



**TESIS DOCTORAL**

**DESARROLLO DE NUEVAS VARIANTES DE  
LA REACCIÓN DE UGI**

**M<sup>a</sup> Teresa González Castellano**

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**



**2014**

**UNIVERSIDAD EXTREMADURA**

**DESARROLLO DE NUEVAS VARIANTES DE  
LA REACCIÓN DE UGI**

**M<sup>a</sup> Teresa González Castellano**



## **TESIS DOCTORAL**

# **DESARROLLO DE NUEVAS VARIANTES DE LA REACCIÓN DE UGI**

M<sup>a</sup> Teresa González Castellano

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Conformidad de los directores:

Fdo: (Carlos Fernández Marcos) Fdo: (Ana Gómez Neo)

**2014**



## **AGRADECIMIENTOS:**

Llega el momento de agradecer y de pensar en los cuatro años que he vivido realizando esta tesis, de decir palabras bonitas y acordarse de todas las personas que han estado a mi lado y que han contribuido de una manera u otra a que todo esto haya sido posible, no poseo una gran lingüística ni suelo expresar demasiado mis emociones, pero la ocasión lo merece e intentaré exteriorizar toda la gratitud que siento.

Comienzo por las instituciones que han hecho posible que pueda realizar el doctorado, como una estancia en la UNAM. A la Universidad de Extremadura por la beca del programa de excelencia y a las Becas Iberoamerica Jóvenes Profesores e Investigadores del Banco Santander.

A los principales responsables de que todo esto haya sido posible, mis directores de tesis, al Dr. Carlos Fernández Marcos, por dejar que desarrolle mi trabajo en su grupo, ayudarme y por enseñarme con paciencia. Y a la Dra. Ana Gómez Neo, que no tengo palabras para agradecerle todo lo que me ha ayudado, con todas las palabras del mundo me quedaría corta. Sinceramente, GRACIAS.

A Ana, José, y Jesús por su compañía durante estos años en el laboratorio.

Al Dr. Luis Miranda por darme la oportunidad de trabajar en su grupo en México, en el cual aprendí muchísimo y ha sido una de las mejores experiencias que he podido vivir.

A todas las personas que he conocido durante estos cuatro años gracias a este doctorado que no son pocas, habéis contribuido en algo para que pudiera seguir adelante con este trabajo y además algunos ahora sois buenos amigos. Cómo no, mencionar a mis compañeros de México, tanto mexicanos como españoles con los que tuve la suerte de convivir allí, que me han echado una mano, me han dado alegrías y han sido grandes compañeros, estoy segura que no os olvidaré.

También quiero agradecer a mis compañeros del departamento de al lado, estos grandes bioquímicos con los que he compartido grandes momentos, y siempre siempre, han tenido una palabra de ánimo: Gracia, Gloria, Alejandro, Marta, Montaña y como no al andaluz con el que más penas y glorias he compartido, ese Dani grande!!

A mis compañeros de piso Tony e Isma, también Irene que aunque no vivamos juntos, los tres se han convertido en una segunda familia para mí y han estado ahí en los momentos buenos y malos.

A todos mis amigos, que aunque no os nombre uno a uno, sabéis que sois importantes en mi vida y os toca soportarme y apoyarme, especialmente estos últimos meses que han sido casi una condena.

A mi hermano, por haberme ayudado desde que comencé a estudiar, sin él no hubiera podido llegar hasta aquí.

A mi abuela, que es la mujer más especial del mundo para mí y la mejor de todas.

A mis padres, porque sin ellos nada de esto sería posible, por preocuparse quizás demasiado cuando tengo mis malos momentos, pero ser capaces de calmarme y levantarme cuando me caigo, sin duda, sin vosotros no sería quien soy.

*“El que quiere hacer algo encontrará el medio, quien no, una excusa”*

Stephen Dolley





## Índice.

### I. ABREVIATURAS

### II. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS

1. Introducción.....	1
<b>1.1. Reacciones Multicomponente. En busca de la síntesis perfecta.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Reacciones Multicomponente con Isonitrilos.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1. Aspectos generales y síntesis de isonitrilos.....</b>	<b>7</b>
1.2.1.1. Aspectos generales.....	7
1.2.1.2. Síntesis de isonitrilos.....	8
<b>1.2.2. Reactividad de isonitrilos.....</b>	<b>10</b>
1.2.2.1. Reacciones de inserción de isonitrilos.....	10
1.2.2.2. Reacciones de cicloadiciones de isonitrilos.....	14
1.2.2.3. Reacciones de $\alpha$ -adición.....	171
1.2.2.4. Otras reacciones con isonitrilos.....	19
<b>1.2.3. Reacción de Passerini de tres componentes.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3. Reacción de Ugi de cuatro componentes.....</b>	<b>22</b>
<b>1.3.1. Reacciones post-condensación.....</b>	<b>23</b>
<b>1.3.2. Estereocontrol en la reacción de Ugi.....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.3. Variación del componente amino en la reacción de Ugi.....</b>	<b>30</b>
<b>1.3.4. Variación del componente ácido en la reacción de Ugi.....</b>	<b>32</b>
1.3.4.1. Reacciones de Ugi con migración $N \rightarrow O$ de un acilo.....	33
1.3.4.2. Reacción de Ugi con ácido hidrazoico.....	35
1.3.4.3. Reacción de Ugi con ácido isociánico.....	35
1.3.4.4. Tautomerizaciones.....	36
1.3.4.5. Reacciones de Ugi con fenoles.....	37
<b>1.4. Posibles nuevas estrategias para la estabilización del aducto primario.....</b>	<b>40</b>
2. Objetivos.....	43

3.	Exposición y discusión de resultados .....	45
<b>3.1.</b>	<b>Planteamiento general del trabajo</b> .....	47
<b>3.2.</b>	<b>Selección y síntesis de enoles</b> .....	50
<b>3.3.</b>	<b>Reacciones multicomponente enol-Ugi</b> .....	53
<b>3.3.1.</b>	<b><i>Enoles derivados de cumarinas</i></b> .....	53
3.3.1.1.	<i>Reacciones enol-Ugi con hidroxicumarinas no sustituidas</i> .....	56
3.3.1.2.	<i>Reacciones enol-Ugi con 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo</i> .....	62
3.3.1.1.3.	<i>Reacciones enol-Ugi con hidroxinitrocumarinas</i> .....	64
3.3.1.1.3.4.	<i>Reacciones enol-Ugi con 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo</i> .....	74
<b>3.3.2.</b>	<b><i>Enoles derivados de hidroxipirimidonas</i></b> .....	80
<b>3.3.3.</b>	<b><i>Enoles derivados de furanona</i></b> .....	87
<b>3.3.4.</b>	<b><i>Enoles derivados de pirrolidinonas</i></b> .....	89
<b>3.3.5.</b>	<b><i>Enoles derivados del ácido de Meldrum</i></b> .....	104
4.	Conclusiones .....	113
5.	Parte experimental .....	117
<b>5.1.</b>	<b>Procedimientos generales</b> .....	119
<b>5.1.1.</b>	<b><i>Puntos de fusión</i></b> .....	119
<b>5.1.2.</b>	<b><i>Espectroscopía de infrarrojos</i></b> .....	119
<b>5.1.3.</b>	<b><i>Espectroscopía de resonancia magnética nuclear</i></b> .....	119
<b>5.1.4.</b>	<b><i>Difractometría de rayos X</i></b> .....	119
<b>5.1.5.</b>	<b><i>Espectrometría de masas</i></b> .....	120
<b>5.1.6.</b>	<b><i>Reacciones en microondas (MW)</i></b> .....	120
<b>5.1.7.</b>	<b><i>Cromatografías</i></b> .....	120
<b>5.1.8.</b>	<b><i>Disolventes y agentes desecantes</i></b> .....	120
<b>5.2.</b>	<b>Síntesis de Iminas</b> .....	121
<b>5.2.1.</b>	<b><i>Procedimiento general</i></b> .....	121

<b>5.2.2.</b>	<b><i>Datos espectroscopicos de las iminas</i></b> .....	
5.2.2.1.	<i>(E)-N-Benciliden-1-fenilmetanimina (259)</i> .....	123
5.2.2.2.	<i>(E)-N-Benciliden-1-(benzo[d][1,3]dioxo-5-il)metanimina (327)</i> .....	123
5.2.2.3.	<i>(E)-N-1-Difenilmetanimina (259)</i> .....	124
5.2.2.4.	<i>(E)-1-(4-metilfenil)-N-fenilmetilanimina (328)</i> .....	124
5.2.2.5.	<i>(E)-1-(4-Metoxifenil)-N-fenilmetanimina (329)</i> .....	125
5.2.2.6.	<i>(E)-1-(1,3-Benzodioxo-5-il)-N-fenilmetanimina (330)</i> .....	125
5.2.2.7.	<i>(E)-N-Fenil-1-(4-fluorofenil)metanimina (331)</i> .....	126
5.2.2.8.	<i>(E)-N-Bencil-1-(2-furil)-metanimina (332)</i> .....	126
5.2.2.9.	<i>N-Metilenanilina (333)</i> .....	127
<b>5.3.</b>	<b>Síntesis de enoles</b> .....	128
5.3.1.	<i>Síntesis de 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (226a)</i> ....	128
5.3.2.	<i>Síntesis de 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona y 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona</i> .....	129
5.3.3.	<i>Datos espectroscópicos de 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (226b) y 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a)</i> .....	129
5.3.3.1.	<i>4-Hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (226b)</i> .....	129
5.3.3.2.	<i>4-Hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a)</i> .....	130
5.3.4.	<i>Síntesis de 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (226c)</i> .....	130
5.3.5.	<i>Síntesis de 2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo y 2-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo</i> .....	131
5.3.6.	<i>Datos espectroscópicos de 2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228a) y 2-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228b)</i> .....	132
5.3.6.1.	<i>2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228a)</i> .....	132

5.3.6.2.	<i>2-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228b)</i> .....	132
5.3.7.	<i>Síntesis de 4-benzoil-3-hidroxi-5-fenilfuran-2(2H)-ona (229)</i> .....	133
5.3.8.	<i>Procedimiento general para la síntesis de pirrolidinodionas</i> .....	133
5.3.9.	<i>Datos espectroscópicos de las pirrolidinodionas 230a-g</i> .....	134
5.3.9.1.	<i>1,2-Difenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo(230a)</i> .....	134
5.3.9.2.	<i>1-Fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230b)</i> .....	134
5.3.9.3.	<i>1-Fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230c)</i> .....	135
5.3.9.4.	<i>2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230d)</i> .....	136
5.3.9.5.	<i>1-Bencil-2-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230e)</i> .....	136
5.3.9.6.	<i>2-(4-Clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230f)</i> .....	137
5.3.9.7.	<i>1-Fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (230g)</i> .....	138
5.3.10.	<i>Síntesis de 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (231)</i> .....	138
5.4.	<b>Reacciones de Ugi</b> .....	141
5.4.1.	<i>Reacción enol-Ugi con 3-hidroxycumarina (227)</i> .....	141
5.4.2.	<i>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (226c)</i> .....	142
5.4.3.	<i>Datos espectroscópicos de los aductos con 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260a-h)</i> .....	143
5.4.3.1.	<i>4-[Bencil-[2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260a)</i> .....	143

5.4.3.2.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil(2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino-2oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260b</b> ).....	144
5.4.3.3.	4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260c</b> ) .....	144
5.4.3.4.	4-(Bencil (2-((2(tert-butoxi)-2-oxoetil) amino-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260d</b> ) .....	145
5.4.3.5.	4-[Bencil-[2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260e</b> ) .....	146
5.4.3.6.	4-[Bencil-[2-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260f</b> ).....	146
5.4.3.7.	4-[Bencil-[2-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-feniletil]fenilamino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260g</b> ).....	147
5.4.3.8.	4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo ( <b>260h</b> ).....	148
<b>5.4.4.</b>	<b>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (<b>226b</b>) .....</b>	<b>148</b>
<b>5.4.5.</b>	<b>Datos espectroscópicos de los aductos con 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (<b>265a-f</b>).....</b>	<b>149</b>
5.4.5.1.	2-(Bencil(3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)amino)-N-ciclohexil-2-fenilacetamida ( <b>265a</b> ) .....	149
5.4.5.2.	2-(Bencil(3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il-N-(tert-butil)2-fenilacetamida)( <b>265b</b> ).....	150
5.4.5.3.	N-Ciclohexil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida ( <b>265c</b> ).....	150
5.4.5.4.	N-tert-Butil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida ( <b>265d</b> ) .....	151
5.4.5.5.	2-((3-Nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-N-pentil-2-fenilacetamida ( <b>265e</b> ).....	152
5.4.5.6.	N-Ciclohexil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-(p-tolil)acetamida ( <b>265f</b> ) .....	152

5.4.6.	<i>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a)</i> .....	153
5.4.7.	<i>Datos espectroscópicos de los aductos con 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (266a-g)</i> .....	153
5.4.7.1.	2-(Bencil(4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)amino-N-ciclohexil-2-fenilacetamida (266a) .....	153
5.4.7.2.	2-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmethyl)(4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)amino)-N-(tert-butil)-2-fenilacetamida (266b).....	154
5.4.7.3.	N-(tert-Butil)-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (266c).....	154
5.4.7.4.	N-Ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(p-tolil)amino)-2-fenilacetamida (266d) .....	155
5.4.7.5.	N-(2,6-Dimetilfenil)-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (266e) .....	156
5.4.7.6.	N-Ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (266f).....	156
5.4.8.	<i>Reacción de N-ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida con bencilamina</i> .....	157
5.4.9.	<i>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (226c)</i> .....	158
5.4.10.	<i>Datos espectroscópicos de los aductos de 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274a-f)</i> .....	158
5.4.10.1.	2-(4-((2(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274a) .....	158
5.4.10.2.	2-(4-((2-tert-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274b).....	159
5.4.10.3.	2-(4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(p-tolil)etil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274c) .....	159
5.4.10.4.	2-(4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274d) .....	160

5.4.10.5.	2-(4-(Bencil(2-( <i>tert</i> -butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274e) .....	161
5.4.10.6.	2-(4-((2-(Bencilamino)-2-oxo-1-feniletil)( <i>p</i> -tolil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274f).....	161
5.4.11.	<b>Tratamiento de 2-(4-((2-<i>tert</i>-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274b) con trietilamina .....</b>	<b>162</b>
5.4.12.	<b>Tratamiento de 2-(4-((2-<i>tert</i>-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274b) con medio ácido .....</b>	<b>163</b>
5.4.13.	<b>Síntesis del carboxilato de 4-((2-(<i>tert</i>-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-hidroxi-2-metoxi-2H-cromen de metilo (276) .....</b>	<b>163</b>
5.4.14.	<b>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (229).....</b>	<b>164</b>
5.4.15.	<b>Datos espectroscópicos de los aductos con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (294a-c) .....</b>	<b>165</b>
5.4.15.1	4-(5-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294a) .....	165
5.4.15.2.	4-(5-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294b) .....	165
5.4.15.3.	4-5-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-( <i>tert</i> -butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294c) .....	166
5.4.16.	<b>Síntesis de 2-((4-benzoil-2-oxo-5-fenil-2,5-dihidrofuran-3-il)(bencil)amino)-<i>N</i>-ciclohexil-2-fenilacetamida (297) .....</b>	<b>167</b>
5.4.17.	<b>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con derivados de pirrolidinodionas (230) .....</b>	<b>168</b>
5.4.17.1.	<i>Procedimiento general para la condensación de tres componentes.....</i>	<i>168</i>
5.4.17.2.	<i>Procedimiento general para la condensación de cuatro componentes .</i>	<i>170</i>

<b>5.4.18. Datos espectroscópicos para los aductos con derivados de pirrolidinodionas 313a-am</b> .....	171
5.4.18.1. 4-(Bencil-(2-(ciclohexilamina)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,2-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313a</b> ).....	171
5.4.18.2. 4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313b</b> ) .....	172
5.4.18.3. 4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313c</b> ) .....	173
5.4.18.4. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313d</b> )....	174
5.4.18.5. 4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313e</b> )....	175
5.4.18.6. 4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313f</b> ) ....	176
5.4.18.7. 3-(Bencil(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-(4-clorofenil)-5-fenil-4,5,dihidro-4-oxo-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo ( <b>313</b> ) .....	177
5.4.18.8. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313h</b> ) .....	179
5.4.18.9. 4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313i</b> ) .....	180
5.4.18.10. 4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313j</b> ).....	181
5.4.18.11. 4-(Bencil(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313k</b> ).....	182



5.4.18.12.	4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313l) .....	184
5.4.18.13.	4-(Bencil(2-(bencilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313m) ....	185
5.4.18.14.	4-(Bencil(1-feniletil-2-oxo-2-(pentilamino))amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313n) .....	186
5.4.18.15.	4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ñ) .....	187
5.4.18.16.	4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313o) .....	188
5.4.18.17.	1-Bencil-4-(bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-5-oxo-3-carboxilato de etilo (313p) .....	189
5.4.18.18.	1-Bencil-4-(bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313q) .....	190
5.4.18.19.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313r) .....	191
5.4.18.20.	4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313s) .....	192
5.4.18.21.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313t) .....	193
5.4.18.22.	4-(N-((Bencilcarbamoil)(fenil)metil)-N-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)amino)-2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313u) .....	195
5.4.18.23.	4-((1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metil)-2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313v) .....	196

5.4.18.24.	4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313w</b> ) .....	198
5.4.18.25.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313x</b> ) .....	199
5.4.18.26.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313y</b> ) .....	200
5.4.18.27.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313z</b> ) .....	201
5.4.18.28.	4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(1-fenil-2-oxo-2-((tosilmetil)amino)etil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313aa</b> ) .....	202
5.4.18.29.	2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313ab</b> ) .....	203
5.4.18.30.	4-(Bencil(1-feniletil-2-oxo-2-(pentilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313ac</b> ) .....	204
5.4.18.31.	4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)2-oxoetil)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313ad</b> ) .....	205
5.4.18.32.	4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313ae</b> ) .....	206
5.4.18.33.	4-(Bencil(2-tert-butilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313af</b> ) .....	207
5.4.18.34.	4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo ( <b>313ag</b> ) .....	208

5.4.18.35.	4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (313ah)	209
5.4.18.36.	4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (313ai)	210
5.4.18.37.	4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)(p-tolil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313aj)	211
5.4.18.38.	2-(4-Clorofenil)-4-((2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenilamino)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ak)	212
5.4.18.39.	4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)(p-tolil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313al)	213
5.4.18.40.	4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)(R)-1-feniletil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313am)	214
5.4.19.	<b>Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona</b>	215
5.4.20.	<b>Datos espectroscópicos de los aductos con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (320a-320b)</b>	216
5.4.20.1.	Propanoato de 3-((2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (320a)	216
5.4.20.2.	Propanoato de 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (320b)	217
5.4.20.3.	Disolución del propanoato de 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo en CDCl <sub>3</sub>	217
5.4.20.4.	Tratamiento del propanoato de 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo con etanol	218

6. Resumen .....	221
7. Copias de espectros y datos cristalográficos .....	227

## I. ABREVIATURAS.



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

c	cuadruplete
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
<sup>13</sup> C-RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
d	doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano
dd	doble doblete
DMAD	acetileno dicarboxilato de dimetilo
dt	doble triplete
EM	espectro de masas
<sup>1</sup> H-RMN	resonancia magnética nuclear de protón
Hz	hercios
IE	impacto electrónico
IQ	ionización química
IR	espectro de infrarrojos
m	multiplete
P3CC	condensación de Passerini de tres componentes
ppm	partes por millón
RMCs	reacciones multicomponente
s	singulete
sa	singulete ancho
SDS	dodecilsulfato sódico
t	triplete
ta	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
U4CC	reacción de Ugi de cuatro componentes

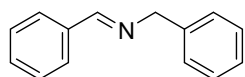




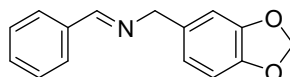
## **II. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS**



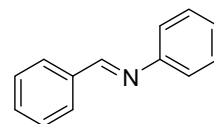
## Materiales de Partida sintetizados: Iminas



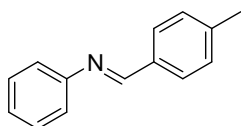
259



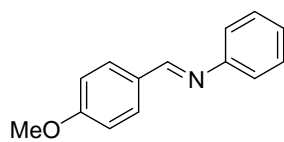
327



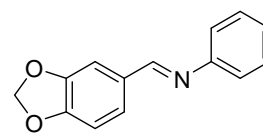
239



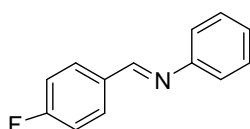
328



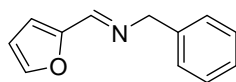
329



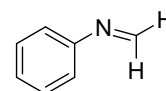
330



331

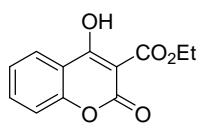


332

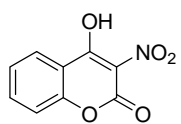


333

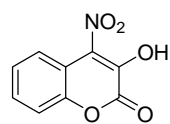
## Materiales de partida sintetizados: Enoles



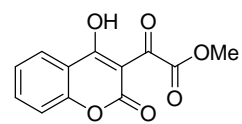
**226a**



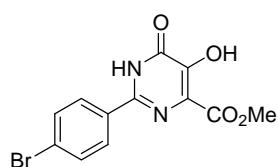
**226b**



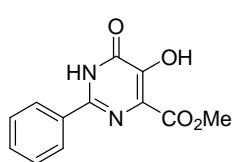
**227a**



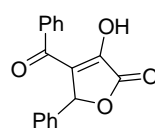
**226c**



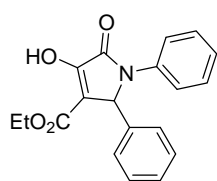
**228a**



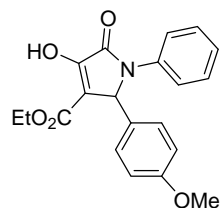
**228b**



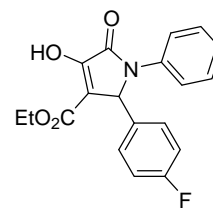
**229**



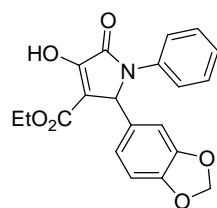
**230a**



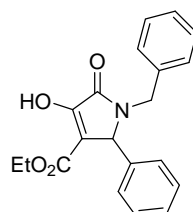
**230b**



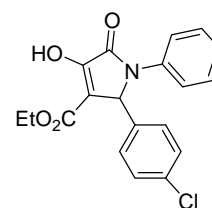
**230c**



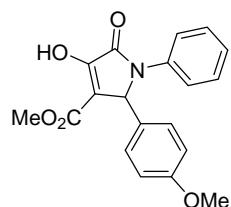
**230d**



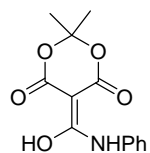
**230e**



**230f**

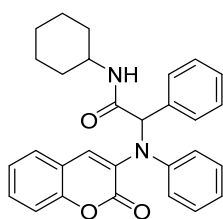


**230g**

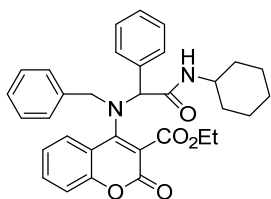


**231**

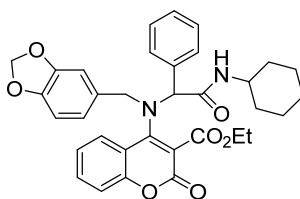
## Productos sintetizados



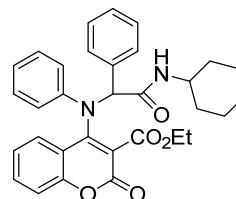
243



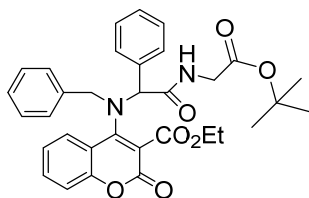
260a



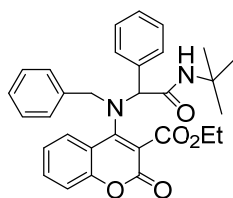
260b



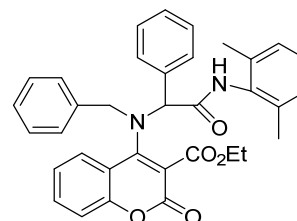
260c



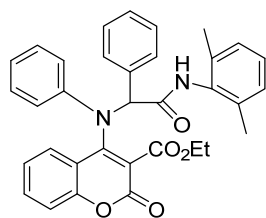
260d



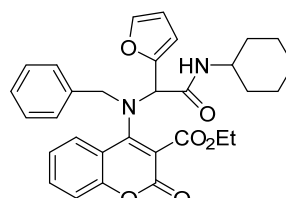
260e



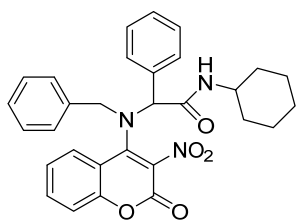
260f



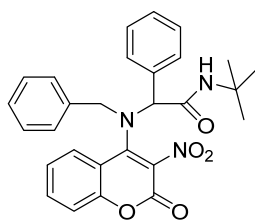
260g



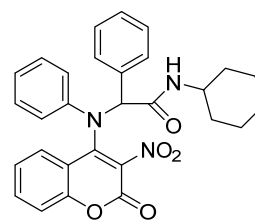
260h



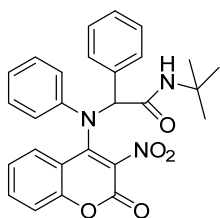
265a



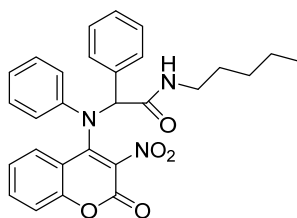
265b



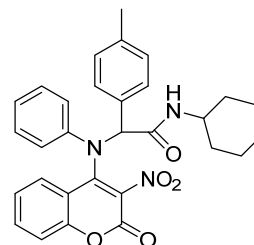
265c



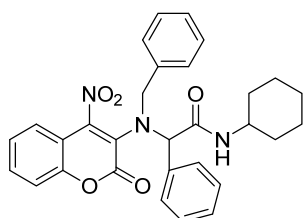
265d



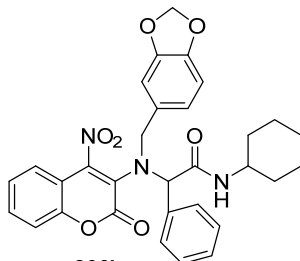
265e



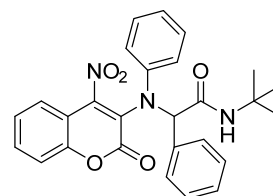
265f



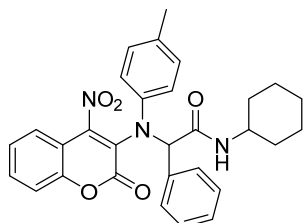
266a



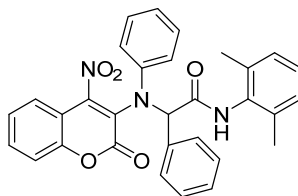
266b



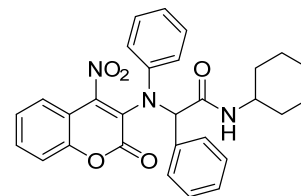
266c



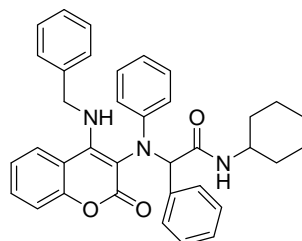
266d



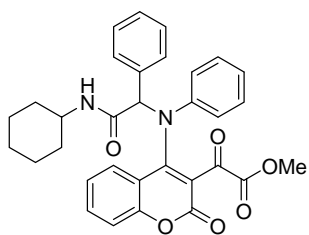
266e



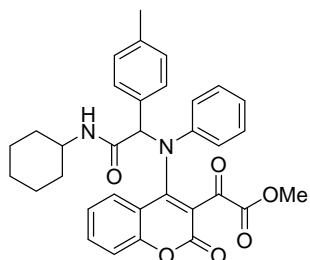
266f



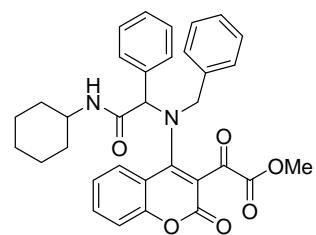
267



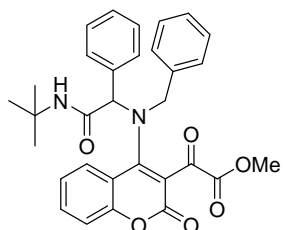
274a



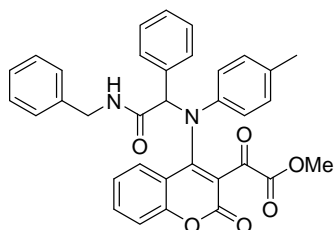
274b



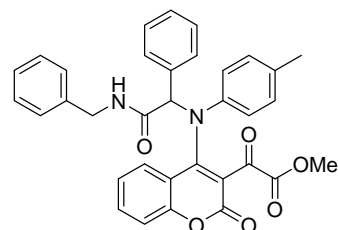
274c



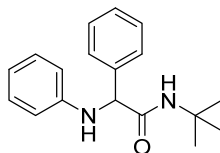
274d



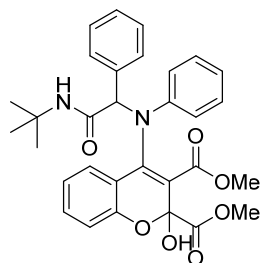
274e



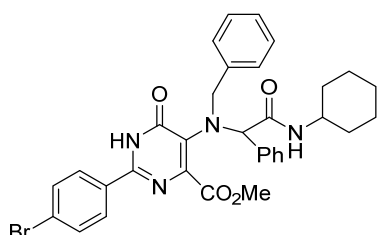
274f



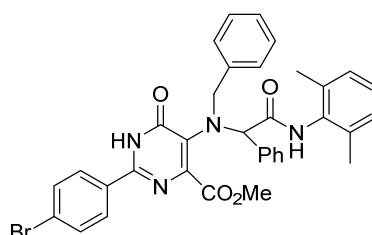
275



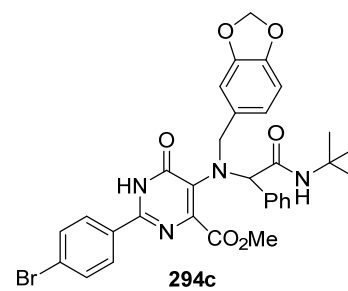
276



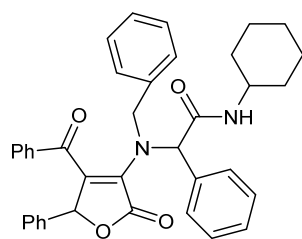
294a



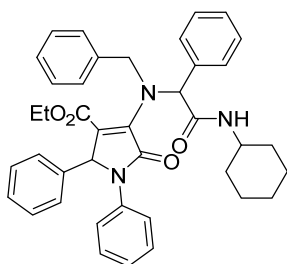
294b



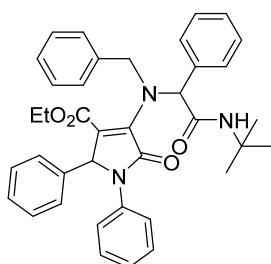
294c



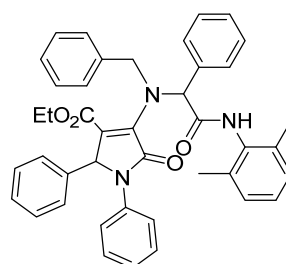
297



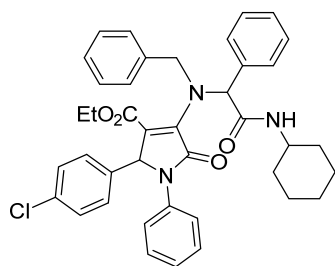
313a



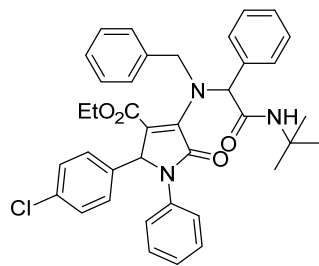
313b



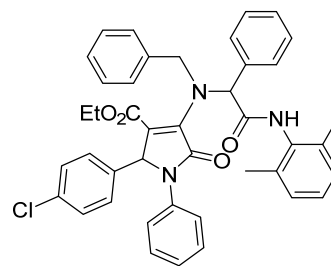
313c



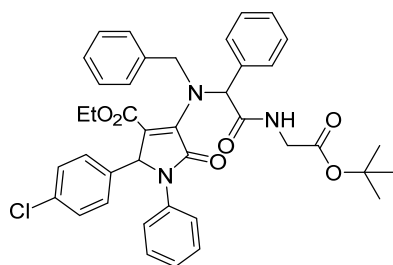
313d



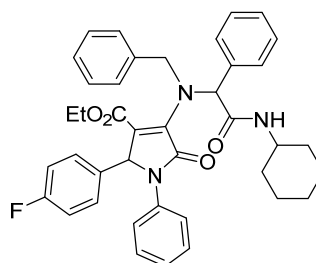
313e



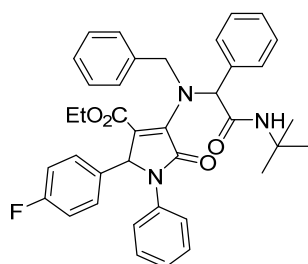
313f



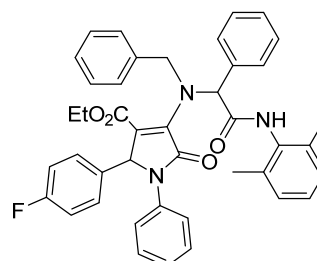
313g



313h

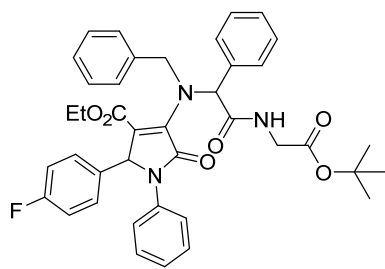


313i

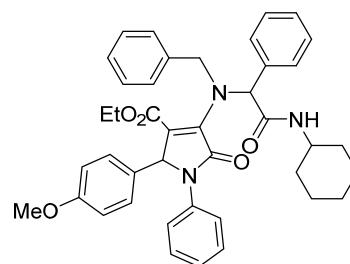


313j

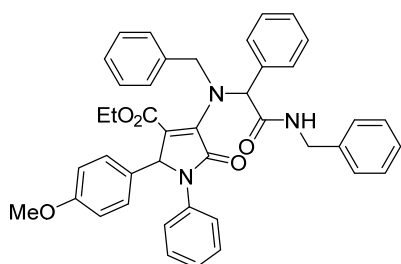




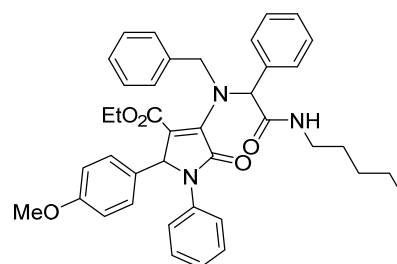
**313k**



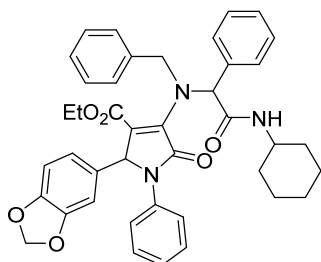
**313l**



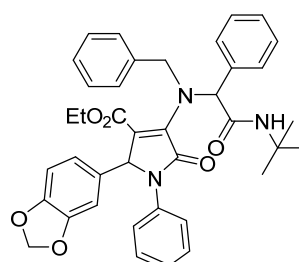
**313m**



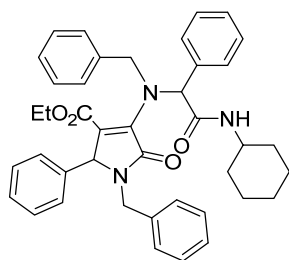
**313n**



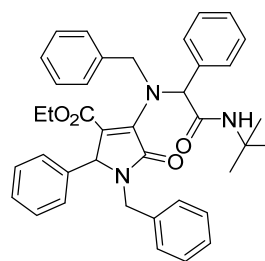
**313n**



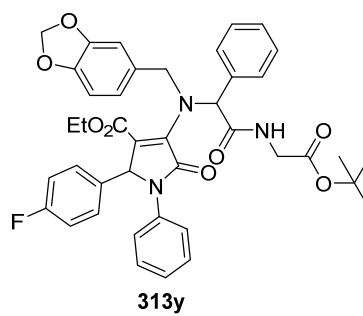
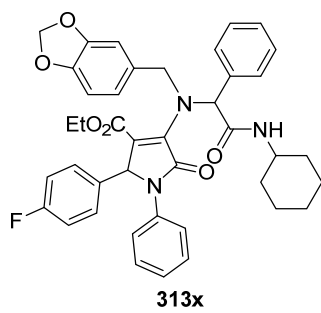
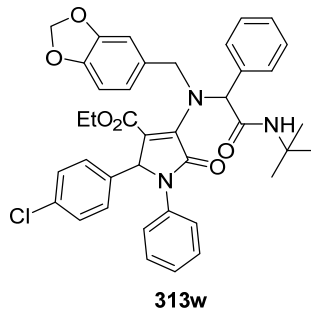
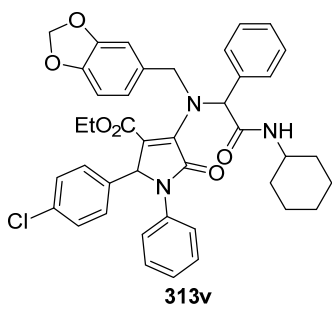
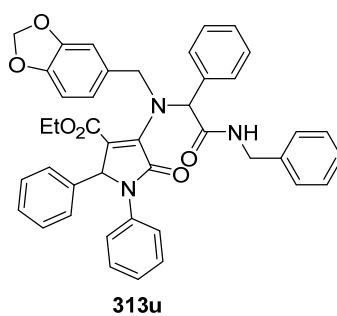
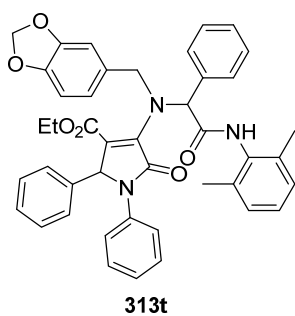
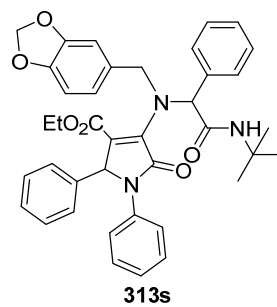
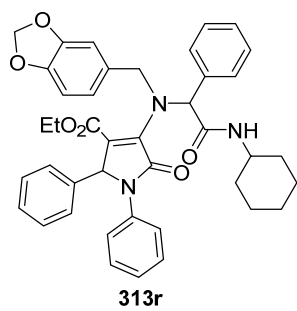
**313o**

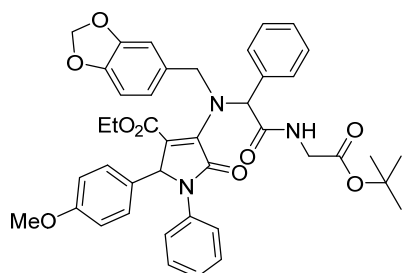


**313p**

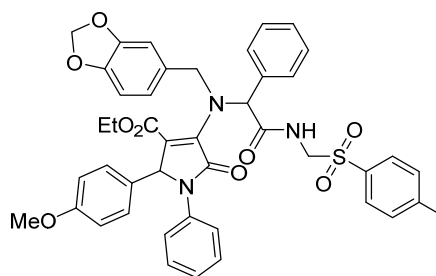


**313q**

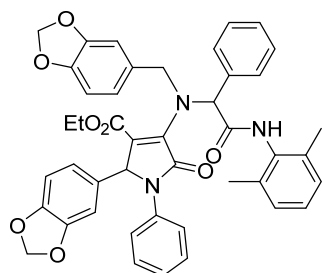




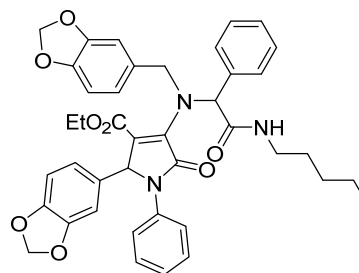
**313z**



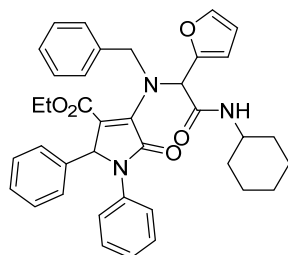
**313aa**



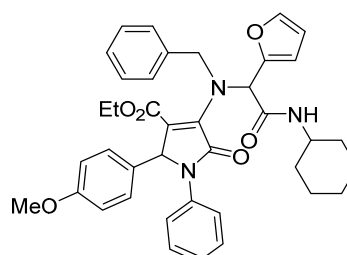
**313ab**



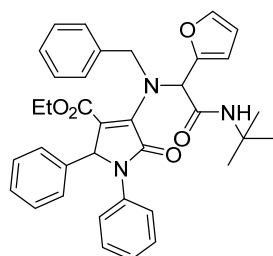
**313ac**



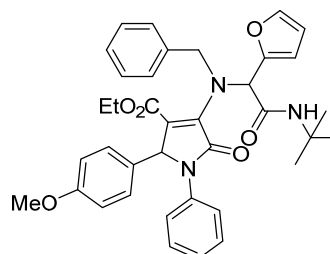
**313ad**



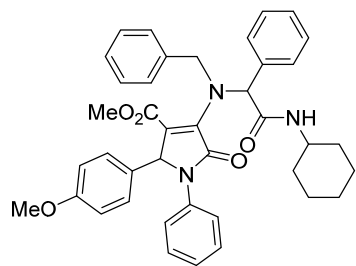
**313ae**



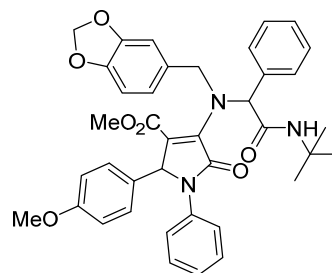
**313af**



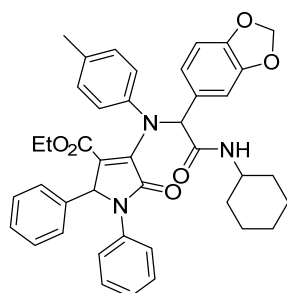
**313ag**



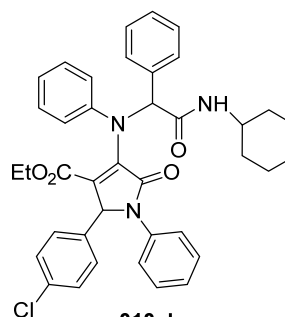
**313ah**



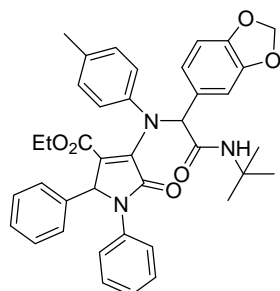
**313ai**



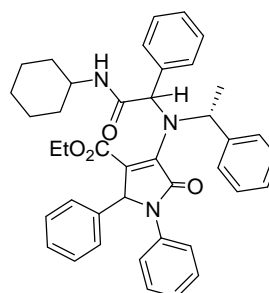
**313aj**



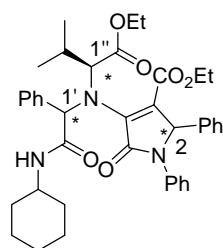
**313ak**



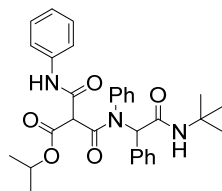
**313al**



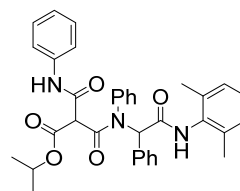
**313am**



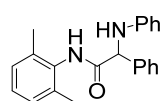
**313an**



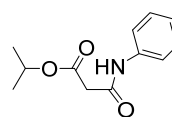
**322a**



**322b**



**323**



**326**

## **1. INTRODUCCIÓN**



### 1.1. Reacciones multicomponente. El camino hacia la síntesis perfecta.

La síntesis orgánica es una disciplina científica cuyo objetivo principal es el desarrollo de procedimientos químicos adecuados para la preparación de moléculas complejas a partir de materias primas sencillas y fácilmente accesibles.

A lo largo del siglo XX el campo de la síntesis total ha ido evolucionando de manera considerable para descubrir nuevas metodologías y estrategias, resultando cada vez más fácil acceder a la síntesis de moléculas con mayor complejidad.<sup>1</sup> No obstante, en muchas ocasiones la preparación de estas moléculas complejas requiere múltiples etapas. Un ejemplo es la síntesis de Palitoxina,<sup>2,3</sup> una molécula con 64 centros estereogénicos cuya síntesis necesitó más de 100 de pasos de reacción. En las últimas décadas se ha producido un cambio radical en la percepción de la química orgánica, que condujo a Hendrickson en 1975 a introducir el término de síntesis ideal como aquella en la que se llega a una molécula compleja en un solo paso de reacción.<sup>4</sup> Este planteamiento involucra nuevos aspectos del proceso de síntesis, como los de economía atómica,<sup>5</sup> economía de etapas,<sup>6</sup> economía rédox<sup>7</sup> y sostenibilidad medioambiental.<sup>8</sup>

Las reacciones multicomponente (RMCs)<sup>9</sup> se definen como aquellos procesos en los que tres o más sustancias de partida reaccionan para formar un producto que esencialmente incorpora todos los átomos de los diferentes reactivos, *Esquema 1.1*. Estas reacciones son procesos altamente convergentes, eficientes, y poseen una gran economía atómica, acercándose a la definición de síntesis ideal. Por otra parte, suelen

<sup>1</sup> Gaich, T.; Baran, P. S. "Aiming for the ideal synthesis." *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 14, 4657-4673. doi: 10.1021/jo1006812

<sup>2</sup> Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H. "Total synthesis of a fully protected palytoxin carboxylic acid." *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 19, 7525-7530. doi: 10.1021/ja00201a037

<sup>3</sup> Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.; White, J. B.; Yonaga, M. "Total synthesis of palytoxin carboxylic acid and palytoxin amide." *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 19, 7530-7533. doi: 10.1021/ja00201a038

<sup>4</sup> "The ideal synthesis creates a complex molecule...in a sequence of only construction reactions involving no intermediary refunctionalisations and leading directly to the target, not only its skeleton but also its correctly placed functionality" Hendrickson, J. B. "Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 20, 5784-5800. doi: 10.1021/ja00853a023

<sup>5</sup> Trost, B. "The atom economy--a search for synthetic efficiency." *Science* **1991**, *254*, 5037, 1471-1477. doi: 10.1126/science.1962206

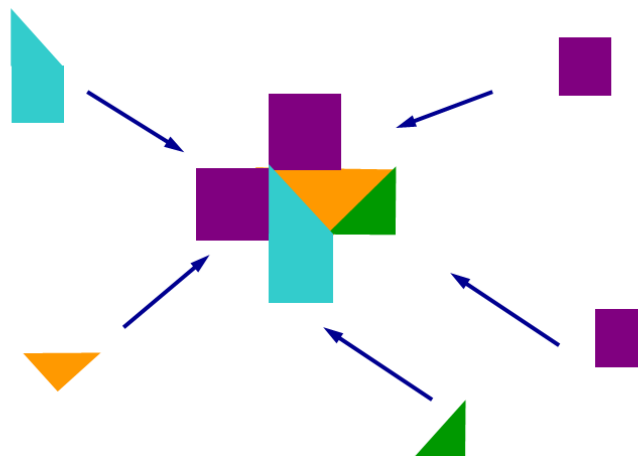
<sup>6</sup> Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. "Function-oriented synthesis, step economy, and drug design." *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1, 40-49. doi: 10.1021/ar700155p

<sup>7</sup> Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. "Redox economy in organic synthesis." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 16, 2854-2867. doi: 10.1002/anie.200806086

<sup>8</sup> Sheldon, R. A. "E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey." *Chem. Commun.* **2008**, 29, 3352-3365. doi: 10.1039/b803584a

<sup>9</sup> Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. "Chemistry and biology of multicomponent reactions." *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6, 3083-3135. doi: 10.1021/cr100233r

utilizar protocolos de reacción sencillos, lo que reduce el gasto económico y de tiempo, y permite sintetizar una amplia variedad de productos con un gran número de grupos funcionales en su estructura. La integración de las RMC en la química combinatoria para la síntesis de bibliotecas de compuestos es una buena aproximación para generar una gran variedad de moléculas orgánicas, lo que hace que este tipo de reacciones tenga gran potencial en la industria química y farmacéutica.<sup>10-14</sup>



**Esquema 1.1.** Representación esquemática de un proceso multicomponente.

Algunas de las reacciones con más relevancia en síntesis orgánica son reacciones multicomponente, como por ejemplo la síntesis de  $\alpha$ -cianoaminas (**4**), intermedios en la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos, de A. Strecker<sup>15,16</sup>(1850), la síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli<sup>17,18</sup>(1893), la reacción de Mannich<sup>19,20</sup> para sintetizar compuestos  $\beta$ -

<sup>10</sup> Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. "On the industrial applications of MCRs: molecular diversity in drug discovery and generic drug synthesis." *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 3, 513-522. doi: 10.1007/s11030-010-9225-x

<sup>11</sup> Ruijter, E.; Orru, R. V. A. "Multicomponent reactions. Opportunities for the pharmaceutical industry." *Drug Discov. Today* **2013**, *10*, 1, e15-20. doi: 10.1016/j.ddtec.2012.10.012

<sup>12</sup> van der Heijden, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. "Efficiency, diversity, and complexity with multicomponent reactions." *Synlett* **2013**, *24*, 06, 666-685. doi: 10.1055/s-0032-1318222

<sup>13</sup> Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. "Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis." *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 3, 371-382. doi: 10.1016/j.cbpa.2010.03.003

<sup>14</sup> Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odden, G.; Schmitt, P. "Maximizing synthetic efficiency: Multi-Component transformations lead the way." *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 18, 3321-3329. doi: 10.1002/1521-3765(20000915)6:18<3321::AID-CHEM3321>3.0.CO;2-A

<sup>15</sup> Strecker, A. "Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 1, 27-45. doi: 10.1002/jlac.18500750103

<sup>16</sup> Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. "Asymmetric Strecker reactions." *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 11, 6947-6983. doi: 10.1021/cr200057t

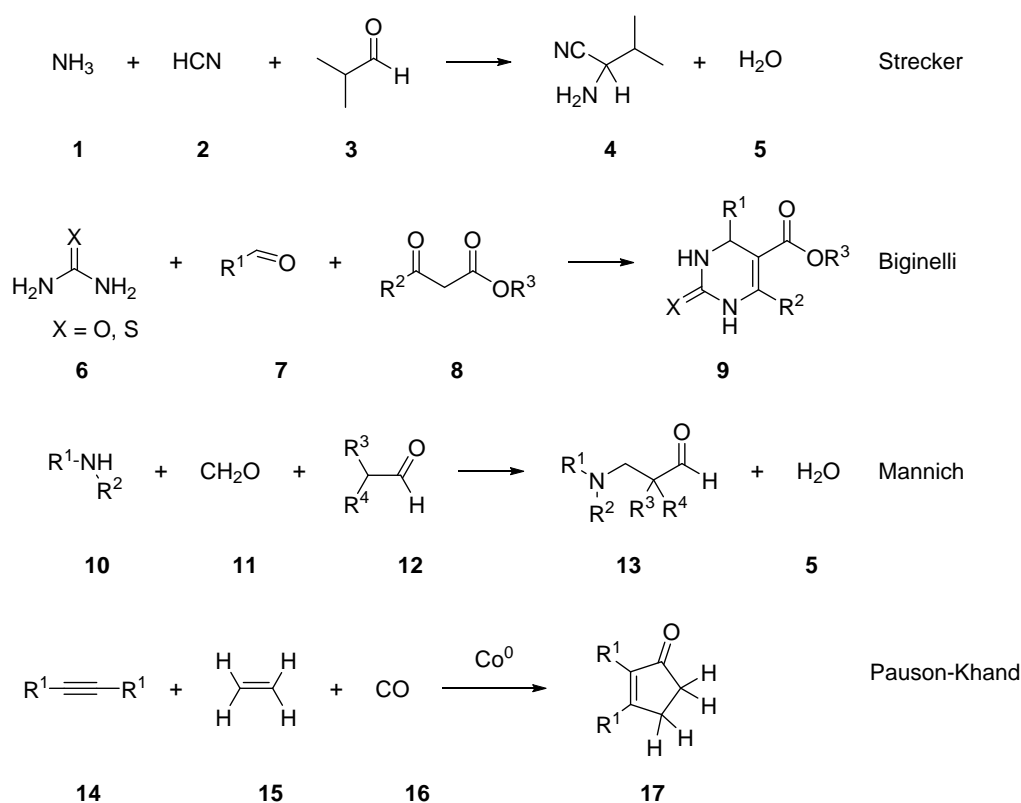
<sup>17</sup> Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital* **1893**, *23*, 360.

