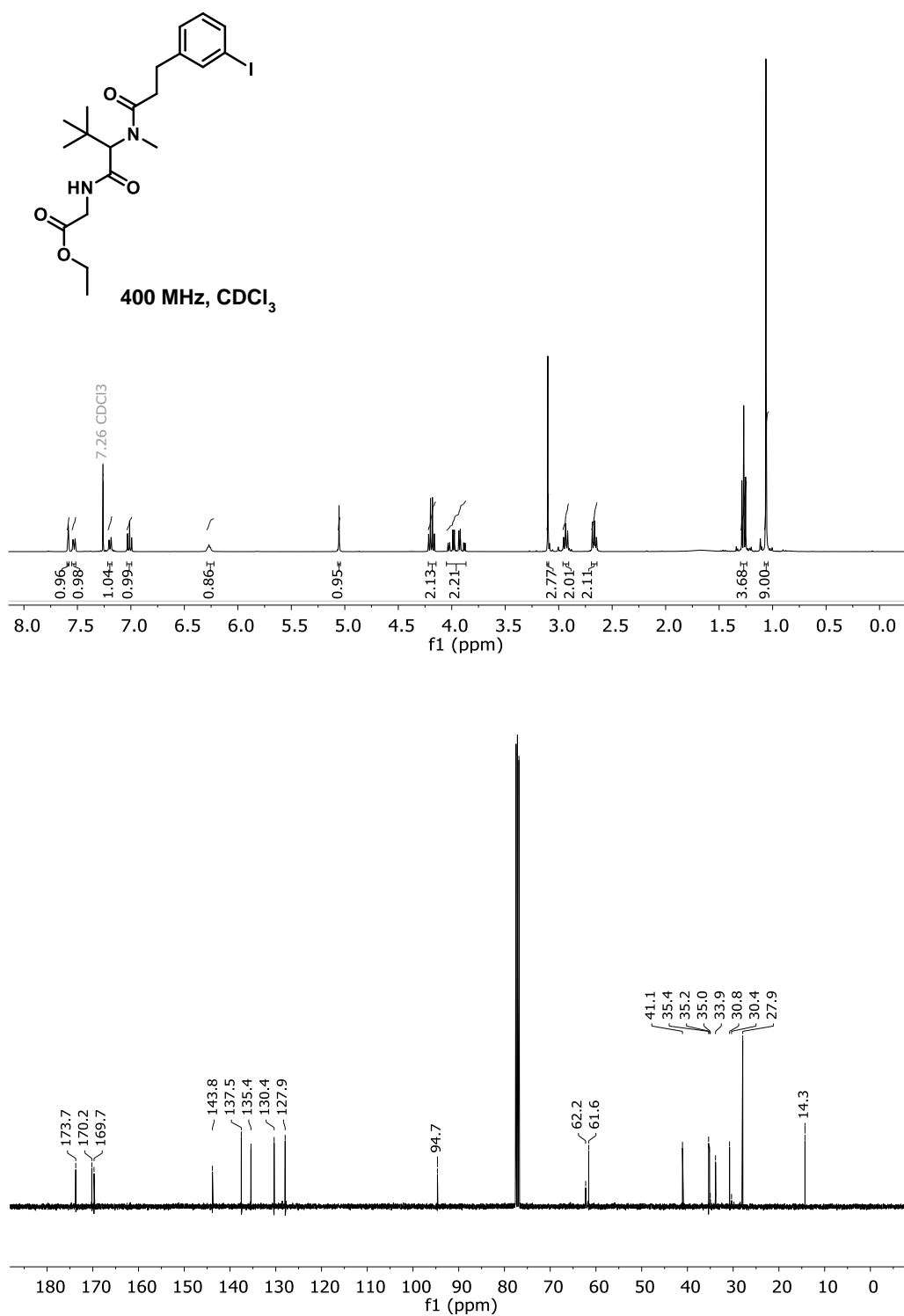


Figura S-4. RMN de ¹H y ¹³C para el (2-(3-(3-Iodofenil)-*N*-metilpropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicinato de etilo (**130c**).