<sup>18</sup> Kappe, O. C. "100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis." *Tetrahedron* **1993**, *49*, 32, 6937-6963. doi: 10.1016/s0040-4020(01)87971-0

<sup>19</sup> Mannich, C.; Krösche, W. "Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin." *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667. doi: 10.1002/ardp.19122500151



aminocarbonílicos (1912), o la reacción de Pauson-Khand<sup>21-23</sup> (1971) que da lugar a  $\alpha,\beta$ -ciclopentenonas (**17**), *Esquema 1.2*.



**Esquema 1.2.** Ejemplos de diferentes RMCs ampliamente utilizadas en síntesis orgánica.

## 1.2. Reacciones multicomponente con isonitrilos.

Un tipo de RMC muy utilizado en las últimas décadas es el de las reacciones multicomponente en las que intervienen isonitrilos (RMCI). Estas reacciones son más versátiles que otro tipo de RMC ya que se pueden formar una gran diversidad de enlaces, permiten la presencia de numerosos grupos funcionales y presentan una gran quimio, regio y estereoselectividad. Estas excelentes características de las RMCI son debidas, en gran medida, a la particular reactividad de los isonitrilos.<sup>24,25</sup>

<sup>20</sup> Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. "Modern variants of the Mannich reaction." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 8, 1044-1070. doi: 10.1002/(sici)1521-3773(19980504)37:8<1044::aid-anie1044>3.0.co;2-e

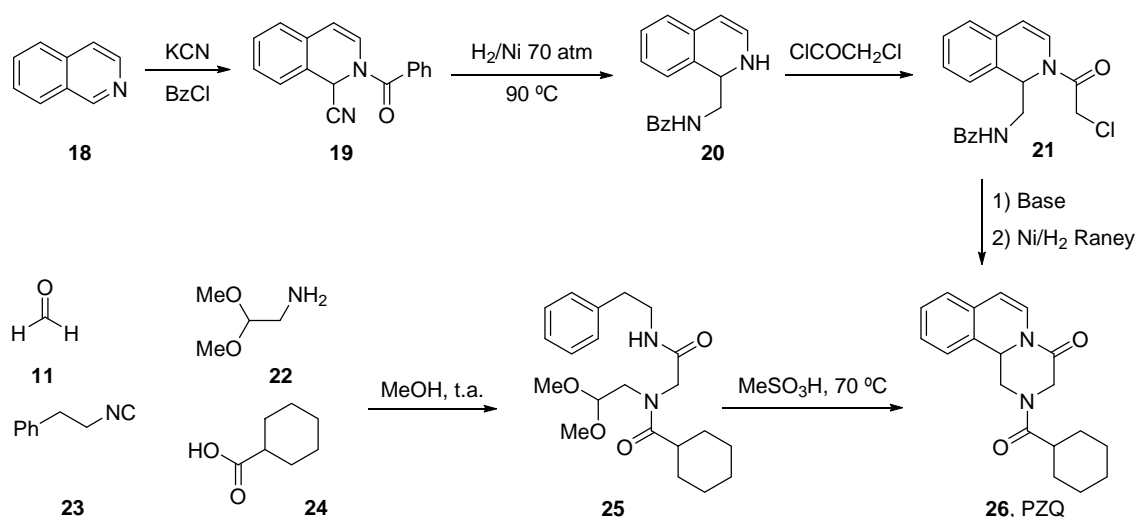
<sup>21</sup> Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. "A cobalt induced cleavage reaction and a new series of arenecobalt carbonyl complexes." *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1, 36a-36a. doi: 10.1039/C2971000036A

<sup>22</sup> Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. "The Pauson-Khand reaction: the catalytic age is here!" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 16, 1800-1810. doi: 10.1002/anie.200200547

<sup>23</sup> Lee, H.-W.; Kwong, F.-Y. "A decade of advancements in Pauson-Khand-type reactions." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5, 789-811. doi: 10.1002/ejoc.200900892

<sup>24</sup> Dömling, A.; Ugi, I. "Multicomponent reactions with isocyanides." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 3168-3210. doi: 10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::aid-anie3168>3.0.co;2-u

En el *Esquema 1.3* se compara una síntesis lineal de praziquantel (PZQ, **26**) utilizada por varias compañías farmacéuticas,<sup>26</sup> con la síntesis multicomponente utilizando isonitrilos propuesta por Dömling.<sup>27</sup> El praziquantel es un fármaco empleado en el tratamiento de la esquistosomiasis y se encuentra en la lista de las medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud.<sup>28,29</sup> El proceso original de Merck parte de la isoquinolina (**18**), un compuesto muy barato; sin embargo, este método utiliza un gran exceso de cianuro potásico en el paso clave de la síntesis, lo que genera una gran cantidad de residuos acuosos contaminantes<sup>30</sup> ya que el PZQ se produce a razón de varias toneladas al año. En la síntesis propuesta por Dömling<sup>27</sup> se sintetiza el PZQ en tan solo dos etapas, a través de una reacción de Ugi<sup>31</sup> de 4 componentes seguida de una ciclación de Pictet-Splenger.<sup>32</sup>



**Esquema 1.3.** Praziquantel: síntesis lineal *versus* síntesis multicomponente.

<sup>25</sup> Dömling, A. "Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry." *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1, 17-89. doi: 10.1021/cr0505728

<sup>26</sup> Seubert, J.; Pohlke, R.; Loebich, F. "Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against Schistosomes and Cestodes." *Experientia* **1977**, *33*, 8, 1036-1037. doi: 10.1007/BF01945954

<sup>27</sup> Cao, H.; Liu, H.; Dömling, A. "Efficient multicomponent reaction synthesis of the schistosomiasis drug praziquantel." *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 41, 12296-12298. doi: 10.1002/chem.201002046

<sup>28</sup> Cioc, R.; Ruijter, E.; Orru, R. "Multicomponent reactions: Advanced tools for sustainable organic synthesis." *Green Chem.* **2014**. doi: 10.1039/C4GC00013G

<sup>29</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines. ADULTS -- 18th edition (April 2013) -- Rev. Oct.2013. CHILDREN -- 4th edition (April 2013) -- Rev. Oct.2013.

<sup>30</sup> Shen, Z. S.; Han, B. B.; Wickramasinghe, S. R. "Cyanide removal from industrial praziquantel wastewater using integrated coagulation-gas-filled membrane absorption." *Desalination* **2006**, *195*, 1-3, 40-50. doi: 10.1016/j.desal.2005.12.008

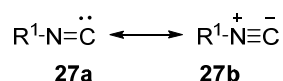
<sup>31</sup> Ugi, I.; Steinbrückner, C. "Über ein neues Kondensations-Prinzip." *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 7-8, 267-268. doi: 10.1002/ange.19600720709

<sup>32</sup> Pictet, A.; Spengler, T. "Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin." *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 3, 2030-2036. doi: 10.1002/cber.19110440309

### 1.2.1. Aspectos generales y síntesis de isonitrilos.

#### 1.2.1.1 Aspectos generales.

Los isonitrilos (**27**) poseen una reactividad única. Junto con el CO, son la única clase de compuestos orgánicos estables que contienen un carbono divalente,<sup>33</sup> Esquema 1.4. Debido a ello pueden reaccionar tanto con nucleófilos como con electrófilos, siendo esta su propiedad sintética más importante.



Esquema 1.4. Estructura de los isonitrilos.

El primer isonitrilo aislado de una fuente natural se obtuvo del hongo *Penicillium notatum* Westling en 1957 y posteriormente fue usado como el antibiótico llamado Xantocilina (**28**). Desde entonces se han aislado numerosos productos naturales que contienen el grupo isonitrilo, muchos de ellos de esponjas marinas<sup>34</sup> y también de microorganismos terrestres.<sup>35</sup> Por ejemplo, el 3-Axisonitrilo (**29**) fue aislado de la especie marina *Acanthella klethra* y ha mostrado tener actividad antimalárica.<sup>36</sup> Recientemente se ha aislado el primer isonitrilo de origen vegetal (Isocialexin A; **30**) que ha sido aislado de los colinabos (*Brassica napus* L. ssp. *rapifera*) y presenta actividad antifúngica,<sup>37</sup> Figura 1.1

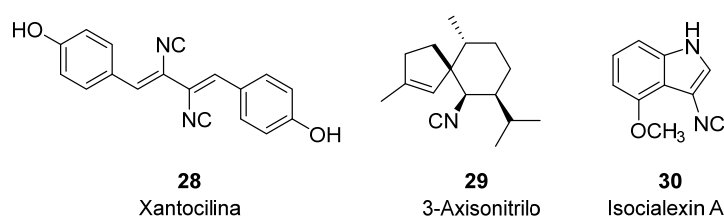


Figura 1.1. Estructura de algunos isonitrilos naturales.

<sup>33</sup> Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. "The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries." *Molecules* **2003**, *8*, 1, 53-66. doi: 10.3390/80100053

<sup>34</sup> Garson, M. J.; Simpson, J. S. "Marine isocyanides and related natural products structure, biosynthesis and ecology." *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 1, 164-179. doi: 10.1039/B302359C

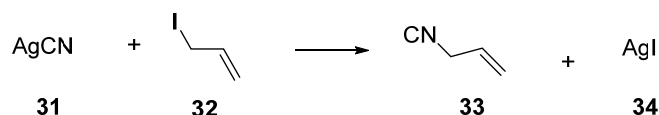
<sup>35</sup> Scheuer, P. J. "Isocyanides and cyanides as natural products." *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 10, 433-439. doi: 10.1021/ar00022a001

<sup>36</sup> Angerhofer, C. K.; Pezzuto, J. M.; König, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O. "Antimalarial activity of sesquiterpenes from the marine sponge *Acanthella klethra*." *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 12, 1787-1789. doi: 10.1021/np50090a014

<sup>37</sup> Pedras, M. S. C.; Yaya, E. E. "The first isocyanide of plant origin expands functional group diversity in cruciferous phytoalexins: synthesis, structure and bioactivity of isocialexin A." *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3613-3616. doi: 10.1039/C2OB25492A

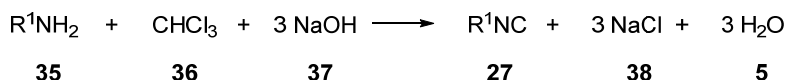
## 1.2.1.2 Síntesis de isonitrilos.

La investigación de la química de los isonitrilos comienza en 1859, cuando Lieke<sup>33,38</sup> trató de sintetizar cianuro de alilo a partir de cianuro de plata y yoduro de alilo, obteniendo en su lugar alil isonitrilo (**33**), aunque no llegó a identificarlo como tal, *Esquema 1.5*.



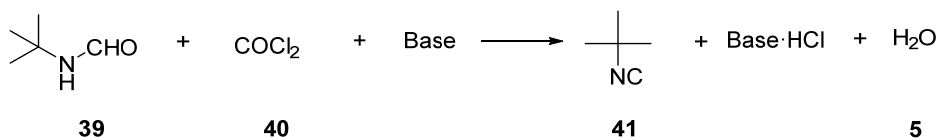
**Esquema 1.5.** Síntesis de Lieke del alil isonitrilo.

Gautier<sup>39</sup> fue el primero en encontrar la relación de isomería entre nitrilos e isonitrilos y casi simultáneamente, a finales de la década de 1860, Hoffman<sup>40,41</sup> publicó una síntesis general de isonitrilos por tratamiento de aminas primarias y triclorometano en medio básico, *Esquema 1.6*.



**Esquema 1.6.** Síntesis clásica de isonitrilos.

En 1958 Ugi descubrió una síntesis de isonitrilos mediante la deshidratación de formilamidas,<sup>42,43</sup> siendo un método sencillo y que parte de compuestos fácilmente accesibles, *Esquema 1.7*.



**Esquema 1.7.** Síntesis de isonitrilos desarrollada por Ugi.

<sup>38</sup> Lieke, W. "Über das Cyannlllyl." *Ann. der Chem. and Pharm.* **1859**, *112*, 316-321. doi: 10.1002/jlac.18591120307

<sup>39</sup> Gautier, A. "Ueber eine neue Reihe von Verbindungen, welche mit den Cyanwasserstoffsäure-Aethern isomer sind." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 1, 119-124. doi: 10.1002/jlac.18681460107

<sup>40</sup> Hofmann, A. W. "Ueber eine neue Reihe von Homologen der Cyanwasserstoffsäure." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 1, 114-120. doi: 10.1002/jlac.18671440116

<sup>41</sup> Gokel, G. W.; Widera, R. P.; Weber, W. P. "Phase-transfer Hofmann carbylamine reaction: tert-butyl isocyanide." *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96-98. doi: 10.15227/orgsyn.055.0096

<sup>42</sup> Ugi, I.; Meyr, R. "Neue Darstellungsmethode für Isonitrile." *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 22-23, 702-703. doi: 10.1002/ange.19580702213

<sup>43</sup> Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV. Isonitril-Synthesen." *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 11, 492-504. doi: 10.1002/ange.19650771104

Con la aportación de esta nueva síntesis y tras la publicación en 1960 de la reacción de Ugi de cuatro componentes<sup>31</sup> y su enorme potencial sintético, el interés en la química de isonitrilos ha aumentado de manera notable en las últimas décadas.<sup>24</sup>

Actualmente, existen diferentes métodos de síntesis de isonitrilos según sea su estructura. Así, se pueden elegir distintas alternativas como son el uso de varias bases orgánicas como trietilamina, piridina o quinolina sobre formilamidas. Otro agente de deshidratación utilizado sobre formilamidas es la 2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina (cloruro cianúrico, TCT), cuya reacción activada por microondas en presencia de piridina ha dado excelentes resultados.<sup>44</sup> Existen varios procedimientos sencillos en los que se llega a formilamidas que posteriormente son transformadas en isonitrilos; un ejemplo es la formilación reductora de oximas<sup>45</sup> dando lugar a *N*-formilenaminas, que bajo una deshidratación forman vinil isonitrilos, o el uso de clorotionoformiato de arilo<sup>46</sup> como sustrato inicial. También es conocida la síntesis de isonitrilos de Gassman<sup>47</sup> a partir de epóxidos, y otros sustratos, como alcoholes terciarios<sup>48</sup> o isotiocianatos,<sup>49</sup> han sido utilizados con éxito. Pirrung<sup>50</sup> desarrolló un método novedoso mediante el cual se llega a isonitrilos con una doble funcionalidad, que además no poseen el mal olor característico de estas sustancias, sino que contienen diferentes aromas conocidos y agradables. Esta síntesis consiste en el tratamiento de oxazoles con *n*-butil litio, que posteriormente reaccionan con cloruros de acilo dando lugar a los isonitrilos deseados con rendimientos del 75-96%.

---

<sup>44</sup> Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. "Microwave-assisted synthesis of isonitriles: A general simple methodology." *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6, 2361-2363. doi: 10.1021/jo047924f

<sup>45</sup> Barton, D. H. R.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E. A.; Zard, S. Z. "Reductive formylation of oximes; an approach to the synthesis of vinyl isonitriles." *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 27, 3343-3346. doi: 10.1016/0040-4039(88)85157-8

<sup>46</sup> Bose, D. S.; Goud, P. R. "Aryl chlorothionoformate: A new versatile reagent for the preparation of nitriles and isonitriles under mild conditions." *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4, 747-748. doi: 10.1016/S0040-4039(98)02361-2

<sup>47</sup> Gassman, P. G.; Guggenheim, T. L. "Opening of epoxides with trimethylsilyl cyanide to produce  $\beta$ -hydroxy isonitriles. A general synthesis of oxazolines and  $\beta$ -amino alcohols." *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 21, 5849-5850. doi: 10.1021/ja00385a078

<sup>48</sup> Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M. "A direct conversion of alcohols to isocyanides." *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 14, 1911-1912. doi: 10.1016/S0040-4039(98)00045-8

<sup>49</sup> Ley, S. V.; Taylor, S. J. "A polymer-Supported [1,3,2]Oxazaphospholidine for the conversion of isothiocyanates to isocyanides and their subsequent use in an Ugi reaction." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 14, 1813-1816. doi: 10.1016/S0960-894X(02)00269-X

<sup>50</sup> Pirrung, M. C.; Ghorai, S. "Versatile, fragrant, convertible isonitriles." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 36, 11772-11773. doi: 10.1021/ja0644374

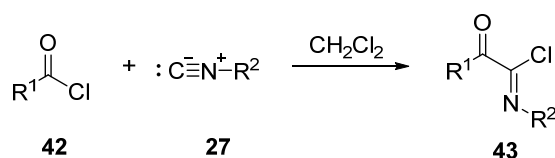
### 1.2.2. Reactividad de los isonitrilos.

Los isonitrilos son considerados nucleófilos moderados, que normalmente interaccionan con electrófilos fuertes para formar cationes nitrilio y aductos de  $\alpha$ -adición al carbono divalente. Son estables en medio básico, se hidrolizan en presencia de medio ácido fuerte y pueden reaccionar con ácidos moderados. Su baja reactividad con aldehídos, cetonas e iminas es la mayor ventaja para su participación en reacciones multicomponente, ya que necesitan de otro componente que convierta la imina o el oxocompuesto en un derivado más reactivo. En las reacciones de  $\alpha$ -adición su carbono divalente ( $C^{II}$ ) se oxida a carbono tetravalente ( $C^{IV}$ ). Con esta oxidación se amplía el número de sustituyentes en el átomo de carbono, pudiéndose crear moléculas diversas y complejas.<sup>14,33</sup>

Las reacciones de los isonitrilos con más relevancia son  $\alpha$ -adiciones de un nucleófilo y un electrófilo,<sup>51</sup> cicloadiciones<sup>51</sup> e inserciones.<sup>52</sup> A continuación se tratarán estos tipos de reacciones.

#### 1.2.2.1. Reacciones de inserción de isonitrilos.

La primera reacción de inserción de isonitrilos fue descrita por Nef<sup>53,54</sup> en 1892 para la síntesis de cloruros de imidoilo (**43**) partiendo de cloruros de acilo (**42**) e isonitrilos (**27**), *Esquema 1.8*.



**Esquema 1.8.** Reacción de inserción de isonitrilos de Nef.

<sup>51</sup> Marcaccini, S.; Torroba, T. "The use of isocyanides in heterocyclic synthesis. A review." *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 2, 141-208. doi: 10.1080/00304949309457947

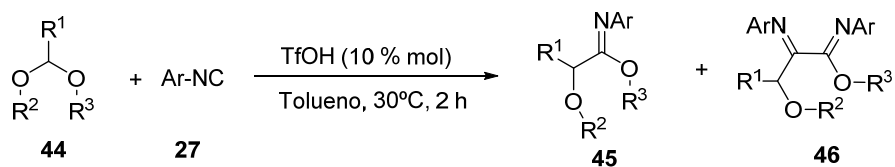
<sup>52</sup> Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. "Recent advances in isocyanide insertion chemistry." *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 12, 5257-5269. doi: 10.1039/C3CS35507A

<sup>53</sup> Nef, J. U. "Ueber das zweiwerthige Kohlenstoffatom." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 3, 267-335. doi: 10.1002/jlac.18922700302

<sup>54</sup> Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. "A density functional theory study of the Nef-isocyanide reaction: mechanism, influence of parameters and scope." *J. Phys. Chem.* **2011**, 115, 35, 10106-10112. doi: 10.1021/jp205909d

Se sabe que los isonitrilos dan reacciones de inserción 1,1 a enlaces O-H,<sup>55</sup> P-H,<sup>56</sup> Si-H,<sup>57</sup> C-H,<sup>58</sup> Si-Si,<sup>59</sup> o enlaces metal-S<sup>60</sup> entre otros. Normalmente es necesario el uso de catalizadores para que estas reacciones tengan lugar.

Chatani<sup>61</sup> estudió el efecto del uso de catálisis de de GaCl<sub>3</sub> y TfOH en las reacciones de inserción de isonitrilos en enlaces C-O. Encontró que mientras el uso de GaCl<sub>3</sub> presenta limitaciones, el uso de ácido tríflico es válido tanto para acetales cíclicos como acíclicos, *Esquema 1.9*. Mientras que el uso de ácido tríflico es compatible con un gran número de grupos funcionales como halógenos, éter, grupo alcoxi, NO<sub>2</sub> o CN, con el uso de GaCl<sub>3</sub> tanto el grupo nitro como el ciano desactivan el catalizador formando complejos. La naturaleza del isonitrilo también influye en el transcurso de la reacción; mientras que con isonitrilos aromáticos pobres en electrones se produce una inserción simple (**45**), los isonitrilos de arilo sustituidos con un grupo alquilo inducen la incorporación de dos moléculas de isonitrilo dando lugar al producto de doble inserción (**46**). En el estudio se observó que alquilisonitrilos como el ciclohexil o bencilisonitrilo no se produjo la inserción, sin embargo, con el *terc*-octilisonitrilo si se produjo el producto en un bajo rendimiento que incrementaba añadiendo exceso del isonitrilo.



**Esquema 1.9.** Inserción de isonitrilos en acetales con TfOH.

<sup>55</sup> Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K. "Synthetic reaction by complex catalyst IV. Copper catalyzed reaction of alcohol with isocyanide." *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 6, 521-524. doi: 10.1016/S0040-4039(00)90541-0

<sup>56</sup> Hirai, T.; Han, L.-B. "Palladium-catalyzed insertion of isocyanides into P(O)-H bonds: selective formation of phosphinoyl imines and bisphosphinoylaminomethanes." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 23, 7422-7423. doi: 10.1021/ja060984d

<sup>57</sup> Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K. "Synthetic reactions by a complex catalyst. VI. A novel hydrosilation of isocyanide by copper catalyst." *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 9, 2240-2241. doi: 10.1021/ja00985a052

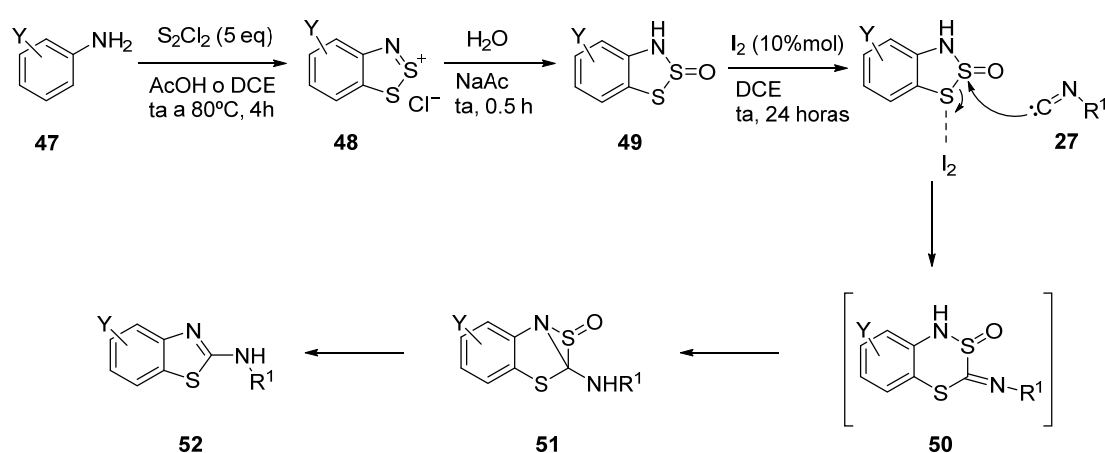
<sup>58</sup> Barnea, E.; Andrea, T.; Kapon, M.; Berthet, J.-C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. "Catalytic coupling of terminal alkynes with isocyanides promoted by organoactinide complexes." *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 35, 10860-10861. doi: 10.1021/ja046604a

<sup>59</sup> Ito, Y.; Suginome, M.; Matsuura, T.; Murakami, M. "Palladium-catalyzed insertion of isocyanides into the silicon-silicon linkages of oligosilanes." *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 23, 8899-8908. doi: 10.1021/ja00023a043

<sup>60</sup> Kuniyasu, H.; Sugoh, K.; Su, M. S.; Kurosawa, H. "The first evidence of insertion of isocyanide into a metal-sulfur bond: Catalytic and stoichiometric behavior of isocyanide and thiolate ligands on palladium and platinum." *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 20, 4669-4677. doi: 10.1021/ja970518b

<sup>61</sup> Tobisu, M.; Kitajima, A.; Yoshioka, S.; Hyodo, I.; Oshita, M.; Chatani, N. "Brønsted acid catalyzed formal insertion of isocyanides into a C-O bond of acetals." *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 37, 11431-11437. doi: 10.1021/ja073286h

Nuestro grupo de investigación describió por primera vez la inserción de isonitrilos en enlaces S-S catalizada por  $I_2$  para la síntesis de 2-aminobenzotiazoles (**52**) en sólo tres pasos de reacción a partir de anilinas *para*-sustituidas,<sup>62</sup> Esquema 1.10. La anilina (**47**) reacciona con  $S_2Cl_2$  en condiciones clásicas de Herz<sup>63</sup> para dar la correspondiente sal (**48**), cuya hidrólisis da lugar al óxido de benzoditiazol **49**. La inserción del isonitrilo en el enlace S-S del anillo **49** forma el intermedio heterocíclico de 6 miembros **50**, que sufre un ataque nucleófilo transanular dando el óxido de tiaziridina **51**. Finalmente la pérdida del SO da lugar a los correspondientes 2-aminobenzotiazoles (**52**) con buenos rendimientos.



**Esquema 1.10.** Síntesis de 2-aminobenzotiazoles desarrollada en nuestro grupo de investigación.

Los metales de transición son muy útiles para promover las reacciones de inserción de isonitrilos siendo uno de los más utilizados el paladio. Las reacciones de inserción de isonitrilos catalizadas por paladio ofrecen múltiples ventajas y actualmente son una poderosa herramienta en síntesis.<sup>64,65</sup> Un ejemplo es la preparación de amidas a partir de haluros de arilo (**53**) e isonitrilos (**27**), utilizando CsF como base y  $PdCl_2$  como catalizador en presencia de  $PPh_3$ .<sup>66</sup> Aunque existen métodos conocidos para sintetizar

<sup>62</sup> Neo, A. G.; Carrillo, R. M.; Marcos, C. F. "A straightforward synthesis of 2-aminobenzothiazoles from Herz compounds." *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 13, 4850-4855. doi: 10.1039/C1OB05398A

<sup>63</sup> Huestis, L. D.; Walsh, M. L.; Hahn, N. "The Herz reaction. The formation and hydrolysis of Herz compounds." *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 8, 2763-2766. doi: 10.1021/jo01019a061

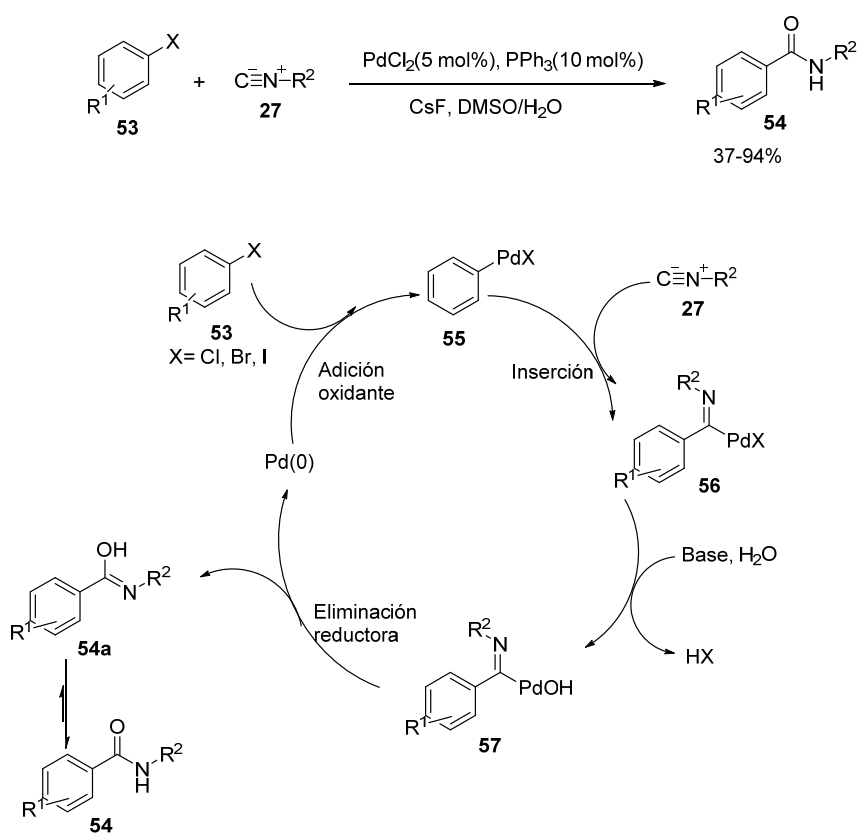
<sup>64</sup> Lang, S. "Unravelling the labyrinth of palladium-catalysed reactions involving isocyanides." *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 12, 4867-4880. doi: 10.1039/C3CS60022J

<sup>65</sup> Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. "Palladium-catalyzed migratory insertion of isocyanides: An emerging platform in cross-coupling chemistry." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 28, 7084-7097. doi: 10.1002/anie.201300942

<sup>66</sup> Jiang, H.; Liu, B.; Li, Y.; Wang, A.; Huang, H. "Synthesis of amides via palladium-catalyzed amidation of aryl halides." *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5, 1028-1031. doi: 10.1021/ol103081y



amidas utilizando monóxido de carbono,<sup>67,68</sup> el uso de isonitrilos como equivalentes sintéticos del CO representa una ventaja ya que evita el uso este gas tóxico. La formación de la amida ocurre a través del ciclo catalítico que se muestra en el *Esquema 1.11*. En primer lugar la adición oxidante del halobenceno (**53**) al Pd(0) forma el intermedio de Pd(II) (**55**), que sufre la inserción del isonitrilo (**27**) en el enlace C-Pd dando lugar al intermedio **56**. Con ayuda de la base el halógeno es reemplazado por el grupo OH formándose el intermedio **57**. La eliminación reductora de este intermedio regenera el Pd(0) dando lugar a la amida **54** en rendimientos del 37-94%.



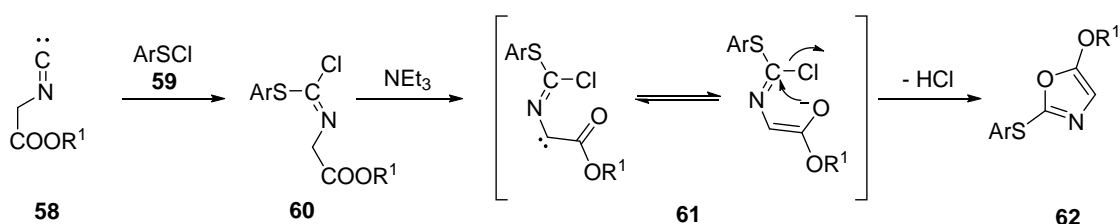
**Esquema 1.11.** Síntesis de amidas a partir de isonitrilos catalizada por paladio.

Son numerosos los heterociclos sintetizados mediante reacciones de inserción de isonitrilos. Un ejemplo son los oxazoles, compuestos con importantes propiedades

<sup>67</sup> Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. "Homogeneous catalytic aminocarbonylation of nitrogen-containing iodo-heteroaromatics. Synthesis of N-substituted nicotinamide related compounds." *Tetrahedron* **2007**, *63*, 41, 10372-10378. doi: 10.1016/j.tet.2007.07.017

<sup>68</sup> Li, Y.; Alper, H.; Yu, Z. "Palladium-catalyzed regiospecific aminocarbonylation of alkynes in the ionic liquid [bmim][Tf<sub>2</sub>N]." *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23, 5199-5201. doi: 10.1021/ol061675v

biológicas, entre ellas ser inhibidores de la histona desmetilasa LDS1,<sup>69</sup> siendo capaces de reducir la carga tumoral, especialmente en casos de leucemia. También son potenciales agentes antivirales de la gripe A,<sup>70</sup> e inhibidores de la cinasa HIdE que participan en el proceso de síntesis de heptosas en bacterias.<sup>71</sup> La inserción de isonitrilos con un grupo metileno ácido en posición  $\alpha$  (**58**) a cloruros de arilsulfuros (**59**) da lugar con altos rendimientos a cloruros de *N*-alcoxicarbonilmetil-*S*-arilisotiocarbamoilo (**60**), que por el tratamiento con trietilamina ciclan formando 5-alcoxi-2-ariltiooxazoles (**62**), proporcionando un sencilla ruta de acceso a este tpo de compuestos,<sup>51,72</sup> *Esquema 1.12*.



**Esquema 1.12.** Síntesis de oxazoles mediante inserción de isonitrilos.

#### 1.2.2.2. Reacciones de cicloadición de isonitrilos.

Los isonitrilos intervienen en una amplia variedad de reacciones de cicloadición con dobles y triples enlaces y con compuestos 1,3-dipolares.<sup>72</sup>

Los isonitrilos reaccionan con 1,3-dipolos dando cicloadiciones de tipo [3 + 1] y [3 + 2]. Un ejemplo de cicloadición [3 + 1] es la formación de azetidinas a partir de aziridinas. El 1,3-dipolo (**64**) se genera mediante la apertura térmica de las aziridinas (**63**); posteriormente la cicloadición del isonitrilo (**27**), que tiene lugar de manera asíncrona, forma las 3-iminoazetidinas (**66**),<sup>73</sup> *Esquema 1.13*.

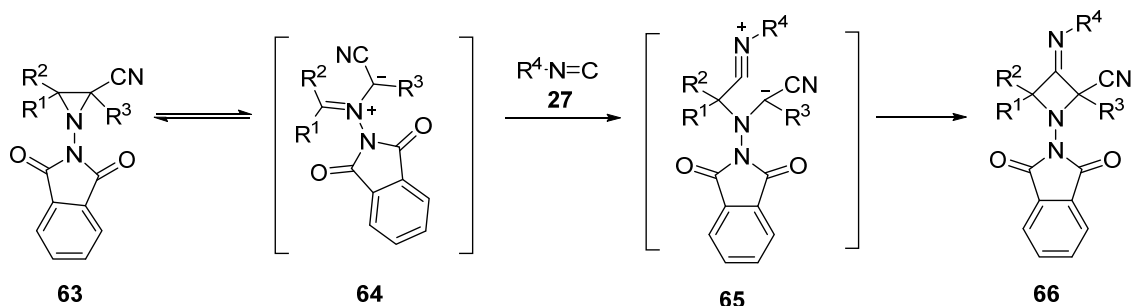
<sup>69</sup> Dulla, B.; Kirla, K. T.; Rathore, V.; Deora, G. S.; Kavela, S.; Maddika, S.; Chatti, K.; Reiser, O.; Iqbal, J.; Pal, M. "Synthesis and evaluation of 3-amino/guanidine substituted phenyl oxazoles as a novel class of LSD1 inhibitors with anti-proliferative properties." *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 19, 3103-3107. doi: 10.1039/C3OB40217G

<sup>70</sup> Wang, W. L.; Yao, D. Y.; Gu, M.; Fan, M. Z.; Li, J. Y.; Xing, Y. C.; Nan, F. J. "Synthesis and biological evaluation of novel bisheterocycle-containing compounds as potential anti-influenza virus agents." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 23, 5284-5287. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.08.046

<sup>71</sup> Desroy, N.; Moreau, F.; Briet, S.; Le Frallic, G.; Floquet, S.; Durant, L.; Vongsouthi, V.; Gerusz, V.; Denis, A.; Escaich, S. "Towards Gram-negative antivirulence drugs: New inhibitors of HIdE kinase." *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3, 1276-1289. doi: 10.1016/j.bmc.2008.12.021

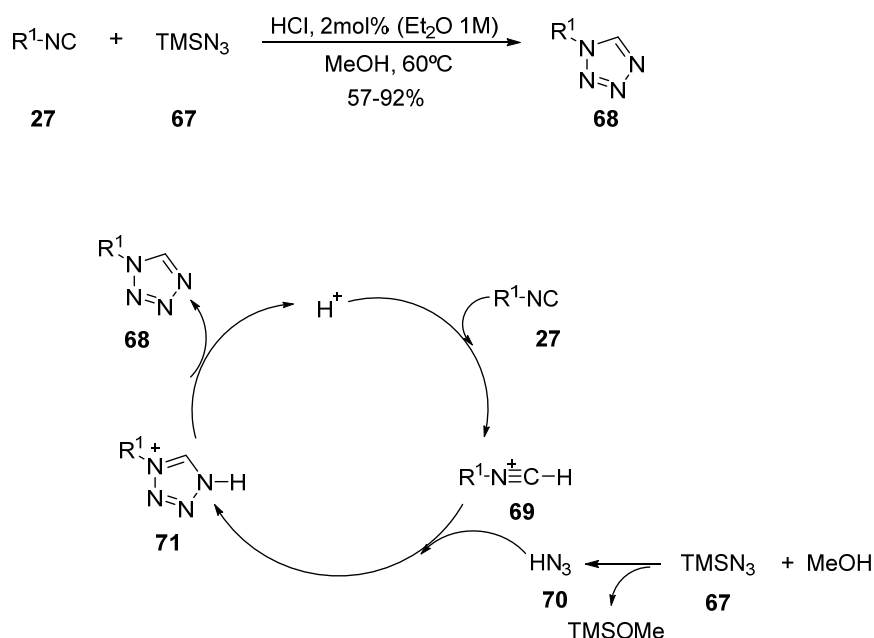
<sup>72</sup> Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. "A novel synthetic route to oxazoles - one pot synthesis of 2-arylthio-5-alkoxyoxazoles." *Heterocycles* **1986**, *24*, 7, 2003-2005. doi: 10.3987/R-1986-07-2003

<sup>73</sup> Charrier, J.; Foucaud, A.; Person, H.; Loukakou, E. "1 + 3 cyclo-additions of isocyanides to azomethine ylides - Synthesis and properties of 1-phthalimidoazetidines." *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4, 481-486. doi: 10.1021/jo00152a014



**Esquema 1.13.** Síntesis de 3-iminoacetidinas mediante una reacción de cicloadición [3 + 1].

Un ejemplo de cicloadición [3 + 2] es la síntesis de tetrazoles de Oliveri-Mandala y Alagna a partir de  $\text{HN}_3$  e isonitrilos, publicada originalmente en 1910.<sup>74</sup> Una variación de ésta consiste en la reacción entre  $\text{TMSN}_3$ , que se utiliza como precursor de  $\text{HN}_3$ , e isonitrilos catalizada por ácido.<sup>75</sup> El mecanismo propuesto para esta reacción se muestra en el *Esquema 1.14*. La etapa inicial del ciclo catalítico consiste en la protonación del isonitrilo (**27**) produciendo el intermedio **69**. La reacción *in situ* entre el MeOH y  $\text{TMSN}_3$  produce ácido hidrazoico (**70**), que sufre una cicloadición [3 + 2] con el isonitrilo para dar el intermedio **71**, el cual se desprotona proporcionando tetrazoles sustituidos en la posición 1 (**68**) con buenos rendimientos.

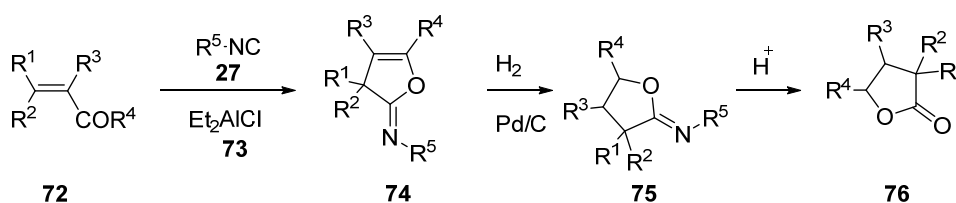


**Esquema 1.14.** Mecanismo de formación de tetrazoles a partir de isonitrilos y  $\text{TMSN}_3$ .

<sup>74</sup> Oliveri-Mandala, E.; Alagna, B. *Gazz. Chim. Ital* **1910**, *40* (II), 441.

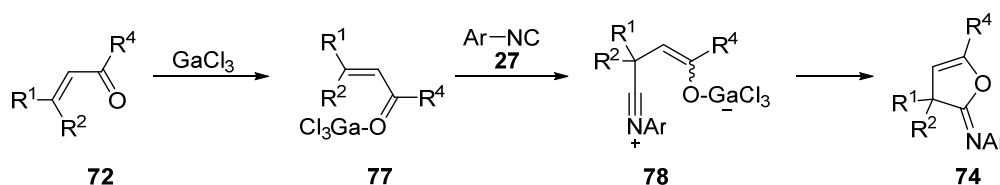
<sup>75</sup> Jin, T. N.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. "Synthesis of 1-substituted tetrazoles via the acid-catalyzed 3+2 cycloaddition between isocyanides and trimethylsilyl azide." *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 51, 9435-9437. doi: 10.1016/j.tetlet.2004.10.103

Los isonitrilos también pueden dar reacciones de cicloadición [4+1] con sistemas heterodiénicos. La primera reacción de cicloadición de isonitrilos con compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (**72**) para formar iminolactonas insaturadas (**74**) fue descrita por Ito en 1982.<sup>76</sup> La reacción requiere el uso cantidades estequiométricas de cloruro de dietilaluminio (**73**). Esta estrategia se ha utilizado para sintetizar  $\gamma$ -butirolactonas (**76**) a través de la hidrogenación de las iminolactonas (**74**) seguida de una hidrólisis ácida. *Esquema 1.15*.



**Esquema 1.15.** Síntesis de  $\gamma$ -butirolactonas a basada en reacciones de cicloadición de isonitrilos.

Posteriormente, Chatani mejoró esta síntesis mediante el uso de  $\text{GaCl}_3$  como catalizador,<sup>77</sup> *Esquema 1.16*. Esta reacción ocurre a través de la coordinación del  $\text{GaCl}_3$  al átomo de oxígeno de la cetona (**72**); posteriormente el átomo de carbono en  $\beta$  del complejo **77** es atacado por el isonitrilo (**27**), formando el intermedio (**78**), cuyo isómero *Z* cicla fácilmente dando lugar a la lactona (**74**). La presencia del catalizador, además de ayudar a aumentar la electrofilia del carbono en  $\beta$ , podría facilitar la isomerización *E/Z* necesaria para la formación de la lactona.

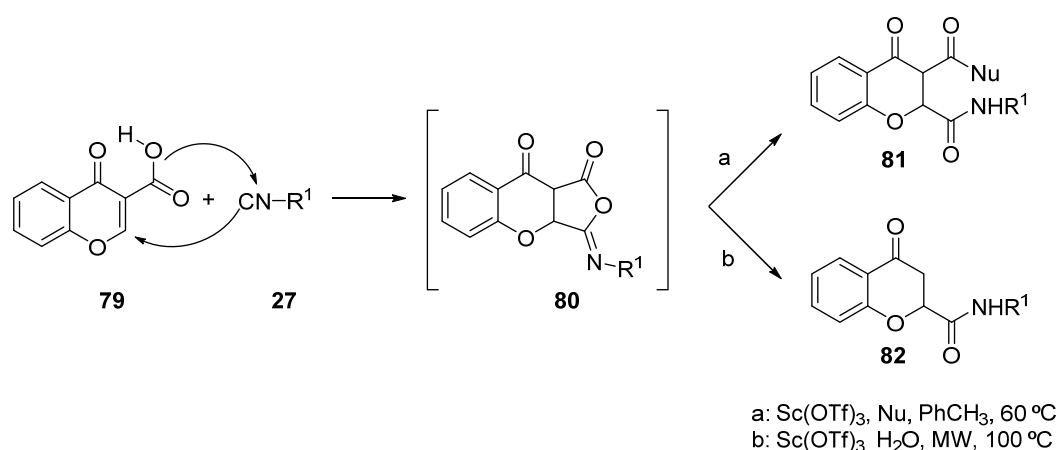


**Esquema 1.16.** Síntesis de derivados de lactonas catalizada por  $\text{GaCl}_3$  descrita por Chatani.

<sup>76</sup> Ito, Y.; Kato, H.; Saegusa, T. "A new approach for stereoselective synthesis of  $\gamma$ -butyrolactones." *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4, 741-743. doi: 10.1021/jo00343a030

<sup>77</sup> Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. "A  $\text{GaCl}_3$ -catalyzed [4+1] cycloaddition of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds and isocyanides leading to unsaturated  $\gamma$ -lactone derivatives." *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 26, 7812-7813. doi: 10.1021/ja035014u

Las cromanonas, cuyo esqueleto se encuentra presente en productos naturales como la vitamina E,<sup>78</sup> han mostrado una alta afinidad por diversos receptores biológicos.<sup>79</sup> En nuestro grupo de investigación se ha descrito una síntesis de cromanonas 2,3-disustituídas mediante un proceso tándem basado en reacciones de ciclación de isonitrilos, *Esquema 1.17*.<sup>80</sup> En este proceso en primer lugar ocurre una cicloadición [4+1] entre el isonitrilo (**27**) y el ácido derivado de cromona **79** para dar el iminoanhídrido (**80**), que es atacado por un nucleofófilo. Los compuestos deseados **81** y **82** se forman con excelentes rendimientos en presencia de Sc(OTf)<sub>3</sub>.



**Esquema 1.17.** Mecanismo propuesto para la formación de cromanonas 2,3-disustituídas en una sólo etapa.

### 1.2.2.3. Reacciones de $\alpha$ -adición.

Las reacciones de  $\alpha$ -adición tienen un gran interés en la química de isonitrilos, siendo muy utilizadas dentro de la química sintética para llegar a moléculas polifuncionales.

Las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas han atraído mucho la atención debido a su actividad biológica<sup>81</sup> y a su uso como fármacos.<sup>82</sup> Una síntesis eficiente de estas especies tiene

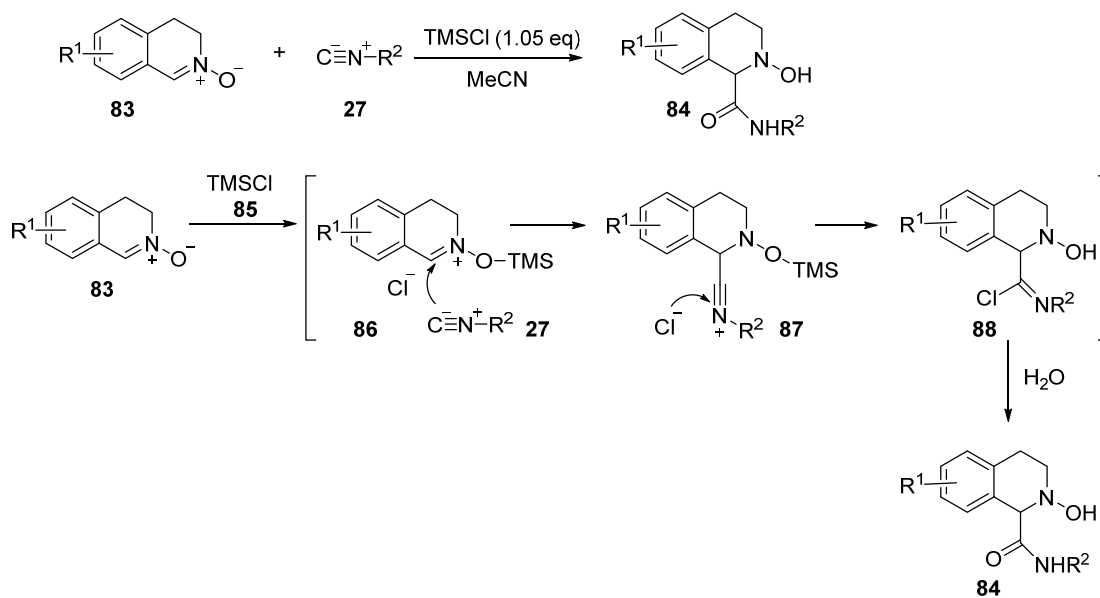
<sup>78</sup> Brigelius-Flohé, R.; Galli, F. "Vitamin E: A vitamin still awaiting the detection of its biological function." *Mol. Nutr. Food Res.* **2010**, *54*, 5, 583-587. doi: 10.1002/mnfr.201000091

<sup>79</sup> Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. "Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 1. General principles and solid-phase synthesis of benzopyrans." *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 41, 9939-9953. doi: 10.1021/ja002033k

<sup>80</sup> Neo, A. G.; Diaz, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. "Conjugate addition of isocyanides to chromone 3-carboxylic acid: an efficient one-pot synthesis of chroman-4-one 2-carboxamides." *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 17, 3406-3416. doi: 10.1039/C2OB07011A

<sup>81</sup> Bentley, K. W. " $\beta$ -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids." *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 3, 444-463. doi: 10.1039/B509523A

lugar a través de la reacción de adición de isonitrilos (**27**) a nitronas (**83**) en presencia de TMSCl (**85**).<sup>83</sup> El mecanismo de esta reacción involucra la activación inicial de la nitrona mediante la coordinación de su oxígeno con TMSCl formando el intermedio (**86**), que sufre la adición del isonitrilo (**27**) formando el catión nitrilio (**87**). Éste es atrapado por el cloruro dando lugar al cloruro de imidoilo (**88**), que se hidroliza para dar el producto final (**84**), *Esquema 1.18*.



**Esquema 1.18.** Reacción de  $\alpha$ -adición de isonitrilos a nitronas.

Las reacciones de  $\alpha$ -adición son un paso clave en muchas RMCIs, ya que son procesos termodinámicamente favorecidos debido a la oxidación irreversible que sufre el carbono del grupo isonitrilo. Las reacciones multicomponente con isonitrilos más conocidas son la reacción de tres componentes de Passerini,<sup>84</sup> publicada en 1921, y la reacción de cuatro componentes de Ugi.<sup>31</sup> Más adelante se tratarán con más detalle estos dos tipos de RMCI.

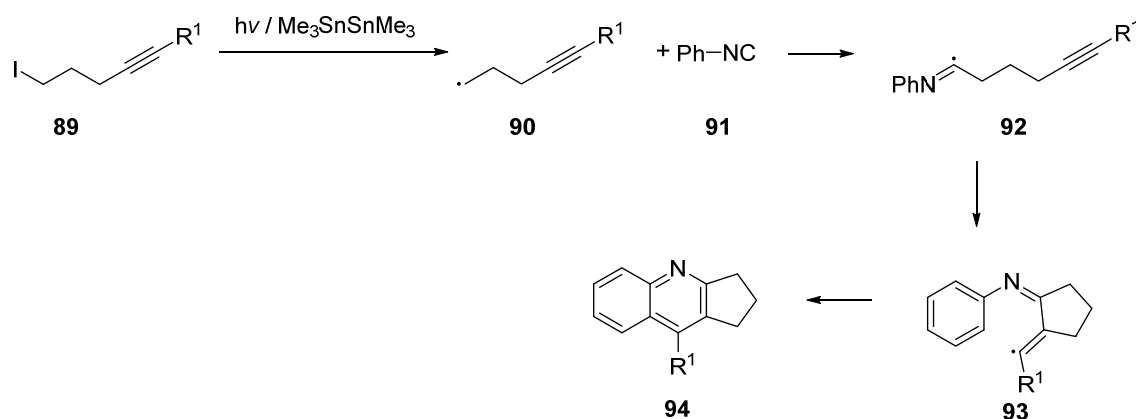
<sup>82</sup> Scott, J. D.; Williams, R. M. "Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics." *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 5, 1669-1730. doi: 10.1021/cr010212u

<sup>83</sup> Soeta, T.; Fujinami, S.; Ukaji, Y. "Chlorosilane-promoted addition reaction of isocyanides to 3,4-dihydroisoquinoline *N*-oxides." *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 21, 9878-9883. doi: 10.1021/jo301791m

<sup>84</sup> Passerini, M. "Sopra gli Isonitrili (1). Composto del p-Isonitrilo-azobenzolo con acetone ed acido acetica." *Gazz. Chim. Ital* **1921**, *51* (II), 126-129.

## 1.2.2.4. Otras reacciones con isonitrilos.

El grupo isonitrilo también sufre otro tipo de procesos, entre ellos reacciones con mecanismo radicalario. Las quinazolininas son heterociclos con una gran variedad de actividades biológicas como actividad inmunosupresora,<sup>85,86</sup> antibacteriana<sup>87</sup> y anticancerígena,<sup>88</sup> entre muchas otras. La irradiación ultravioleta del yoduro **89** en presencia de hexametildiestannano forma el radical **90**, que por adición del isonitrilo (**91**) da lugar al intermedio radical imidoilo (**92**) que cicla para dar el radical vinílico (**93**). El posterior cierre del anillo da lugar a la formación de la quinazolinina (**94**),<sup>89</sup> Esquema 1.19.



**Esquema 1.19.** Formación de quinazolininas a partir de yodoalquinos.

Además de todas las reacciones mencionadas, los isonitrilos también forman complejos con metales,<sup>90,91</sup> un ejemplo de su versatilidad en la química de la coordinación es su

<sup>85</sup> Zhang, L.; Gao, Z.; Peng, C.; Bin, Z.-Y.; Zhao, D.; Wu, J.; Xu, Q.; Li, J.-X. "Ultrasound-promoted synthesis and immunosuppressive activity of novel quinazoline derivatives." *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 3, 579-590. doi: 10.1007/s11030-012-9390-1

<sup>86</sup> Liu, G.-B.; Xu, J.-L.; He, C.-C.; Chen, G.; Xu, Q.; Xu, H.-X.; Li, J.-X. "Synthesis and evaluation of a novel series of quinoline derivatives with immunosuppressive activity." *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 15, 5433-5441. doi: 10.1016/j.bmc.2009.06.043

<sup>87</sup> Patel, N.; Patel, J.; Barat, G. "In vitro evaluation of the antibacterial and antifungal activity of some new pyrazolyl-quinazolin-4(3H)-one derivatives." *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 2, 229-238. doi: 10.1007/s00044-010-9530-z

<sup>88</sup> Raghavendra, N. M.; Thampi, P.; Gurubasavarajaswamy, P. M.; Sriram, D. "Synthesis, antitubercular and anticancer activities of substituted furyl-quinazolin-3(4H)-ones." *Arch. Pharm.* **2007**, *340*, 12, 635-641. doi: 10.1002/ardp.200700096

<sup>89</sup> Curran, D. P.; Liu, H. "4 + 1 Radical annulations with isocyanides: a simple route to cyclopenta-fused quinolines." *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6, 2127-2132. doi: 10.1021/ja00006a033

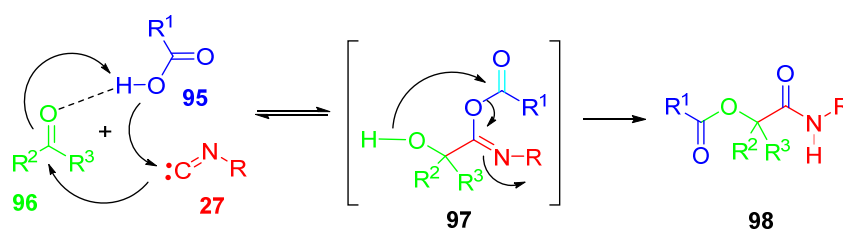
<sup>90</sup> Singleton, E.; Oosthuizen, H. E. In *Adv. Organomet. Chem.*; Stone, F. G. A. and Robert, W., Eds.; Academic Press: 1983; Vol. 22, p 209-310, doi: 10.1016/S0065-3055(08)60404-9

<sup>91</sup> Treichel, P. M. In *Adv. Organomet. Chem.*; Stone, F. G. A. and Robert, W., Eds.; Academic Press: 1973; Vol. Volume 11, p 21-86, doi: 10.1016/S0065-3055(08)60159-8

eficiencia para la síntesis de aminocarbinos cuando son activados por metales de transición.<sup>92</sup>

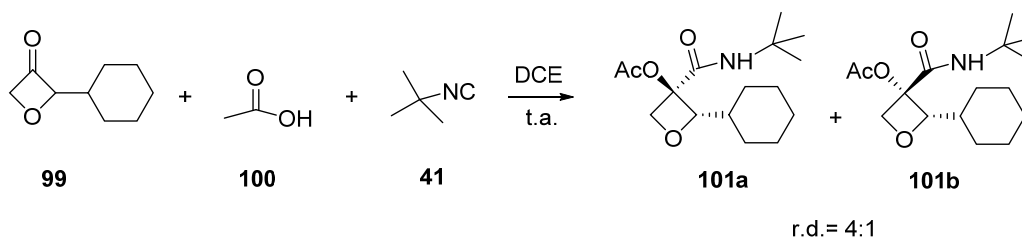
### 1.2.3. Reacción de Passerini de tres componentes.

Passerini describió la condensación entre un isonitrilo (**27**) un ácido carboxílico (**95**), y un oxocompuesto (**96**) para obtener  $\alpha$ -aciloxiamidas (**98**).<sup>84</sup> Esta reacción se conoce como condensación de Passerini de tres componentes (P3CC) y transcurre de forma óptima a temperatura ambiente en disolventes apróticos. En la P3CC el isonitrilo (**27**) ataca al compuesto carbonílico (**96**) al mismo tiempo que es atacado por el componente ácido (**95**) para dar el intermedio (**97**), que evoluciona de forma irreversible para dar la  $\alpha$ -carboxiamida (**98**), *Esquema 1.20*. El mecanismo concertado de la primera etapa de la reacción está favorecido por la formación inicial de un enlace de hidrógeno entre el compuesto carbonílico y el ácido carboxílico.



**Esquema 1.20.** Mecanismo de la reacción de Passerini.

Un ejemplo de P3CC es la reacción entre oxetan 3-onas (**99**), ácido acético (**100**) y *tert*-butilisonitrilo (**41**) en la que se producen oxetanos (**101**) con rendimientos de hasta un 97% con una alta diastereoselectividad,<sup>93</sup> *Esquema 1.21*.



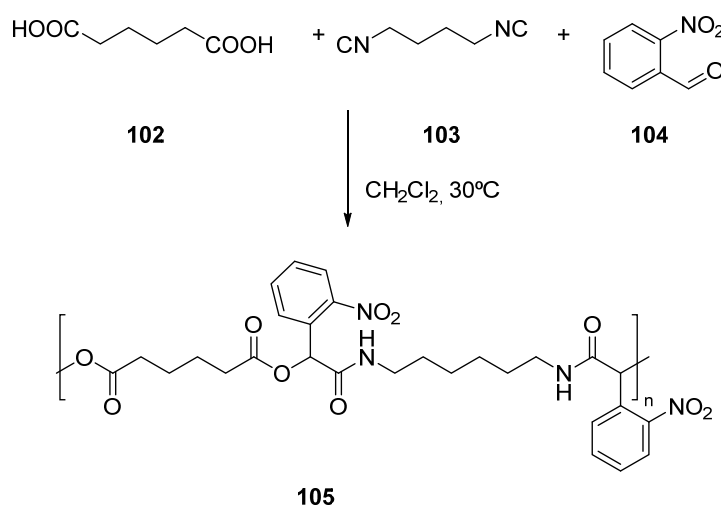
**Esquema 1.21.** Derivatización de oxetanos mediante la reacción clásica de Passerini.

<sup>92</sup> Pombeiro, A. J. L.; da Silva, M.; Michelin, R. A. "Aminocarbyne complexes derived from isocyanides activated towards electrophilic addition." *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *218*, 43-74. doi: 10.1016/s0010-8545(01)80003-5

<sup>93</sup> Beasley, B. O.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. "Passerini reactions for the efficient synthesis of 3,3-disubstituted oxetanes." *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 24, 2951-2953. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.03.065



Recientemente se están aprovechando las ventajas que ofrece esta reacción, como son las condiciones suaves de reacción, alta eficiencia, economía atómica y tolerancia a diversos grupos funcionales, para la síntesis de polímeros. Un ejemplo de ello, es la síntesis de polímeros fotodegradables,<sup>94</sup> que son de utilidad para realizar *micropatterning* celular.<sup>95,96</sup> La polimerización tiene lugar mediante la condensación de Passerini entre el ácido 1,6-hexanodioico (**102**), un diisonitrilo (**103**) y *o*-nitrobenzaldehído (**104**) para dar lugar a poliamidoésteres (**105**), *Esquema 1.22*.



**Esquema 1.22.** Reacción de Passerini para la síntesis de polímeros.

Existen variantes importantes de la P3CC, como el uso de  $\text{HN}_3$  para dar lugar a tetrazoles descrita por Ugi en 1961.<sup>97</sup> Esta reacción ha sido posteriormente desarrollada por otros investigadores, como Nixey,<sup>98</sup> que publicó una aplicación combinando *N*-BOC- $\alpha$  aminoaldehído, isonitrilos y  $\text{TMSN}_3$ , o Yue,<sup>99</sup> que realizó la primera síntesis catalítica enantioselectiva de tetrazoles (**106**) con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos. Esta reacción consiste en una P3CC catalizada por el complejo de

<sup>94</sup> Li, L.; Lv, A.; Deng, X. X.; Du, F. S.; Li, Z. C. "Facile synthesis of photo-cleavable polymers via Passerini reaction." *Chem. Commun.* **2013**, 49, 76, 8549-8551. doi: 10.1039/c3cc44557g

<sup>95</sup> Yamaguchi, S.; Yamahira, S.; Kikuchi, K.; Sumaru, K.; Kanamori, T.; Nagamune, T. "Photocontrollable dynamic micropatterning of non-adherent mammalian cells using a photocleavable poly(ethylene glycol) lipid." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1, 128-131. doi: 10.1002/anie.201106106

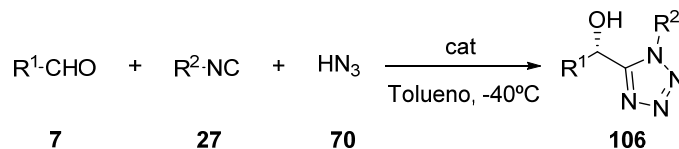
<sup>96</sup> Pasparakis, G.; Manouras, T.; Selimis, A.; Vamvakaki, M.; Argitis, P. "Laser-induced cell detachment and patterning with photodegradable polymer substrates." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 18, 4142-4145. doi: 10.1002/anie.201007310

<sup>97</sup> Ugi, I.; Meyr, R. "Isonitrile, V. Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini-Reaktion." *Chem. Ber.* **1961**, 94, 8, 2229-2233. doi: 10.1002/cber.19610940844

<sup>98</sup> Nixey, T.; Hulme, C. "Rapid generation of cis-constrained norstatine analogs using a  $\text{TMSN}_3$ -modified Passerini MCC/N-capping strategy." *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 38, 6833-6835. doi: 10.1016/s0040-4039(02)01505-8

<sup>99</sup> Yue, T.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. "Asymmetric synthesis of 5-(1-hydroxyalkyl)tetrazoles by catalytic enantioselective Passerini-type reactions." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 49, 9454-9457. doi: 10.1002/anie.200804213

aluminio [(salen) Al(III)Me] entre aldehídos (**7**), isonitrilos (**27**) y el ácido hidrazoico (**70**), siendo aplicable a una amplia gama de aldehídos alifáticos e isonitrilos aromáticos y alifáticos, *Esquema 1.23*.



**Esquema 1.23.** Reacción de Passerini para la síntesis de tetrazoles.

### 1.3. Reacción de Ugi de cuatro componentes.

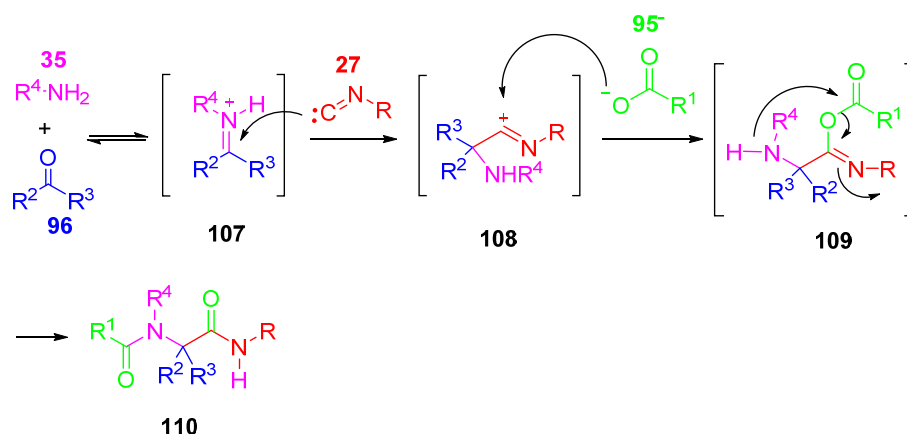
En 1960 Ugi<sup>31</sup> describió una de las reacciones con más importancia en la química de isonitrilos, pues ha resultado ser una estrategia ampliamente utilizada y con numerosas aplicaciones, ya que permite obtener compuestos altamente funcionalizados en un solo paso de reacción. La reacción de Ugi consiste en una condensación de cuatro componentes, en la que un isonitrilo (**27**) reacciona con un ácido carboxílico (**95**), un oxocompuesto (**96**) y una amina (**35**).

El mecanismo de esta reacción comienza por la formación del catión iminio (**107**), que es atacado por el isonitrilo (**27**) formando el catión nitrilio (**108**), que es posteriormente atrapado por el contranión del ácido carboxílico (**95**<sup>-</sup>) para formar el iminoanhídrido (**109**). Este aducto primario sufre una transposición irreversible para dar el producto final (**110**).<sup>100</sup> Esta transposición consiste en una migración de un grupo acilo desde un átomo de oxígeno a un átomo de nitrógeno situado en la posición  $\alpha$  y ha sido identificada habitualmente como la transposición de Mumm,<sup>101</sup> aunque es una transformación ligeramente distinta,<sup>102</sup> *Esquema 1.24*.

<sup>100</sup>Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. "Probing the mechanism of the Ugi four-component reaction with charge-tagged reagents by ESI-MS(/MS)." *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3, 338-340. doi: 10.1039/C3CC47156J

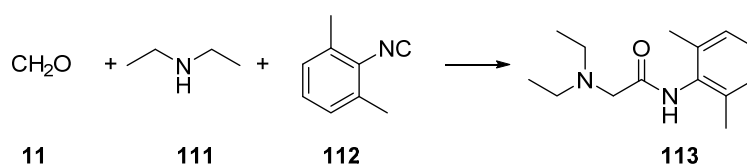
<sup>101</sup>Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. doi: 10.1002/cber.191004301152

<sup>102</sup>Marcaccini, S.; Menchi, G.; Trabocchi, A. "Synthesis of diverse phenylglycine derivatives via transformation of Ugi four-component condensation primary adducts." *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2673-2675. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.03.074



**Esquema 1.24.** Mecanismo de la reacción clásica de Ugi de cuatro componentes.

La primera contribución importante de esta reacción a la industria farmacéutica fue la síntesis del analgésico Xilocaína (**113**), a partir del formaldehído (**11**), dietilamina (**111**) y 2,6-dimetilfenilisonitrilo (**112**), desarrollada por Ugi,<sup>24</sup> *Esquema 1.25*.



**Esquema 1.25.** Síntesis de Xilocaína de Ugi.

### 1.3.1. Reacciones post-condensación.

La gran diversidad que ofrecen las reacciones multicomponente con isonitrilos puede incrementarse aún más con la introducción de reacciones post-condensación de los aductos obtenidos en estas condensaciones. Esta estrategia es muy utilizada actualmente para la obtención de quimiotecas en pocos pasos de reacción.<sup>10,103,104</sup>

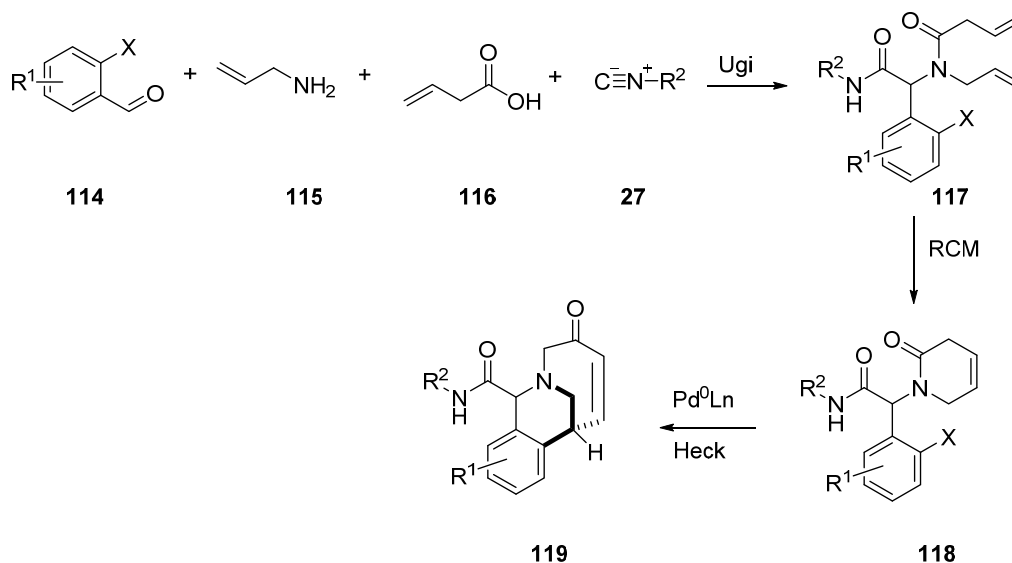
Un ejemplo es la síntesis de lactamas bicíclicas propuesta por Djuric y Cross.<sup>105</sup> Ésta consiste en un proceso secuencial a través de una reacción de Ugi que da lugar al

<sup>103</sup> Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. "Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics." *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544-598. doi: 10.3762/bjoc.10.50

<sup>104</sup> Keating, T. A.; Armstrong, R. W. "Postcondensation modifications of Ugi four-component condensation products: 1-Isocyanocyclohexene as a convertible isocyanide. Mechanism of conversion, synthesis of diverse structures, and demonstration of resin capture." *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11, 2574-2583. doi: 10.1021/ja953868b

<sup>105</sup> Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. "Concise construction of novel bridged bicyclic lactams by sequenced Ugi/RCM/Heck reactions." *Org. Lett.* **2007**, *9*, 24, 5119-5122. doi: 10.1021/ol7023373

compuesto **117**, seguida de una reacción de metátesis con cierre del anillo<sup>106</sup> (RCM) obteniéndose **118** y una reacción de Heck.<sup>107</sup> Estas tres reacciones transcurren con buenos rendimientos y sin complicaciones, siendo la última activada mediante irradiación con microondas. Tanto el uso del catalizador de paladio FibreCat 1032, como de Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> en la reacción de Heck proporcionan las lactamas **119** con una alta diastereoselectividad de hasta un 98:2 y unos buenos rendimientos (62-91%). *Esquema 1.26.*



**Esquema 1.26.** Síntesis de lactamas bicíclicas a través de Ugi/RCM/Heck.

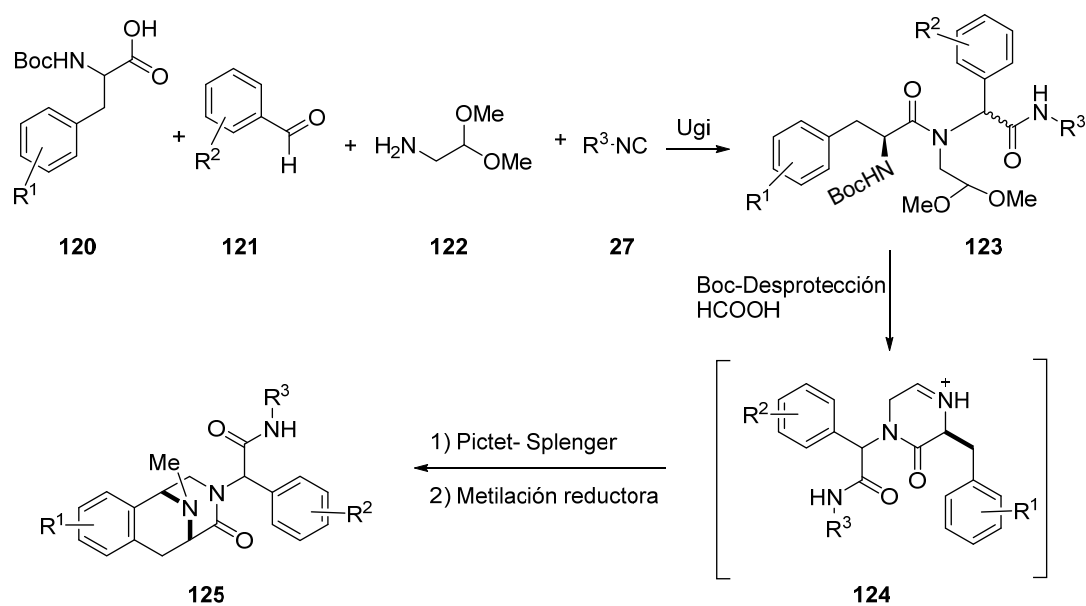
La combinación Ugi/Pictet-Splenger<sup>24,32,108</sup> se emplea frecuentemente para sintetizar numerosos productos policíclicos. Un ejemplo es la síntesis de piperazinohidroisoquinolinas (**125**) de Miranda.<sup>109</sup> Como se muestra en el *Esquema 1.27*, esta estrategia permite obtener moléculas complejas en tan sólo tres pasos de reacción. La amida **116**, que se forma mediante la reacción clásica de Ugi, sufre la desprotección del grupo *N*-Boc bajo condiciones ácidas y cicla para dar lugar al intermedio (**124**); por último la ciclación de Pictet-Spengler, seguida de la metilación reductora de la amina secundaria, forma las piperazinohidroisoquinolinas (**125**).

<sup>106</sup> Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. "Ring-Closing Metathesis and related processes in organic synthesis." *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 11, 446-452. doi: 10.1021/ar00059a002

<sup>107</sup> Heck, R. F.; Nolley, J. P. "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides." *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 14, 2320-2322. doi: 10.1021/jo00979a024

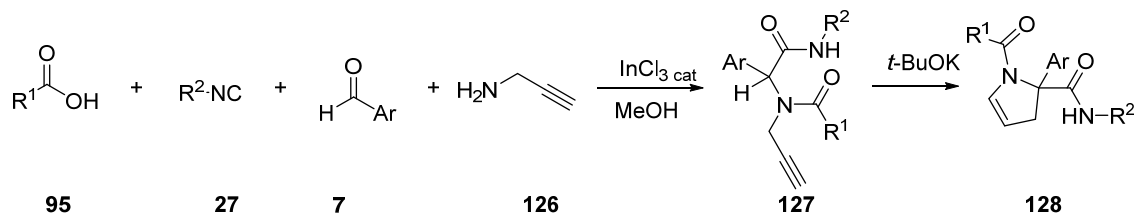
<sup>108</sup> Wang, W.; Ollio, S.; Herdtweck, E.; Dömling, A. "Polycyclic compounds by Ugi-Pictet-Spengler sequence." *J. Org. Chem.* **2010**, 76, 2, 637-644. doi: 10.1021/jo102058s

<sup>109</sup> Cano-Herrera, M. A.; Miranda, L. D. "Expedient entry to the piperazinohydroisoquinoline ring system using a sequential Ugi/Pictet-Spengler/reductive methylation reaction protocol." *Chem. Commun.* **2011**, 47, 38, 10770-10772. doi: 10.1039/C1CC10759C



**Esquema 1.27.** Estrategia Ugi/des-BOC/Pictet-Splenger.

Otro ejemplo, también descrito por Miranda, es la síntesis de dihidropirroles (**128**),<sup>110</sup> mediante la ciclación en medio básico de aductos de Ugi obtenidos usando como componente amino propargilaminas, *Esquema 1.28*.



**Esquema 1.28.** Síntesis de dihipirroles descrita por Miranda.

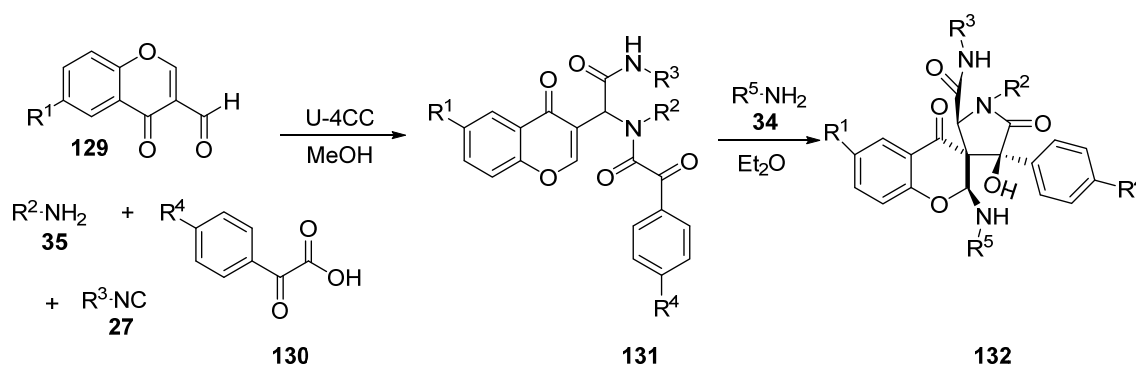
Las estructuras espiroheterocíclicas son consideradas privilegiadas por mostrar actividades biológicas singulares. Las espiropirrolidina es un núcleo común en muchos alcaloides que presentan actividades biológicas singulares, un ejemplo de ellos son la Vinblastina y la Vincristina, que se usan como fármacos antitumorales.<sup>111</sup> Otro ejemplo de actividad biológica que presentan las espiropirrolidinas es la de bloqueadores de los canales de los receptores nicotínicos.<sup>112</sup> Nuestro grupo de investigación ha desarrollado

<sup>110</sup> Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. "Two-step synthesis of 2,3-dihydropyrroles via a formal 5-endo cycloisomerization of Ugi 4-CR/propargyl adducts." *Org. Lett.* **2012**, *14*, 21, 5408-5411. doi: 10.1021/ol3024727

<sup>111</sup> Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. "Total synthesis of Vinblastine, Vincristine, related natural products, and key structural analogues." *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13, 4904-4916. doi: 10.1021/ja809842b

<sup>112</sup> Badio, B.; Shi, D.; Shin, Y.; Hutchinson, K. D.; Padgett, W. L.; Daly, J. W. "Spiropyrrolizidines: A new class of blockers of nicotinic receptors." *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 6, 933-939. doi: 10.1016/0006-2952(96)00464-9

una síntesis de espiropirrolidinocromonas en sólo dos pasos de reacción. En primer lugar se produce una reacción de Ugi clásica entre 3-formilcromonas (**129**), aminas (**35**), isonitrilos (**27**) y ácidos glioxílicos (**130**) para dar el aducto **131**. A continuación, se produce la adición conjugada de una amina (**35**) al carbono 2 de la cromona generando un anión enolato que ataca intramolecularmente al carbonilo de la cadena lateral de la glioxilamida formando el anillo de espiropirrolidinocromona (**132**),<sup>113</sup> *Esquema 1.29*. La reacción de ciclación ocurre con total diastereoselectividad. La configuración del único centro quiral presente en el aducto de Ugi determina la estereoquímica de los tres nuevos centros estereogénicos generados en la adición de la amina y la subsiguiente ciclación, obteniéndose un solo diastereómero.



**Esquema 1.29.** Síntesis de espiropirrolidinocromonas.

### 1.3.2. Estereocontrol en la reacción de Ugi.

Como hemos visto, en la reacción de Ugi se obtienen  $\alpha$ -acilaminoamidas en las que se forma un nuevo centro estereogénico. Se han intentado diferentes estrategias para controlar la configuración de este centro, utilizando catalizadores, sustratos o auxiliares quirales,<sup>24</sup> sin llegar a obtener una solución general. Por ejemplo, el uso de isonitrilos,<sup>25,114,115</sup> ácidos carboxílicos<sup>116</sup> u oxocompuestos<sup>25,117</sup> quirales generalmente no ha mostrado tener una gran influencia en la estereoquímica de la reacción, aunque en algunos casos específicos sí se obtuvo la inducción diastereoselectiva como con el uso

<sup>113</sup> Marcaccini, S.; Neo, A. G.; Marcos, C. F. "Sequential five-component synthesis of spiro-pyrrolidinochromones." *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6888-6890. doi: 10.1021/jo900992w

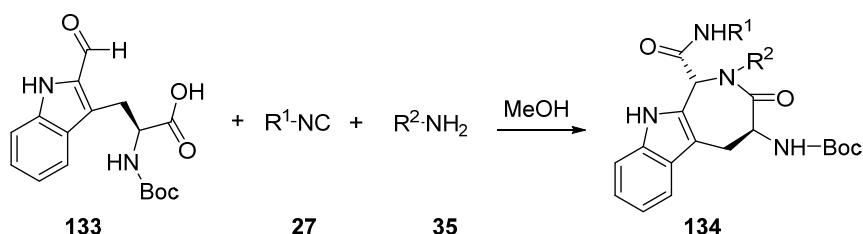
<sup>114</sup> Carney, D. W.; Truong, J. V.; Sello, J. K. "Investigation of the configurational stabilities of chiral isocyanoacetates in multicomponent reactions." *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 24, 10279-10285. doi: 10.1021/jo201817k

<sup>115</sup> Zhdanko, A. G.; Nenajdenko, V. G. "Nonracemizable isocyanoacetates for multicomponent reactions." *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 2, 884-887. doi: 10.1021/jo802420c

<sup>116</sup> Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Shao, X.; Chen, J. J.; Colson, A.-O.; Grieb, A. L.; Russell, A. F. "Solid-supported synthesis of a peptide  $\beta$ -turn mimetic." *Org. Lett.* **2000**, *2*, 17, 2615-2617. doi: 10.1021/ol006145s

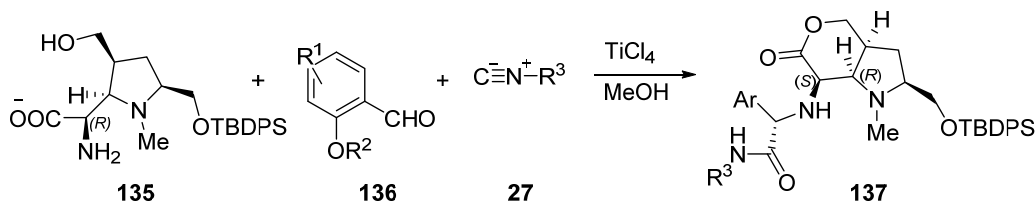
<sup>117</sup> Kelly, G. L.; Lawrie, K. W. M.; Morgan, P.; Willis, C. L. "Ugi four component condensations using aldehydes with an asymmetric centre at C-2." *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 41, 8001-8005. doi: 10.1016/S0040-4039(00)01389-7

de determinadas iminas cíclicas.<sup>118</sup> Casos particulares en los que es más fácil el control de la estereoquímica utilizan reactivos bifuncionales, como la reacción con aminoácidos derivados de norbornenos<sup>119</sup> o la síntesis de indoloazepinonas (**134**) mediante una U3CC utilizando *N*-Boc-2-formil-*L*-triptófano (**133**), en la que se consiguen los productos deseados (**134**) con rendimientos de hasta 94% y con un exceso diastereomérico de más de un 98%,<sup>120</sup> Esquema 1.30.



**Esquema 1.30.** Síntesis diastereoselectiva de indoloazepinonas.

El uso de catalizadores de Ti(IV) ha demostrado tener una gran eficiencia también en reacciones de Ugi con  $\alpha$ -aminoácidos consiguiendo además una buena inducción asimétrica,<sup>121</sup> Esquema 1.31.



**Esquema 1.31.** Reacción de Ugi diastereoselectiva con aminoácidos.

Los ácidos de Lewis quirales han sido utilizados para inducir estereoselectividad en reacciones de Passerini,<sup>122</sup> sin embargo no se conoce esta inducción sobre las reacciones de Ugi de cuatro componentes. Se han conseguido buenas enantioselectividades en

<sup>118</sup> Banfi, L.; Bagno, A.; Basso, A.; De Santis, C.; Riva, R.; Rastrelli, F. "Long-Range diastereoselectivity in an Ugi reaction: Stereocontrolled and diversity-oriented synthesis of tetrahydrobenzoxazepines." *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 23, 5064-5075. doi: 10.1002/ejoc.201300541

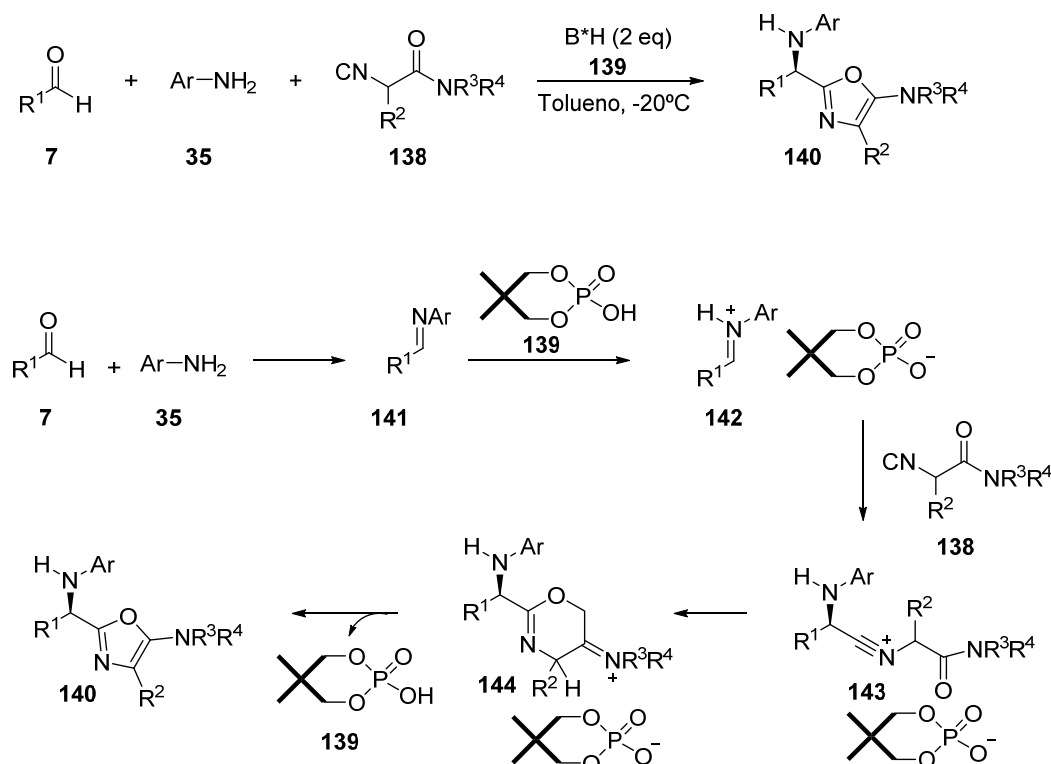
<sup>119</sup> Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R. "A marriage of convenience: Combining the power of isocyanide-based multicomponent reactions with the versatility of (hetero)norbornene chemistry." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 10, 1831-1841. doi: 10.1002/ejoc.200901438

<sup>120</sup> Jida, M.; Betti, C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Tourwé, D.; Ballet, S. "Highly diastereoselective synthesis of 1-carbamoyl-4-aminoindoloazepinone derivatives via the Ugi reaction." *Org. Lett.* **2013**, 15, 22, 5866-5869. doi: 10.1021/ol402940x

<sup>121</sup> Turner, C. D.; Ciufolini, M. A. "'Extreme' Ugi reactions with some complex  $\alpha$ -amino acids." *Org. Lett.* **2012**, 14, 18, 4970-4973. doi: 10.1021/ol302379a

<sup>122</sup> Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. "Massive parallel catalyst screening: Toward asymmetric MCRs." *Org. Lett.* **2003**, 5, 22, 4021-4024. doi: 10.1021/ol035010u

reacciones de Ugi de tres componentes que transcurren a través de un atrapado intramolecular del catión nitrilio intermedio utilizando ácidos de Brønsted como catalizadores. Así, el uso de un ácido fosfórico quiral (**139**) ha permitido obtener excesos enantioméricos de hasta el 90 % y rendimientos de hasta 82 % en U3CC con  $\beta$ -amidoisonitrilos (**138**). De acuerdo con el mecanismo propuesto, el ataque nucleófilo del isonitrilo al catión iminio para dar lugar al catión nitrilio tiene lugar por la cara *Si*,<sup>123</sup> *Esquema 1.32*.



**Esquema 1.32.** Mecanismo de la reacción de Ugi enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted homociral.

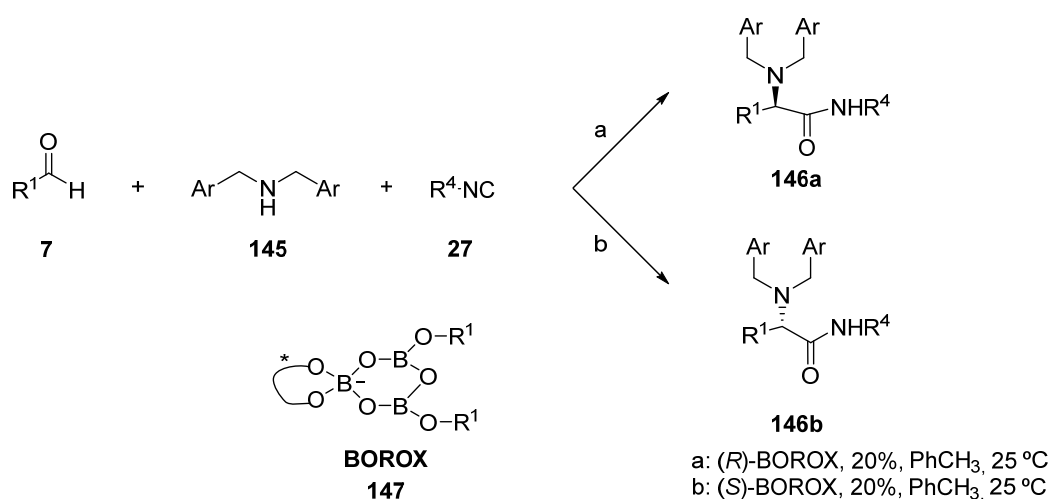
El componente ácido juega un doble papel en la reacción, ayudando a la formación del catión iminio para formar el catión nitrilio y como donante de grupo acilo que posteriormente sufre la transposición al grupo  $\alpha$ -amino. La presencia de catalizadores

<sup>123</sup> Yue, T.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Masson, G.; Zhu, J. "Brønsted acid catalyzed enantioselective three-component reaction involving the  $\alpha$  addition of isocyanides to imines." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 36, 6717-6721. doi: 10.1002/anie.200902385



ácidos<sup>124</sup> o aminoboranos<sup>125</sup> puede dar lugar a reacciones tipo Ugi de 3 componentes entre aminas, aldehídos e isonitrilos.

Recientemente, se ha identificado el BOROX (**147**) como primer catalizador quiral eficiente en reacciones tipo Ugi de 3 componentes, donde la condensación entre aminas secundarias (**145**), aldehídos (**7**) e isonitrilos (**27**) han dado lugar a  $\alpha$ -aminoamidas (**146**). *Esquema 1.33*.<sup>126</sup> El BOROX se genera *in situ* a partir de un ligando biarilo quiral, una amina, H<sub>2</sub>O, BH<sub>3</sub>, SMe<sub>2</sub> y un alcohol o fenol. Estudiando diferentes variaciones de ligandos, aldehídos, aminas e isonitrilos, se obtuvieron buenos excesos enantioméricos. Sin embargo, cuando se estudió la reacción de Ugi de 4CC utilizando benzaldehído y ácido benzoico, se obtuvo el aducto de Ugi como mezcla racémica.



**Esquema 1.33.** Reacción de Ugi 3CC catalizada por Borox.

Hashimoto realizó una reacción de Ugi 3CC con iminas de azometino proquirales,<sup>127</sup> en la que utilizó cantidades catalíticas de un ácido carboxílico con quiralidad axial (**149**) para inducir enantioselectividad.<sup>128,129</sup> Esta reacción ha resultado tener excesos

<sup>124</sup> Pan, S. C.; List, B. "Catalytic three-component Ugi reaction." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 19, 3622-3625. doi: 10.1002/anie.200800494

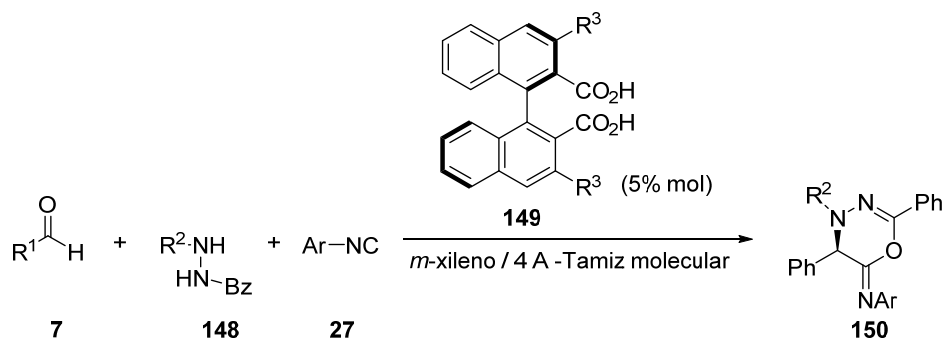
<sup>125</sup> Tanaka, Y.; Hasui, T.; Suginome, M. "Acid-Free, aminoborane-mediated Ugi-type reaction leading to general utilization of secondary amines." *Org. Lett.* **2007**, *9*, 22, 4407-4410. doi: 10.1021/ol701570c

<sup>126</sup> Zhao, W.; Huang, L.; Guan, Y.; Wulff, W. D. "Three-component asymmetric catalytic Ugi reaction. Concinnity from diversity by substrate-mediated catalyst assembly." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13, 3436-3441. doi: 10.1002/anie.201310491

<sup>127</sup> Hashimoto, T.; Kimura, H.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. "A catalytic asymmetric Ugi-type reaction with acyclic azomethine imines." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 29, 7279-7281. doi: 10.1002/anie.201201905

<sup>128</sup> Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. "Asymmetric inverse-electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition of C,N-cyclic azomethine imines: An umpolung strategy." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 15, 3489-3492. doi: 10.1002/anie.201100331

enantioméricos de hasta el 93%, obteniendo las oxadiazinas (**150**) con excelentes rendimientos, *Esquema 1.34*.

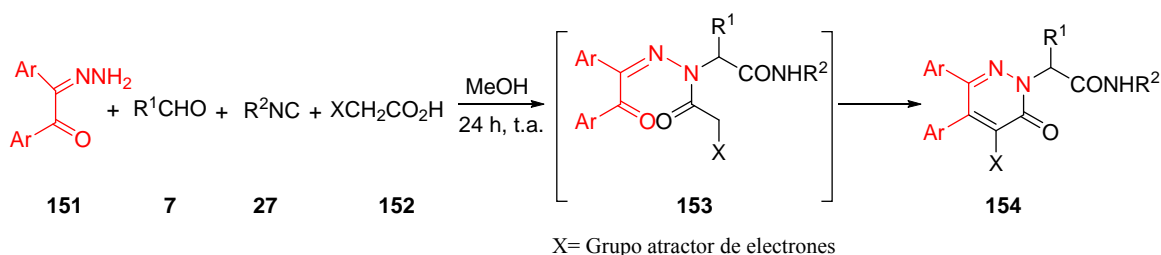


**Esquema 1.34.** Reacción enantioselectiva con iminas de azometino.

### 1.3.3. Variación del componente amino en la reacción de Ugi.

La reacción de Ugi clásica se lleva a cabo con aminas primarias, pero se han desarrollado muchas variantes utilizando una amplia variedad de componentes amino, como aminas secundarias<sup>125,126,130</sup> o hidrazinas<sup>131</sup> entre otras.