9.3 Espectroscopía de los productos de activación 131a y 131c.

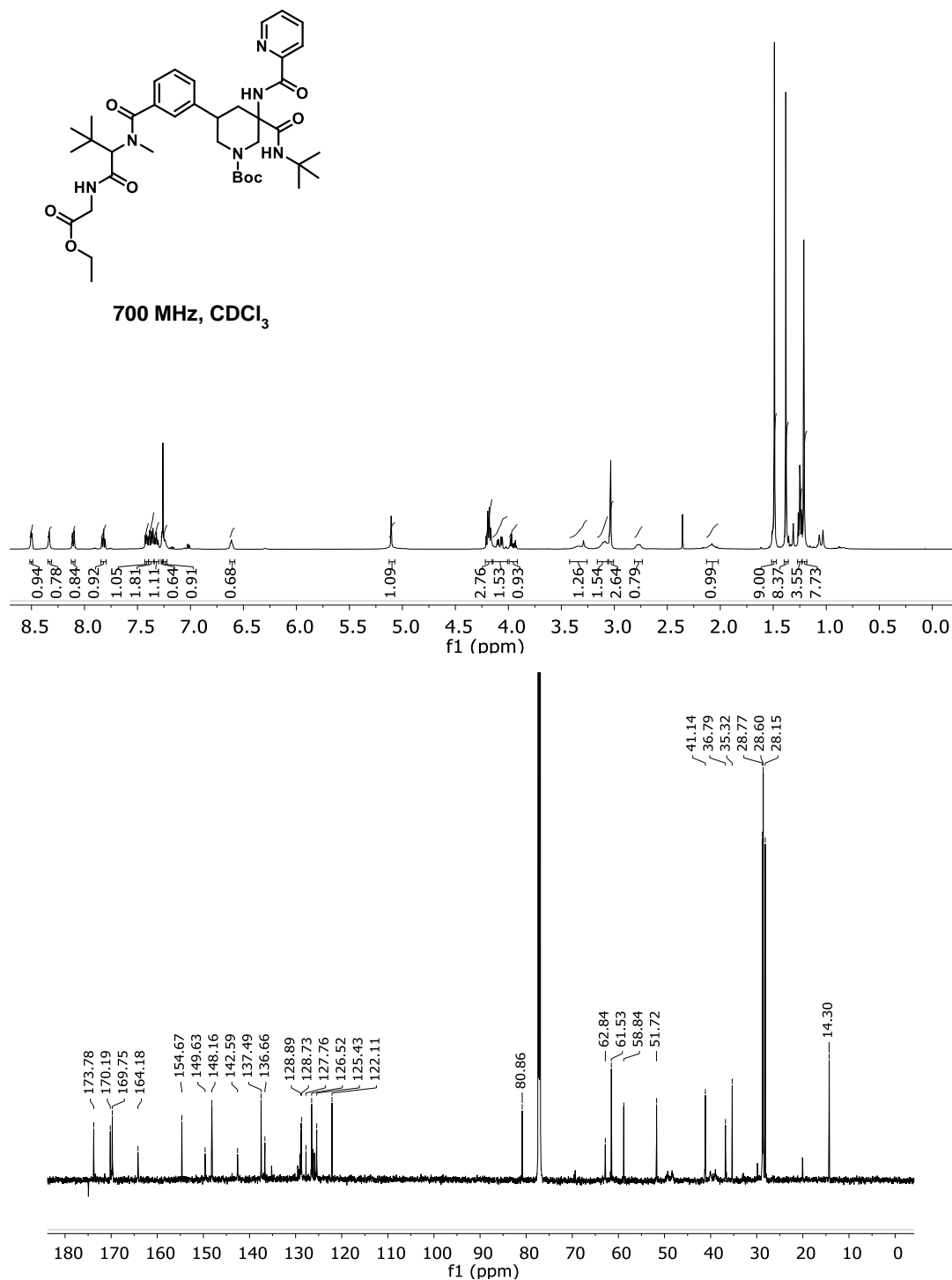


Figura S-5. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*tert*-Butilcarbamoyl)-5-(3-((1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoyl)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**131a**).