En el *Esquema 1.35* se muestra un ejemplo de una reacción de Ugi en la que se han empleado monohidrazonas derivadas de glioxales (**151**) para dar lugar a piridazinonas (**154**).<sup>132</sup> En esta reacción el aducto de Ugi (**153**) sufre una ciclación intramolecular espontánea a temperatura ambiente para dar el producto final (**154**).



**Esquema 1.35.** Reacción de Ugi con monohidrazonas.

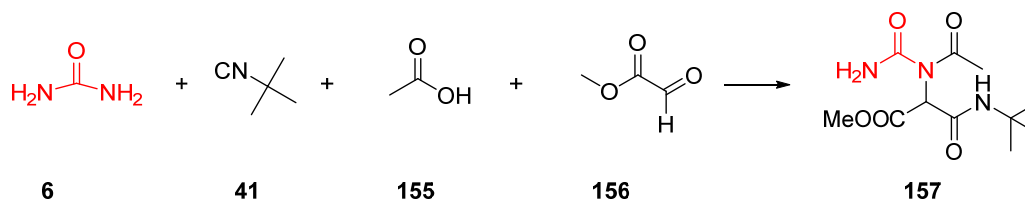
<sup>129</sup> Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. "Catalytic asymmetric alkylation of C1-substituted C,N-cyclic azomethine imines by CuI/chiral Brønsted acid co-catalyst." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 38, 8952-8955. doi: 10.1002/anie.201104017

<sup>130</sup> Tron, G. C. "Off the beaten track: The use of secondary amines in the Ugi reaction." *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 10, 1849-1859. doi: 10.1002/ejoc.201201660

<sup>131</sup> Ugi, I.; Bodesheim, F. "Isonitrile, XIV. Umsetzung von Isonitrilen mit Hydrazonen und Carbonsäuren." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 1, 61-64. doi: 10.1002/jlac.19636660108

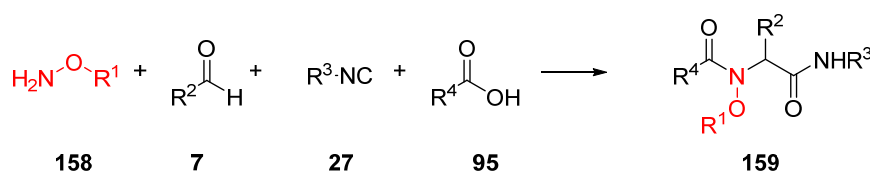
<sup>132</sup> Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Torroba, T. "Studies on isocyanides and related compounds; a facile synthesis of functionalized 3(2*H*)-pyridazinones via Ugi four-component condensation." *Synthesis* **2003**, *5*, 691-694. doi: 10.1055/s-2003-38071

La urea (**6**) es lo bastante básica como para poder participar en este tipo de condensaciones, Zychlinski realizó una condensación de Ugi utilizando la urea en la que se obtuvo el producto **157**,<sup>133</sup> *Esquema 1.36*



**Esquema 1.36.** Reacción de Ugi con urea.

El uso de hidroxilaminas y oximas como componente amino en reacciones de Ugi ha abierto una nueva posibilidad en la síntesis de derivados del ácido hidroxámico (**159**),<sup>134</sup> *Esquema 1.37*. Esta clase de compuestos es capaz de inhibir metionina metaloproteinasas (MetAP),<sup>135</sup> y metaloproteinasas de matriz (MMPs).<sup>136</sup> También han mostrado ser inhibidores de la proteasa del VIH-1.<sup>137</sup>



**Esquema 1.37.** Reacción general de Ugi con oximas.

Las aminas secundarias<sup>130</sup> en la reacción de Ugi no dan lugar al reagrupamiento de Mumm, ya que después de la reacción con el aldehído y el isonitrilo, el nitrógeno de la amina es terciario y no puede ser acilado, por lo que el intermedio iminoanhídrido se estabiliza de manera diferente. Cuando se usa un disolvente nucleófilo como el metanol, este ataca al grupo acilo del iminoanhídrido (**162**) dando lugar a una  $\alpha$ -aminoamida (**163**) y un éster (**164**),<sup>130</sup> *Esquema 1.38*. McFarland comprobó que, cuando en lugar de

<sup>133</sup> Zychlinski, S.; Ugi, I. "A new and easy way for the preparation of piperazine-2-keto-3-carboxamides." *Heterocycles* **1998**, *49*, 1, 29-32. doi: 10.3987/COM-97-S2

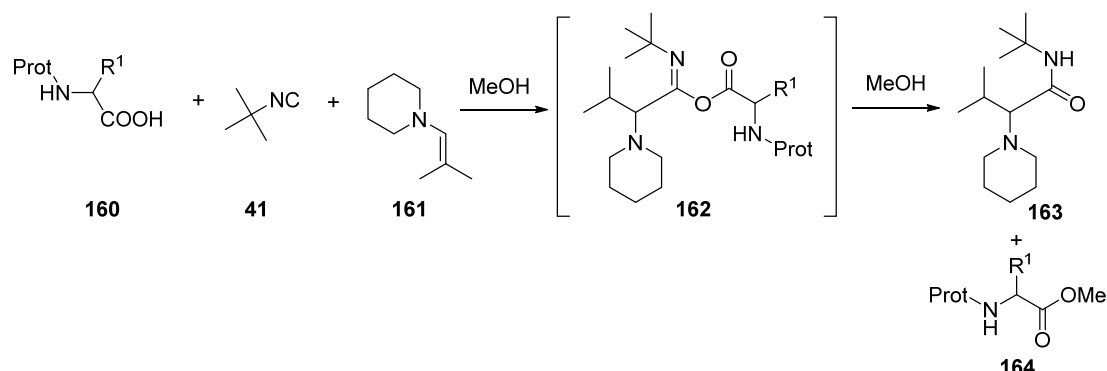
<sup>134</sup> Basso, A.; Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Riu, A. "Ugi multicomponent reaction with hydroxylamines: an efficient route to hydroxamic acid derivatives" *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 32, 6109-6111. doi: 10.1016/j.tetlet.2004.06.068

<sup>135</sup> Hu, X. B.; Zhu, J. G.; Srivathsan, S.; Pei, D. H. "Peptidyl hydroxamic acids as methionine aminopeptidase inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1, 77-79. doi: 10.1016/j.bmcl.2003.10.031

<sup>136</sup> Whittaker, M.; Floyd, C. D.; Brown, P.; Gearing, A. J. H. "Design and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors." *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 9, 2735-2776. doi: 10.1021/cr9804543

<sup>137</sup> Marastoni, M.; Bazzaro, M.; Salvadori, S.; Bortolotti, F.; Tomatis, R. "HIV-1 protease inhibitors containing an *N*-hydroxyamino acid core structure." *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 4, 939-945. doi: 10.1016/s0968-0896(00)00308-4

aminas secundarias y aldehídos se emplean las correspondientes enaminas, la reacción ocurre más rápidamente.<sup>138</sup>



**Esquema 1.38.** Reacción de Ugi con enaminas de aminas secundarias.

#### 1.3.4. Variación del componente ácido en la reacción de Ugi.

La diversidad de las estructuras obtenidas en las reacciones de Ugi es debida principalmente a la variación del componente ácido.<sup>139</sup> Esta variación de la reacción se ha estudiado con compuestos tales como ácidos tiocarboxílicos,<sup>140</sup> ácidos cianicos e isocianicos,<sup>141</sup> ácido hidrazoico,<sup>142</sup> tioácidos,<sup>143</sup> fenoles<sup>144</sup> y combinaciones de dióxido de carbono en metanol.<sup>145</sup> Por ejemplo en el *Esquema 1.39* se muestra la formación de compuestos tan interesantes como son los tiazopéptidos (**168**) a partir de un tioácido (**146**), un aldehído (**7**), un isonitrilo (**166**) y una amina (**167**).<sup>143</sup> El interés de esta reacción se encuentra en la formación simultánea de una amida y una tioamida que puede ser utilizada en condensaciones posteriores.<sup>146</sup>

<sup>138</sup> McFarland, J. W. "Reactions of cyclohexylisocyanide and isobutyraldehyde with various nucleophiles and catalysts." *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 9, 2179-2181. doi: 10.1021/jo01044a006

<sup>139</sup> El Kaim, L.; Grimaud, L. "Beyond the Ugi reaction: less conventional interactions between isocyanides and iminium species." *Tetrahedron* **2009**, 65, 11, 2153-2171. doi: 10.1016/j.tet.2008.12.002

<sup>140</sup> Heck, S.; Dömling, A. "A versatile multi-component one-pot thiazole synthesis." *Synlett* **2000**, 3, 424-426.

<sup>141</sup> Ugi, I.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. "Isonitrile, XIII. Kondensation von primären Aminen und Ketonen mit Isonitrilen und Rhodanwasserstoffsäure." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61. doi: 10.1002/jlac.19636660107

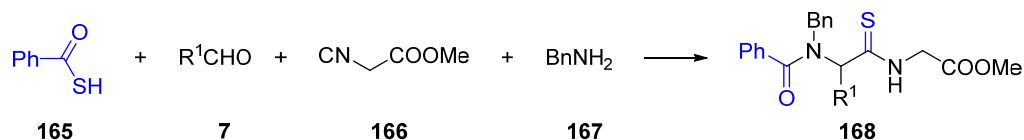
<sup>142</sup> Ugi, I.; Steinbrückner, C. "Isonitrile, II. Reaktion von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen, Aminen und Stickstoffwasserstoffsäure." *Chem. Ber.* **1961**, 94, 3, 734-742. doi: 10.1002/cber.19610940323

<sup>143</sup> Kazmaier, U.; Persch, A. "A straightforward approach towards 5-substituted thiazolylpeptides via the thio-Ugi-reaction." *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 23, 5442-5447. doi: 10.1039/C0OB00453G

<sup>144</sup> El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J. "Phenol Ugi-Smiles systems: Strategies for the multicomponent N-arylation of primary amines with isocyanides, aldehydes, and phenols." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 48, 7961-7964. doi: 10.1002/anie.200502636

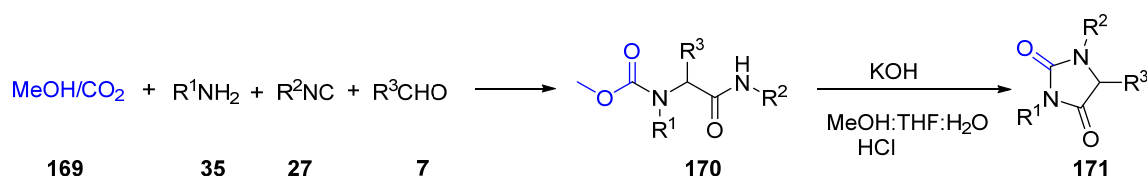
<sup>145</sup> Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J. J.; Morton, G.; Tang, S.-Y.; Cherrier, M.-P.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. "Novel applications of carbon dioxide/MeOH for the synthesis of hydantoins and cyclic ureas via the Ugi reaction." *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 12, 1889-1893. doi: 10.1016/S0040-4039(00)00053-8

<sup>146</sup> Kazmaier, U.; Ackermann, S. "A straightforward approach towards thiazoles and endotheopeptides via Ugi reaction." *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 17, 3184-3187. doi: 10.1039/B507028G



**Esquema 1.39.** Reacción de Ugi con tioácidos.

El uso en reacciones de Ugi de la combinación de dióxido de carbono en metanol (**169**), con la que se forma el ácido metilcarbónico,<sup>145</sup> es el paso clave en la síntesis de hidantoínas (**171**), *Esquema 1.40*. Sin embargo existen pocas publicaciones en las que se use la combinación CO<sub>2</sub>/alcohol, pues posee la limitación de que sólo funciona con alcoholes de bajo peso molecular.



**Esquema 1.40.** Síntesis de hidantoínas mediante una reacción de Ugi de 5 componentes en la que se emplea dióxido de carbono en metanol.

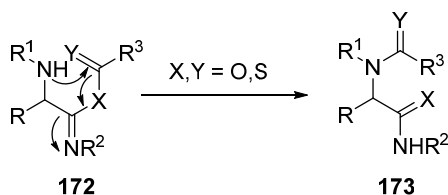
Las condiciones que ha de cumplir un compuesto para actuar como componente ácido en la reacción de Ugi son que debe ser lo suficientemente ácido para activar la imina inicial, su base conjugada debe ser suficientemente nucleófila para atacar al catión nitrilio intermedio, y debe ser capaz de facilitar la irreversibilidad del último paso de reacción.

La naturaleza del componente ácido usado en la reacción condiciona el tipo de transformación que dará lugar al producto final a partir del aducto primario y determinará, por tanto, el tipo de estructuras que pueden obtenerse.

#### 1.3.4.1. Reacciones de Ugi con migración N→O de un acilo

En la reacción de Ugi clásica, el aducto primario sufre una transposición consistente en una acil migración desde el oxígeno de un imidoanhídrido al nitrógeno de un grupo

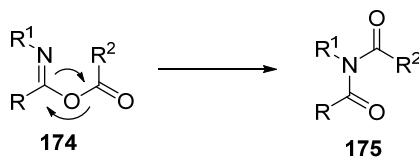
amino. Esto ocurre de manera irreversible en el último paso de reacción,<sup>31</sup> *Esquemas 1.26 y 1.41.*



**Esquema 1.41.** Transposición del aducto primario en la U4CC clásica con ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos.

Existen estudios monitorizados mediante espectrometría de masas con ionización por electrospray del mecanismo de la reacción de Ugi. A través de la técnica de espectrometría de masas “travelling wave ion mobility” y cálculos DFT se pudo concluir que la transposición del aducto primario tiene lugar de manera muy rápida. Los cálculos también mostraron que el producto final es más estable que el aducto primario.<sup>100</sup> Los cálculos computacionales explican además porqué la reacción de Ugi transcurre preferentemente en disolventes próticos, ya que la consideración explícita de una molécula de MeOH reduce la energía de activación de la transposición del aducto primario al facilitar la transferencia de protones.

Frecuentemente se ha identificado de forma errónea esta etapa con el reagrupamiento de Mumm,<sup>101</sup> descubierto en 1910 y observado inicialmente en la conversión del *O*-acilimidato (**174**) en *O*-acilamida (**175**),<sup>102</sup> *Esquema 1.42.*

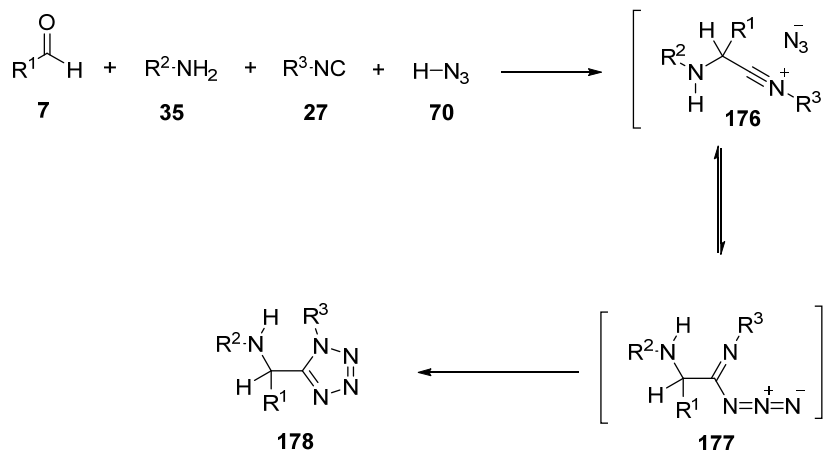


**Esquema 1.42.** Esquema del proceso de reagrupamiento de Mumm.

Una acil-migración similar también ocurre en reacciones de Ugi con ácidos carbónicos, tiocarbónicos y tiocarboxílicos.<sup>139</sup>

### 1.3.4.2. Reacción de Ugi con ácido hidrazoico.

Cuando se utiliza ácido hidrazoico<sup>142</sup> (**70**) como componente ácido, el catión nitrilio **176** es atrapado por el anión azida, permitiendo que tenga lugar una ciclación electrónica 1,5-dipolar que lleva a la formación de tetrazoles (**178**), *Esquema 1.43*.



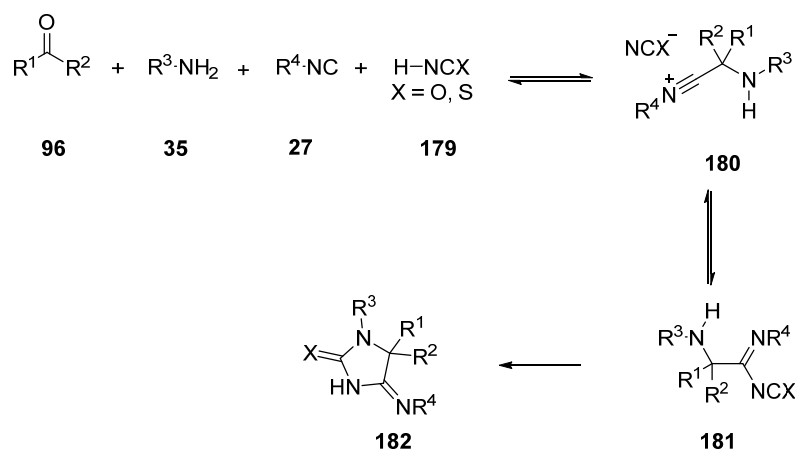
**Esquema 1.43.** Reacción de Ugi con ácido hidrazoico.

En una aplicación reciente de esta reacción, Dömling propone el uso de tritilamina como equivalente sintético de amoníaco para la obtención de tetrazoles sustituidos con un grupo NH<sub>2</sub>.<sup>147</sup>

### 1.3.4.3. Reacción de Ugi con ácido isociánico.

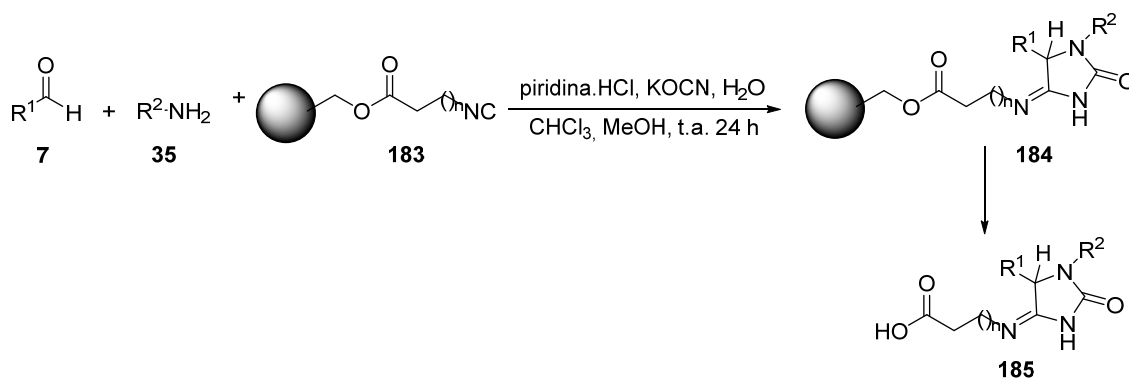
En reacciones de Ugi con ácidos isociánicos y sus derivados,<sup>141</sup> se producen hidantoínas (**182**) en buenos rendimientos por ciclación del aducto primario en el último paso de reacción, *Esquema 1.44*.

<sup>147</sup> Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. "Tritylamine as an ammonia surrogate in the Ugi tetrazole synthesis." *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3, 639-641. doi: 10.1021/ol303348m



**Esquema 1.44.** Reacción de Ugi general con ácidos isocianicos.

Dado que los ácidos isocianico e isotiocianico son derivados inestables, estas reacciones usualmente se llevan a cabo mediante la mezcla de sus sales de potasio con el hidrocloreto de amina. Alternativamente, la generación *in situ* de ácidos cianico y tiocianico también se puede obtener utilizando sus sales en combinación con clorhidrato de piridinio.<sup>139</sup> Una forma de producir hidantoínas (**185**) a partir de derivados de ácidos isocianico a temperatura ambiente y en tan sólo 24 horas, es mediante el uso en fase sólida de isocianoacetatos soportados sobre resina Wang (**183**),<sup>148</sup> Esquema 1.45.



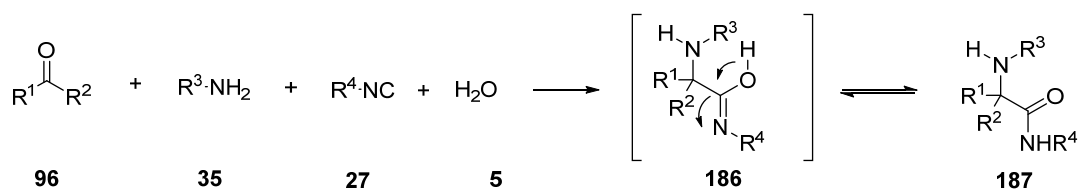
**Esquema 1.45.** Reacción de Ugi con isocianatos en fase sólido.

#### 1.3.4.4. Tautomerizaciones.

Cuando se usa como componente ácido el agua, el paso final de reacción ocurre a través de una tautomerización del aducto primario (**186**), para dar lugar a una  $\alpha$ -aminoamida (**187**), Esquema 1.46.

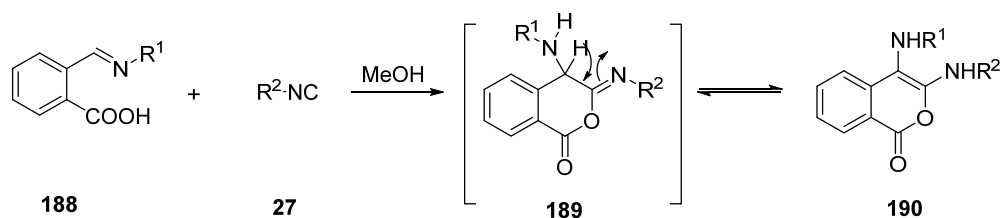
<sup>148</sup> Short, K. M.; Ching, B. W.; Mjalli, A. M. M. "The synthesis of hydantoin 4-imides on solid support." *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 42, 7489-7492. doi: 10.1016/0040-4039(96)01699-1





**Esquema 1.46.** Reacción de Ugi con agua como componente ácido.

Las tautomerizaciones del aducto primario también se producen en algún caso excepcional con ácidos carboxílicos, como en la síntesis de isocumarinas desarrollada por Marcaccini,<sup>149</sup> en la que el intermedio (**189**) tautomeriza dando lugar al el producto estable (**190**), *Esquema 1.47*.



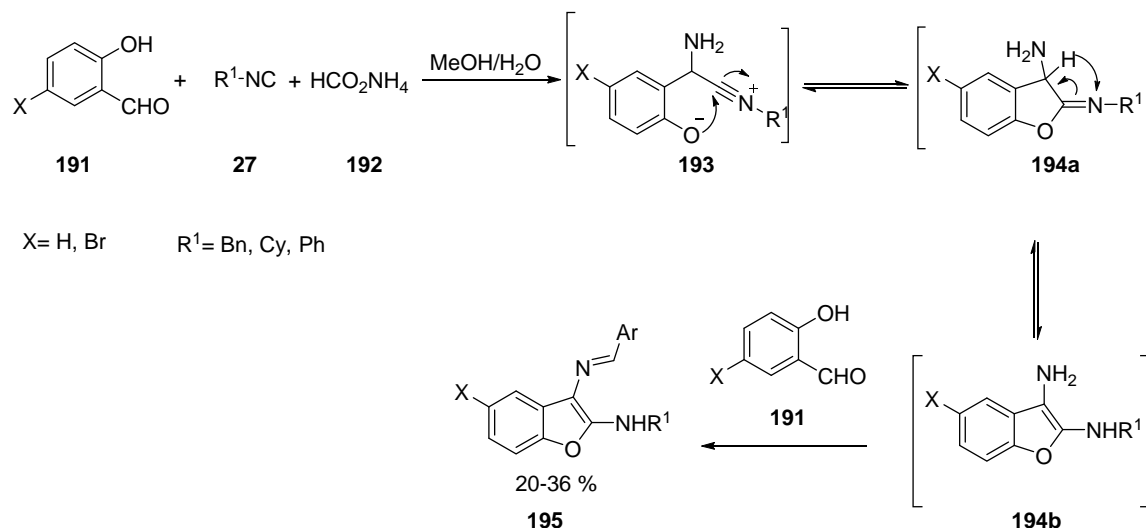
**Esquema 1.47.** Síntesis de isocumarinas.

#### 1.3.4.5. Reacciones de Ugi con fenoles.

El pionero en utilizar fenoles en reacciones de Ugi fue Marcaccini,<sup>150</sup> que obtuvo derivados de benzofurano a partir de salicilaldehído (**191**) e isonitrilos, *Esquema 1.48*. En este caso el aducto primario **194a** se obtiene a través de un ataque intramolecular del fenóxido sobre el catión nitrilio en el intermedio de reacción **193**. La tautomerización de este aducto primario produce el diaminofurano (**194b**), que reacciona con una segunda molécula de salicilaldehído dando el benzofurano **195**.

<sup>149</sup> Faggi, C.; García-Valverde, M. a.; Marcaccini, S.; Menchi, G. "Isolation of Ugi four-component condensation primary adducts: A straightforward route to isocoumarins." *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4, 788-791. doi: 10.1021/ol9028622

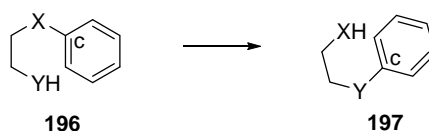
<sup>150</sup> Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Pepino, R.; Polo, C. "Studies on isocyanides and related compounds. Synthesis of benzofuran derivatives." *Synthesis* **1991**, *1991*, 11, 999-1000. doi: 10.1055/s-1991-26628



**Esquema 1.48.** Síntesis de derivados del benzofurano.

Más recientemente El Kaim desarrolló una estrategia en la que una condensación de Ugi con fenoles es seguida de una transposición de Smiles, lo que da lugar a los aductos de cuatro componentes en buenos rendimientos.<sup>144,151,152</sup>

El reagrupamiento de Smiles<sup>153</sup> es una sustitución nucleófila aromática intramolecular, que suele darse en anillos aromáticos pobres en electrones. El mecanismo de este reagrupamiento consiste en el ataque intramolecular del grupo Y al carbono c, desplazando así al grupo X, *Esquema 1.49*.



**Esquema 1.49.** Representación general de un reagrupamiento de Smiles.

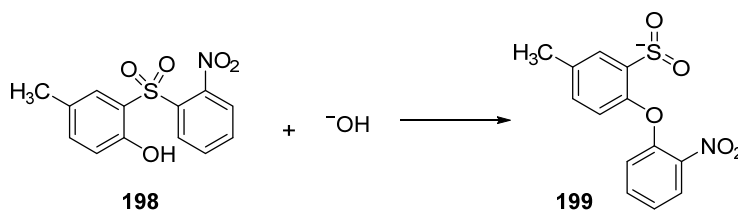
Existen varios factores que influyen en la rapidez de este reagrupamiento, como la activación del anillo aromático, la fuerza de Y<sup>-</sup> como nucleófilo y la acidez del grupo YH.

<sup>151</sup> El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. "Direct access to heterocyclic scaffolds by new multicomponent Ugi-Smiles couplings." *Org. Lett.* **2006**, *8*, 18, 4019-4021. doi: 10.1021/ol061605o

<sup>152</sup> El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Obie, J. "Smiles rearrangements in Ugi- and Passerini-type couplings: New multicomponent access to *O*- and *N*-arylamides." *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 11, 4169-4180. doi: 10.1021/jo070202e

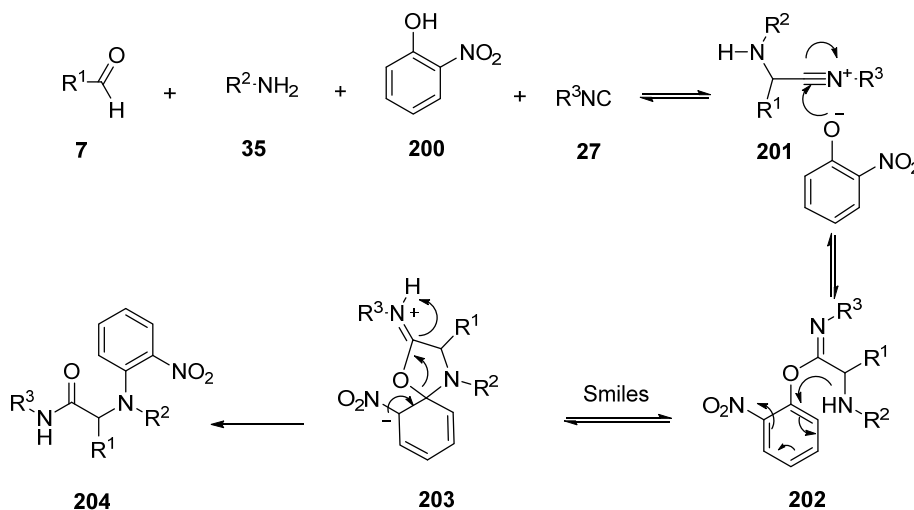
<sup>153</sup> Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. "CCCCCLII.-The rearrangement of hydroxy-sulphones. Part I." *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269. doi: 10.1039/JR9310003264

Un reagrupamiento típico de Smiles es la transformación de la diarilsulfona **198** en el diariléter **199**, por tratamiento de la primera con hidróxido de sodio acuoso a 50 °C,<sup>154</sup> Esquema 1.50.



Esquema 1.50. Reagrupamiento de Smiles.

El Kaim llevó a cabo un estudio de reacciones de Ugi con *orto* y *para*-nitrofenoles (**200**), en los que se produce la transposición de Smiles en el último paso de reacción para dar lugar a las aminoamidas estables (**204**),<sup>151,155</sup> Esquema 1.51.



Esquema 1.51. Ejemplo de una reacción de Ugi-Smiles.

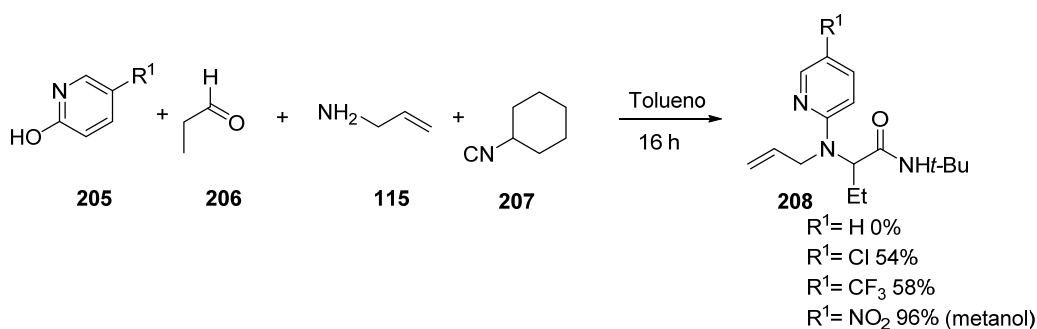
Se ha observado que la naturaleza y la posición de los sustituyentes en el fenol, afecta a la viabilidad de la transposición. La sustitución del hidroxilo por un tiol no es siempre efectiva en este tipo de condensaciones, a pesar de poseer una mayor acidez que los fenoles. Cuando se han utilizado *p*-nitrotiofenoles no se observa el reagrupamiento, probablemente debido a que las energías del aducto primario y del producto final sean próximas, impidiendo así el desplazamiento hacia el aducto final. De esta forma, se ha

<sup>154</sup> Bunnett, J. F.; Zahlerz, R. E. "Aromatic nucleophilic substitution reactions." *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273-412. doi: 10.1021/cr60153a002

<sup>155</sup> El Kaïm, L.; Grimaud, L. "Ugi-Smiles couplings: new entries to *N*-aryl carboxamide derivatives." *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 855-867. doi: 10.1007/s11030-009-9175-3

llegado a la conclusión de que para que se pueda llevar a cabo la reacción de Ugi-Smiles se requieren fenoles deficientes en electrones. También se ha observado la reacción de Ugi-Smiles en derivados heteroaromáticos de 6 miembros, como pirazinas,<sup>156</sup> piridinas, pirimidinas y triazinas<sup>144</sup> en las que generalmente no es necesaria una activación del anillo aromático.

En el caso de las 2-hidroxipiridinas no sustituidas no se observa reacción de Ugi-Smiles; sin embargo, cuando hay un sustituyente atractor de electrones en la posición *para* (**205**) sí ocurre el acoplamiento,<sup>139</sup> *Esquema 1.52*.



**Esquema 1.52.** Reacción de Ugi-Smiles con 2-hidroxipiridinas.

Sin embargo, esta reacción no se produce cuando se usan anillos heteroaromáticos de cinco miembros.<sup>139</sup>

#### 1.4. Posibles nuevas estrategias para la estabilización del aducto primario.

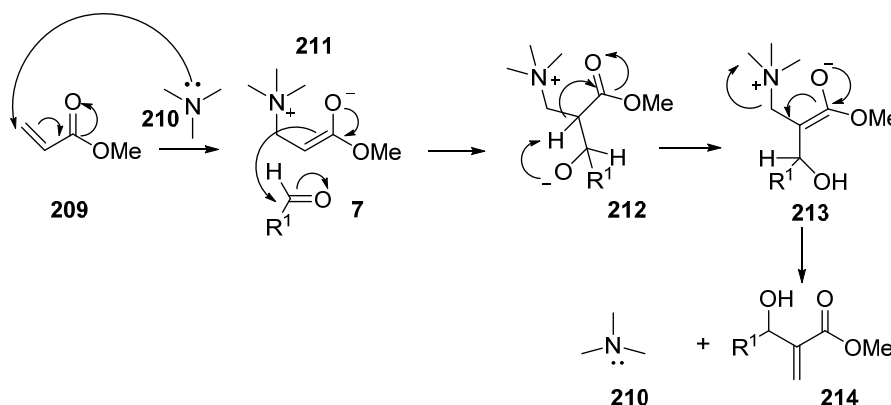
La posible utilización de nuevos tipos de componente ácido en condensaciones tipo Ugi requiere, pues, prever un mecanismo de estabilización del aducto primario formado.

La adición-eliminación a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados es un tipo de reacción muy común en química orgánica. Un ejemplo de gran importancia sintética es la reacción de Baylis-Hillman.<sup>157</sup> Esta reacción tiene lugar entre un aldehído y un alqueno activado, en presencia de una amina terciaria que actúa de catalizador, *Esquema 1.53*. El mecanismo de la reacción, se inicia con el ataque de la amina (**210**) sobre el doble enlace del alqueno (**209**), generándose una carga negativa que posibilita el ataque nucleófilo sobre

<sup>156</sup> Barthelon, A.; Santos, A. D.; Kaïm, L. E.; Grimaud, L. "Ugi/Smiles access to pyrazine scaffolds." *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 20, 3208-3211. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.03.100

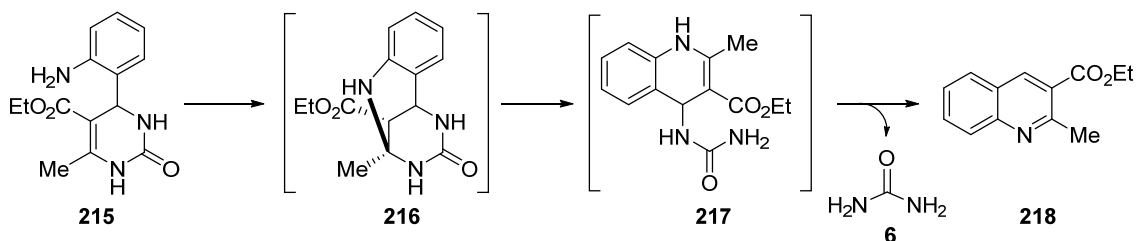
<sup>157</sup> Singh, V.; Batra, S. "Advances in the Baylis-Hillman reaction-assisted synthesis of cyclic frameworks." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 20, 4511-4574. doi: 10.1016/j.tet.2008.02.087

el grupo carbonilo del aldehído (**7**). La pérdida final del protón ácido en el intermedio (**212**) provoca la eliminación de la amina, generándose el producto final (**214**).



**Esquema 1.53.** Mecanismo de la reacción de Baylis-Hillman.

Un ejemplo de una transposición que tiene lugar a través de una adición de Michael-eliminación es la desarrollada por Oliver Kappe<sup>158</sup> en la síntesis de quinolinas (**218**) a partir de dihidropirimidinas (**215**). El paso clave de este proceso consiste en un reordenamiento que tiene lugar mediante una reacción de adición de Michael intramolecular sobre el aducto de Biginelli **215**, seguida de una eliminación, *Esquema 1.54*.



**Esquema 1.54.** Reacción de formación de la quinolina **218**.

Estos precedentes hacen pensar en la viabilidad de la estrategia de estabilización de los aductos primarios en reacciones de Ugi mediante una adición-eliminación de Michael. Esta estabilización sería posible utilizando como componente ácido compuestos que posean aceptores de Michael en su estructura.

<sup>158</sup> Stiasni, N.; Kappe, C. O. "A tandem intramolecular Michael-addition/elimination sequence in dihydropyrimidone to quinoline rearrangements." *Arkivoc* **2002**, VIII, 71-79.



## **2. OBJETIVOS**





El trabajo que aquí se plantea se enmarca dentro de los estudios llevados a cabo por nuestro grupo de investigación en química de isonitrilos, y en particular en la reacción de Ugi.

Desde su descubrimiento, la reacción de Ugi de cuatro componentes ha permitido preparar un elevado número de moléculas complejas en una sola etapa de reacción a partir de un compuesto carbonílico, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo. Se ha comprobado que es posible sustituir tanto la amina como el ácido carboxílico por otros compuestos, ampliando considerablemente la diversidad estructural de los productos obtenibles mediante esta reacción. Hasta el momento, las variaciones que se han hecho en alguno de los componentes de la reacción de Ugi no permiten obtener la gran diversidad de estructuras que se consigue en la reacción clásica de Ugi.

A pesar de los estudios realizados con diferentes componentes ácidos, no tenemos constancia de que se hayan usado enoles en condensaciones de Ugi. En este trabajo se plantea sustituir el componente ácido de la reacción de Ugi por enoles pobres en electrones. La inclusión de aceptores de Michael en estos enoles facilitaría una transposición irreversible del aducto primario. Dado que es posible la preparación de numerosas estructuras que contengan un grupo enol, pensamos que el tipo de reacciones enol-Ugi que proponemos puede dar lugar a un gran número de moléculas, puesto que se pueden variar considerablemente los cuatro componentes de la reacción, al igual que sucede en la reacción de Ugi clásica.

El objetivo general de este trabajo es estudiar la viabilidad de las reacciones enol-Ugi y ensayar el comportamiento de enoles con diferente estructura y patrones de sustitución en estas condensaciones con el fin de establecer protocolos generales para las reacciones enol-Ugi.

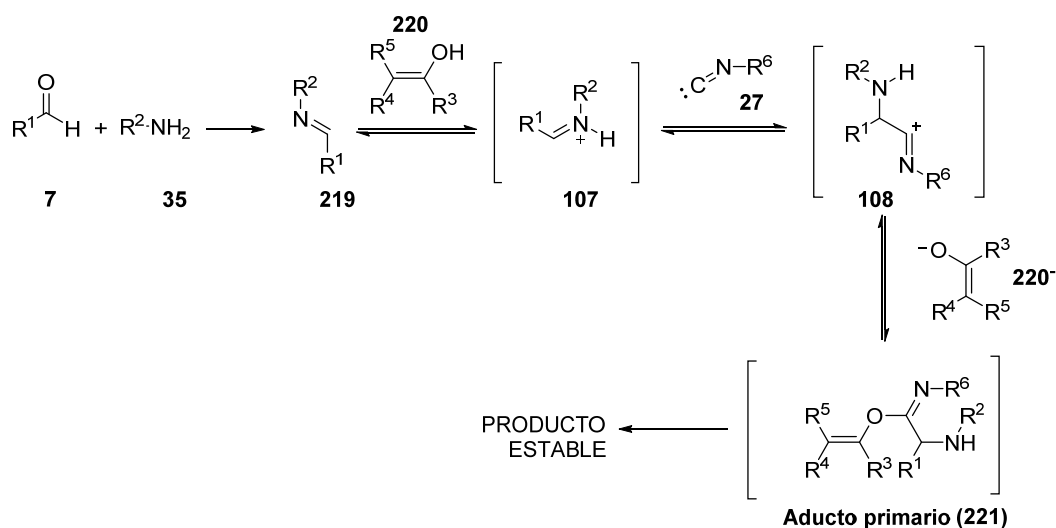


### **3. EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**



### 5.5. Planteamiento general del trabajo.

La reacción de Ugi de cuatro componentes<sup>31</sup> es un método que permite sintetizar eficazmente moléculas estructuralmente complejas y diversas. Con el fin de ampliar aún más la diversidad estructural que ofrece esta reacción, se ha usado una estrategia conocida como sustitución de reactivos (*single reagent replacement*, SRR),<sup>12,159</sup> que consiste en reemplazar alguno de los cuatro componentes por un nuevo reactivo que cumpla una función análoga. De acuerdo con esta estrategia, y con los objetivos de este trabajo, se plantea investigar por primera vez<sup>160</sup> una variante de la reacción de Ugi en la que intervenga un enol (**220**) como componente ácido, *Esquema 3.1*. Así, se harán reaccionar simultáneamente un aldehído (**7**), una amina (**35**), un isonitrilo (**27**) y un enol (**220**) con el objeto de formar un aducto de estos cuatro componentes. Previsiblemente, el enol facilitará la formación de un catión iminio (**107**) que puede ser atacado a continuación por el isonitrilo (**27**) para dar lugar a un catión nitrilio (**108**). Este será atrapado posteriormente por el anión enolato (**220<sup>-</sup>**), formando un imidato (**221**).



**Esquema 3.1.** Reacción tipo Ugi con enoles propuesta. Formación del aducto primario.

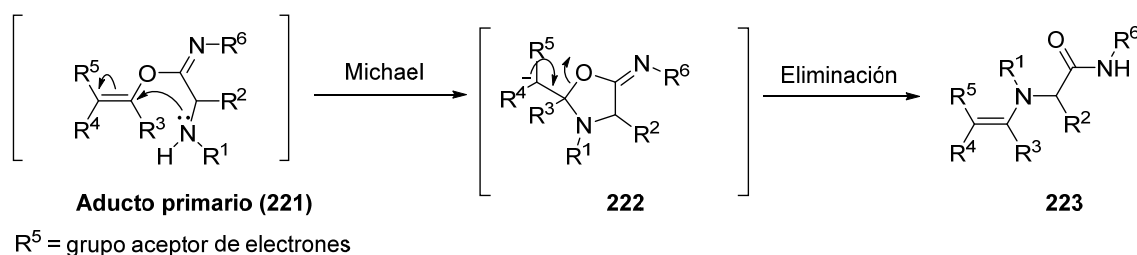
Tanto en la reacción de Ugi clásica con ácidos carboxílicos, como en todas las modificaciones conocidas de esta reacción<sup>161-163</sup> el aducto primario (equivalente al

<sup>159</sup> Ganem, B. "Strategies for innovation in multicomponent reaction design." *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 3, 463-472. doi: 10.1021/ar800214s

<sup>160</sup> Durante la realización de esta tesis doctoral se publicó una reacción de Ugi utilizando el ácido esquárico que contiene el grupo enol en su estructura. Akin, K.; Gauriot, M.; Totobenazara, J.; Deguine, N.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B.; Charton, J. "Squaric acid is a suitable building-block in 4C-Ugi reaction: access to original bivalent compounds." *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4, 458-461. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.077

<sup>161</sup> Con la excepción de algunos casos específicos de Ugi-Smiles en los que se ha podido aislar en alguna ocasión el aducto primario: ver referencias 149,162,163.

imidato **221**) es transformado en un producto final estable a través de una reacción irreversible y fuertemente exotérmica.<sup>100</sup> Esta transformación constituye la fuerza motora de la reacción y es clave para asegurar la obtención de productos multicomponente con buenos rendimientos. En este trabajo se utilizarán enoles que contengan un aceptor de Michael para posibilitar la transformación irreversible y exotérmica de los aductos primarios. Nuestra idea es que el aducto primario (**222**) pueda sufrir una transposición a través de una adición de Michael intramolecular seguida de una  $\beta$ -eliminación para dar lugar a una enamina (**223**), *Esquema 3.2*.



**Esquema 3.2.** Paso final irreversible previsto para la reacción tipo Ugi con enoles sustituidos con un aceptor de Michael.

## 5.6. Selección y síntesis de enoles.

De acuerdo con la hipótesis de partida, los enoles deben cumplir varios requisitos. En primer lugar, deben encontrarse fundamentalmente en la forma enólica en las condiciones de reacción. En segundo lugar, deben tener una acidez suficiente para activar la imina frente a la adición del isonitrilo. Una tercera exigencia es que contengan un aceptor de Michael, que posibilite la transposición irreversible del aducto primario (**221**).

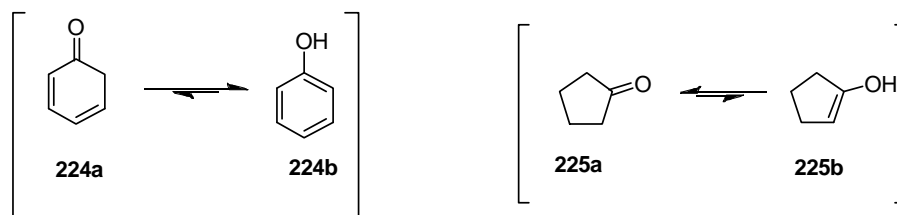
Los enoles existen generalmente en equilibrio con su forma tautómerica ceto,<sup>164</sup> al igual que los fenoles, que también tienen un tautómero carbonílico. Sin embargo, generalmente, la forma más estable en los fenoles es la hidroxílica (**224b**; *Figura 3.1*),

<sup>162</sup> Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. "Thiols in Ugi- and Passerini-Smiles-type couplings." *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 35, 5974-5987. doi: 10.1002/ejoc.200800859

<sup>163</sup> The imidate can be isolated when performing the Ugi-Smiles reaction with 2,4,6-trichlorophenol. Unpublished results cited in Cheron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. "Challenging 50 years of established views on Ugi reaction: A Theoretical approach." *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3, 1361-1366. doi: 10.1021/jo2021554

<sup>164</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced organic chemistry. Part A : Structure and mechanisms. 4th edition.*; Kluwer Academic/Plenum Publisher.

mientras que en los enoles es habitualmente la forma ceto **225a**. No obstante, en algunos casos particulares la forma enólica predomina sobre la ceto.<sup>165,166</sup>



**Figura 3.1.** Tautomería de fenoles y enoles.

En este trabajo se investigará la participación en reacciones multicomponente de compuestos que encuentran fundamentalmente en su forma tautomérica enólica. Así, se han seleccionado una serie de enoles conjugados con diferentes grupos atrectores de electrones que pueden actuar como aceptores de Michael, *Figura 3.2*. Además, estas estructuras tienen el carácter ácido requerido para activar la imina frente a la adición de un isonitrilo, puesto que la acidez de los enoles suele ser del orden de la de los fenoles.<sup>164</sup> Así pues, los enoles seleccionados cumplen los requisitos indispensables establecidos en nuestra hipótesis de partida. Al mismo tiempo, su elección se llevó a cabo de manera que incluyeran la mayor variedad posible de estructuras, no solo con el objeto de facilitar el acceso a una gran diversidad de productos, sino fundamentalmente para estudiar la capacidad de las mismas de actuar como componente ácido en las nuevas reacciones multicomponente. Un criterio adicional, de índole práctica, ha sido su accesibilidad sintética.<sup>167-173</sup>

<sup>165</sup> Hart, H. "Simple enols." *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 6, 515-526. doi: 10.1021/cr60322a003

<sup>166</sup> Angelini, G.; De Maria, P.; Fontana, A.; Pierini, M.; Siani, G. "Ionization and tautomerization of 2-Nitrocyclohexanone in aqueous solution." *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4039-4047. doi: 10.1021/jo0700629

<sup>167</sup> Stefanou, V.; Matiadis, D.; Melagraki, G.; Afantitis, A.; Athanasellis, G.; Igglessi-Markopoulou, O.; McKee, V.; Markopoulos, J. "Functionalized 4-Hydroxy coumarins: novel synthesis, crystal structure and DFT calculations." *Molecules* **2011**, *16*, 1, 384-402. doi: 10.3390/molecules16010384

<sup>168</sup> Savel'ev, V. L.; Artamonova, O. S.; Troitskaya, V. S.; Vinokurov, V. G.; Zagorevskii, V. A. "Investigations of pyrans and related compounds." *Chem. Heterocycl. Comp.* **1973**, *9*, 7, 816-820. doi: 10.1007/BF00471556

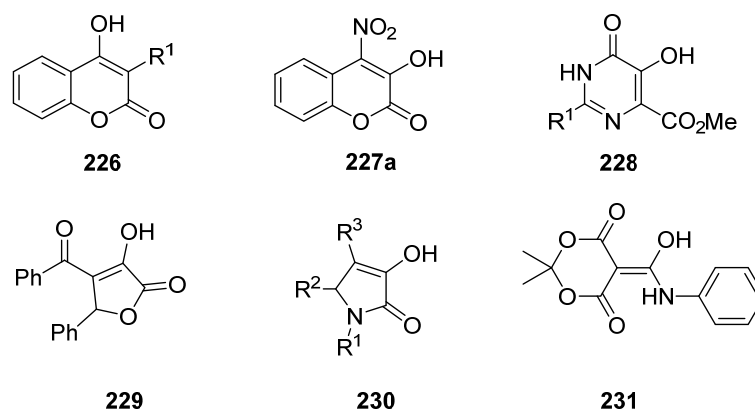
<sup>169</sup> Eisenhauer, H. R.; Link, K. P. "Studies on 4-Hydroxycoumarins. XIII. The mechanism for the reaction of 4-Hydroxycoumarin with aliphatic acid chlorides1." *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2044-2045. doi: 10.1021/ja01105a006

<sup>170</sup> Zhong, Y.-L.; Zhou, H.; Gauthier Jr, D. R.; Askin, D. "Efficient synthesis of functionalized pyrimidones via microwave-accelerated rearrangement reaction." *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8, 1315-1317. doi: 10.1016/j.tetlet.2005.12.057

<sup>171</sup> Gein, V. L.; Gein, L. F.; Bezmaternykh, É. N.; Voronina, E. V. "Synthesis and antimicrobial activity of 4-aroil-3-hydroxy-2,5-dihydrofuran-2-ones and their derivatives." *Pharm. Chem. J.* **2000**, *34*, 5, 254-256. doi: 10.1007/BF02524633

<sup>172</sup> Mukhopadhyaya, J. K.; Sklenák, S.; Rappoport, Z. "Enols of carboxylic acid amides with  $\beta$ -electron-withdrawing substituents." *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7, 1325-1336. doi: 10.1021/ja992059f

<sup>173</sup> Wasserman, H. H.; Koch, R. C. "Studies on 1,5-Diphenyl-2,3-pyrrolidinedione and related Compounds 1,2." *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1, 35-39. doi: 10.1021/jo01048a008



**Figura 3.2.** Estructura de enoles seleccionados para las reacciones enol-Ugi.

Por otra parte, con el fin de abrir vías a futuras aplicaciones, se han elegido enoles con estructuras heterocíclicas de relevancia biológica, como las cumarinas, con conocida actividad antioxidante<sup>174</sup> y antitumoral,<sup>175</sup> entre otras; o las pirrolidinodionas, entre las que se encuentran compuestos que poseen actividad antibacteriana,<sup>176</sup> antiviral,<sup>177,178</sup> o son capaces de perturbar las interacciones entre proteínas.<sup>179</sup> La modificación de estos núcleos heterocíclicos mediante reacciones multicomponente permitirá modular sus propiedades biológicas y sintetizar quimiotecas de compuestos que podrán ser sometidas a paneles de ensayos biológicos de interés.

A continuación se describirán los estudios realizados en reacciones multicomponente con los enoles seleccionados.

<sup>174</sup> Pérez-Cruz, F.; Villamena, F. A.; Zapata-Torres, G.; Das, A.; Headley, C. A.; Quezada, E.; Lopez-Alarcon, C.; Olea-Azar, C. "Selected hydroxycoumarins as antioxidants in cells: physicochemical and reactive oxygen species scavenging studies." *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 10, 773-783. doi: 10.1002/poc.3155

<sup>175</sup> Lacy, A.; O'Kennedy, R. "Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer." *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 30, 3797-3811. doi: 10.2174/1381612043382693

<sup>176</sup> Gein, V. L.; Odegova, T. F.; Korol', A. N.; Varkentin, L. I.; Bobyleva, A. A.; Gein, L. F.; Vakhrin, M. I. "Synthesis and antibacterial activity of 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-3-pyrrolin-2-ones." *Pharm. Chem. J.* **2014**, *47*, 10, 536-538. doi: 10.1007/s11094-014-0999-5

<sup>177</sup> Peifer, C.; Selig, R.; Kinkel, K.; Ott, D.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Heidenreich, R.; Röcken, M.; Schollmeyer, D.; Laufer, S. "Design, synthesis, and biological evaluation of novel 3-aryl-4-(1H-indole-3-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrole-2-ones as vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R) inhibitors." *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 13, 3814-3824. doi: 10.1021/jm8001185

<sup>178</sup> Kawasuji, T.; Fuji, M.; Yoshinaga, T.; Sato, A.; Fujiwara, T.; Kiyama, R. "3-Hydroxy-1,5-dihydro-pyrrol-2-one derivatives as advanced inhibitors of HIV integrase." *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 16, 5487-5492. doi: 10.1016/j.bmc.2007.05.052

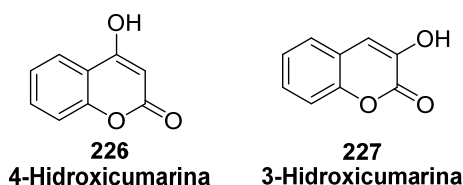
<sup>179</sup> Thiel, P.; Kaiser, M.; Ottmann, C. "Small-molecule stabilization of protein-protein interactions: An underestimated concept in drug discovery." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9, 2012-2018. doi: 10.1002/anie.201107616



## 5.7. Reacciones multicomponente enol-Ugi.

### 5.7.1. Enoles derivados de cumarinas.

Las cumarinas, *Figura 3.3*, son compuestos naturales producidos como metabolitos secundarios por varias familias de plantas<sup>180</sup> que tienen una gran importancia por su variedad de aplicaciones en ciencia y tecnología.<sup>181-184</sup> Así, por ejemplo, se han sintetizado derivados de cumarinas como colorantes,<sup>182</sup> y como marcadores fluorescentes<sup>185</sup> en biología y medicina.<sup>186</sup> Además, tienen una gran importancia en el desarrollo de nuevos fármacos. Así, algunos derivados de cumarinas han mostrado eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, como el carcinoma renal,<sup>183</sup> el cáncer de mama<sup>187</sup> o la leucemia,<sup>188</sup> así como la prevención de la reaparición de melanomas malignos.<sup>187,189</sup>



**Figura 3.3.** Estructura 3- y 4-hidroxycumarina.

<sup>180</sup> Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. In *Heterocyclic Chemistry*; Chapman and Hall: 1995, p 166,

<sup>181</sup> Lafitte, D.; Lamour, V.; Tsvetkov, P. O.; Makarov, A. A.; Klich, M.; Deprez, P.; Moras, D.; Briand, C.; Gilli, R. "DNA Gyrase interaction with coumarin-based inhibitors: The role of the hydroxybenzoate isopentenyl moiety and the 5'-methyl group of the noviose." *Biochemistry* **2002**, *41*, 23, 7217-7223. doi: 10.1021/bi0159837

<sup>182</sup> Christie, R. M.; Lui, C. H. "Studies of fluorescent dyes: part 2. An investigation of the synthesis and electronic spectral properties of substituted 3-(2'-benzimidazolyl)coumarins." *Dyes and Pigments* **2000**, *47*, 1-2, 79-89. doi: 10.1016/S0143-7208(00)00066-8

<sup>183</sup> Marshall, M. E.; Butler, K.; Fried, A. "Phase I evaluation of coumarin (1,2-benzopyrone) and cimetidine in patients with advanced malignancies." *Mol. Biother.* **1991**, *3*, 3, 170-178.

<sup>184</sup> Lake, B. G. "Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: Relevance for human risk assessment." *Food Chem. Toxicol.* **1999**, *37*, 4, 423-453. doi: 10.1016/S0278-6915(99)00010-1

<sup>185</sup> Turki, H.; Abid, S.; Fery-Forgues, S.; El Gharbi, R. "Optical properties of new fluorescent iminocoumarins: Part 1." *Dyes and Pigments* **2007**, *73*, 3, 311-316. doi: 10.1016/j.dyepig.2006.01.001

<sup>186</sup> Féau, C.; Klein, E.; Kerth, P.; Lebeau, L. "Synthesis of a coumarin-based europium complex for bioanalyte labeling." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6, 1499-1503. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.01.010

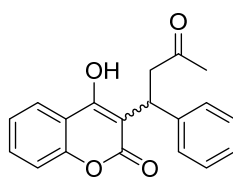
<sup>187</sup> Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Barrow, D.; Hejaz, H. A. M.; Nicholson, R. I.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. "Non-steroidal and steroidal sulfamates: new drugs for cancer therapy." *Mol. Cell. Endocrinol.* **2001**, *171*, 1-2, 129-135. doi: 10.1016/S0303-7207(00)00428-7

<sup>188</sup> Riveiro, M. E.; Vazquez, R.; Moglioni, A.; Gomez, N.; Baldi, A.; Davio, C.; Shayo, C. "Biochemical mechanisms underlying the pro-apoptotic activity of 7,8-dihydroxy-4-methylcoumarin in human leukemic cells." *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 3, 725-736. doi: 10.1016/j.bcp.2007.09.025

<sup>189</sup> Velasco-Velázquez, M. A.; Agramonte-Hevia, J.; Barrera, D.; Jiménez-Orozco, A.; García-Mondragón, M. J.; Mendoza-Patiño, N.; Landa, A.; Mandoki, J. "4-Hydroxycoumarin disorganizes the actin cytoskeleton in B16-F10 melanoma cells but not in B82 fibroblasts, decreasing their adhesion to extracellular matrix proteins and motility." *Cancer Lett.* **2003**, *198*, 2, 179-186. doi: 10.1016/S0304-3835(03)00333-1

La cumarina se metaboliza *in vivo* rápidamente a sus derivados hidroxilados, principalmente a 7-hidroxycumarina, y son posiblemente estos metabolitos hidroxilados los responsables de su actividad biológica.<sup>190</sup>

Por otra parte, algunos derivados de la 4-hidroxycumarina poseen efecto anticoagulante,<sup>191</sup> ya que inhiben el ciclo de conversión de la vitamina K. Así, 4-hidroxycumarinas como la Warfarina,<sup>192</sup> *Figura 3.4*, han sido usadas en terapias anticoagulantes orales durante las dos últimas décadas.



232

**Figura 3.4.** Estructura de la Warfarina.

La 3-hidroxycumarina (**227**) y la 4-hidroxycumarina (**226**) son estructuras enólicas estables, *Figura 3.3* con una acidez comparable a la de los ácidos carboxílicos. El valor de su  $pK_a$  es de 4.23 y 0.735 respectivamente,<sup>193</sup> por lo que podrían comportarse como buen componente ácido en reacciones multicomponente con iminas e isonitrilos. Poseen también un grupo aceptor de Michael, que podría facilitar la estabilización del aducto primario mediante una reacción intramolecular de adición-eliminación tal y como se plantea en la hipótesis de trabajo. De hecho, es sabido que las 4-hidroxi- y 4-alcoxicumarinas sufren reacciones intermoleculares de adición-eliminación con aminas para dar lugar a los correspondientes productos aminados.<sup>194-196</sup>

<sup>190</sup> Ritschel, W. A.; Brady, M. E.; Tan, H. S. I.; Hoffmann, K. A.; Yiu, I. M.; Grummich, K. W. "Pharmacokinetics of coumarin and its 7-hydroxy-metabolites upon intravenous and peroral administration of coumarin in man." *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1977**, *12*, 6, 457-461. doi: 10.1007/BF00561066

<sup>191</sup> Abdelhafez, O. M.; Amin, K. M.; Batran, R. Z.; Maher, T. J.; Nada, S. A.; Sethumadhavan, S. "Synthesis, anticoagulant and PIVKA-II induced by new 4-hydroxycoumarin derivatives." *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 10, 3371-3378. doi: 10.1016/j.bmc.2010.04.009

<sup>192</sup> Hirsh, J.; Dalen, J. E.; Anderson, D. R.; Poller, L.; Bussey, H.; Ansell, J.; Deykin, D. "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range." *CHEST* **2001**, *119*, 1\_suppl, 8S-21S. doi: 10.1378/chest.119.1\_suppl.8S

<sup>193</sup> Paul, S.; Bhattacharyya, P.; Das, A. R. "One-pot synthesis of dihydropyrano[2,3-c]chromenes via a three component coupling of aromatic aldehydes, malononitrile, and 3-hydroxycoumarin catalyzed by nano-structured ZnO in water: a green protocol." *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 36, 4636-4641. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.06.101

<sup>194</sup> Lee, B.; Chen, S.; Heinis, C.; Scopelliti, R.; Severin, K. "Pattern-based sensing of peptides and aminoglycosides with a single molecular probe." *Org. Lett.* **2013**, *15*, 13, 3456-3459. doi: 10.1021/ol401495c

Algunos derivados de 4-aminocumarina han mostrado una importante actividad como antitumorales,<sup>197</sup> antimicrobianos<sup>198</sup> e inhibidores de la toxina del ántrax.<sup>199</sup> Además, han encontrado utilidad como sensores fluorescentes de cationes<sup>200</sup> y como precursores sintéticos de diversos sistemas policíclicos nitrogenados, mediante la fusión del anillo de piranona con otros heterociclos como pirroles<sup>201-204</sup> y pirazoles.<sup>205</sup> Por otra parte, cumarinas con sustituyentes nitrogenados en la posición 3, como los antibióticos de la familia de las coumermicinas son inhibidores de la girasa de ADN<sup>206</sup> y recientemente han despertado un renovado interés debido a su actividad antitumoral, relacionada con la inhibición de la proteína de choque térmico 90 (hsp90).<sup>207-209</sup> También las lamelarinas, son un grupo de alcaloides con una importante actividad inhibidora de la integrasa del

<sup>195</sup> Stamboliyska, B.; Janevska, V.; Shivachev, B.; Nikolova, R. P.; Stojkovic, G.; Mikhova, B.; Popovski, E. "Experimental and theoretical investigation of the structure and nucleophilic properties of 4-aminocoumarin." *Arhivoc* **2010**, *X*, 62-76.

<sup>196</sup> Kuo, P.-Y.; Yang, D.-Y. "Design of a coumarin-based triketone as a fluorescent protecting group for primary amines." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 16, 6455-6458. doi: 10.1021/jo801060p

<sup>197</sup> Dong, Y.; Nakagawa-Goto, K.; Lai, C.-Y.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. "Antitumor agents 278. 4-Amino-2H-benzo[h]chromen-2-one (ABO) analogs as potent in vitro anti-cancer agents." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 14, 4085-4087. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.05.079

<sup>198</sup> Dekić, B. R.; Radulović, N. S.; Dekić, V. S.; Vukićević, R. D.; Palić, R. M. "Synthesis and antimicrobial activity of new 4-heteroaryl amino coumarin derivatives containing nitrogen and sulfur as heteroatoms." *Molecules* **2010**, *15*, 4, 2246-2256. doi: 10.3390/molecules15042246

<sup>199</sup> Zhu, P. J.; Hobson, J. P.; Southall, N.; Qiu, C.; Thomas, C. J.; Lu, J.; Inglese, J.; Zheng, W.; Leppla, S. H.; Bugge, T. H.; Austin, C. P.; Liu, S. "Quantitative high-throughput screening identifies inhibitors of anthrax-induced cell death." *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 14, 5139-5145. doi: 10.1016/j.bmc.2009.05.054

<sup>200</sup> Suresh, M.; Das, A. "New coumarin-based sensor molecule for magnesium and calcium ions." *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 42, 5808-5812. doi: 10.1016/j.tetlet.2009.07.141

<sup>201</sup> Alberola, A.; Álvaro, R.; Ortega, A. G.; Sádaba, M. L.; Carmen Sañudo, M. "Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-4(1H)-ones from N(α)-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)Weinreb α-aminoamides." *Tetrahedron* **1999**, *55*, 46, 13211-13224. doi: 10.1016/S0040-4020(99)00802-9

<sup>202</sup> Liao, Y.-X.; Kuo, P.-Y.; Yang, D.-Y. "Efficient synthesis of trisubstituted [1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-4(1H)-one derivatives from 4-hydroxycoumarin." *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8, 1599-1602. doi: 10.1016/S0040-4039(03)00012-1

<sup>203</sup> Peng, S.; Wang, L.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. "Palladium-catalyzed oxidative annulation via C-H/N-H functionalization: Access to substituted pyrroles." *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 13, 2550-2557. doi: 10.1002/adsc.201300512

<sup>204</sup> Lin, C.-H.; Yang, D.-Y. "Synthesis of coumarin/pyrrole-fused heterocycles and their photochemical and redox-switching properties." *Org. Lett.* **2013**, *15*, 11, 2802-2805. doi: 10.1021/ol401138q

<sup>205</sup> Manvar, A.; Bochiya, P.; Virsodia, V.; Khunt, R.; Shah, A. "Microwave-assisted and Zn[l-proline]<sub>2</sub> catalyzed tandem cyclization under solvent free conditions: Rapid synthesis of chromeno[4,3-c]pyrazol-4-ones." *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 1-2, 148-152. doi: 10.1016/j.molcata.2007.05.039

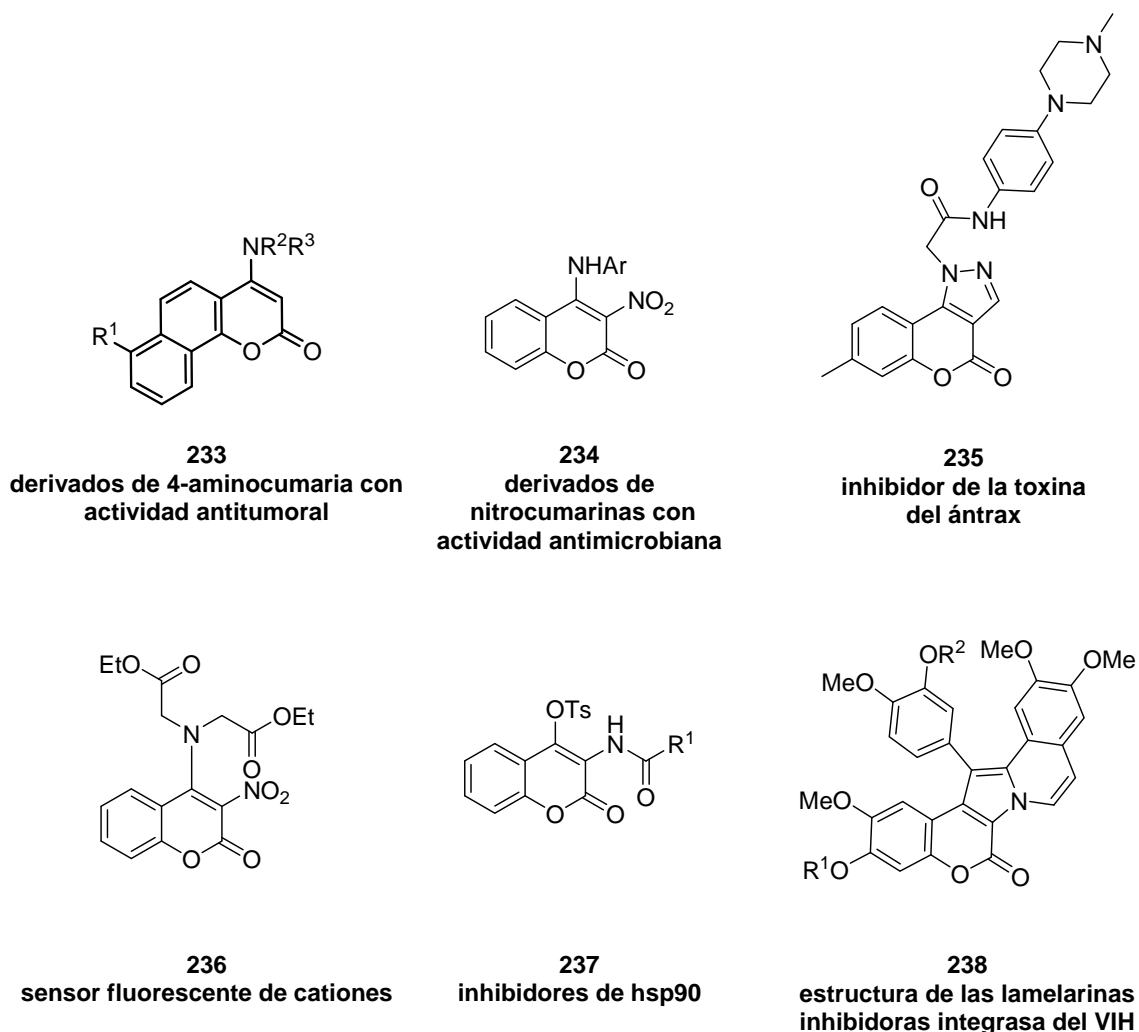
<sup>206</sup> Gellert, M.; Odea, M. H.; Itoh, T.; Tomizawa, J. "Novobiocin and coumermycin inhibit DNA supercoiling catalyzed by DNA gyrase." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1976**, *73*, 12, 4474-4478. doi: 10.1073/pnas.73.12.4474

<sup>207</sup> Radanyi, C.; Le Bras, G.; Messaoudi, S.; Bouclier, C.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Marsaud, V.; Renoir, J.-M.; Alami, M. "Synthesis and biological activity of simplified denoviose-coumarins related to novobiocin as potent inhibitors of heat-shock protein 90 (hsp90)." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 7, 2495-2498. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.01.128

<sup>208</sup> Burlison, J. A.; Neckers, L.; Smith, A. B.; Maxwell, A.; Blagg, B. S. J. "Novobiocin: Redesigning a DNA gyrase inhibitor for selective inhibition of Hsp90." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 48, 15529-15536. doi: 10.1021/ja065793p

<sup>209</sup> Marcu, M. G.; Schulte, T. W.; Neckers, L. "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins." *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 3, 242-248. doi: 10.1093/jnci/92.3.242

VIH cuya estructura poliheterocíclica contiene una función cumarina nitrogenada en posición 3,<sup>210</sup> *Figura 3.5*.



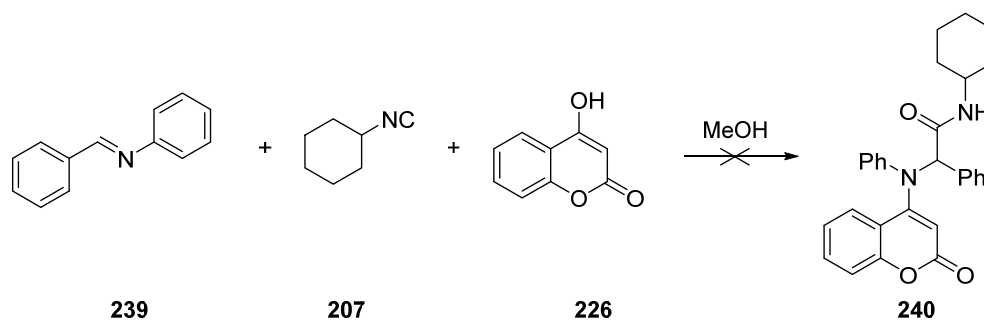
**Figura 3.5.** Estructuras de derivados de aminocumarinas con importancia biológica.

#### 5.7.1.1. Reacciones enol-Ugi con hidroxycumarinas no sustituidas.

El primer intento de reacción multicomponente con enoles se realizó con las hidroxycumarinas no sustituidas. Así, se hizo reaccionar la 4-hidroxycumarina (**226**) con (*E*)-*N*-1-difenilmetanimina (**239**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) en cantidades equimolares. Para facilitar esta transformación, así como para reducir el número de variables a tener en cuenta en el proceso de optimización, decidimos utilizar inicialmente iminas preformadas, en lugar de la mezcla de los precursores amina y aldehído habitualmente

<sup>210</sup> Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. "The first total synthesis of lamellarin  $\alpha$  20-sulfate, a selective inhibitor of HIV-1 integrase." *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 22, 3755-3757. doi: 10.1016/j.tetlet.2006.03.121

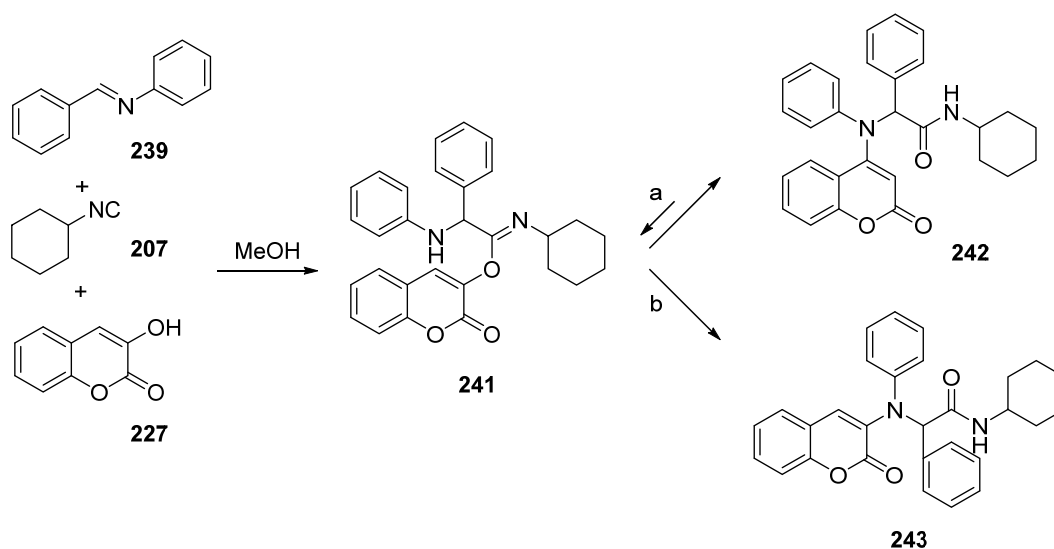
empleada en condensaciones de cuatro componentes. Por analogía con las reacciones de Ugi clásicas, que se ven favorecidas en disolventes próticos, se eligió el metanol como medio de reacción, *Esquema 3.3*. Tras agitar la mezcla de reacción cinco días a 20-25 °C, no se observó la formación de ningún producto nuevo.



**Esquema 3.3.** Reacción tipo Ugi con 4-hidroxycumarina (**226**).

Paralelamente, realizamos un ensayo partiendo de 3-hidroxycumarina (**227**), (*E*)-*N*-1-difenilmetanimina (**239**) y ciclohexilisonitrilo (**207**), *Esquema 3.4*. La 3-hidroxycumarina carece de un grupo aceptor de Michael en la posición adecuada para favorecer la transposición del aducto primario, por lo que en principio, no cabría esperar que la reacción tuviera éxito. Sin embargo, sorprendentemente, después de 3 días de reacción a 25-30 °C observamos la formación de un producto que pudimos aislar y analizar mediante espectrometría de masas y RMN de protón y carbono. El espectro de masas mediante ionización química (EM-IQ) muestra un pico de una relación  $m/z$  452 que se corresponde con la suma de las masas de los tres reactivos, pero no se observa  $M^+ + 1$ . En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto aparecen señales que corresponden a todos los grupos presentes en la molécula. Se observa un multiplete entre 3.89 y 3.77 ppm que integra por un hidrógeno y un multiplete entre 1.94 y 0.92 ppm que integra por diez hidrógenos, pertenecientes ambos al grupo ciclohexilo. En la zona aromática aparecen 16 hidrógenos aromáticos correspondientes a la cumarina, los anillos aromáticos de la imina y posiblemente un NH. Se observa también un singulete a 4.72 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN aparecen las señales correspondientes a once CH aromáticos y siete carbonos cuaternarios, entre ellos dos señales a 170.17 y a 160.63 ppm que son características de los grupos amida y éster. También aparece a 64.54 ppm la señal correspondiente a un CH, y a 48.27 ppm otra señal que se corresponde con el CH del ciclohexilo, además de los  $\text{CH}_2$  del grupo ciclohexilo. Estos datos

espectroscópicos indican que se ha formado un producto de condensación de los tres componentes. El producto se obtuvo con un rendimiento del 15%.

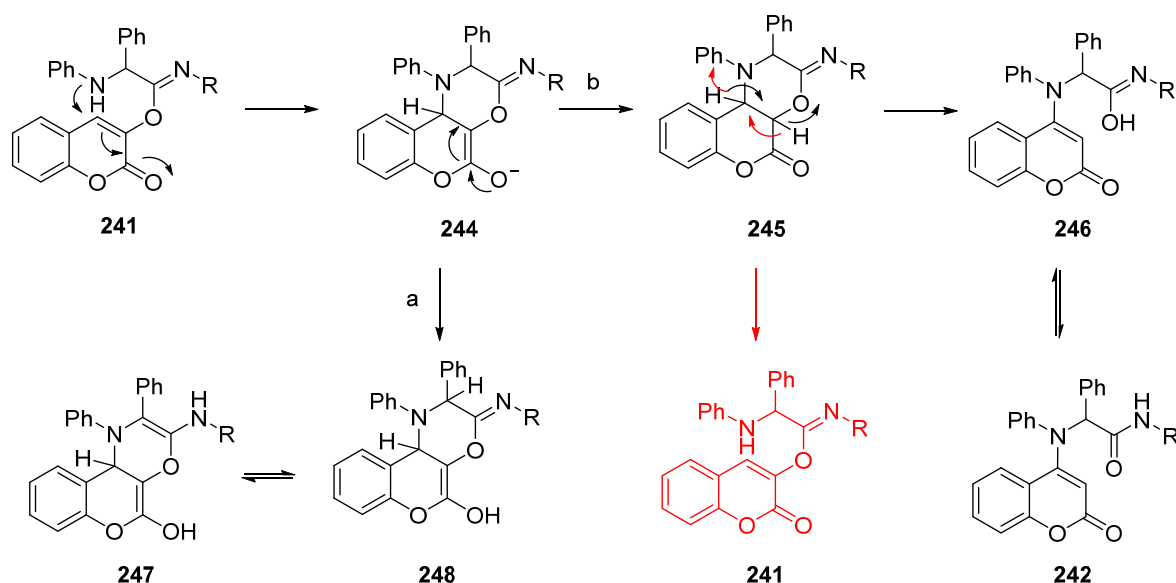


**Esquema 3.4.** Condensación de 3-hidroxycumarina, 1-difenilmetanimina y ciclohexilisonitrilo.

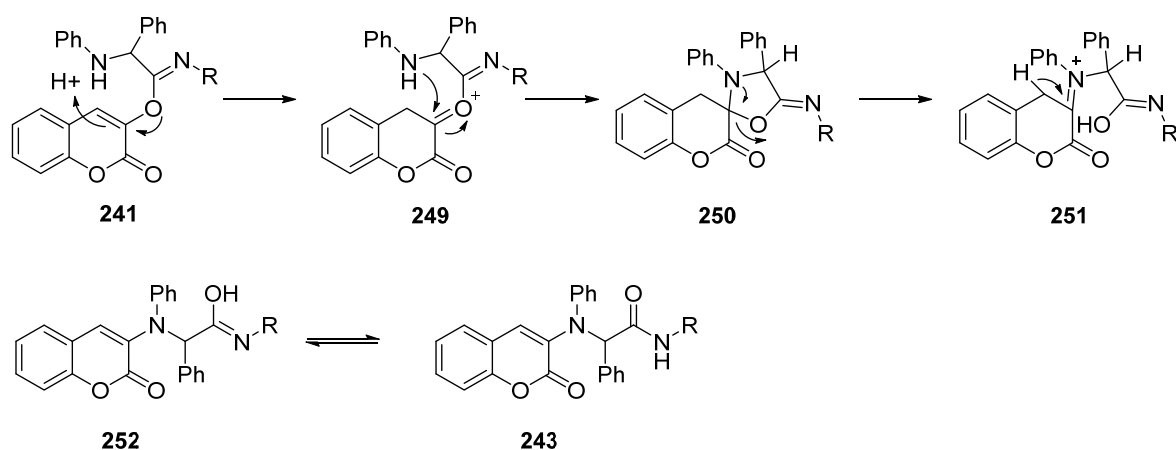
Dado que la 3-hidroxycumarina (**227**) no tiene el grupo aceptor de Michael en la posición adecuada pensamos que el producto obtenido en la reacción podría ser el aducto primario **241**. El número de hidrógenos y carbonos de la molécula coincide con los datos espectroscópicos, pero descartamos esta posibilidad porque el hidrógeno adyacente a la amina y al imidato en el compuesto **241** debe aparecer como un doblete debido a su acoplamiento con el NH del grupo amina vecino. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa un singlete a 4.72 ppm, que por el desplazamiento químico podría corresponder a ese hidrógeno, pero no coincide su multiplicidad. Asimismo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN no concuerda muy bien, ya que no podemos asignar con claridad la señal que aparece a 170.17 ppm. Además, el aducto primario no suele aislarse en la reacción de Ugi clásica<sup>161,163</sup> y pensamos que en este caso tampoco es posible, por lo que descartamos la obtención del aducto primario **241**.

Una posible evolución del aducto primario **241** se muestra en el *Esquema 3.5*. Inicialmente se produciría un ataque de la amina al carbono 4 de la cumarina, que es la posición más deficiente en electrones, dando lugar al enolato **244**. Este enolato puede evolucionar siguiendo la ruta *a* o la ruta *b*. Si se protona el oxígeno (ruta *a*) se genera el enol **248**, que tautomeriza para dar el compuesto **247**. Descartamos la formación de **247**

porque, si bien la señal que aparece como un singulete a 4.72 ppm puede corresponder al hidrógeno que se encuentra entre los dos ciclos, el número de carbonos cuaternarios de la molécula no coincide (en el compuesto **247** hay un ocho carbonos cuaternarios) y tampoco podemos asignar con claridad las señales de carbonos cuaternarios que aparecen a 170.17 y a 160.63 ppm. Si el enolato **244** sigue la ruta *b*, capta un protón en el C3 del anillo de cumarina para formar el intermedio **245**, que evoluciona al compuesto **246** perdiendo un protón bencílico. El compuesto **246** tautomeriza para dar la amida **242**, que sería el aducto esperado en una condensación enol-Ugi con 4-hidroxicumarina. Sin embargo, la pérdida del protón bencílico, que además está contiguo a una amina parece poco probable. Alternativamente, si en el intermedio **245** se produce la pérdida del hidrógeno más ácido en  $\alpha$  al éster (en rojo en el *Esquema 3.5*) se formaría de nuevo el aducto primario **241**. Si analizamos los datos espectroscópicos comprobamos que en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN coinciden las señales aromáticas, las señales correspondientes al ciclohexilisonitrilo y también el singulete que aparece a 4.72 ppm que puede corresponderse con el hidrógeno en  $\alpha$  a la amida de **242**. Sin embargo, no podemos asignar la señal del hidrógeno de la posición 3 de la cumarina que se esperaría que saliera como un singulete sobre 6 ppm. En cuanto al espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN coincide el número de carbonos cuaternarios, así como las señales de 170.17 y a 160.63 ppm que pueden corresponder al grupo amida y éster respectivamente. Sin embargo, no se ve el CH de la posición 3 de la cumarina que debería salir sobre 90 ppm. Así, la formación del aducto enol-Ugi **242** nos parece poco probable, tanto por razones mecánicas como por los datos espectroscópicos.



Otra posible alternativa para la evolución del aducto primario **241** se muestra en el *Esquema 3.6*. El aducto primario **241** captaría un protón del medio formándose el catión **249**, que sufriría el ataque de la amina al carbono 3 de la cumarina para dar el espirano **250**. El par electrónico de la amina forzaría entonces la apertura del anillo de cinco miembros para dar el catión iminio **251**. La pérdida del protón bencílico de **251** generaría el intermedio **252** que tautomerizaría para dar la amida **243**. En este caso, la pérdida del protón bencílico está favorecida por la presencia del grupo iminio en la posición  $\alpha$ .



Los datos espectroscópicos son compatibles con la estructura **243**. Así, el singulete a 4.72 ppm se corresponde con el hidrógeno contiguo al grupo amida. El hidrógeno de la posición 4 de la cumarina debe salir sobre 7 ppm, lo que coincide con los datos



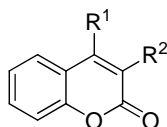
espectroscópicos del aducto obtenido. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN también es compatible con la estructura **243**: presenta siete carbonos cuaternarios y once señales correspondientes a CH. Las señales de 170.17 y a 160.63 ppm que pueden corresponder al grupo amida y éster, respectivamente, y el CH de la posición 4 de la cumarina probablemente corresponda a la señal que aparece a 114.64 o 114.03 ppm.

Los mecanismos propuestos y los datos espectroscópicos sugieren que la estructura **243** es el aducto más probable de la condensación 3-hidroxicumarina (**227**), (*E*)-*N*-1-difenilmetanimina (**239**) y ciclohexilisonitrilo. La confirmación de esta estructura requeriría un análisis de difracción de rayos X de monocristal u otros experimentos adicionales.

En vista de que la reacción de condensación no tiene lugar con la 4-hidroxicumarina y que con la 3-hidroxicumarina se obtiene el aducto con un bajo rendimiento, decidimos utilizar derivados de 3 y 4-hidroxicumarinas conteniendo diversos grupos atradores de electrones en la posición  $\alpha$ , *Tabla 3.1*, con el fin de favorecer la reacción de transposición del aducto primario. De acuerdo con el planteamiento inicial del trabajo, la transformación exotérmica del aducto primario proporcionaría la fuerza impulsora necesaria para asegurar el éxito de la reacción.

Por otra parte, la inclusión en las estructuras de grupos aceptores de electrones, provoca un aumento de la acidez del enol, lo que probablemente favorecerá la activación de la imina frente al ataque del isonitrilo.

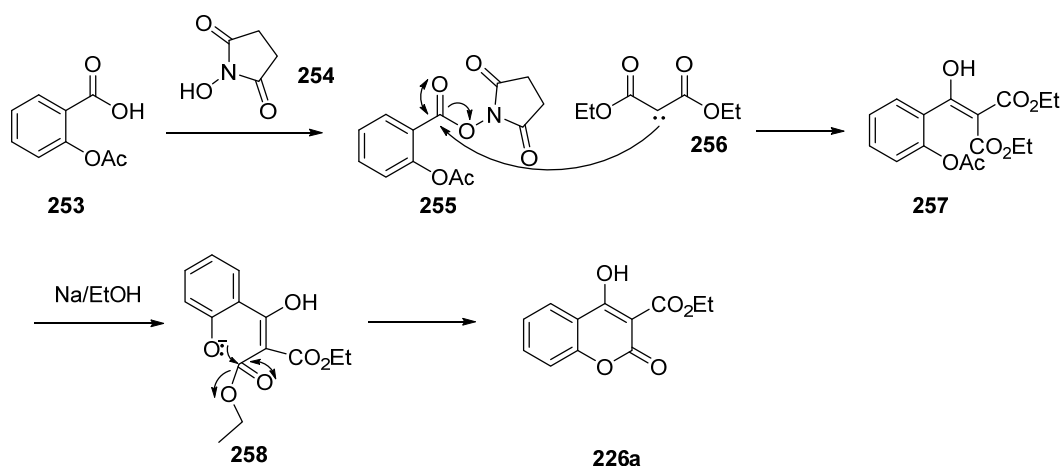
**Tabla 3.1.** Enoles derivados de hidroxycumarinas con grupos atradores de electrones.



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Enol	Rendimiento
1	OH	CO <sub>2</sub> Et	<b>226a</b>	23%
2	OH	NO <sub>2</sub>	<b>226b</b>	37%
3	OH	COCO <sub>2</sub> Me	<b>226c</b>	90%
4	NO <sub>2</sub>	OH	<b>227a</b>	23%

5.7.1.2. *Reacciones enol-Ugi con 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (226a).*

La 4-hidroxicumarina sustituida con un grupo éster (**226a**) se sintetizó a partir del ácido acetilsalicílico (**253**) en tres pasos de reacción, según el método descrito por Stefanou.<sup>167</sup> La secuencia de reacciones se describe en el *Esquema 3.7*. En la etapa inicial, el ácido carboxílico (**253**) se activa mediante la formación del correspondiente derivado de la *N*-hidroxisuccinimida (**254**). A continuación el anión malonato **256**, formado por acción del NaH, ataca al ácido carboxílico activado **255**, formándose el diéster **257**. Finalmente, la adición de etóxido sódico promueve la formación del anión **258**, que cicla para dar lugar al 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**226a**) con un rendimiento global del 23%.



**Esquema 3.7.** Mecanismo de formación del enol **226a** a partir del ácido acetilsalicílico.

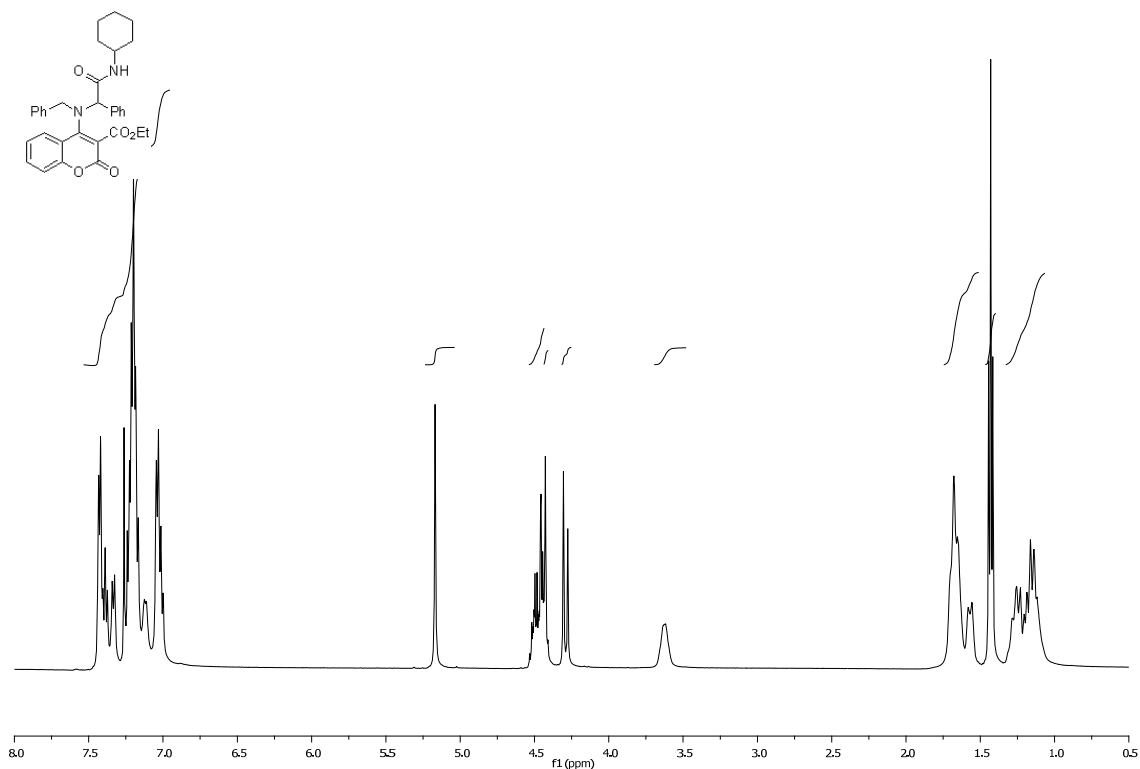
A continuación se ensayó la reacción enol-Ugi utilizando una combinación equimolar de este enol **226a** con (*E*)-*N*-benciliden-1-fenilmetanimina (**259**) y ciclohexilisonitrilo (**207**),<sup>211</sup> *Esquema 3.8*. El procedimiento se llevó a cabo en metanol, pues es un disolvente prótico adecuado para estabilizar los intermedios de reacción cargados que previsiblemente se forman en la reacción. Asimismo, con el fin de favorecer las interacciones intermoleculares, se partió de una elevada concentración de los reactivos.

<sup>211</sup> Ensayos preliminares fueron realizados en el grupo de investigación por D. Ignacio Espino.



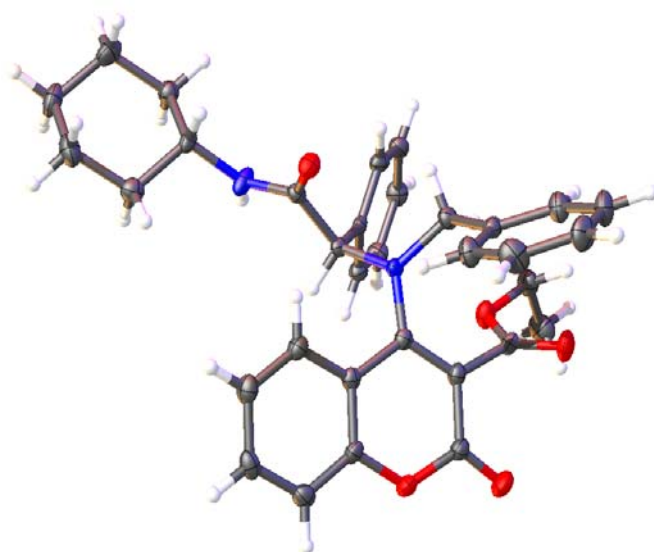
**Esquema 3.8.** Reacción tipo Ugi con el enol **226a**.

Después de 3 días de reacción a 25-30 °C se filtró la mezcla, obteniéndose un sólido que se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas habituales. En el espectro de masas de ionización química (EM-IQ) de este compuesto se observa un pico de pequeña intensidad, de  $m/z$  539, correspondiente a la suma de las masas de todos los reactivos implicados en la reacción más uno. En el espectro de infrarrojo aparece una señal a  $3304\text{ cm}^{-1}$  compatible con un grupo NH, señales a  $3061$  y  $2926\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la tensión de los enlaces C-H aromático y alifáticos, y señales de tensión de carbonilos a  $1727$  y  $1667\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de  $^1\text{H}$  RMN, *Figura 3.6*, muestra un singulete a 5.17 ppm característico del H unido al carbono en  $\alpha$  al grupo amida en aductos de Ugi. Aparecen así mismo un doble doblete de un grupo  $\text{CH}_2$  bencílico, multipletes a 4.5 y 1.4 ppm correspondientes al  $\text{CH}_3$  del grupo etilo y un multiplete a 3.6 ppm correspondiente al CH del ciclohexilo, así como el resto de señales de este ciclo entre 1.7 y 1.3 ppm, además de las correspondientes a 14 hidrógenos aromáticos y un NH.



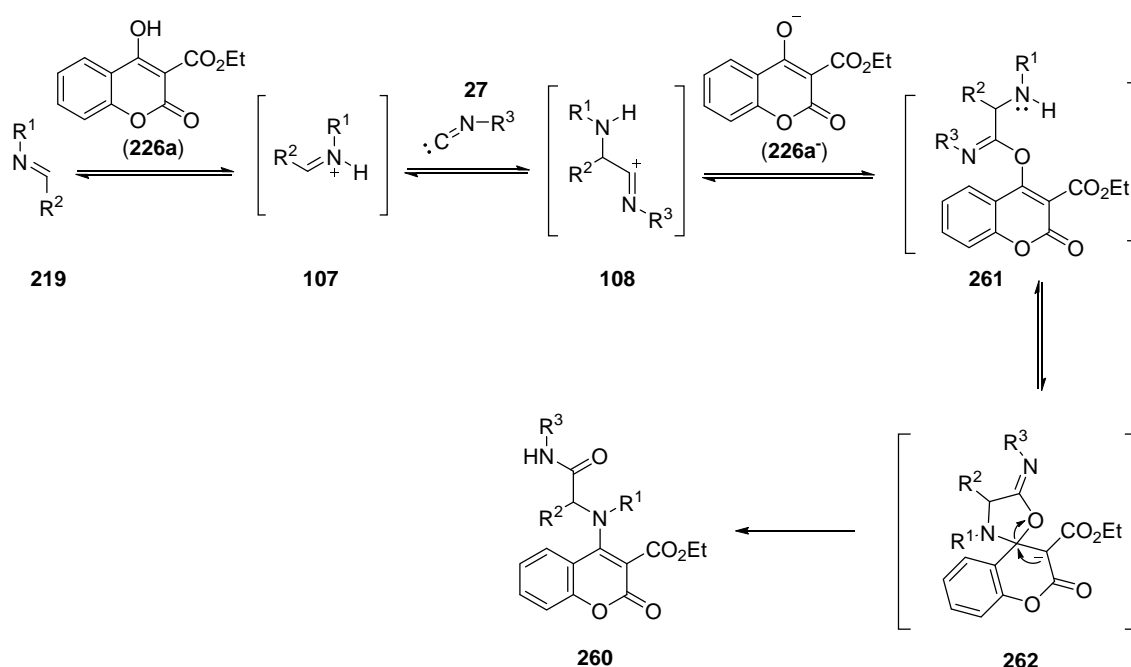
**Figura 3.6.** Espectro de  $\text{H}^1$  RMN del compuesto **260a**.

Todos estos datos sugieren que la estructura del producto corresponde a la del aducto final esperado (**260a**), que se obtuvo con 52% de rendimiento. Esta estructura fue confirmada posteriormente mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal, *Figura 3.7*.



**Figura 3.7.** Estructura de rayos X del producto (**260a**).

La reacción debe transcurrir probablemente a través de un mecanismo similar, en sus primeras etapas, al de la reacción de Ugi clásica con ácidos carboxílicos. Así, la protonación de la imina da un catión iminio (**107**), que es atacado por el isonitrilo (**27**) formando un catión nitrilio (**108**); éste es atrapado posteriormente por el anión enolato (**226a<sup>-</sup>**), dando lugar a un aducto primario (**261**). A continuación, el grupo amino de la cadena lateral da lugar a una adición de Michael intramolecular seguida de una  $\beta$ -eliminación, para formar el producto final (**260**). *Esquema 3.9*. La presencia de un grupo atractor de electrones en el enol de partida parece ser un factor determinante para que la reacción tenga lugar con éxito, probablemente debido a que favorece la transposición del aducto primario.