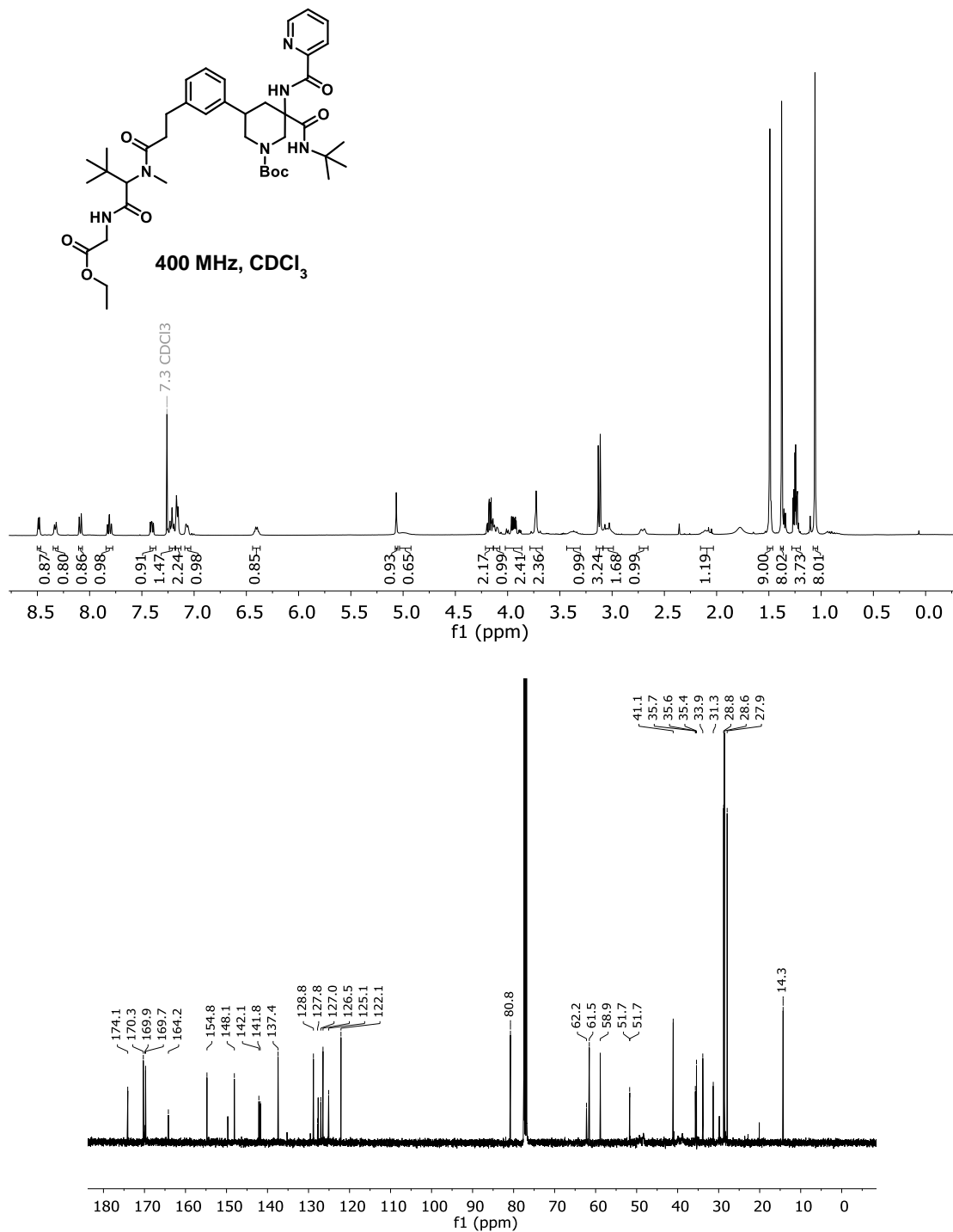


Figura S-6. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*tert*-Butilcarbamoyl)-5-(3-(3-((1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-3-oxopropil)fenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**131c**).