**Esquema 3.9.** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de enol-Ugi.

Con el fin de optimizar el rendimiento se ensayaron distintas condiciones de reacción. Así, se varió la relación de equivalentes de reactivos, el disolvente, la temperatura y el uso de catalizadores, *Tabla 3.2*.

**Tabla 3.2.** Optimización de la reacción de obtención del aducto **260a**.

Entrada	Relación 259:207:226a	Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Catalizador	Rendimiento
1	1:1:1	MeOH	25-30°C	3 días		52%
2	2:2:1	MeOH	25-30°C	3 días		49%
3	1:1:1	MeOH	70°C(MW)+28°C	5min (MW) + 3 días		29%
4	1:1:1	MeOH	75°C	3 días		No
5	1:1:1	MeOH	25-30°C	3 días	Sc(OTf) <sub>3</sub>	40%
6	1:1:1	MeOH	25-30°C	5 días	Y(OTf) <sub>3</sub>	51%
7	1:1:1	MeOH	25-30°C	4 días	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	30%
8	1:1:1	MeOH	25-30°C	4 días	ZnCl <sub>2</sub>	34%
9	1:1:1	MeOH	25-30°C	6 días	Cu(OTf) <sub>2</sub>	32%
10	1:1:1	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	25-30°C	4 días		30%
11	1:1:1	<i>i</i> PrOH	25-30°C	4 días		63%
12	1:1:1	Tolueno+NH <sub>4</sub> Cl	25-30°C	3 días		Mezcla compleja
13	1:1:1	H <sub>2</sub> O	25-30°C	3 días		60%
14	1:1:1	H <sub>2</sub> O+SDS	25-30°C	3 días		40%

Al comprobar que en el ensayo inicial (*Tabla 3.2*, entrada 1) no se había consumido el enol completamente, se optó por añadir un exceso de imina e isonitrilo; a pesar de ello, en estas condiciones, seguía quedando enol y no se mejoraba el rendimiento (entrada 2).

El aumento de temperatura tampoco parece beneficiar la reacción. Así, cuando la mezcla de reacción se calentó durante 3 días a 75 °C, no se produjo reacción (entrada 4). Alternativamente, se probó la activación inicial mediante microondas a 70 °C durante 5 minutos, con el fin de promover la disolución total del enol y ayudar a la pronta activación de la imina, manteniendo a continuación la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Este método también produjo rendimientos más bajos (entrada 3).

Es conocido que los ácidos de Lewis ayudan a la activación inicial de la imina en reacciones tipo Ugi,<sup>212-214</sup> por lo que decidimos ensayar la influencia de este tipo de

<sup>212</sup> Kunz, H.; Pfengle, W. "Carbohydrates as chiral templates: asymmetric Ugi-synthesis of  $\alpha$ -amino acids using galactosylamines as the chiral matrices." *Tetrahedron* **1988**, *44*, 17, 5487-5494. doi: 10.1016/S0040-4020(01)86054-3

catalizadores. Desafortunadamente, en este caso el uso de diferentes sales metálicas, como Sc(OTf)<sub>3</sub>, Y(OTf)<sub>3</sub>, Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub> y Cu(OTf)<sub>2</sub> (entradas 5-9) no parece beneficiar a la reacción, e incluso en algunos casos el rendimiento disminuyó con respecto a la reacción sin catálisis.

Como ni el cambio en la temperatura ni el uso de catalizadores mejoró los rendimientos, se optó por probar diferentes disolventes. El uso de trifluoroetanol no produjo ninguna mejora (entrada 10); sin embargo, cuando se utilizó isopropanol se observó un aumento significativo del rendimiento (entrada 11). En algunas ocasiones las reacciones de Ugi transcurren de una forma óptima en disolventes apróticos como el tolueno en presencia de sales inorgánicas como el NH<sub>4</sub>Cl.<sup>215-217</sup> Sin embargo, en estas condiciones en nuestro caso se obtuvo una mezcla compleja (entrada 14).

Por otra parte, las reacciones en agua, al no disolver los reactivos orgánicos, pueden favorecer una mayor interacción entre los mismos, además de la ventaja adicional de utilizar un medio de reacción no contaminante. De hecho, las reacciones "on water" han dado muy buenos resultados con condensaciones de Passerini y Ugi.<sup>218-220</sup> Así pues, decidimos ensayar la reacción también en agua. En esta ocasión, (entrada 13), se obtuvo un precipitado viscoso, que resultó contener el aducto deseado mezclado con el enol de partida. Una vez purificado, se obtuvo el producto con un rendimiento del 60%. Pensamos que la utilización de un agente surfactante podría favorecer la disgregación de los reactivos y la obtención de medios de reacción más homogéneos. Sin embargo, cuando se realizó la reacción en agua a la que se había adicionado dodecilsulfato sódico (SDS), la transformación de las sustancias de partida fue incompleta y se obtuvo el aducto **260a** con un 40% de rendimiento (entrada 14).

---

<sup>213</sup> Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. "Titanium catalysis in the Ugi reaction of  $\alpha$ -amino acids with aromatic aldehydes." *Org. Lett.* **2004**, *6*, 19, 3281-3284. doi: 10.1021/ol048850x

<sup>214</sup> Okandeji, B. O.; Gordon, J. R.; Sello, J. K. "Catalysis of Ugi four component coupling reactions by rare earth metal triflates." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 14, 5595-5597. doi: 10.1021/jo800745a

<sup>215</sup> Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. "A rapid access to biaryl ether containing macrocycles by pairwise use of Ugi 4CR and intramolecular SNAr-based cycloetherification." *Org. Lett.* **2001**, *3*, 25, 4079-4082. doi: 10.1021/ol0168420

<sup>216</sup> Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. "Ammonium chloride promoted Ugi four-component, five-center reaction of  $\alpha$ -substituted  $\alpha$ -isocyno acetic acid: A strong solvent effect." *Org. Lett.* **2004**, *6*, 25, 4771-4774. doi: 10.1021/ol0479388

<sup>217</sup> Neo, A. G.; Carrillo, R. M.; Barriga, S.; Momán, E.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. "Multicomponent synthesis of highly substituted 2-pyridones." *Synlett* **2007**, *2*, 327-329. doi: 10.1055/s-2007-967992

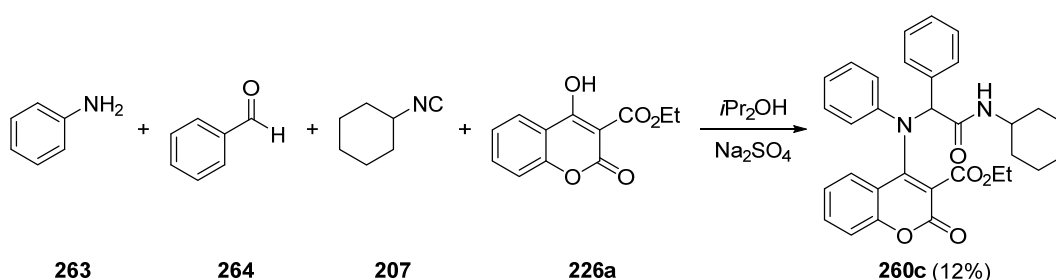
<sup>218</sup> Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. "Multicomponent reactions are accelerated in water." *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, *2*, 444-445. doi: 10.1021/ja038583a

<sup>219</sup> Sela, T.; Vigalok, A. "Salt-controlled selectivity in "on Water" and "in Water" Passerini-type multicomponent reactions." *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, *13*, 2407-2411. doi: 10.1002/adsc.201200448

<sup>220</sup> Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. "Aqueous medium effects on multi-component reactions." *Tetrahedron* **2005**, *61*, *48*, 11456-11472. doi: 10.1016/j.tet.2005.08.068

Así pues, el isopropanol y el agua parecen ser los mejores disolventes para la reacción de la hidroxycumarina **226a** con isonitrilos e iminas. Además, cuando la reacción se lleva a cabo en isopropanol el producto precipita en el medio de reacción, lo que facilita su purificación. Por tanto, tomamos como condiciones óptimas aquellas en las que se usa un equivalente de cada reactivo en isopropanol a 25-30 °C.

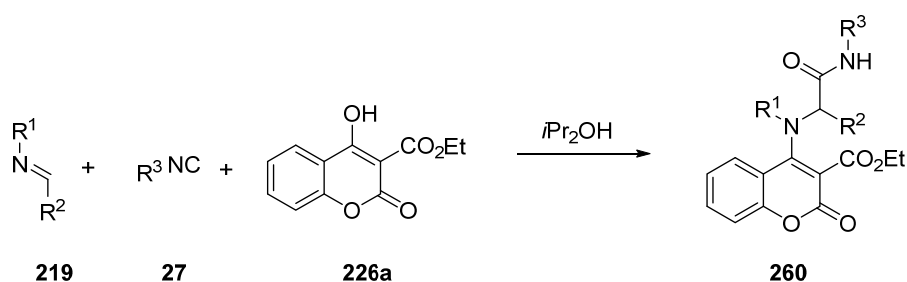
Una vez comprobada la viabilidad de la reacción de tres componentes, se realizó un ensayo de la reacción de cuatro componentes, utilizando los correspondientes aldehído y amina en lugar de la imina preformada. Así, se hizo reaccionar el enol (**226a**) con anilina (**263**), benzaldehído (**264**) y ciclohexilisonitrilo (**207**), *Esquema 3.10*. Con el fin de facilitar la formación de la imina se añadió sulfato sódico al medio de reacción, pues en ensayos paralelos realizados con otras clases de enoles, se había observado que la adición de este agente desecante mejoraba tanto los rendimientos como los tiempos de reacción. Tras 9 días de reacción a 20-25 °C, se obtuvo el producto esperado con tan solo un 12% de rendimiento. La formación previa de la imina permite, por tanto, obtener un rendimiento muy superior al de la reacción de cuatro componentes.



**Esquema 3.10.** Reacción enol-Ugi de cuatro componentes.

Así, a continuación se ensayó la reacción de tres componentes en las condiciones óptimas, con distintas combinaciones de iminas e isonitrilos, *Tabla 3.3*.



**Tabla 3.3.** Reacciones enol-Ugi con **226a**, iminas e isonitrilos.

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto y Rendimiento
1	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>260a</b> (63%)
2	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Ph	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>260b</b> (65%)
3	Ph	Ph	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>260c</b> (62%)
4	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	CH <sub>2</sub> COO <i>t</i> Bu	<b>260d</b> (42%)
5	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	<i>t</i> Bu	<b>260e</b> (60%)
6	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	2,6Me <sub>2</sub> Ph	<b>260f</b> (43%)
7	Ph	Ph	2,6Me <sub>2</sub> Ph	<b>260g</b> (47%)
8	CH <sub>2</sub> Ph	2-furano	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>260h</b> (27%)

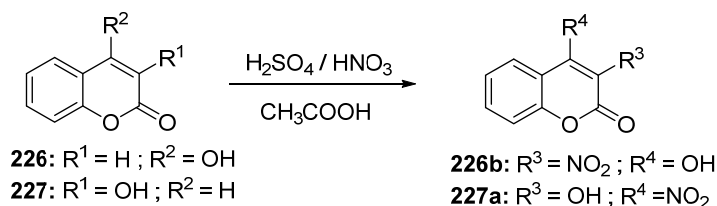
En todos los casos se forma el producto deseado, que precipita y puede aislarse por simple filtración, aunque una parte permanece en disolución, por lo que las aguas madres fueron posteriormente purificadas mediante cromatografía de columna. Los rendimientos recogidos en la tabla se refieren al rendimiento combinado del precipitado y las aguas madres. El tiempo de reacción varía entre 3 y 5 días y los productos se obtienen en rendimientos moderados, lo que resulta satisfactorio teniendo en cuenta que se trata de una reacción en la que intervienen tres componentes diferentes, se forman nuevos enlaces C-C, C-O y C-N y se rompe un enlace C-O.

#### 5.7.1.3. Reacciones enol-Ugi con hidroxinitrocumarinas **226b** y **227a**.

Con el fin de estudiar la influencia de los sustituyentes del enol en la reacción de tres componentes, se sintetizaron los derivados nitrados de hidroxycumarinas **226b** y **227a**. La introducción de un grupo nitro tiene un interés adicional puesto que podría ser fácilmente reducido a NH<sub>2</sub> después de la condensación, ampliando así la diversidad

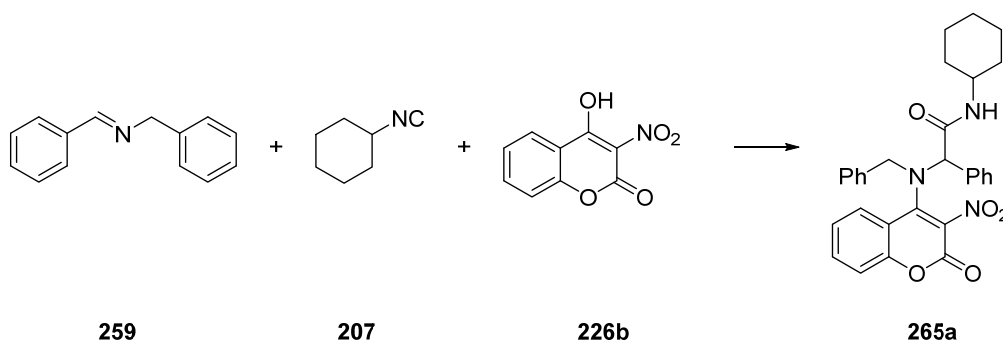
estructural alcanzable mediante esta reacción y favoreciendo posteriores transformaciones.

El enol **226b** se preparó mediante nitración de la 4-hidroxicumarina por tratamiento con mezcla sulfonítrica en ácido acético, de acuerdo con el método descrito por Savel'ev,<sup>168</sup> *Esquema 3.11*. El enol **227a**, hasta este momento desconocido, se obtuvo de una manera análoga a partir de la 3-hidroxicumarina.



**Esquema 3.11.** Síntesis de 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**) y 3-hidroxi-4-nitrocumarina (**227a**).

La 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**) se hizo reaccionar con (*E*)-*N*-benciliden-1-fenilmetanimina (**259**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) a 25-30 °C en metanol, *Esquema 3.12*. En este caso, no se consume el enol completamente y el producto esperado se obtiene con un rendimiento del 13%, a pesar de que se utilizaron 2 equivalentes de imina e isonitrilo.

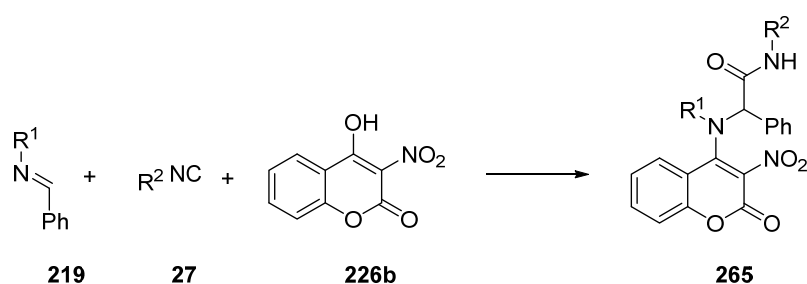


**Esquema 3.12.** Ensayo de la reacción de enol-Ugi con 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**).

Con el fin de mejorar el rendimiento, se ensayaron distintas condiciones de reacción, como el cambio de disolvente y el aumento de la temperatura, sin observarse una mejora significativa. También se probaron diferentes combinaciones de iminas e isonitrilos. El éxito de la reacción depende de la estructura de la imina de partida,

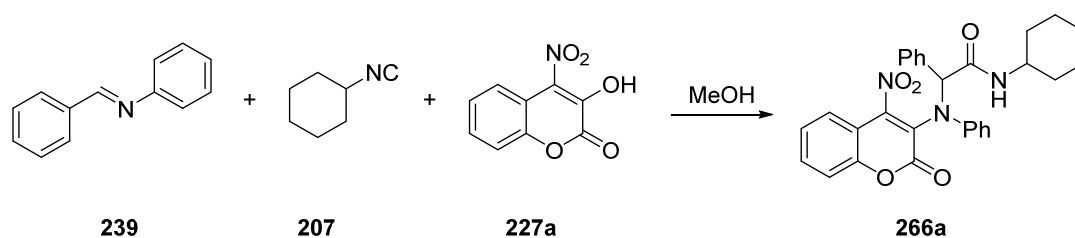
transcurriendo bien con iminas derivadas de la bencilamina (Tabla 3.4, entradas 1 y 3), anilina (entradas 6, 8 y 9) y *p*-metilanilina (entrada 11), pero no dando ningún producto en el caso de utilizar la imina rica en electrones derivada de 3,4-metiléndioxibencilamina (entradas 12-15). Además, estas reacciones mostraron una fuerte dependencia del disolvente. Las reacciones con aminas alifáticas tienen lugar con éxito en metanol, pero no en isopropanol o tolueno, mientras que por el contrario las reacciones con aminas aromáticas requieren la utilización de isopropanol como disolvente.

**Tabla 3.4.** Reacciones enol-Ugi con iminas, isonitrilos y 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**).



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Disolvente	Temperatura	Producto y rendimiento
1	CH <sub>2</sub> Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	MeOH	25-30 °C	<b>265a</b> (13%)
2	CH <sub>2</sub> Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	Mezcla compleja
3	CH <sub>2</sub> Ph	<i>t</i> Bu	MeOH	25-30 °C	<b>265b</b> (25%)
4	CH <sub>2</sub> Ph	<i>t</i> Bu	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	Sustancia de partida
5	CH <sub>2</sub> Ph	<i>t</i> Bu	Tolueno	25-30 °C	Mezcla compleja
6	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	<b>265c</b> (15%)
7	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	MeOH	75 °C	Mezcla compleja
8	Ph	<i>t</i> Bu	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	<b>265d</b> (57%)
9	Ph	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	<b>265e</b> (37%)
10	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	Mezcla compleja
11	<i>p</i> -MePh	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	<b>265f</b> (74%)
12	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	Mezcla compleja
13	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>t</i> Bu	MeOH	25-30 °C	Mezcla compleja
14	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	Mezcla compleja
15	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	25-30 °C	Mezcla compleja

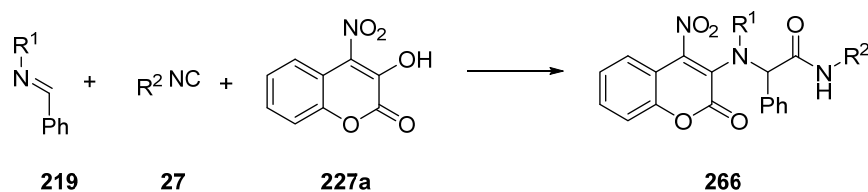
Tras realizar el estudio de la reacción tipo Ugi con 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**), se decidió probar la viabilidad de la 3-hidroxi-4-nitrocumarina (**227a**) como componente ácido. Para ello se utilizó en primer lugar una combinación del nitroderivado **227a** con (*E*)-*N*-1-difenilmetanimina (**239**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) en cantidades equimolares en metanol, *Esquema 3.13*. Tras 24 horas de reacción a 25-30 °C se observó en cromatografía de capa fina que no quedaba sustancia de partida. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de columna y analizada mediante las técnicas habituales, obteniéndose el aducto esperado (**266a**) con un 66% de rendimiento.



**Esquema 3.13.** Ensayo de la reacción tipo Ugi con el enol **227a**.

Para realizar un estudio general de la reacción se utilizaron diferentes iminas e isonitrilos en metanol e isopropanol. En este caso la elección de disolvente no es tan determinante, pudiéndose utilizar indistintamente metanol o isopropanol. La reacción tiene lugar en todos los casos con rendimientos moderados, independientemente de cuáles sean las iminas e isonitrilos utilizados, *Tabla 3.5*.

**Tabla 3.5.** Reacciones con 3-hidroxi-4-nitrocumarina (**227a**) y distintas iminas e isonitrilos.

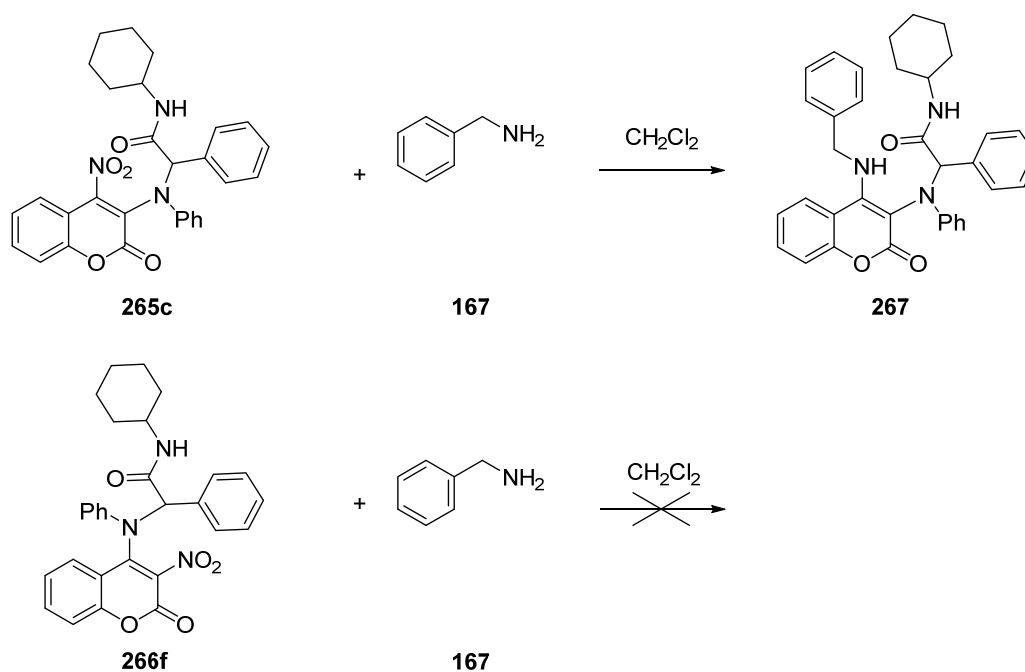


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Disolvente	Producto y Rendimiento
1	CH <sub>2</sub> Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	MeOH	<b>266a</b> (23%)
2	CH <sub>2</sub> Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	<b>266a</b> (57 %)
3	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	<b>266b</b> (49%)
4	Ph	<i>t</i> Bu	<i>i</i> PrOH	<b>266c</b> (60%)
5	4-MePh	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	<b>266d</b> (60%)

<b>6</b>	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	MeOH	<b>266e</b> (45 %)
<b>7</b>	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	<i>i</i> PrOH	<b>266e</b> (66%)
<b>8</b>	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	MeOH	<b>266f</b> (66%)
<b>9</b>	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>i</i> PrOH	<b>266f</b> (40%)

Sorprendentemente, la 3-hidroxi-4-nitrocumarina (**227a**) resulta ser un componente ácido más adecuado que la 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**), a pesar de que *a priori* podría esperarse lo contrario, dado que esta última posee un sistema aceptor de Michael con mayor deficiencia electrónica. Una posible explicación es que quizás el enol **226b** resulte excesivamente ácido.

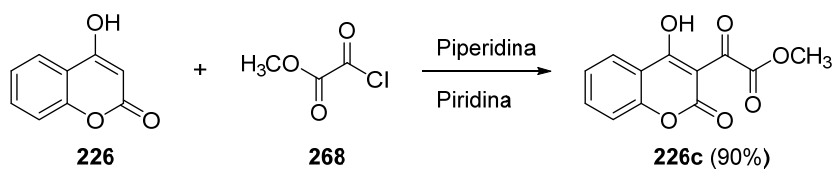
A continuación se intentó la transformación de los aductos de nitrocumarinas mediante la sustitución nucleófila del grupo nitro. Así, se hizo reaccionar bencilamina con los aductos **266f** y **265c**, respectivamente, en diclorometano a 20-25 °C, *Esquema 3.14*. El nitroderivado **266f** reacciona rápidamente con bencilamina, no quedando nada de sustancia de partida en tan sólo 5 horas. El análisis mediante espectrometría de masas del crudo de reacción revela la presencia de un posible producto de la sustitución nucleófila del NO<sub>2</sub> por bencilamina. Desafortunadamente, este producto no fue suficientemente estable para ser aislado. Por el contrario, la aminoamida **265c** no reacciona en estas condiciones con la bencilamina, no detectándose ningún cambio tras 24 horas. Esto puede explicarse, porque la posición 4 de la cumarina, debido a la conjugación con el grupo carbonilo, tiene un mayor carácter electrófilo que la posición 3. Un grupo NO<sub>2</sub> en la posición 4 puede sufrir una sustitución nucleófila mediante un mecanismo de adición de Michael seguido de una β-eliminación, actuando como un buen grupo saliente. Este mecanismo obviamente no es posible sobre el aducto que tiene el grupo nitro en la posición 3, *Esquema 3.14*.



**Esquema 3.14.** Reacciones de los aductos **265c** y **266f** con bencilamina.

5.7.1.4. *Reacciones enol-Ugi con 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (226c).*

El 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**226c**) es otro enol con un grupo fuertemente activante y que contiene un grupo carbonilo adicional susceptible de sufrir transformaciones post-condensación. Este derivado de la 4-hidroxicumarina no se encuentra descrito en la bibliografía, pero podría prepararse fácilmente a través de una reacción de acilación seguida de una transposición de Fries,<sup>221,222</sup> tal y como describió Eisenhauer<sup>169</sup> para otras 3-acilcumarinas. Así, la reacción de la 4-hidroxicumarina con cloroacetato de metilo en piridina con una cantidad catalítica de piperidina, dio lugar al enol **226c** con un rendimiento del 90 %. *Esquema 3.15.*

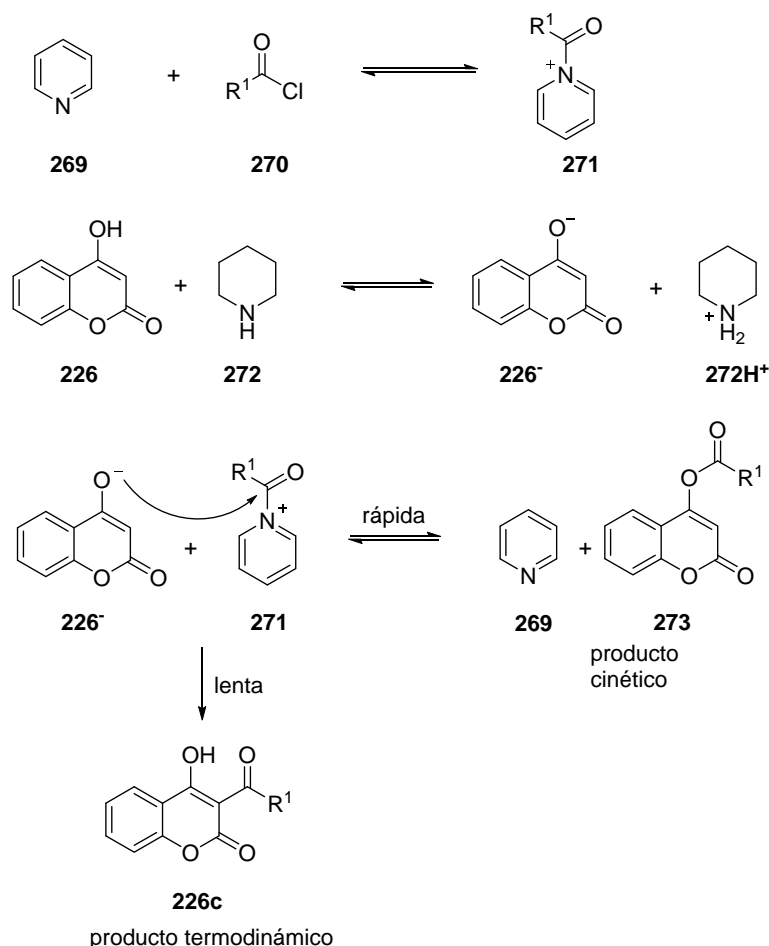


**Esquema 3.15.** Síntesis de la hidroxycumarina acilada **226c**.

<sup>221</sup> Fries, K.; Finck, G. "Über Homologe des Cumarons und ihre Abkömmlinge." *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 3, 4271-4284. doi: 10.1002/cber.190804103146

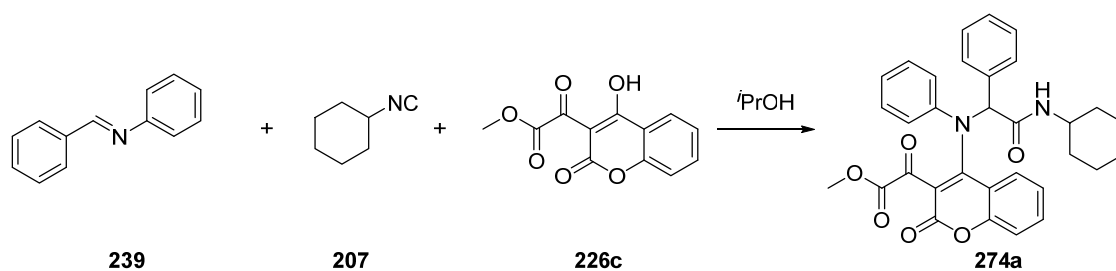
<sup>222</sup> Fries, K.; Pfaffendorf, W. "Über ein Kondensationsprodukt des Cumarons und seine Umwandlung in Oxindirubin." *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1, 212-219. doi: 10.1002/cber.19100430131

El mecanismo de formación del enol **226c** se muestra en el *Esquema 3.16*. Se trata de una acilación con catálisis nucleófila donde la sal de acil-piridinio (**271**) sufre el ataque nucleófilo del anión de la 4-hidroxicumarina (**226<sup>-</sup>**) para formar el producto *O*-acilado (**273**). Finalmente, la piridina cataliza la transposición del grupo acilo, dando lugar al enol deseado (**226c**).



**Esquema 3.16.** Mecanismo de reacción de 4-hidroxicumarina con cloruros de acilo.

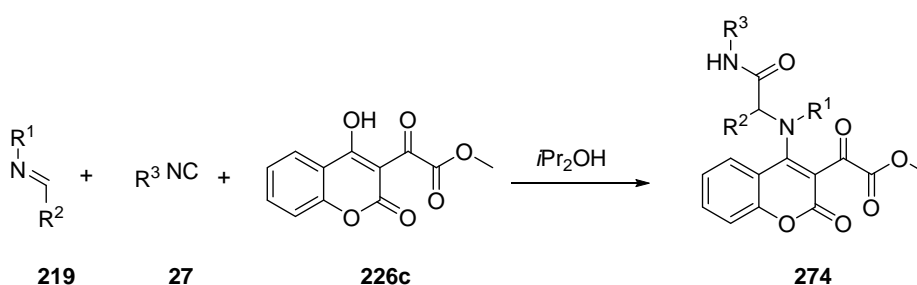
Desafortunadamente, la reacción del 2-(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**226c**) con (*E*)-*N*-1-difenilmetanimina (**239**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) en metanol a 25-30 °C dio lugar a una mezcla compleja. Sin embargo, la reacción transcurrió satisfactoriamente en isopropanol, dando lugar a un precipitado que pudo caracterizarse como la enamina esperada **274a**, *Esquema 3.17*.



**Esquema 3.17.** Esquema de la reacción tipo Ugi con el enol (**226c**).

A continuación, el enol **226c** se hizo reaccionar en isopropanol con distintas iminas e isonitrilos, *Tabla 3.6*. En la mayoría de los casos los productos precipitan en el medio de reacción y pueden obtenerse en rendimientos moderados. Sin embargo, en los casos en los que no se produce precipitado, no fue posible aislar el aducto final para su caracterización, lo que sugiere que este tipo de compuestos es relativamente inestable en disolución (entradas 7-12).

**Tabla 3.6.** Reacciones de 2-(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**226c**) con distintas iminas e isonitrilos.



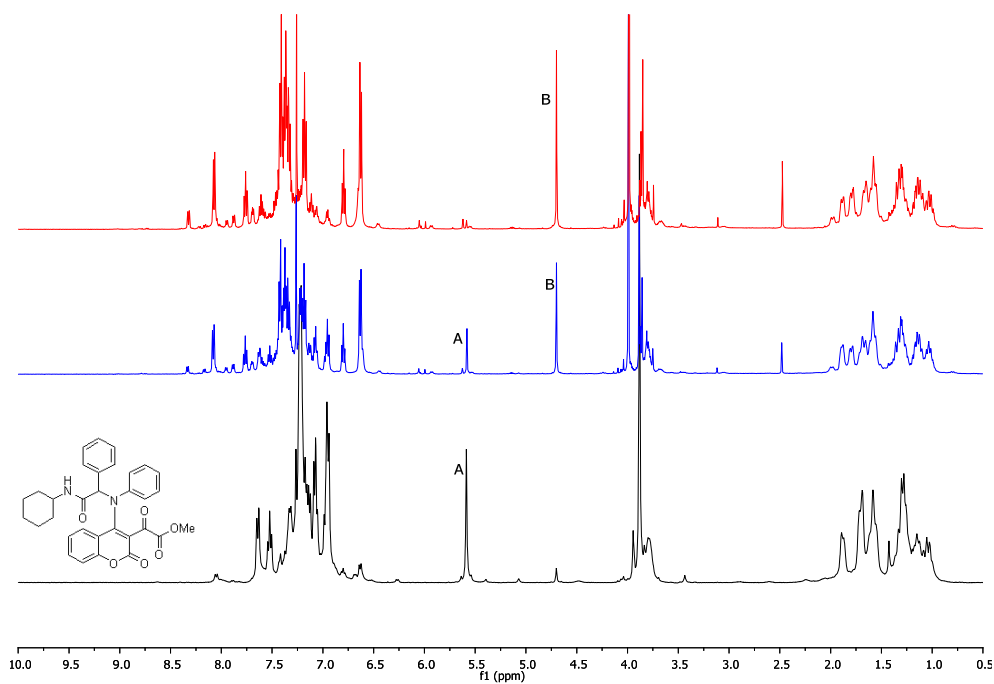
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto y Rendimiento
1	Ph	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>274a</b> (32 %)
2	Ph	Ph	<i>t</i> Bu	<b>274b</b> (39 %)
3	4-MePh	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>274c</b> (50%)
4	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>274d</b> (63%)
5	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	<i>t</i> Bu	<b>274e</b> (49%)
6	4-MePh	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<b>274f</b> (77%)
7	<i>p</i> -OMePh	Ph	<i>t</i> Bu	Mezcla compleja <sup>a</sup>
8	Ph	Ph	2,6Me <sub>2</sub> Ph	Mezcla compleja <sup>a</sup>
9	CH <sub>2</sub> (3,4-	Ph	<i>t</i> Bu	Mezcla compleja <sup>a</sup>



	$\text{OCH}_2\text{O}C_6H_3$			
<b>10</b>	$\text{CH}_2(3,4-$ $\text{OCH}_2\text{O}C_6H_3$	Ph	$cC_6H_{11}$	Mezcla compleja <sup>a</sup>
<b>11</b>	Ph	$H_2$	$cC_6H_{11}$	Mezcla compleja <sup>a</sup>
<b>12</b>	Ph	$H_2$	<i>t</i> Bu	Mezcla compleja <sup>a</sup>

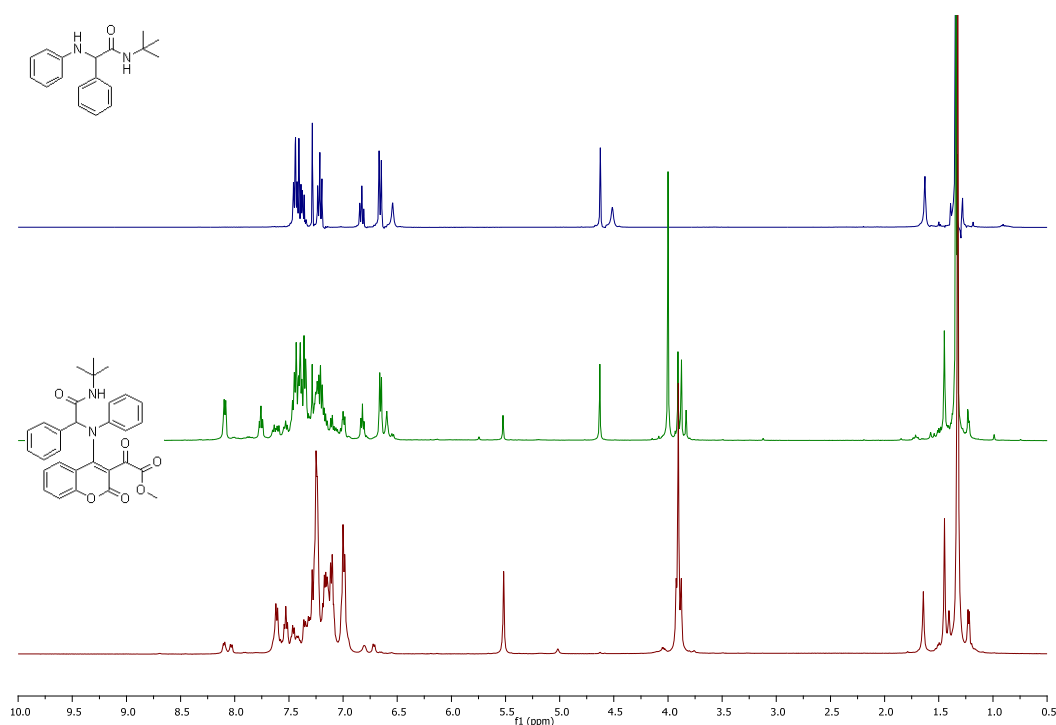
<sup>a</sup> El producto se detecta por CCF, pero se descompone en la columna cromatográfica dando lugar a mezclas complejas difíciles de separar.

La inestabilidad de los aductos puede también explicar los moderados rendimientos obtenidos en la mayoría de los casos. De hecho, se observa que la disolución del aducto **274a** en cloroformo deuterado se transforma lentamente en el tubo de RMN. En la *Figura 3.8* se muestra la evolución del espectro de  $^1H$  RMN con el tiempo. Se aprecia como la señal a 5.6 ppm (**A**) correspondiente al H en  $\alpha$  al grupo amida disminuye en intensidad, a la vez que aparece un nuevo pico a 4.7 ppm (**B**). También puede observarse una variación en la zona aromática y en la señal correspondiente al grupo metoxilo. En el espectro del aducto **274a** realizado después de estar 20 días en disolución la señal a 5.6 ppm ha desaparecido completamente. Otros aductos del 2-(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**226c**), como el compuesto **274b**, muestran un comportamiento análogo.



**Figura 3.8.** Espectros de  $^1H$  RMN del producto **274a**, inmediatamente después de preparar la disolución en  $CDCl_3$  (negro), tras 24 horas (azul) y después de 20 días en disolución (rojo).

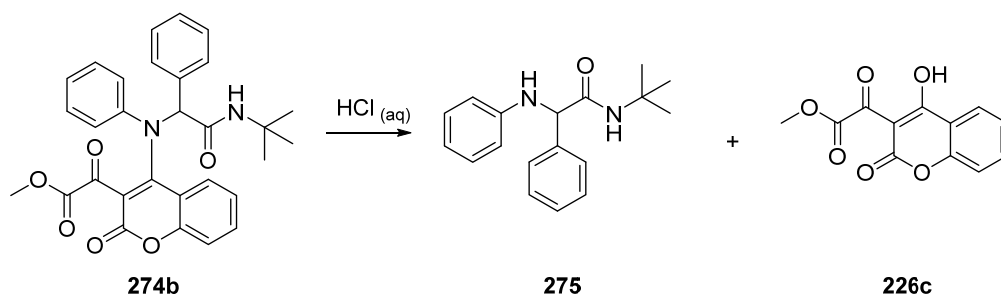
Con el fin de entender el origen de la inestabilidad de los aductos del enol **226c**, se trató la enamina **274b** con un pequeño exceso de HCl acuoso en diclorometano. Tras 12 días de reacción, la sustancia de partida desaparece, pudiéndose aislar un producto, cuyo espectro de  $^1\text{H}$  RMN coincide con las señales aparecidas en el espectro del aducto **274b** después de permanecer 20 días en la disolución de  $\text{CDCl}_3$ , *Figura 3.9*. Este producto fue analizado mediante EM y  $^1\text{H}$  RMN y caracterizado como la  $\alpha$ -aminoamida **275**. La formación de esta aminoamida puede explicarse por la ruptura del enlace C-N en el aducto **274b**, mediante la adición de agua al carbono 4 del núcleo de cumarina, seguida de la salida de la amina, *Esquema 3.18*. El C-4 de la cumarina tiene marcado carácter electrófilo, debido al efecto atractor de electrones de los dos grupos éster, lo que favorece el ataque del agua.



**Figura 3.9.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN del producto (**274b**) inicial (rojo), 20 días (verde) diferentes tiempos con el compuesto (**275**) (azul).

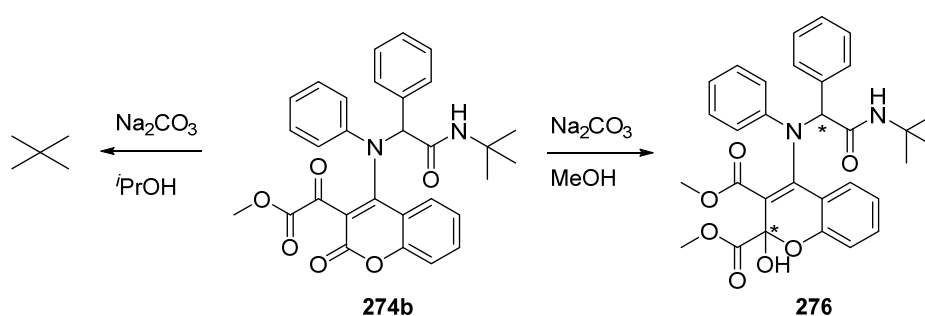
Así, la hidrólisis de estos aductos de enol-Ugi, permite obtener fácilmente  $\alpha$ -aminoamidas, así como recuperar el enol de partida, que podría ser utilizado en posteriores reacciones de condensación. Este comportamiento contrasta con el de los productos de la condensación de Ugi clásica, en la que se obtienen acilaminoamidas difíciles de desproteger, ya que se requieren unas condiciones fuertes y a menudo

incompatibles con otros grupos de la molécula. La reacción de enol-Ugi con 2-(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**226c**) se perfila, por tanto, como un método sintético viable para la preparación de  $\alpha$ -aminoamidas con completa economía atómica en una sola etapa.



**Esquema 3.18.** Hidrólisis del compuesto (**274b**) en medio ácido.

La hidrólisis puede también tener lugar con catálisis básica. Así, cuando el compuesto **274b** se trata con 2 equivalentes de trietilamina, en diclorometano a temperatura ambiente, se produce la misma fragmentación de la molécula que se había observado en medio ácido. Por el contrario, cuando se trata el aducto **274b** con 2 equivalentes de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en metanol se observa la formación de un producto diferente, que fue caracterizado como el diéster metílico **276** y se forma como un solo diastereoisómero, *Esquema 3.19*. Es interesante observar que, al tratar el compuesto **274b** en isopropanol en las mismas condiciones, no se observa reacción.

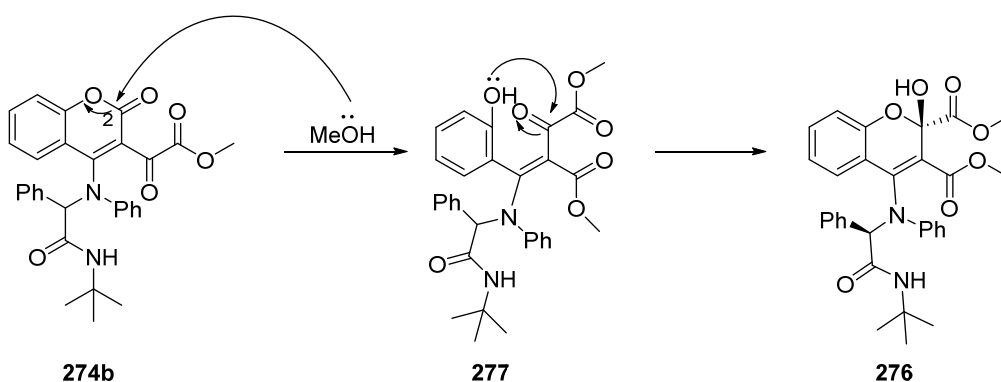


**Esquema 3.19.** Reacciones del aducto **274b** en MeOH e *iPrOH*.

El mecanismo que se propone para la formación del compuesto **276**, *Esquema 3.20*, se inicia con un ataque nucleófilo del metanol al carbonilo C2 de la cumarina, con la consiguiente apertura del anillo de pirano para dar el fenol **277**. A continuación debe producirse una isomerización del doble enlace para que sea posible la adición del fenol

sobre el carbonilo del oxoéster. Para ello es necesario que el anillo de fenol y el oxoéster se encuentren en disposición *cis*. La conformación más estable del intermedio **277** está determinada por el apilamiento  $\pi$  de los anillos aromáticos que provienen de la imina.<sup>223</sup> Así, cuando la configuración del centro quiral ya existente en la molécula es *R*, la conformación más estable favorece el ataque del oxígeno por la cara *Si* de la cetona, obteniéndose el diéster **276** como un único diastereoisómero con estereoquímica relativa *R:S*. Esta reacción no se produce en isopropanol probablemente debido a factores estéricos.

Pese a que no hemos profundizado en el estudio de esta reacción, se trata de una transformación post-condensación muy interesante, ya que es una reacción diastereoselectiva que además nos permite introducir un punto más de diversidad en la molécula.



**Esquema 3.20.** Mecanismo de formación del derivado de cumarina **276**.

### 5.7.2. *Enoles derivados de hidroxipirimidonas.*

Las pirimidinas son una familia de heterociclos de gran importancia biológica, que son constituyentes fundamentales de los ácidos nucleicos y de varias coenzimas.<sup>224,225</sup> Las 5-hidroxi-4-pirimidinonas con sustituyentes atractores de electrones en la posición 6 del anillo son sistemas enólicos que reúnen todas las características necesarias para participar en reacciones de enol-Ugi. Muchas pirimidinonas muestran diversos tipos de

<sup>223</sup> Estructura minimizada mediante cálculos semiempíricos. Resultados no mostrados.

<sup>224</sup> Lagoja, I. M. "Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds." *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 1, 1-50. doi: 10.1002/cbdv.200490173

<sup>225</sup> Young, D. W. *Heterocyclic Chemistry*; Longman Group Limited, 1975.

actividad biológica, por lo que la posibilidad de modificar su estructura mediante reacciones multicomponente tiene un gran interés.

Así, es ampliamente conocida la actividad moduladora de canales de calcio de las dihidropirimidinonas (**278**), que ha despertado interés en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades coronarias.<sup>226-228</sup> Recientemente también se ha descubierto el potencial terapéutico de esta actividad para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (**279**).<sup>229</sup> Las 4-aryl-dihidropirimidinonas (**280**) también han demostrado actividad como inhibidores de la replicación del VIH-1,<sup>230</sup> y como antitumorales. Notablemente, el (*S*)-monastrol (**281**) ha mostrado una importante actividad citotóxica a través de un singular mecanismo de inhibición de la movilidad de la cinesina Eg5, una proteína motora requerida para formación del huso acromático durante la mitosis,<sup>231,232</sup> *Figura 3.10*.

<sup>226</sup> Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. "Dihydropyrimidine calcium channel blockers: 2-heterosubstituted 4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines." *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 5, 1510-1515. doi: 10.1021/jm00167a035

<sup>227</sup> Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. "Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents." *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 17, 3254-3263. doi: 10.1021/jm00095a023

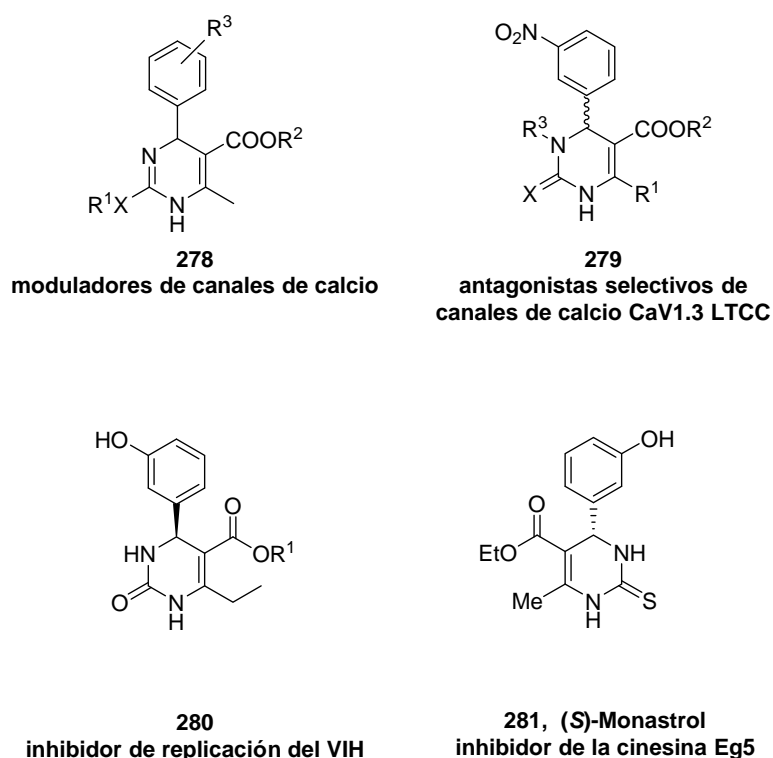
<sup>228</sup> Kappe, C. O. "The generation of dihydropyrimidine libraries utilizing Biginelli multicomponent chemistry." *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 6, 630-645. doi: 10.1002/qsar.200320001

<sup>229</sup> Kang, S.; Cooper, G.; Dunne, S. F.; Luan, C.-H.; James Surmeier, D.; Silverman, R. B. "Antagonism of L-type Ca<sup>2+</sup> channels CaV1.3 and CaV1.2 by 1,4-dihydropyrimidines and 4H-pyrans as dihydropyridine mimics." *Biorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 14, 4365-4373. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.054

<sup>230</sup> Kim, J.; Park, C.; Ok, T.; So, W.; Jo, M.; Seo, M.; Kim, Y.; Sohn, J.-H.; Park, Y.; Ju, M. K.; Kim, J.; Han, S.-J.; Kim, T.-H.; Cechetto, J.; Nam, J.; Sommer, P.; No, Z. "Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5, 2119-2124. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.12.090

<sup>231</sup> Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fátima, Â.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E. "Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, Oxo-monastrol and oxygenated analogues." *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 4, 173-182. doi: 10.1016/j.bioorg.2006.04.003

<sup>232</sup> Kapoor, T. M.; Mayer, T. U.; Coughlin, M. L.; Mitchison, T. J. "Probing spindle assembly mechanisms with Monastrol, a small molecule inhibitor of the mitotic kinesin, Eg5." *J. Cell Biol.* **2000**, *150*, 5, 975-988. doi: 10.1083/jcb.150.5.975



**Figura 3.10.** Algunas dihidropirimidonas con actividad biológica.

Las 5-hidroxipirimidonas son compuestos con gran interés farmacológico, que presentan actividad inhibidora de la polimerasa de ARN del virus de la Hepatitis C<sup>233</sup> y también de la integrasa del VIH. Así, el Raltegravir (**282**), fue el primer inhibidor de la integrasa de VIH aprobado por la FDA americana, y se utiliza desde 2007 en terapias combinadas para el tratamiento del SIDA,<sup>234,235</sup> *Figura 3.11*.

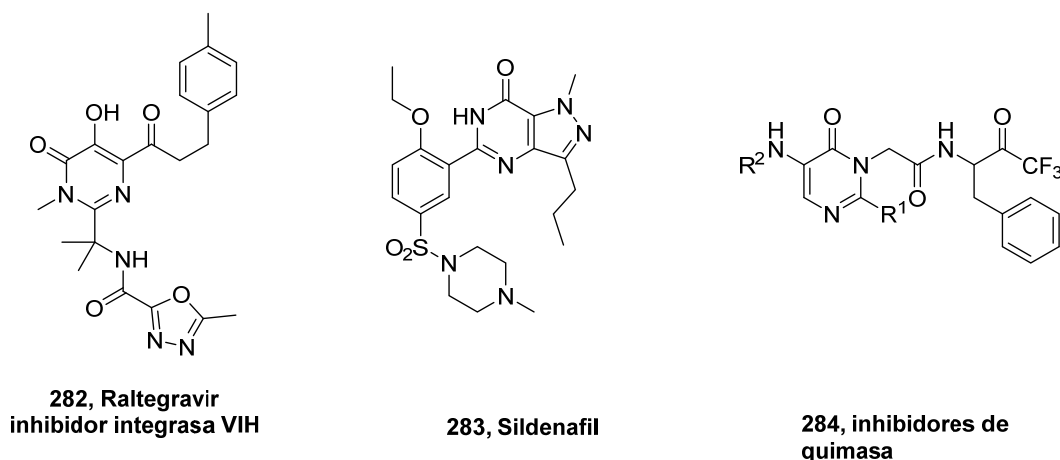
A su vez, diversas 5-aminopirimidonas muestran también importantes actividades biológicas. Entre ellas destacan por su importancia económica los inhibidores de fosfodiesterasas (PDE5), como el Sildenafil (**283**), utilizados para el tratamiento de la

<sup>233</sup> Summa, V.; Petrocchi, A.; Matassa, V. G.; Taliani, M.; Laufer, R.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Pace, P. "HCV NS5b RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: from  $\alpha,\gamma$ -diketoacids to 4,5-dihydroxypyrimidine or 3-methyl-5-hydroxypyrimidinonecarboxylic acids. Design and synthesis." *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 22, 5336-5339. doi: 10.1021/jm0494669

<sup>234</sup> Humphrey, G. R.; Pye, P. J.; Zhong, Y.-L.; Angelaud, R.; Askin, D.; Belyk, K. M.; Maligres, P. E.; Mancheno, D. E.; Miller, R. A.; Reamer, R. A.; Weissman, S. A. "Development of a second-generation, highly efficient manufacturing route for the HIV integrase inhibitor raltegravir potassium." *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1, 73-83. doi: 10.1021/op100257r

<sup>235</sup> Bellomo, A.; Celebi-Olcum, N.; Bu, X.; Rivera, N.; Ruck, R. T.; Welch, C. J.; Houk, K. N.; Dreher, S. D. "Rapid catalyst identification for the synthesis of the pyrimidinone core of HIV integrase inhibitors." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 28, 6912-6915. doi: 10.1002/anie.201201720

disfunción eréctil.<sup>236,237</sup> Otras 5-aminopirimidonas han sido también propuestas como inhibidores de quimasa (**284**).<sup>238</sup>



**Figura 3.11.** 5-Hidroxipirimidonas con actividad biológica.

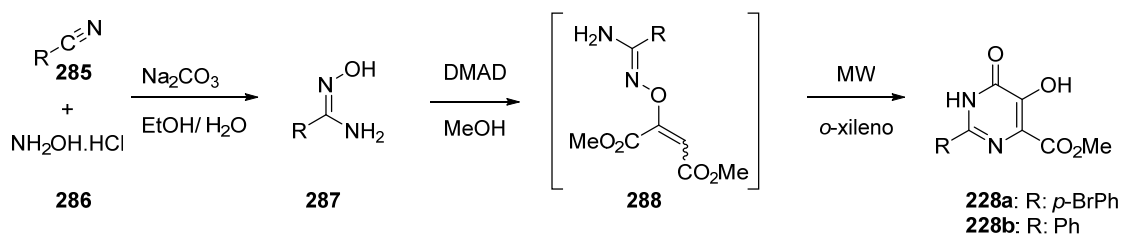
Con el fin de utilizar 5-hidroxipirimidonas como componentes enólicos en la nueva reacción de enol-Ugi, hemos sintetizado los derivados **228a** y **228b** según el método de Zhong,<sup>170</sup> a partir de una amidoxima (**287**) y acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD). La amidoxima (**273**) se sintetizó siguiendo el método descrito por Srivastava<sup>239</sup> por reacción de un nitrilo (**285**) con hidrocloreuro de hidroxilamina (**286**) en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Una vez preparada la amidoxima, se hace reaccionar con DMAD en MeOH y el intermedio formado se calienta en MW para dar finalmente a las hidroxipirimidonas (**228**), *Esquema 3.21*.

<sup>236</sup> Wang, C.; Ashton, T. D.; Gustafson, A.; Bland, N. D.; Ochiana, S. O.; Campbell, R. K.; Pollastri, M. P. "Synthesis and evaluation of human phosphodiesterases (pde) 5 inhibitor analogs as trypanosomal pde inhibitors. Part 1. Sildenafil analogs." *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2012**, 22. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.01.119

<sup>237</sup> Salonia, A.; Burnett, A. L.; Graefen, M.; Hatzimouratidis, K.; Montorsi, F.; Mulhall, J. P.; Stief, P. "Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function." *Eur. Urol.* **2012**, 62, 2, 273-286. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.047

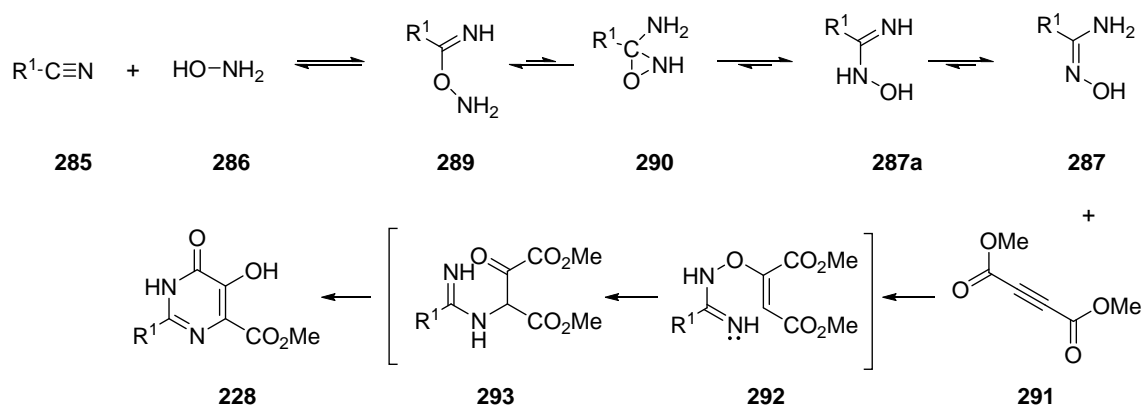
<sup>238</sup> Akahoshi, F.; Ashimori, A.; Yoshimura, T.; Imada, T.; Nakajima, M.; Mitsutomi, N.; Kuwahara, S.; Ohtsuka, T.; Fukaya, C.; Miyazaki, M.; Nakamura, N. "Non-peptidic inhibitors of human chymase. Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacokinetic profiles of a series of 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-containing trifluoromethyl ketones." *Biorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2, 301-315. doi: 10.1016/s0968-0896(00)00244-3

<sup>239</sup> Srivastava, R. M. P., M.C.; Faustino, W.W.M.; Coutinho, K.; dos Angos, J.V.; de Melo, S.J. "Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes." *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 1319-1324. doi: 10.1007/s00706-009-0186-7



**Esquema 3.21.** Síntesis de 5-hidroxipirimidonas (**228**).

El mecanismo de formación se muestra en el *Esquema 3.22*. La formación de la amidoxima<sup>239</sup> tiene lugar mediante el ataque del átomo de oxígeno de la hidroxilamina al carbono del nitrilo formando la especie **289** en la que el átomo de carbono es atacado por el nitrógeno formando el anillo de oxaziridina (**290**). El enlace O-C se rompe dando lugar a la hidroxima **287a** que isomeriza a la amidoxima **287**. La hidroxipirimidina (**227**) se forma a través de una reacción de Michael de la *N*-hidroxiamidina (**287**) al diéster (**291**), seguido de una transposición de Claisen. Finalmente, una reacción de condensación intramolecular dará lugar al heterociclo (**228**).<sup>240</sup>



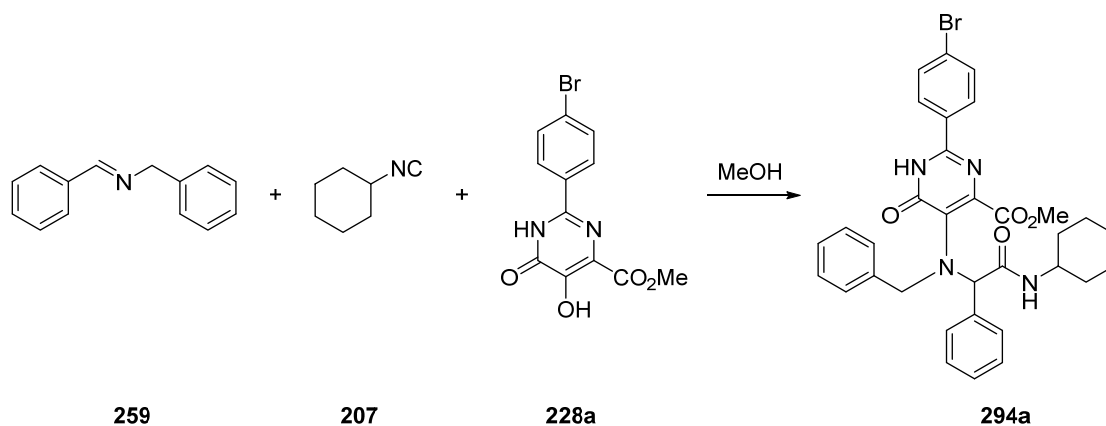
**Esquema 3.22.** Mecanismo de formación de hidroxipirimidonas (**228**) a partir de nitrilos.

Para comenzar el estudio de la reacción de enol-Ugi con derivados de hidroxipirimidonas, se hizo reaccionar el enol **228a** con dos equivalentes de (*E*)-*N*-benciliden-1-fenilmetanimina (**259**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) en metanol a 25-30 °C,

<sup>240</sup> Dreher, S. D.; Ikemoto, N.; Gresham, V.; Liu, J.; Dormer, P. G.; Balsells, J.; Mathre, D.; Novak, T. J.; Armstrong Iii, J. D. "Highly selective synthesis of 2-substituted-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylic acid derivatives using a novel protected dihydroxyfumarate." *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 31, 6023-6025. doi: 10.1016/j.tetlet.2004.06.028

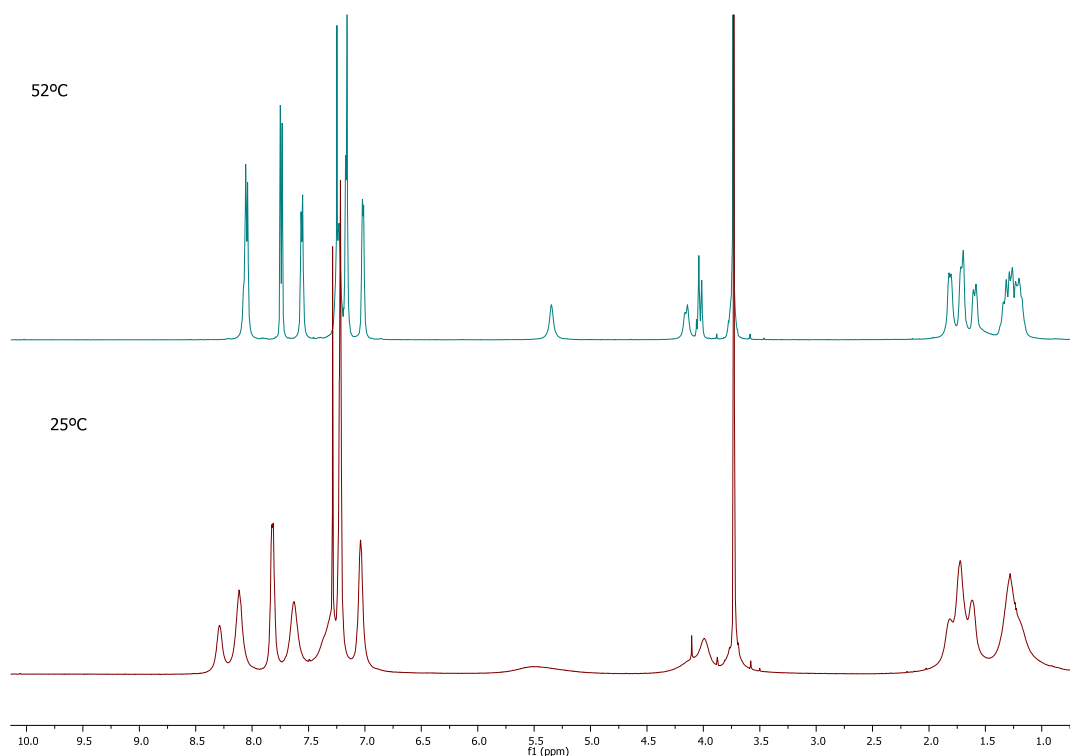


*Esquema 3.23.* Tras cinco días de reacción se aisló un precipitado que fue identificado como el aducto esperado **294a**, que se obtuvo en un 17% de rendimiento.



**Esquema 3.23.** Reacción de Ugi con la hidroxipirimidona **228a**.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 25 °C la señal a 5.5 ppm que corresponde al H en  $\alpha$  al grupo amida aparece como una señal ancha, debido a la rotación impedida del enlace N-C. No obstante, realizando el espectro a una temperatura de 52 °C se consigue una mayor definición de todas las señales, *Figura 3.12*.

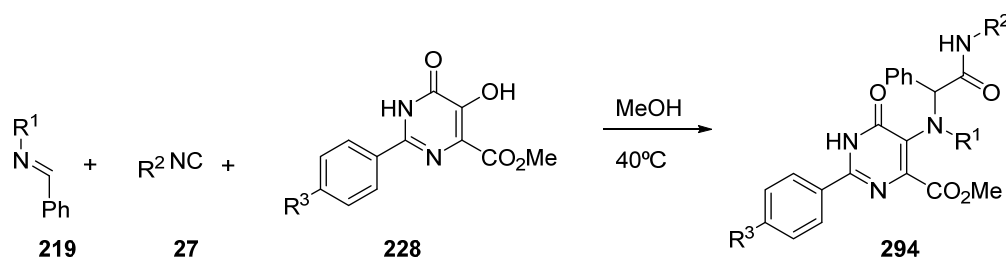


**Figura 3.12.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de la aminoamida **294a** realizados a 25°C y 52°C

Tras la optimización de la reacción, la enamina **294a** pudo obtenerse con un rendimiento del 70% tras 7 días a una temperatura de 40 °C.

El enol **228a** se hizo reaccionar a continuación en estas mismas condiciones con distintas iminas e isonitrilos, para dar los productos correspondientes en rendimientos moderados (*Tabla 3.7*, entradas 2 y 3). Por el contrario, sorprendentemente, las reacciones con 2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (**228b**) no dieron lugar a los productos esperados en ninguno de los casos ensayados. Aunque será necesario realizar nuevos experimentos con otras hidroxipirimidonas para poder dar una explicación fundamentada a la diferencia de reactividad de los enoles **228a** y **228b**, de forma tentativa se puede achacar esta diferencia a factores electrónicos.

**Tabla 3.7.** Reacciones de 2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (**228a**) y 2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (**228b**) con distintas iminas e isonitrilos.



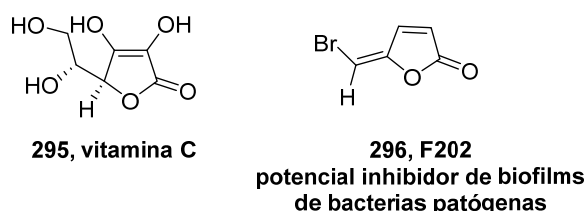
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto y Rendimiento
1	CH <sub>2</sub> Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Br	<b>294a</b> (70 %)
2	CH <sub>2</sub> Ph	2,6Me <sub>2</sub> Ph	Br	<b>294b</b> (27 %)
3	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>t</i> Bu	Br	<b>294c</b> (30%)
4	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	<sup>a</sup>
5	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>t</i> Bu	H	<sup>a</sup>
6	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	<sup>a</sup>
7	CH <sub>2</sub> Ph	2,6Me <sub>2</sub> Ph	H	<sup>a</sup>

<sup>a</sup> En estos casos se detecta mediante EM enol de partida en el sólido obtenido, y en la purificación de las aguas madres se obtienen trazas de una mezcla desconocida de productos.

### 5.7.3. Enoles derivados de furanona.

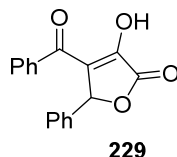
Tras comprobar la viabilidad de las reacciones de enol-Ugi con hidroxycumarinas y con hidroxipirimidinonas, que son sistemas heterocíclicos de seis miembros, decidimos estudiar la reacción con enoles heterocíclicos de cinco miembros. Esta investigación tiene un interés especial, ya que las reacciones Ugi-Smiles solo tienen lugar con fenoles y nunca con alcoholes heterocíclicos aromáticos de cinco miembros.<sup>139</sup> La reacción de enol-Ugi podría ser una interesante alternativa para la funcionalización de heterociclos de cinco miembros. Siguiendo el criterio empleado hasta el momento en este trabajo, seleccionamos enoles que pudieran dar lugar a productos potencialmente bioactivos.

La estructura de furanona se encuentra presente en un gran número de productos naturales con un amplio espectro de funciones y actividades biológicas.<sup>241</sup> Aunque seguramente la furanona más conocida sea el ácido ascórbico (**295**), muchas otras furanonas tienen interés en campos tan diversos como las industrias alimentaria y farmacéutica. Por ejemplo existen estudios que confirman que ciertas furanonas halogenadas (**296**) son potenciales inhibidores de la formación de biofilms por bacterias patógenas.<sup>242</sup> *Figura 3.13.*



**Figura 3.13.** Derivados de furanonas.

Las 4-acil-3-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-onas (**229**) son enoles heterocíclicos estables, que han mostrado además poseer actividad antimicrobiana,<sup>171</sup> *Figura 3.14.*

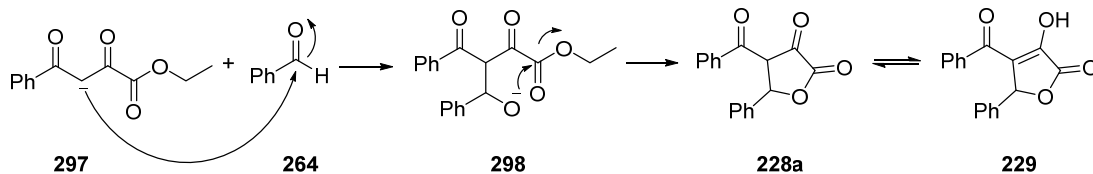


**Figura 3.14.** Estructura del derivado sintetizado en este trabajo (**229**).

<sup>241</sup> Slaughter, J. C. "The naturally occurring furanones: formation and function from pheromone to food." *Biol. Rev.* **1999**, *74*, 03, 259-276. doi: 10.1017/S0006323199005332

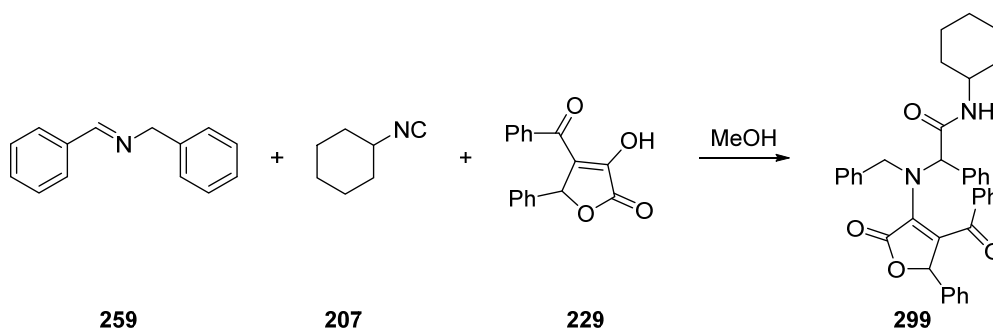
<sup>242</sup> Vestby, L. K.; Johannesen, K. C. S.; Witsø, I. L.; Habimana, O.; Scheie, A. A.; Urdahl, A. M.; Benneche, T.; Langsrud, S.; Nesse, L. L. "Synthetic brominated furanone F202 prevents biofilm formation by potentially human pathogenic *Escherichia coli* O103:H2 and *Salmonella* ser. Agona on abiotic surfaces." *J. Appl. Microbiol.* **2014**, *116*, 2, 258-268. doi: 10.1111/jam.12355

En este trabajo, hemos sintetizado un representante de esta familia de heterociclos, la 4-benzoil-3-hidroxi-5-fenilfuran-2(5*H*)-ona, utilizando el método descrito por Gein.<sup>171</sup> De acuerdo a este método, el benzoilpiruvato de etilo (**297**) ataca en medio básico a una molécula de benzaldehído (**264**) para dar un alcóxido intermedio (**298**), que cicla generando el anillo de furano (**229**), *Esquema 3.24*.



**Esquema 3.24.** Formación de 4-benzoil-3-hidroxi-5-fenilfuran-2(2*H*)-ona (**229**).

La reacción de este enol (**229**) con (*E*)-*N*-benciliden-1-fenilmetanimina (**259**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) en metanol dio lugar, tras 48 horas, a la formación de un precipitado que se identificó como el aducto esperado **299**, obtenido con un 70 % de rendimiento. *Esquema 3.25*.

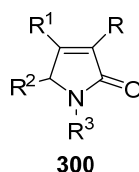


**Esquema 3.25.** Reacción enol-Ugi con el derivado de furanona (**229**).

Actualmente se sigue trabajando en el estudio de las condensaciones de este enol con iminas e isonitrilos.

#### 5.7.4. Enoles derivados de pirrolidinonas.

Las pirrolidinodionas (**300**) son análogos nitrogenados de las furanonas. Son numerosos los compuestos que contienen en su estructura pirrolidonas y presentan diferentes actividades biológicas.<sup>243</sup> *Figura 3.15*. Por ejemplo, se han descrito 2-dihidropirrolonas que muestran actividad inhibitoria de la fosfodiesterasa de AMP cíclico (**301**)<sup>244</sup> y de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-R) (**302**),<sup>177</sup> *Figura 3.16*.



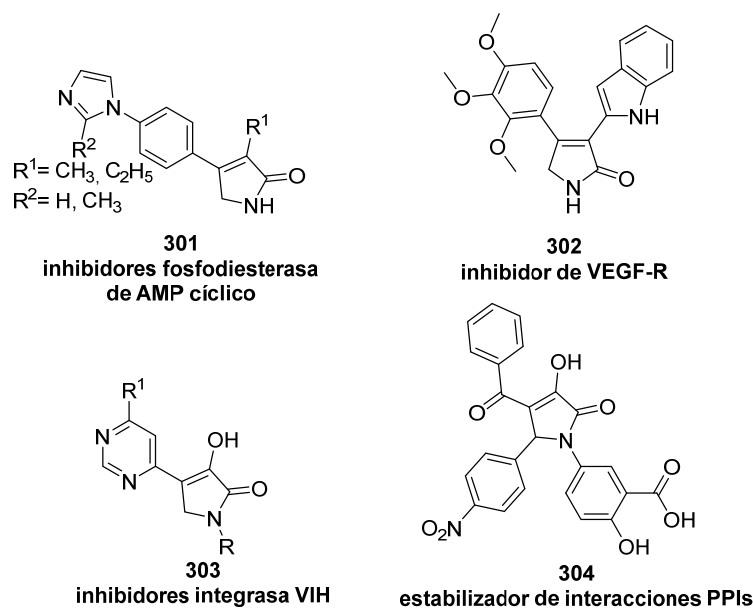
**Figura 3.15.** Estructura general de pirrolidonas.

Además, algunas 3-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-onas (**303**) han demostrado tener una alta actividad inhibitoria de la integrasa del VIH.<sup>177</sup> La modulación de las interacciones proteína-proteína (PPIs) mediante la utilización de moléculas pequeñas ha ganado un especial interés dentro del campo farmacéutico y ha proporcionado nuevas oportunidades para el tratamiento de diversas enfermedades.<sup>179</sup> La hidroxipirrolidona (**304**) es un estabilizador de estas interacciones.<sup>245</sup>

<sup>243</sup> Zhu, Q.; Jiang, H.; Li, J.; Liu, S.; Xia, C.; Zhang, M. "Concise and versatile multicomponent synthesis of multisubstituted polyfunctional dihydropyrroles." *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 4, 685-696. doi: 10.1021/cc900046f

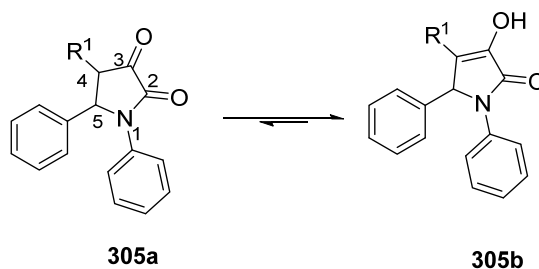
<sup>244</sup> Lampe, J. W.; Chou, Y. L.; Hanna, R. G.; Di Meo, S. V.; Erhardt, P. W.; Hagedorn, A. A.; Ingebretsen, W. R.; Cantor, E. "(Imidazolylphenyl)pyrrol-2-one inhibitors of cardiac cAMP phosphodiesterase." *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 8, 1041-1047. doi: 10.1021/jm00060a012

<sup>245</sup> Rose, R.; Erdmann, S.; Bovens, S.; Wolf, A.; Rose, M.; Hennig, S.; Waldmann, H.; Ottmann, C. "Identification and structure of small-molecule stabilizers of 14-3-3 protein-protein interactions." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 24, 4129-4132. doi: 10.1002/anie.200907203



**Figura 3.16.** Estructuras de pirrolidinonas con actividad biológica.

Vaughan y Covey<sup>246</sup> describieron que las 3-hidroxipirrolidinodionas sustituidas en la posición 4 existen fundamentalmente en la forma enólica (**305b**), *Esquema 3.26*.



**Esquema 3.26.** Tautomería en pirrolidinodionas.

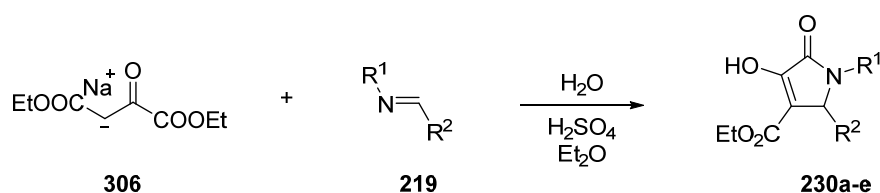
Las 1,5-diaril-2,3-pirrolidinodionas sustituidas con un grupo éster en la posición 4 son aceptores de Michael. Al igual que con los derivados de hidroxycumarinas, se ha descrito que este tipo de sustancias pueden sufrir reacciones de adición-eliminación de tipo Michael dando lugar a 3-amino-pirrolin-2-onas.<sup>247</sup> Además, como se ha mencionado, el efecto atractor de electrones del éster contribuye a potenciar la acidez del enol, que posee un  $\text{pK}_a$  parecido al de los fenoles.<sup>164</sup>

<sup>246</sup> Vaughan, W. R.; Covey, I. S. "1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones. XI. Observations on synthetic methods and the effect of 4-substituents on chemical properties." *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 9, 2197-2201. doi: 10.1021/ja01542a041

<sup>247</sup> Armisheva, M.; Kornienko, N.; Gein, V.; Vakhrin, M. "Reactions of 5-aryl-4-acyl-1-(4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones with arylamines." *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 9, 1893-1895. doi: 10.1134/s107036321109026x

Se decidió que los sustituyentes en la posición 5 del anillo, fueran anillos aromáticos con grupos atractores o dadores de electrones, para estudiar el posible efecto que pueda ejercer este tipo de grupos sobre la reactividad del enol en estas reacciones.

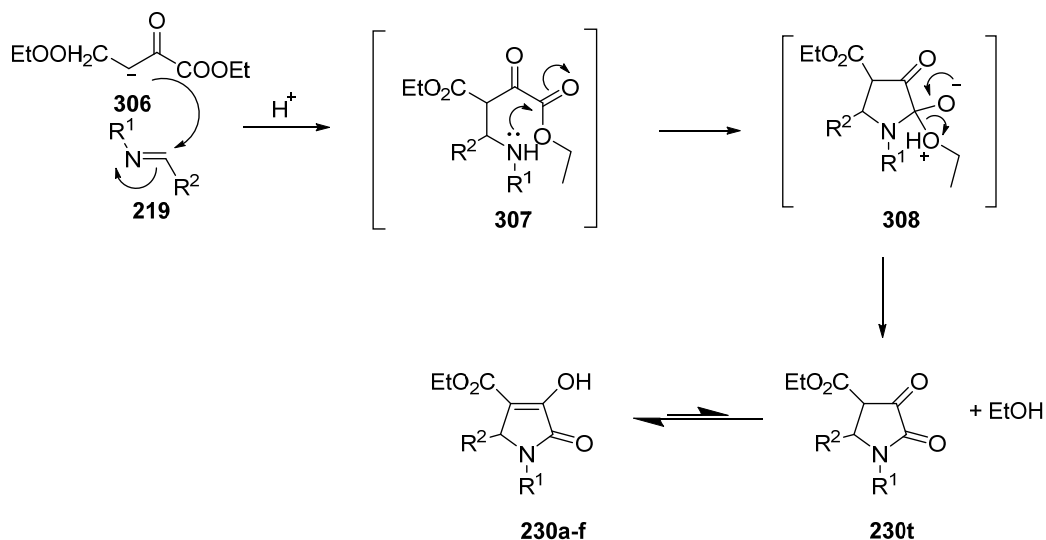
Los enoles **230a-e** se prepararon siguiendo el método descrito por Wasserman y Koch a partir de las correspondientes iminas y oxalacetato de dietilo,<sup>172</sup> Esquema 3.27. Excepto el enol (**230a**),<sup>248</sup> el resto de enoles sintetizados no se encuentran descritos en la bibliografía.



**Esquema 3.27.** Síntesis de pirrolidinodionas.

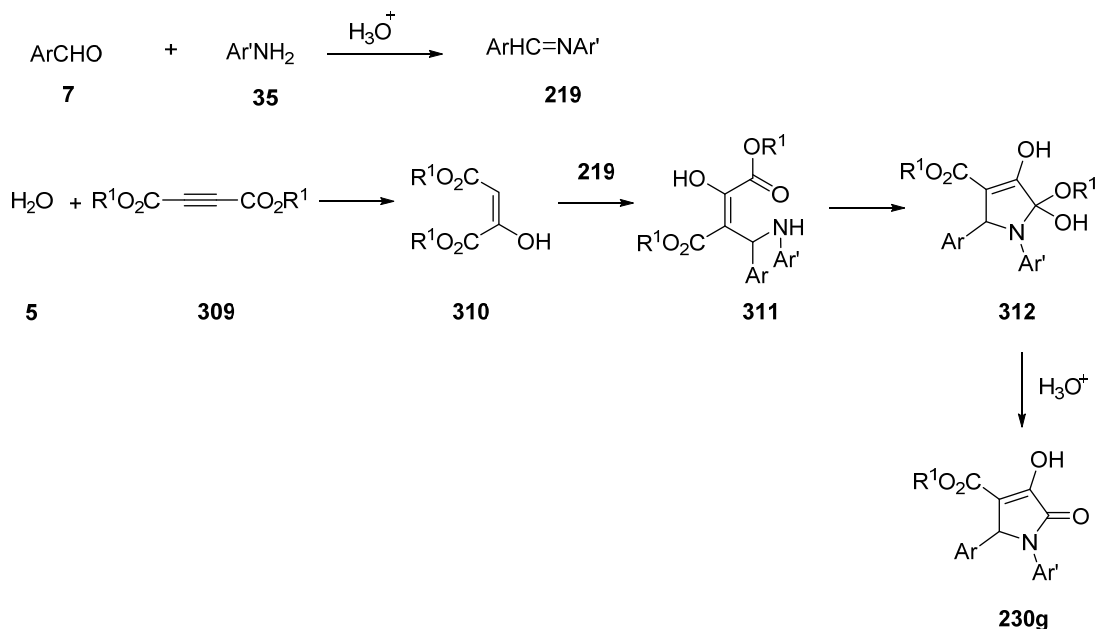
La formación de los enoles **230a-e** transcurre según el mecanismo del Esquema 3.28. Inicialmente se produce la protonación del nitrógeno de la imina, lo que aumenta su electrofilia y facilita el ataque nucleófilo del oxalacetato de dietilo, con la consiguiente formación del intermedio (**307**). Este intermedio se cicla para formar el heterociclo (**308**), que mediante la reversión del par de electrones del oxígeno y la liberación de etanol, da lugar al anillo heterocíclico (**230t**), el cuál por tautomería nos lleva al enol deseado (**230a-f**).

<sup>248</sup> Andreichikov, Y. S.; Gein, V. L.; Shumilovskikh, E. V. "Five-membered 2,3-dioxoheterocycles 15. Synthesis and [1,3]-sigmatropic rearrangement of 1,5-diaryl-3-diphenylmethoxy-4-ethoxycarbonyl-2,5-dihydropyrrol-2-ones." *Chem. Heterocycl. Comp.* **1990**, 26, 6, 627-630. doi: 10.1007/bf00756412



**Esquema 3.28.** Mecanismo de formación de 1,5-diaril-2,3-pirrolidinodionas a partir de iminas y oxalacetato de dietilo.

Otro método de síntesis fue utilizado para obtener el enol (**230g**). Se trata del método reportado por Sun y colaboradores,<sup>249</sup> en el que una imina (**219**) y un acetileno (**309**) combinan en presencia de medio ácido para dar lugar a la pirrolidona, *Esquema 3.29*.



**Esquema 3.29.** Mecanismo de la síntesis de pirrolidinas a partir de alquinos.

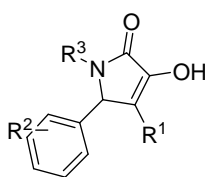
<sup>249</sup> Sun, J.; Wu, Q.; Xia, E.-Y.; Yan, C.-G. "Molecular diversity of three-component reactions of aromatic aldehydes, arylamines, and acetylenedicarboxylates." *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 16, 2981-2986. doi: 10.1002/ejoc.201100008



El mecanismo de formación propuesto para esta síntesis comienza con la condensación catalizada por ácido del aldehído y la amina para formar la imina (**219**). La adición nucleófila del agua al alquino (**309**), da lugar al enol (**310**), que se adicionará a la imina (**219**) para formar (**311**). El ataque intramolecular del grupo amino al éster, da como resultado la formación del anillo de cinco miembros (**312**). Finalmente, la eliminación del alcohol da lugar a la pirrolidinona (**230g**).

Los enoles utilizados se muestran en la *Tabla 3.8*.

**Tabla 3.8.** Derivados de pirrolidinodionas utilizados en este trabajo.



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Enol	Método <sup>b</sup>	Rendimiento (%)
1	Ph	Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>230a</b> <sup>248</sup>	A	62
2	Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>230b</b>	A	57
3	Ph	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>230c</b>	A	62
4	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>230d</b>	A	44
5	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>230e</b>	A	42
6	Ph	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>230f</b>	A	a
7	Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Me	<b>230g</b>	B	a

<sup>a</sup>Los enoles **230f** y **230g** fueron sintetizados anteriormente por el grupo de investigación.

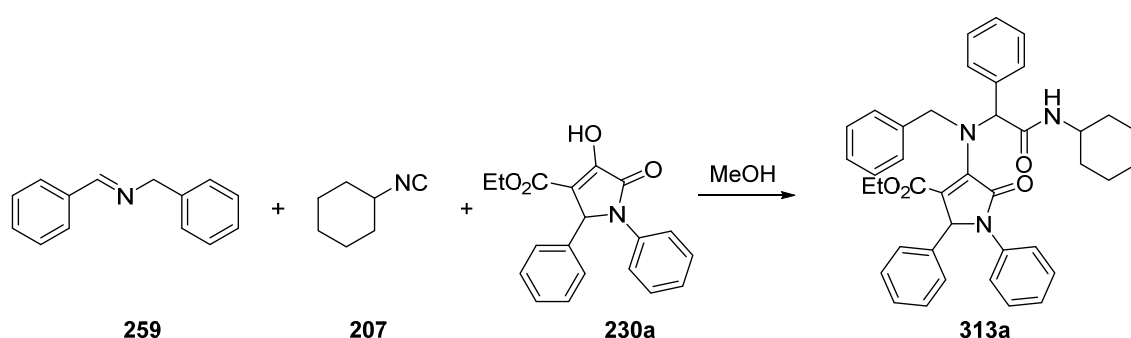
<sup>b</sup>**Método A:** Preparados según el método de Wasserman y Koch (se describe en la parte experimental).<sup>173</sup> **Método B:** Preparados según el método descrito por Sun, donde en primer lugar se preforma la imina en una disolución de EtOH, añadiendo el aldehído, la amina y ácido *p*-toluensulfónico, tras 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade el acetilendicarboxilato y se deja a temperatura ambiente durante 48 horas. El precipitado obtenido se filtra y se lava con etanol frío dando lugar a un sólido que es el enol esperado.<sup>249</sup>

Aunque en este trabajo se hayan sintetizado estos enoles a partir de iminas preformadas, estas pirrolidinodionas se han obtenido formalmente en reacciones de tres componentes.<sup>249,250</sup> Éste hecho permite la introducción de nuevos puntos de diversidad. La combinación de esta síntesis multicomponente de enoles con la posterior reacción de

<sup>250</sup> Southwick, P. L.; Crouch, R. T. "The condensation of oxalic esters with esters of  $\beta$ -Alanine and *N*-substituted  $\beta$ -aminopropionic acids. Synthesis of some derivatives of 2,3-dioxopyrrolidine and 2-Oxo-3-methoxy-3-pyrroline." *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 14, 3413-3417. doi: 10.1021/ja01110a034

enol-Ugi conducirá a una síntesis “hiperconvergente” de compuestos complejos conteniendo múltiples puntos de diversidad.

Se investigó en primer lugar la reacción de enol-Ugi con una combinación equimolar del enol (**230a**), (*E*)-*N*-benciliden-1-fenilmetanimina (**259**) y ciclohexilisonitrilo (**207**) en metanol a temperatura ambiente, *Esquema 3.30*. Se produjo un precipitado, que se separó por filtración. Mediante cromatografía de capa fina se observó que en las aguas madres también se encontraba el mismo producto que en el sólido obtenido, por lo que fueron purificadas mediante cromatografía de columna. Tras realizar el análisis espectroscópico habitual, se confirmó que correspondía al aducto esperado **313a**.



**Esquema 3.30.** Esquema de la reacción enol-Ugi con el enol **230a**.

El  $^1\text{H}$  RMN del sólido obtenido muestra que es un único diastereoisómero puro, *Figura 3.17*, mientras que en el producto obtenido en la purificación de las aguas madres, aparecen dos diastereoisómeros como indica el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en el que las señales aparecen desdobladas. La relación diastereomérica total resultó ser de 55:45, *Figura 3.18*.

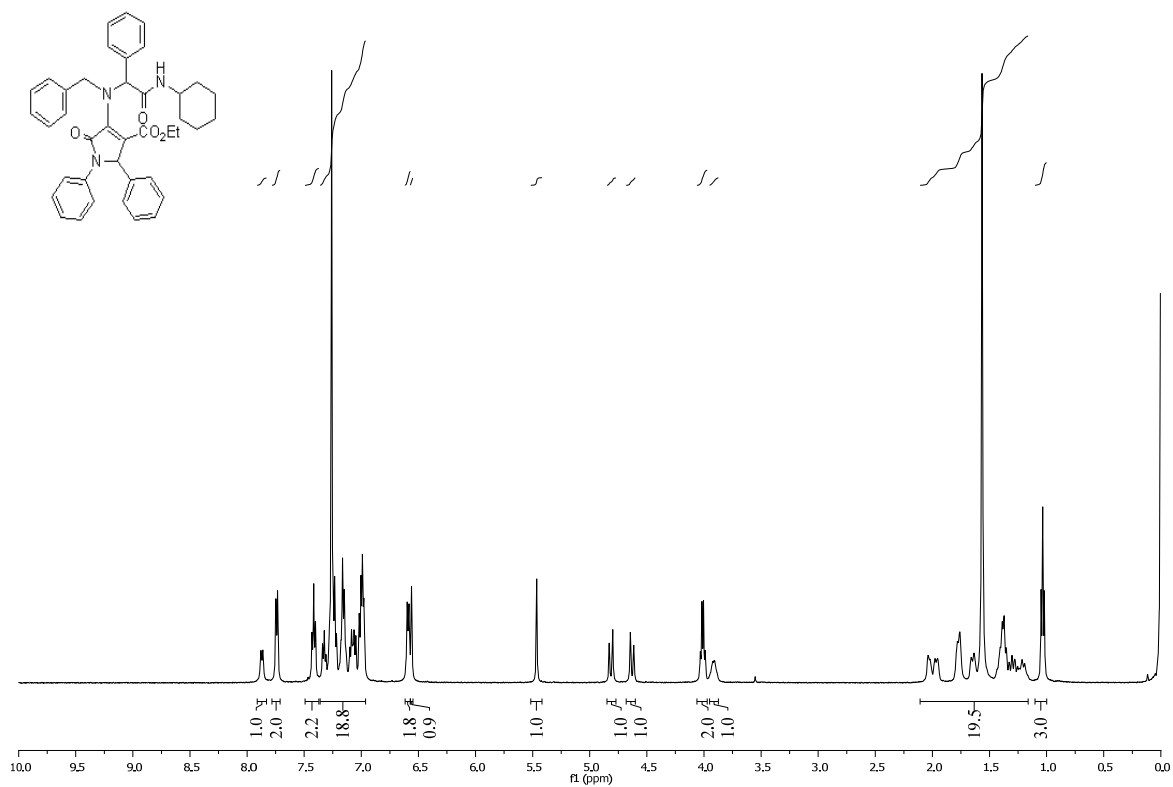


Figura 3.17. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del diastereómero *RS* del aducto **313a**.

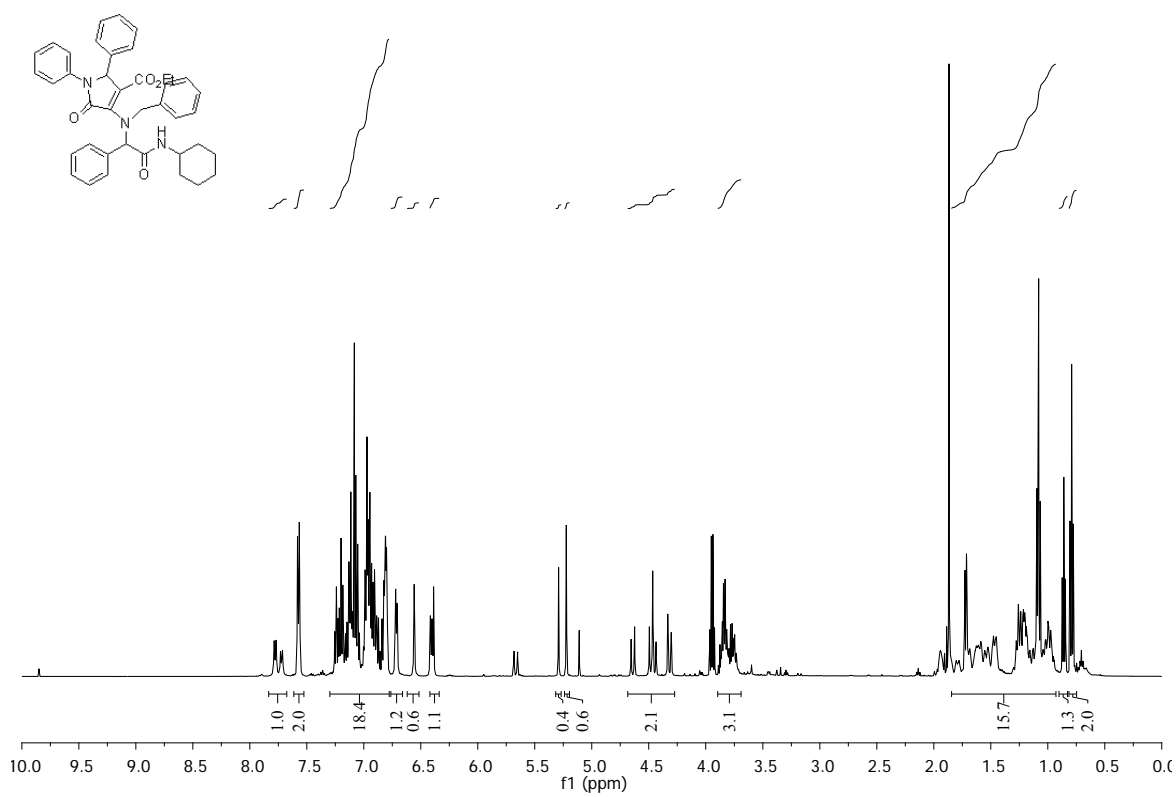
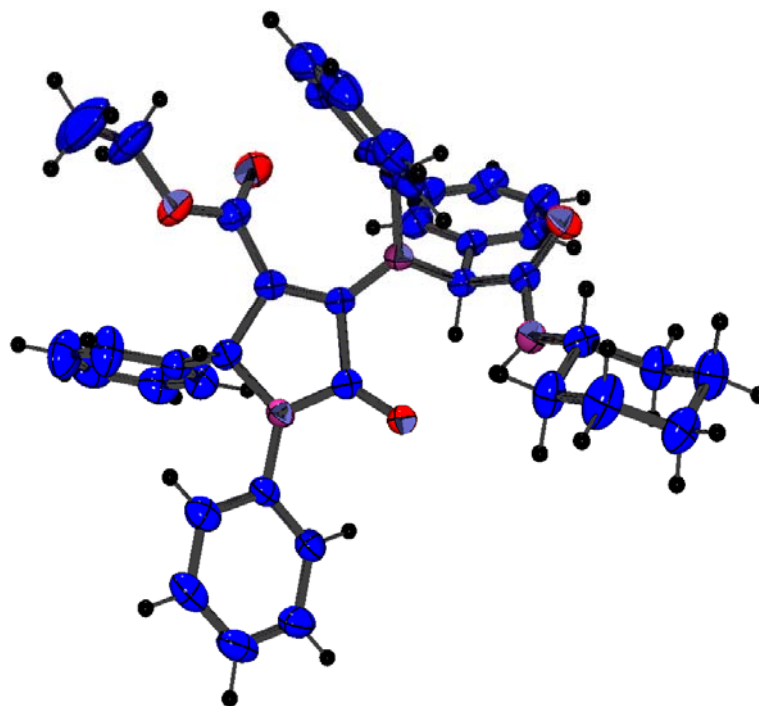


Figura 3.18. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la mezcla diastereomérica del aducto **313a**.