9.4 Espectroscopía de los productos de hidrólisis 135a-c.

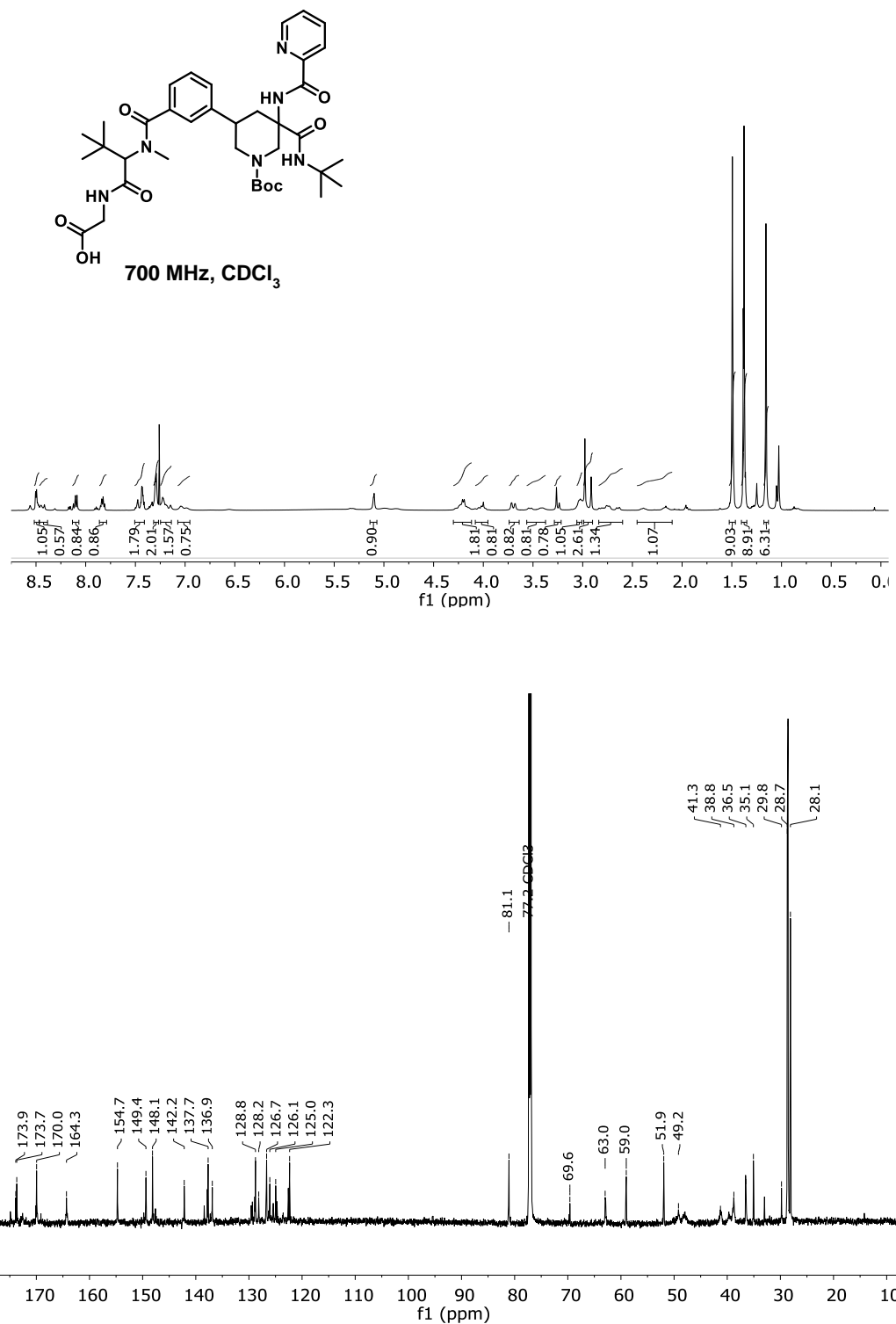


Figura S-7. RMN de ¹H y ¹³C para el (2-(3-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)-*N*-metilbenzamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (**135a**).

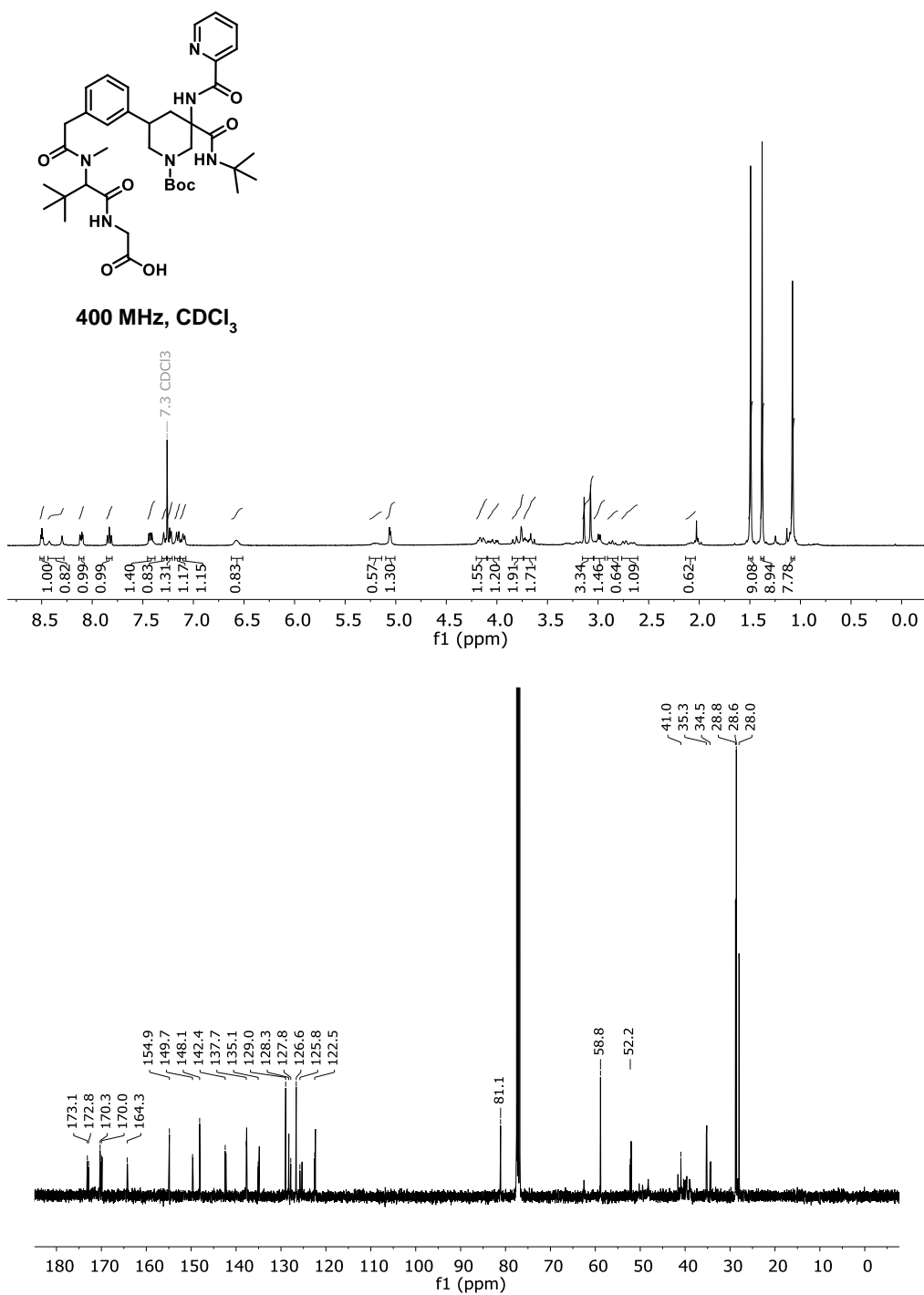


Figura S-8. RMN de ¹H y ¹³C para el (2-(2-(3-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(*tert*-butylcarbamoyl)-5-(picolinamido)piperidin-3-yl)fenil)-*N*-metilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (**135b**).

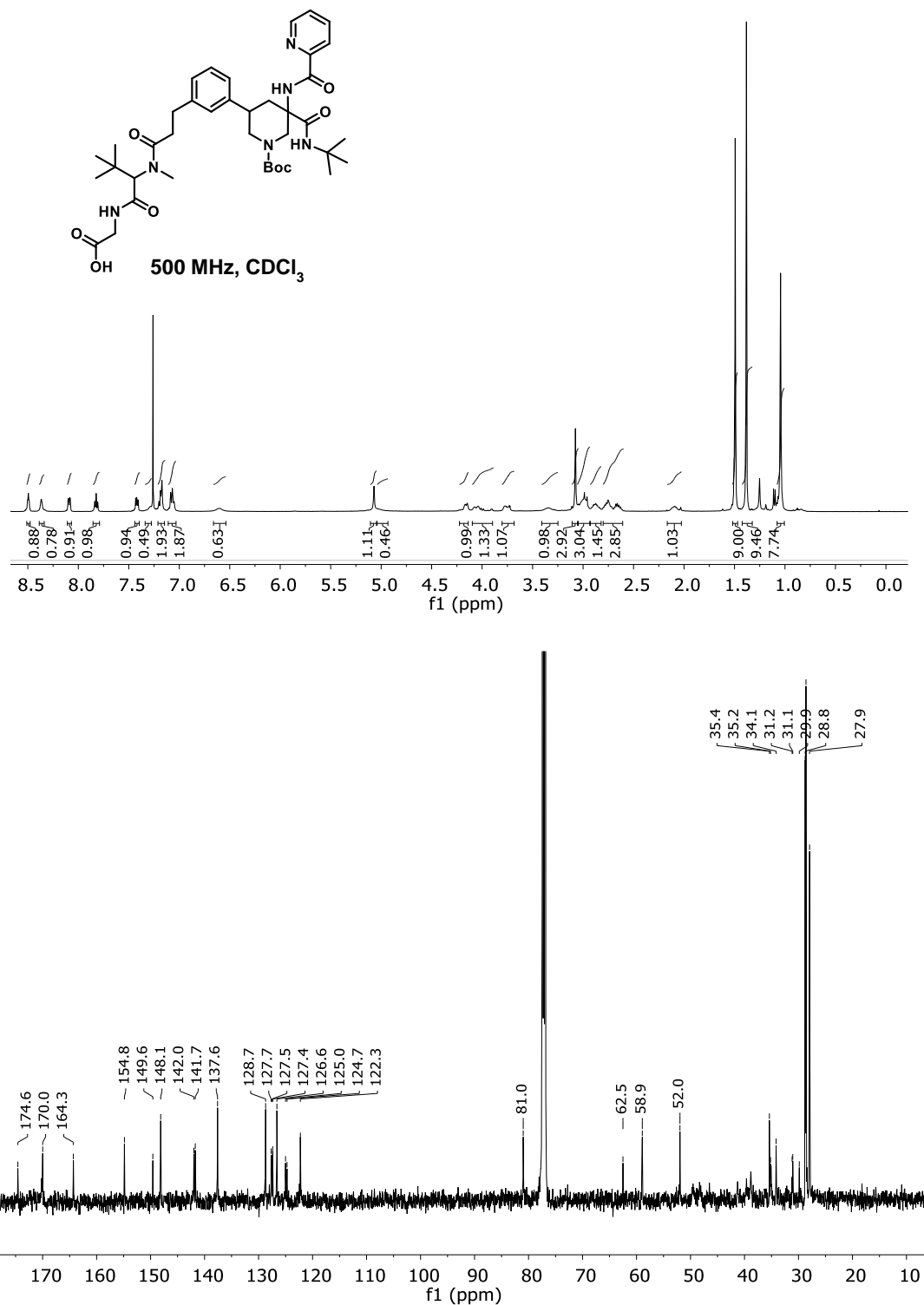


Figura S-9. RMN de ¹H y ¹³C para el (2-(3-(3-(5-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)fenil)-*N*-metilpropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)glicina (**135c**).