Además, se llevó a cabo un análisis de difracción de rayos X de monocristal del sólido obtenido, que permitió confirmar la estructura propuesta, *Figura 3.19*. Asimismo permitió de forma inequívoca asignar la estereoquímica relativa de los dos diastereoisómeros, como *RS* y *RR* respectivamente.



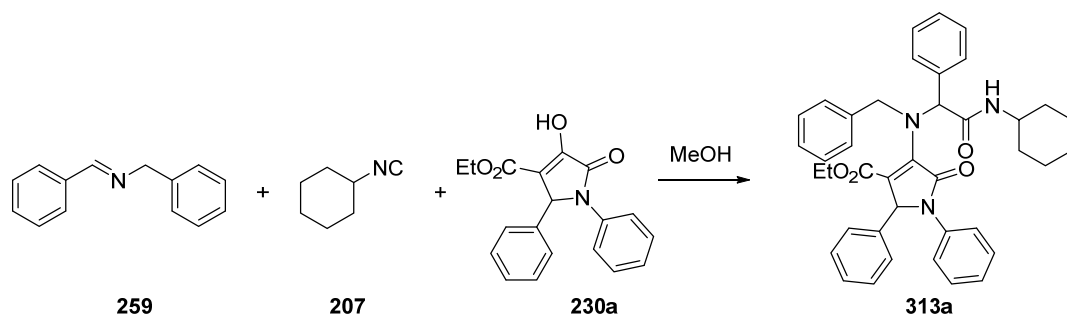
**Figura 3.19.** Estructura de rayos X del producto (**313a**).

Con el fin de optimizar la reacción se ensayaron diferentes condiciones,<sup>251</sup> alterando la cantidad de equivalentes de cada reactivo, así como su orden de adición, uso de catalizadores, tiempo de reacción, activación por microondas y variación de la temperatura, *Tabla 3.9*. Se encontró que las condiciones óptimas para esta reacción son aquellas en las que se añaden dos equivalentes de imina e isonitrilo y uno de enol. La reacción se mantiene dos días a una temperatura de 25-30 °C, obteniéndose el producto con un rendimiento del 95% y una relación de diastereoisómeros *RS:RR* 55:45. En estas condiciones precipita el diastereoisómero mayoritario, *RS*, que puede aislarse por filtración en forma suficientemente pura. Asimismo, las aguas madres contienen una mezcla de ambos diastereoisómeros. El orden de adición idóneo es aquel en el que sobre

<sup>251</sup> González Castellano, M. T. *Nuevas reacciones de Ugi con enoles*, Tesis de Licenciatura, Universidad de Extremadura, 2012.

la imina disuelta en metanol, se añade el isonitrilo y en último lugar el enol. Este factor tiene una gran importancia para la buena marcha de la reacción, como pudo comprobarse posteriormente con otras hidroxipirrolidinonas. En un caso extremo, el enol **229f** no da lugar a productos de enol-Ugi cuando se invierte el orden de adición de reactivos.

**Tabla 3.9.** Optimización de la reacción con la pirrolidinodiona **230a**.

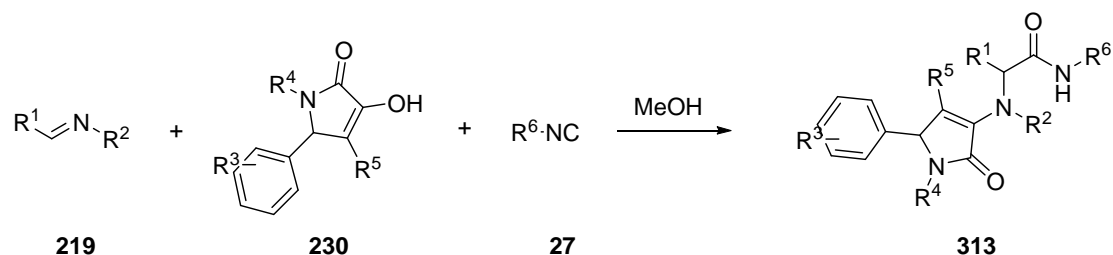


Entrada	Relación 259:207:230a	Orden adición 259:207:230a	Temperatura	Tiempo reacción	Catalizadores	Rendimiento
<b>1</b>	1:1:1	2:3:1	70°C	2 días		28
<b>2</b>	1:1:1	2:3:1	25-30 °C	4 días		30
<b>3</b>	1:1:1	2:3:1	MW (75°C)	30 min	CuCl	65
<b>4</b>	1:2:1	2:3:1	70°C	4 días	CuCl	45-76 <sup>a</sup>
<b>5</b>	1:2:1	2:3:1	MW (75°C)	15 min	CuCl	40-100 <sup>a</sup>
<b>6</b>	2:2:1	2:3:1	MW (75°C)	15 min	CuCl+Cu(OTf) <sub>2</sub>	24-100 <sup>a</sup>
<b>7</b>	2.3:2.3:1	1:2:3	25-30 °C	2 días		84
<b>8</b>	1.5:1.5:1	1:2:3	25-30 °C	3 días		77
<b>9</b>	1:1.5:1	1:2:3	25-30 °C	2 días		79
<b>10</b>	2:2:1	1:2:3	25-30 °C	2 días		95
<b>11</b>	1:1:1	1:2:3	25-30 °C	3 días		66

<sup>a</sup>Se realizaron varios ensayos en las mismas condiciones sin llegar a un resultado reproducible.

Una vez puesta a punto la reacción con el enol **230a**, se utilizaron distintas combinaciones de enoles, iminas e isonitrilos, para determinar así la generalidad de la reacción. De esta manera, se pudo obtener una pequeña quimioteca de 3-amino-pirrolidinonas, *Tabla 3.10*.

**Tabla 3.10.** Reacciones con distintas iminas, isonitrilos y derivados de pirrolidinodionas.



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Producto y Rendimiento (%)	Relación de diastereoisómeros
1	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313a</b> (95)	55:45
2	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313b</b> (92)	6:4
3	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>313c</b> (81)	5:5
4	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -Cl	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313d</b> (93)	6:4
5	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -Cl	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313e</b> (93)	6:4
6	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -Cl	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>313f</b> (90)	5:5
7	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -Cl	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313g</b> (72)	67:33
8	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -F	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313h</b> (88)	63:37
9	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -F	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313i</b> (91)	5:5
10	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -F	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>313j</b> (92)	5:5
11	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -F	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313k</b> (90)	5:5
12	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -OMe	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313l</b> (91)	5:5
13	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -OMe	Ph	PhCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313m</b> (84)	5:5
14	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -OMe	Ph	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313n</b> (94)	5:5
15	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	3-4-OCH <sub>2</sub> O	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ñ</b> (94)	5:5
16	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	3-4-OCH <sub>2</sub> O	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313o</b> (85)	6:4
17	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313p</b> (70)	6:4
18	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313q</b> (67)	63:37
19	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313r</b> (84)	56:44
20	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313s</b> (81)	55:45
21	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>313t</b> (63)	52:48
22	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	Ph	PhCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313u</b> (76)	63:37
23	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl	Ph	c <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313v</b> (75)	7:3
24	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-	<i>p</i> -Cl	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313w</b> (80)	63:37

		OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>						
25	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -F	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313x</b> (27)	<sup>a</sup>
26	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -F	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313y</b> (83)	57:43
27	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -OMe	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313z</b> (88)	5:5
28	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -OMe	Ph	TOSMIC	CO <sub>2</sub> Et	<b>313aa</b> (29)	6:4
29	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3-4-OCH <sub>2</sub> O	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ab</b> (81)	5:5
30	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3-4-OCH <sub>2</sub> O	Ph	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ac</b> (85)	55:45
31	2-furil	CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ad</b> (68)	5:5
32	2-furil	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -OMe	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ae</b> (68)	5:5
33	2-furil	CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313af</b> (66)	55:45
34	2-furil	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -OMe	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ag</b> (69)	45:55
35	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -OMe	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Me	<b>313ah</b> (86)	5:5
36	Ph	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -OMe	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Me	<b>313ai</b> (82)	64:36
37	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -MePh	H	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313aj</b> (83)	<sup>b</sup>
38	Ph	Ph	<i>p</i> -Cl	Ph	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>313ak</b> (89)	<sup>b</sup>
39	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -MePh	H	Ph	<i>t</i> Bu	CO <sub>2</sub> Et	<b>313al</b> (32)	<sup>b</sup>

<sup>a</sup> No se obtuvo el aducto de Ugi en la purificación de las aguas madres.

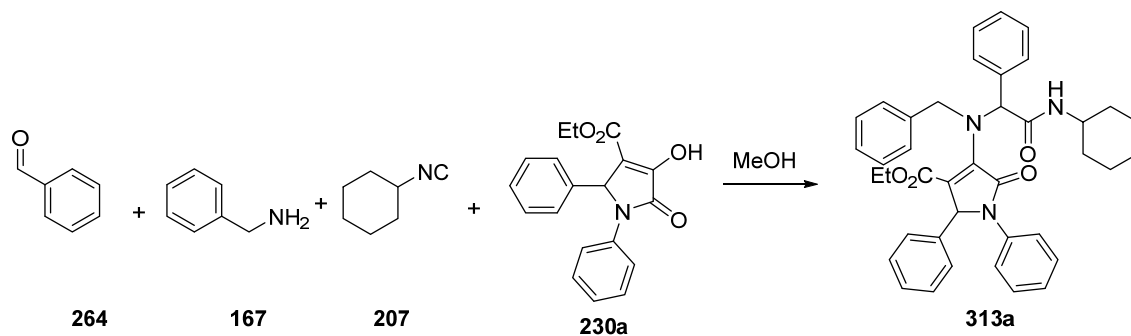
<sup>b</sup> No fue posible calcular la relación diastereomérica debido la impureza de los espectros de las aguas madres.

Todas estas reacciones se llevaron a cabo en las condiciones óptimas de reacción, variando el tiempo de reacción de 2 a 4 días, excepto en las reacciones con el 2,6-dimetil-fenilisonitrilo que llegaron a tardar en algunas ocasiones hasta 14 días. Todos los ensayos realizados dieron lugar al aducto deseado con excelentes rendimientos.

En algunos casos precipita un sólido, que la mayor parte de las veces es diastereoméricamente puro. Además, también se encuentra producto en las aguas madres, siendo éste mezcla diastereomérica. En otros casos no aparece precipitado en la reacción, y el producto que se obtiene corresponde a una mezcla diastereomérica. En cualquier caso, la relación de diastereoisómeros es siempre cercana a 1. Con fines analíticos en alguna ocasión (entradas 7, 11 y 26) se separaron cromatográficamente ambos diastereómeros. Como era de esperar, la diferencia entre los puntos de fusión del diastereómero puro y de la mezcla diastereomérica es notable.

Por otra parte, se realizaron ensayos sin preformar la imina bajo las condiciones óptimas de reacción. Un primer ensayo se realizó con benzaldehído (**264**), bencilamina (**167**), ciclohexilisonitrilo (**207**) y el enol **230a**. La reacción dio lugar al producto esperado con un rendimiento del 70% y el tiempo de reacción fue de 6 días. Un segundo ensayo se

realizó adicionando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  al medio de reacción con el fin de agilizar la formación de la imina. De esta forma el rendimiento aumentó al 86% y el tiempo de reacción se redujo a la mitad. Sin embargo, cuando se realizó la reacción análoga en las mismas condiciones con la piperonilamina como componente amino, el rendimiento obtenido fue únicamente del 48%, *Esquema 3.31*.

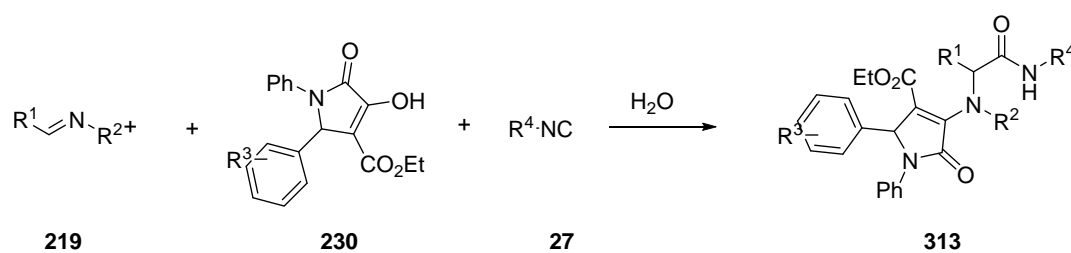


**Esquema 3.31.** Reacción tipo Ugi 4CC.

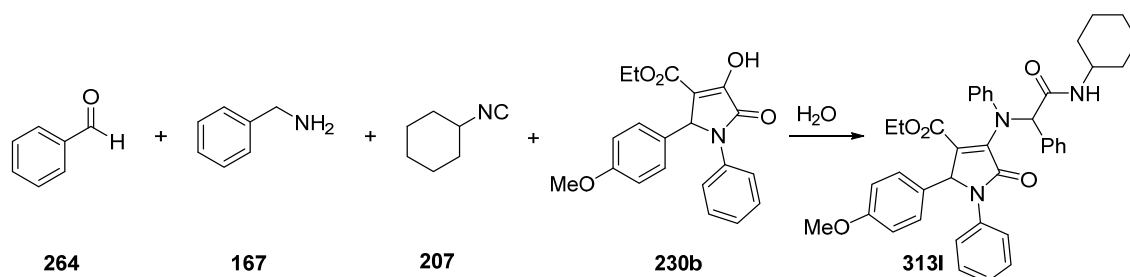
En vista a los excelentes resultados obtenidos, se decidió hacer un estudio de la reacción utilizando agua como medio de reacción. Se utilizaron varias combinaciones de iminas, isonitrilos y pirrolidinodionas, *Tabla 3.11*. La mezcla de reacción heterogénea da lugar a sólidos viscosos que contienen, además del producto esperado, cantidades variables de los sustratos de partida. La purificación cromatográfica de estos crudos de reacción permitió aislar los aductos de enol-Ugi en rendimientos de moderados a buenos, que dependen en gran medida de la eficacia conseguida en la agitación de la reacción. Así, el agua parece un disolvente viable para llevar a cabo este tipo de reacciones, pero sería necesario seguir investigando para lograr condiciones que permitan una mejor dispersión de los reactivos en el disolvente.

También se hizo un estudio de la reacción tipo Ugi de 4CC en  $\text{H}_2\text{O}$ . Se utilizó para ello benzaldehído (**264**), bencilamina (**167**), ciclohexilisonitrilo (**207**) y el enol **230b**. Se ensayaron distintas condiciones de reacción, *Tabla 3.12*, ya que en el ensayo realizado a 20-25 °C y utilizando cantidades equimolares de cada reactivo se obtuvo sólo un 25 % de rendimiento. En todos los casos se llegó al producto esperado y los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se consiguió una mejor agitación de la mezcla de reacción en las condiciones habituales para este tipo de condensación.



**Tabla 3.11.** Reacciones enol-Ugi con derivados de pirrolidinodionas en H<sub>2</sub>O.

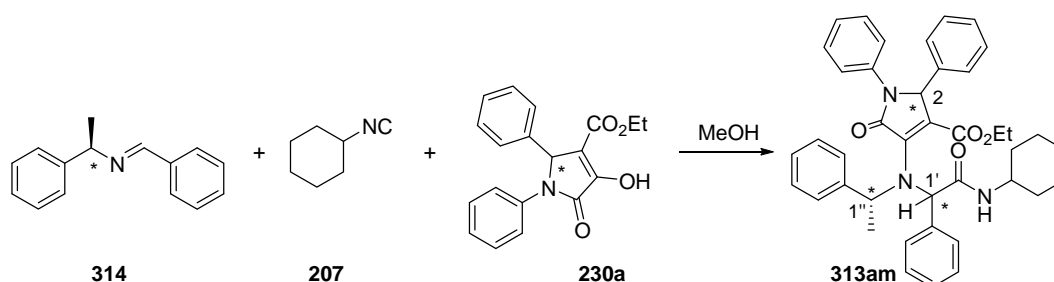
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Producto y Rendimiento (%)
1	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>313a</b> (84)
2	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	<i>t</i> Bu	<b>313b</b> (48)
3	CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>p</i> -MePh	H	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>313aj</b> (40)
4	Ph	Ph	<i>p</i> -Cl	<i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>313ak</b> (50)

**Tabla 3.12.** Optimización de la reacción 4CC en H<sub>2</sub>O con el enol **230b**.

Entrada	Relación 264:167:207:230b	Medio de reacción	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
1	1:1:1:1	H <sub>2</sub> O	15-20 °C	15 horas	25
2	1:1:1:1	H <sub>2</sub> O	90 °C (MW)	10 min	25
3	1:1:1:1	H <sub>2</sub> O con agitación orbital	15-20 °C	24 horas	50
4	1.3:1.3:1.3:1	H <sub>2</sub> O	15-20 °C	48 horas	44
5	2:2:2:1	H <sub>2</sub> O	15-20 °C	48 horas	62
6	1.5:1.5:1.5:1	NaCl 0.5M	15-20 °C	5 días	56
7	2:2:2:1	NaCl 0.5M	15-20 °C	2 días	62
8	2:2:2:1	H <sub>2</sub> O	100 °C	6.5 horas	33

Además de los excelentes rendimientos obtenidos en las reacciones con pirrolidinodionas, la presencia de un centro estereogénico en la posición 5 del anillo resulta ventajosa, ya que lleva a la formación de dos diastereoisómeros fácilmente separables mediante cristalización fraccionada o cromatografía de columna. Por ejemplo, en la reacción del enol **230a** con ciclohexilisonitrilo (**207**) y *N*-bencilidenfenilamina (**259**) se obtienen dos diastereoisómeros, *RS* y *RR* en una relación 55:45. En un intento de mejorar el control de la estereoquímica del nuevo centro quiral formado en la reacción de enol-Ugi, decidimos explorar el uso de iminas de partida homoquirales. Aunque el control de la estereoquímica de las reacciones multicomponente de isonitrilos es compleja,<sup>252</sup> existen precedentes de reacciones de Ugi con iminas quirales en las que se consiguen excelentes estereoselectividades.<sup>253,254</sup>

Así, se llevó a cabo un ensayo utilizando (*R,E*)-*N*-benciliden-1-feniletanamina (**314**), ciclohexilisonitrilo (**207**) y el enol **230a** en metanol, *Esquema 3.31*. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash, aislándose una única fracción que corresponde al aducto esperado **313am** con un rendimiento del 75%.



**Esquema 3.31.** Reacción de Ugi con (*R, E*)-*N*-benciliden-1-feniletanamina.

Puesto que el enol **230a** contiene un carbono asimétrico que se encuentra como mezcla racémica y la *N*-benciliden-1-feniletanamina de partida tiene configuración *R*, cabe esperar que en la condensación se formen cuatro diastereoisómeros: (*1'R,1''R,2R*), (*1'R,1''R,2S*), (*1'S,1''R,2R*) y (*1'S,1''R,2S*). El espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto **313am** es bastante complejo e indica la presencia de cuatro diastereoisómeros. La señal que se distingue con más claridad es la que corresponde al hidrógeno en  $\alpha$  al grupo

<sup>252</sup> Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. "Recent advances in asymmetric isocyanide-based multicomponent reactions." *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 19, 3543-3559. doi: 10.1002/ejoc.201200030

<sup>253</sup> Znabet, A.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J. J.; Köhler, V.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A. "Highly stereoselective synthesis of substituted prolyl peptides using a combination of biocatalytic desymmetrization and multicomponent reactions." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 31, 5289-5292. doi: 10.1002/anie.201001592

<sup>254</sup> Zhu, D. G.; Xia, L.; Pan, L.; Li, S.; Chen, R. J.; Mou, Y. R.; Chen, X. C. "An asymmetric Ugi three-component reaction induced by chiral cyclic imines: Synthesis of morpholin or piperazine-keto-carboxamide derivatives." *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3, 1386-1395. doi: 10.1021/jo2021967

amida y que se encuentra unido al carbono asimétrico generado en la reacción (1'). Esta señal aparece desdoblada en cuatro singuletes que aparecen a desplazamientos químicos de 5.417, 5.412 ppm, 5.402 y 5.396 ppm. Desafortunadamente, estas señales no están suficientemente resueltas para medir las integrales con exactitud.<sup>255</sup> Además, observamos cuatro señales correspondientes al NH del grupo amida que aparecen a 9.75, 9.37, 8.85 y 8.53 ppm e integran por 0.34, 0.14, 0.30 y 0.23 hidrógenos, respectivamente. Aunque la integración de señales correspondientes a NH no siempre es fiable, en este caso la suma de las integrales corresponde a un protón, por lo que la relación de integrales debe corresponderse aproximadamente con la relación de diastereoisómeros (0.34:0.14:0.30:0.23). En principio, extrapolando la ligera estereoselectividad observada en otros aductos del enol **230a**, cabría esperar que la formación de los diastereoisómeros (1'*R*,1''*R*,2*S*) y (1'*S*,1''*R*,2*R*) esté levemente favorecida y la de los diastereoisómeros (1'*R*,1''*R*,2*R*) y (1'*S*,1''*R*,2*S*) esté levemente desfavorecida. Si la quiralidad de la imina de partida no tuviera ninguna influencia en la estereoquímica de la reacción, las cantidades relativas de los dos diastereoisómeros favorecidos deberían ser idénticas, al igual que las cantidades relativas de los dos diastereoisómeros desfavorecidos. Como esto no es así, debemos deducir que la imina ejerce alguna influencia en el curso estereoquímico de la reacción. Así, el diastereoisómero obtenido en mayor proporción (0.34) debe estar favorecido, tanto por la relación entre las configuraciones de los carbonos 2 y 1' (*RS* o *SR*), como por la relación entre las configuraciones de los carbonos 1'' y 1' (*S?*). De la misma manera, el diastereoisómero minoritario (0.14) debe ser el resultado de la relación desfavorable, tanto de los carbonos 2 y 1' (*RR* o *SS*), como de C1'' y C1' (*S?*). Los dos diastereoisómeros obtenidos en proporciones 0.23 y 0.30 deben ser el resultado de una relación positiva y una negativa. Siguiendo con este razonamiento, los dos diastereoisómeros favorecidos por una interacción positiva con el centro quiral de la imina son el obtenido en una proporción de 0.34 y el obtenido en una proporción, bien de 0.30 o de 0.23. Estos datos sugieren que, tanto la configuración del enol, como la de la imina tienen influencia sobre la estereoquímica del nuevo centro asimétrico generado en la reacción de enol-Ugi. Si la influencia de ambos reactivos fuera en el mismo sentido (eligiendo adecuadamente sus configuraciones), deberíamos esperar una

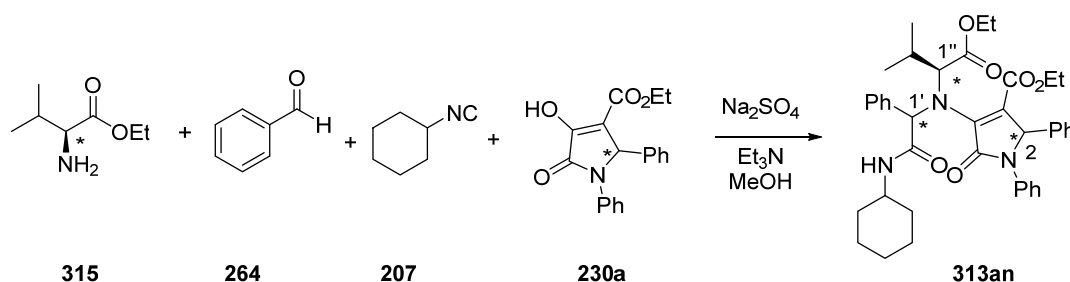
---

<sup>255</sup> En la copia del espectro, página 334 de la Sección Copias de Espectros y Datos Cristalográficos, se muestra una expansión de esta señal

estereoselectividad significativa de la reacción. Para corroborar esta hipótesis deberían realizarse nuevos experimentos utilizando enoles homoquirales.

El uso de aminoácidos en la reacción de Ugi ha permitido la obtención de productos con elevadas diastereoselectividades en algunas ocasiones.<sup>121,213</sup>

Decidimos entonces ensayar la reacción enol-Ugi de cuatro componentes entre la *L*-valina (**315**), benzaldehído (**264**), ciclohexilisonitrilo (**207**) y la pirrolidinodiona **230a**, Esquema 3.32.



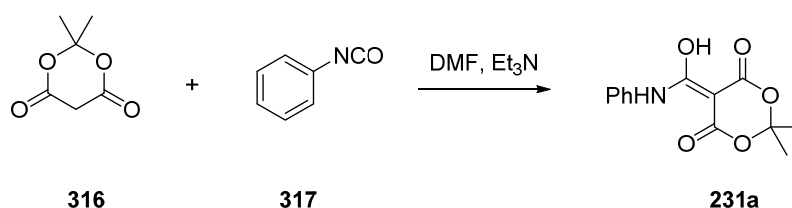
**Esquema 3.32.** Reacción enol-Ugi de cuatro componentes con *L*-valina.

Al igual que en el caso anterior, en la reacción no se forma precipitado y el crudo de reacción se purifica por cromatografía flash. Se recoge una única fracción que se corresponde con el aducto esperado **313an** con un rendimiento del 90%. Al igual que en el ejemplo anterior se deben obtener los diastereoisómeros ( $1'R,1''S,2R$ ), ( $1'R,1''S,2S$ ), ( $1'S,1''S,2R$ ) y ( $1'S,1''S,2S$ ). El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del aducto **313an** es muy complejo. Se observan señales que corresponden a todos los grupos presentes en la molécula, pero no podemos asignar ninguna señal con certeza ya que las señales de los distintos grupos presentes en la molécula se encuentran solapadas. Aparecen algunas señales más definidas que no podemos asignar con seguridad a ningún protón, ya que parece que el aducto **313an** no está totalmente puro. Por lo tanto, no podemos afirmar con seguridad si el uso *L*-Valina favorece o no la formación de un diastereoisómero mayoritario.

#### 5.7.5. Enoles derivados del ácido de Meldrum.

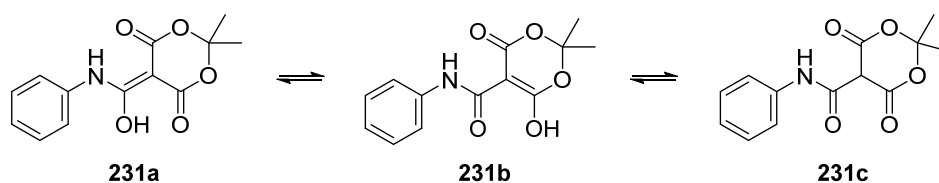
Una vez comprobada la viabilidad de la reacción de isonitrilos e iminas con enoles heterocíclicos, decidimos estudiar la posibilidad de utilizar otro tipo de enoles. Particularmente, tendría un gran interés el uso de enoles no cíclicos, ya que ampliaría

considerablemente el tipo de estructuras obtenibles en las reacciones de enol-Ugi. La reacción del ácido de Meldrum (**316**) con isocianatos (**317**) permite obtener fácilmente enoles exocíclicos estables, como la 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona **231**, *Esquema 3.33*. Este compuesto existe como una mezcla de varias formas resonantes, pero estudios teóricos y experimentales han demostrado que la forma resonante mayoritaria corresponde al enol exocíclico **231a**,<sup>172</sup> *Figura 3.20*. Esta forma es un enol derivado de una amida, y sería de gran interés investigar si la nueva reacción de enol-Ugi sería extensible a este tipo de componente ácido.



**Esquema 3.33.** Síntesis de 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**231a**).

Por otra parte, la desprotección del diéster cíclico presente en la estructura del ácido de Meldrum podría posibilitar diferentes transformaciones post-condensación de los aductos de enol-Ugi, que podrían dar acceso a una gran diversidad molecular. Los ácidos de Meldrum son reactivos muy versátiles, que han sido utilizados como precursores en una variedad de reacciones multicomponente basadas en cicloadiciones de isonitrilos.<sup>256-258</sup> En la mayoría de estas transformaciones se produce la apertura del ciclo de seis miembros para dar lugar a nuevas estructuras cíclicas o lineales.



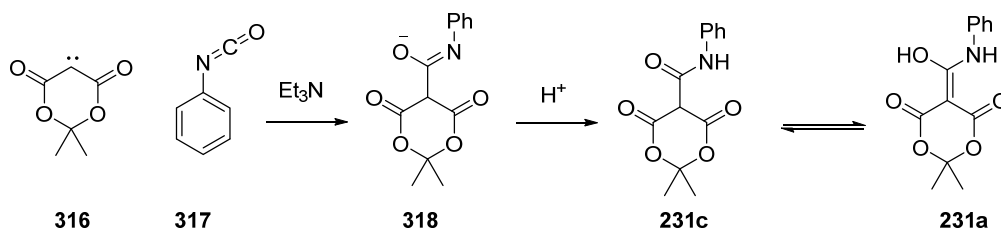
**Figura 3.20.** Distintas formas resonantes del compuesto (**231**).

<sup>256</sup> Teimouri, M. B.; Akbari-Moghaddam, P.; Golbaghi, G. "Pseudo-five-component reaction between 3-formylchromones, Meldrum's acid, isocyanides and primary arylamines: Diversity-oriented synthesis of novel chromone-containing peptidomimetics." *ACS. Comb. Sci.* **2011**, *13*, 6, 659-666. doi: 10.1021/co200125a

<sup>257</sup> Rahmati, A.; Kenarkoochi, T.; Ahmadi-Varzaneh, M. "Synthesis of novel series of malonamides derivatives via a five-component reaction" *Mol. Divers.* **2013**, *17*, 3, 619-625. doi: 10.1007/s11030-013-9449-7

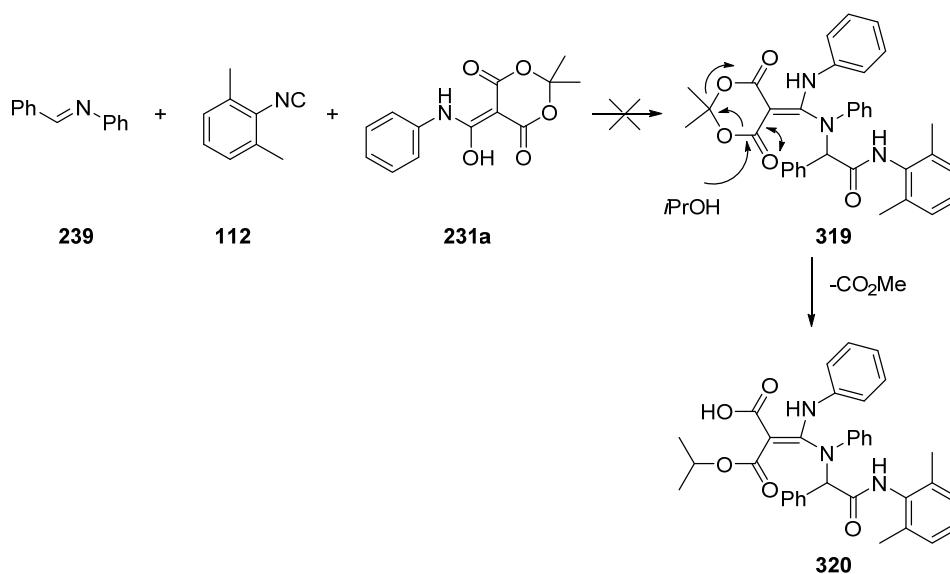
<sup>258</sup> Shaabani, A.; Rezayan, A. H.; Keshipour, S.; Sarvary, A.; Ng, S. W. "A novel one-pot three-(in situ five-)component condensation reaction: An unexpected approach for the synthesis of tetrahydro-2,4-dioxo-1*H*-benzo *b* 1,5 diazepine-3-yl-2-methylpropanamide derivatives." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 15, 3342-3345. doi: 10.1021/ol901196z

El enol **231** se preparó de acuerdo al método utilizado por Mukhopadhyaya<sup>172</sup> mediante la reacción del ácido de Meldrum con fenilisocianato, *Esquema 3.33*. El mecanismo de reacción se explica mediante el ataque nucleófilo del metileno activo del ácido de Meldrum sobre el carbono del grupo isocianato en medio básico, *Esquema 3.34*.



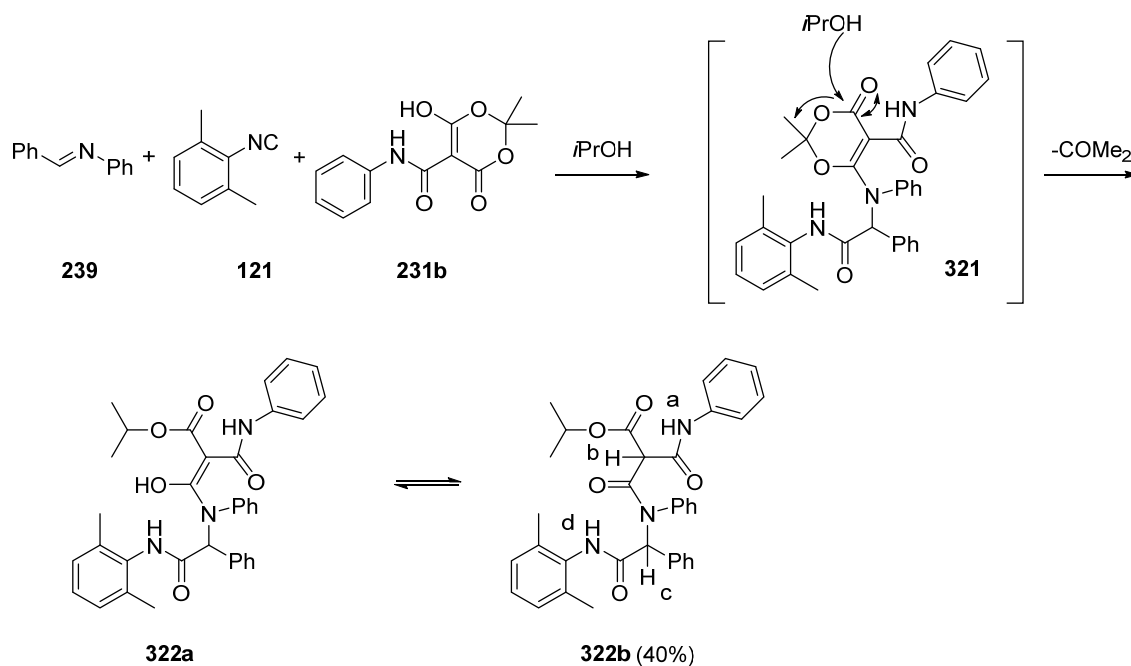
**Esquema 3.34.** Mecanismo de formación de 5-(hidroxi(fenilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**231**).

Tras diversos ensayos fallidos en metanol y tolueno en presencia de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , en los que se obtuvieron mezclas complejas, la reacción de 5-(hidroxi(fenilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**231**) con (*E*)-*N*-1-difenilmetanimina (**239**) y 2,6-dimetilfenilisonitrilo (**112**) en isopropanol a 20-25 °C dio lugar a un precipitado que resultó ser un producto homogéneo en cromatografía de capa fina. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de este compuesto se observan señales correspondientes a los grupos aromáticos del enol, la imina y el isonitrilo. Aparecen además un cuádruplete a 5.06 ppm que integra por un hidrógeno y un doble doblete que integra por seis hidrógenos a 1.28 ppm, característicos de un grupo isopropilo. Todo ello es compatible con la formación de un aducto de tres componentes y entrada de una molécula de disolvente con pérdida de acetona. Asimismo, se observan dos singuletes a 6.42 y 4.40 ppm que integran cada uno por un hidrógeno. La presencia de estos dos hidrógenos más el hidrógeno del grupo isopropilo descartan la posibilidad de que se trate del aducto enol-Ugi esperado (**319**), *Esquema 3.35*.

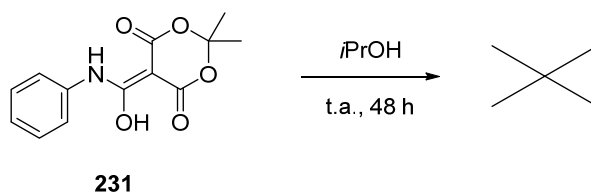


**Esquema 3.35.** Posible reacción enol-Ugi propuesta con el enol **231a** y posterior ataque del disolvente.

Como se ha indicado, el enol se puede encontrar en tres formas tautoméricas distintas, *Figura 3.20*. No obstante, en el espectro de protón y carbono de 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**231**) se observa que se encuentra en la forma **231a**, de acuerdo con la bibliografía.<sup>172</sup> Sin embargo, de acuerdo con Rappoport, la forma enólica predominante en disolventes próticos es **231b**,<sup>172</sup> por lo que podría ser la forma reaccionante en isopropanol. De acuerdo con esto, un posible mecanismo y consiste en una reacción enol-Ugi entre la imina **239**, el isonitrilo **121** y la forma enólica **231b** que daría lugar al intermedio **321**. Éste no se aísla, sino que sufre el ataque del isopropanol con pérdida de acetona para dar lugar al aminoenol **322a**, que tautomeriza a la forma amida **322b**, *Esquema 3.36*. Pensamos que el ataque del isopropanol se produce después de que tenga lugar la reacción enol-Ugi ya que se realizó una prueba en la que se mantuvo durante 48 horas la 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**231**) en disolución de isopropanol sin que se apreciara ningún cambio, *Esquema 3.37*.



**Esquema 3.36.** Reacción enol-Ugi propuesta con el enol **231b** y ataque del disolvente.



**Esquema 3.37.** Disolución del enol **231** en isopropanol.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, *Figura 3.21*, del compuesto **322b** (negro) aparecen tres singuletes anchos que integran por un hidrógeno cada uno de ellos: la señal que aparece a 9.66 ppm se asignó al NH de la *NH*-fenilamida (a); la señal de 7.78 ppm se corresponde con el NH de la *NH*-2, dimetilfenilamida (d), y la señal a 6.67 ppm debe corresponder a un hidrógeno aromático mal resuelto. En la parte aromática se encuentran diecisiete hidrógenos correspondientes a los cuatro anillos aromáticos presentes en la molécula. También aparece un singulete a 6.42 ppm que integra por un hidrógeno y que se asignó al hidrógeno que se encuentra en la posición  $\alpha$  a un grupo amida y a un nitrógeno de otro grupo amida (c). El singulete a 4.40 ppm se asignó al hidrógeno que está en  $\alpha$  al grupo éster y a los dos grupos amida (b), mientras que el cuadruplete a 5.07 ppm que integra por un hidrógeno pertenece al grupo isopropilo, al



igual que el doble doblete a 1.28 ppm. Finalmente, el singulete a 2.21 ppm que integra por seis hidrógenos se corresponde con los dos grupos metilo del isonitrilo. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirma esta estructura, si bien al realizar dicho espectro más tarde que el  $^1\text{H}$  RMN se observa que algunas señales se desdoblán al tiempo que aparecen otras nuevas. Pensamos que debido a la presencia de trazas de agua y ácido en el cloroformo deuterado se puede producir la hidrólisis de la molécula, *Esquema 3.38*, dando lugar a la amina **323** y al ácido **324**, el cual descarboxilaría para dar el amidoéster **325**.

Así, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **322b** al cabo de 24 horas en disolución en  $\text{CDCl}_3$ , *Figura 3.21*, (azul) se observa que la señal de 9.66 ppm se desplaza a 9.75 ppm, la señal de 7.78 ppm se traslada a 7.98 ppm, el singulete ancho de 6.67 ppm se resuelve en un doblete a 6.79 ppm y la señal de 6.42 ppm pasa a 4.97 ppm. La señal del hidrógeno que aparece a 4.40 ppm (b) cambia ligeramente a 4.41 ppm, que correspondería al hidrógeno en  $\alpha$  al grupo ácido de **324** (b'), y también aparece a 3.44 ppm una señal que se correspondería con los dos hidrógenos metilénicos del compuesto **325** (b''), lo que está de acuerdo con el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en el que aparece una señal de un metileno a 41.81 ppm, y con los datos espectroscópicos recogidos en bibliografía del este compuesto.<sup>259,260</sup> Finalmente, la señal de los grupos metilo unidos al anillo aromático pasa de 2.21 ppm a 2.02 ppm y la señal de los grupos metilo del isopropilo se vuelve más compleja. Creemos que este espectro de  $^1\text{H}$  RMN realizado tras un tiempo en disolución de cloroformo deuterado se corresponde con una mezcla de los compuestos **322b**, **323**, **324** y **325**.

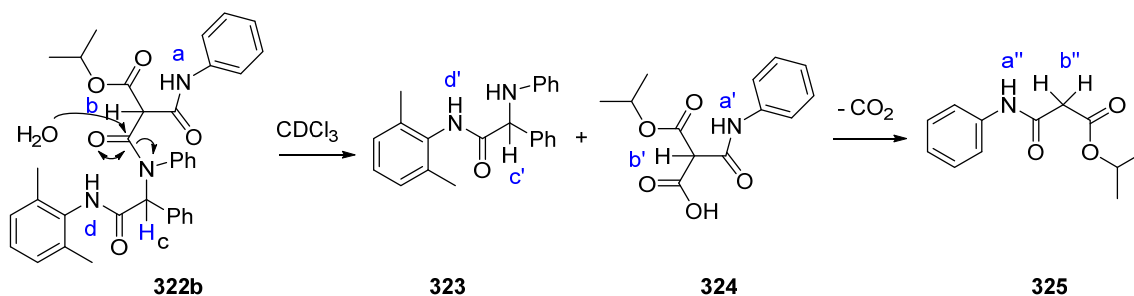
Se añadió entonces a esta mezcla una gota de  $\text{D}_2\text{O}$  y el espectro aparece mucho más definido, *Figura 3.21*. Creemos que al añadir el agua deuterada se hidroliza completamente la sustancia de partida y se produce la descarboxilación total del ácido **324**, por lo que en el espectro aparecen únicamente las señales correspondientes a los compuestos **323** y **325**. Asimismo, la señal de la amina **323** desaparece por intercambio del hidrógeno por deuterio y las señales de 9.66 y 7.77 ppm, que habíamos asignado a los NH de los grupos amidas, pasan a estar como un multiplete que integra casi por dos hidrógenos a 4.79 ppm (a'' + d'). Aparecen 18 hidrógenos aromáticos perfectamente

<sup>259</sup> Zhang, Z.; Liu, Y.; Ling, L.; Li, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. "Pd-catalyzed carbonylation of diazo compounds at atmospheric pressure: A catalytic approach to ketenes." *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12, 4330-4341. doi: 10.1021/ja107351d

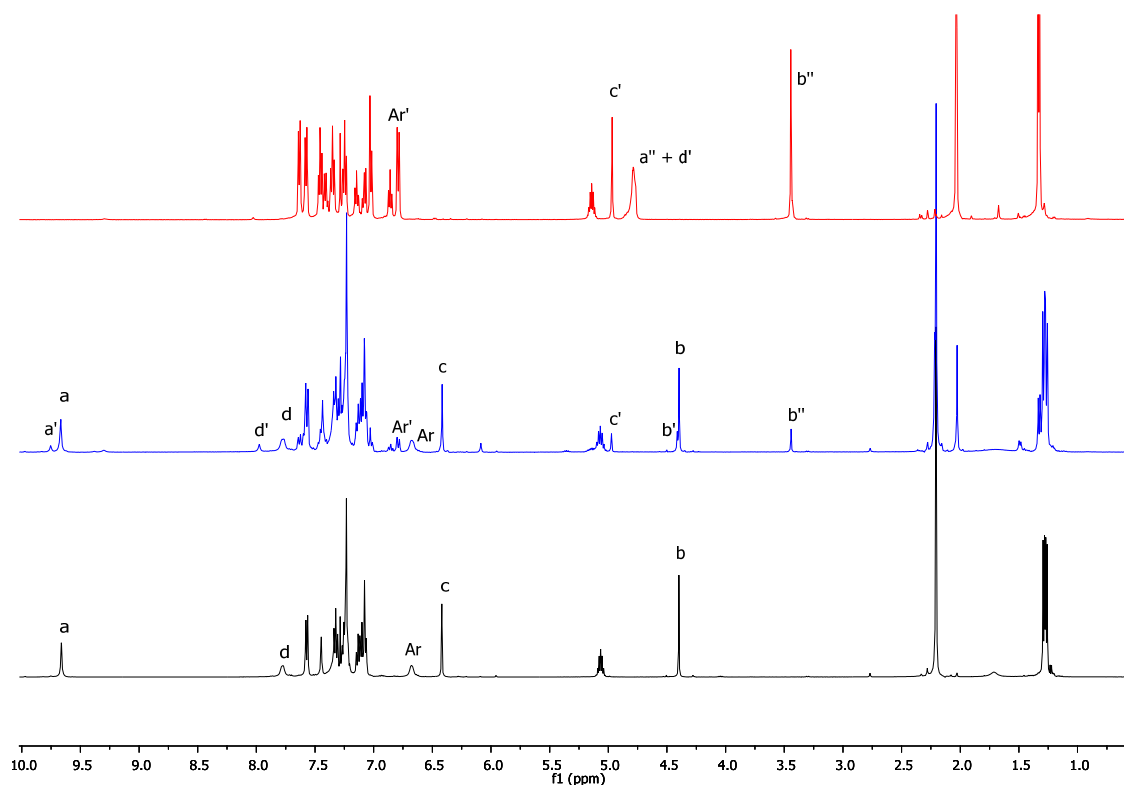
<sup>260</sup> López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Carlos Menéndez, J. "Versatile synthesis of malonamic acid derivatives from a  $\beta$ -ketothioester." *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 27, 4479-4482. doi: 10.1016/S0040-4039(01)00760-2

definidos que corresponden con los tres grupos fenilo más los tres hidrógenos correspondientes al grupo 1,6-dimetilfenil. El hidrógeno del isopropilo del amidoéster **325** aparece como un cuadruplete a 5.14 ppm, mientras que los metilos del grupo isopropilo salen como un doblete poco definido a 1.33 ppm. A 3.44 ppm aparecen los hidrógenos metilénicos del compuesto **325** (**b''**). Por otra parte, del compuesto **323** se distingue el hidrógeno en  $\alpha$  a la amida y a la amina, que aparece como un singulete a 4.97 ppm (**c'**), mientras que los dos grupos metilo unidos al anillo aromático aparecen como un singulete a 2.03 ppm.

Al realizar el espectro de masas mediante ionización química del compuesto **322b** aparece un pico de masa 578 de muy baja intensidad, que se corresponde con  $M^+ + 1$  de **322b**; también aparece un pico de intensidad del 23% de masa 331, que corresponde a  $M^+ + 1$  del compuesto **323** y un pico de masa 248 con una intensidad del 11%, que corresponde a la pérdida de OH del compuesto **324**. Posiblemente, al realizar el espectro de masas, la molécula **322b** se puede fragmentar de la misma manera que en  $CDCl_3$ .



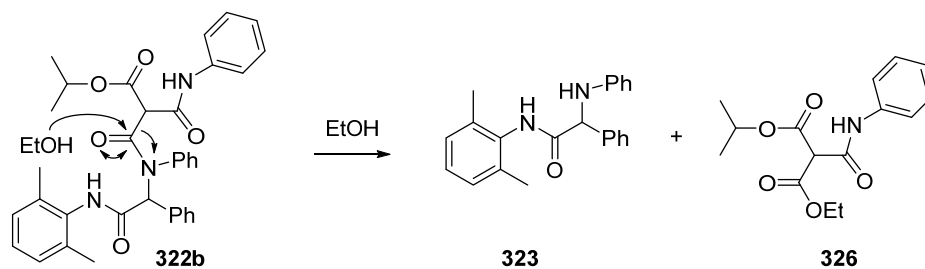
**Esquema 3.38.** Posible ruptura del aducto **322b** en disolución.



**Figura 3.21.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN del aducto **322b**. En negro se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **322b** realizado inmediatamente, en azul el espectro transcurridas 24 h y en rojo el espectro tras añadir una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ .

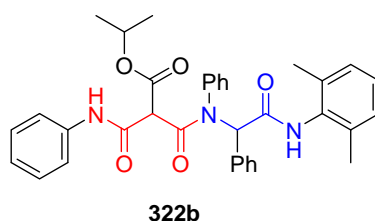
Por otra parte, se disolvió el aducto **322b** en EtOH, calentando a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 minutos aproximadamente, dejándolo a continuación 24 horas a temperatura ambiente, *Esquema 3.39*. Mediante cromatografía de capa fina se observó que la sustancia de partida había evolucionado para dar dos nuevos compuestos, que fueron parcialmente separados mediante cromatografía de columna. Así, se aisló de forma casi pura la aminoamida **323** y una fracción de mezcla de ésta con un compuesto que identificamos como el diéster **326**.<sup>261</sup> Esto sugiere que la molécula se fragmenta en etanol de forma similar a lo que ocurre con agua o agua deuterada en cloroformo deuterado. Esta fragmentación apoya aún más la estructura propuesta para **322b**.

<sup>261</sup> Ang, K. H.; Prager, R. H. "The chemistry of 5-oxodihydroisoxazoles .5. The photolysis of 2-phenylisoxazol-5(2H)-one in alcohols." *Tetrahedron* **1992**, *48*, 41, 9073-9084. doi: 10.1016/s0040-4020(01)82002-0



**Esquema 3.39.** Tratamiento del aducto **322b** con etanol.

Tanto los datos espectroscópicos como los distintos experimentos llevados a cabo con el compuesto **322b** indican que la condensación enol-Ugi ha tenido lugar con la forma enólica **231b**. Esta forma tautomérica es el enol de un éster, mientras que el tautómero **231a** es el enol de una amida, y teóricamente es la forma predominante<sup>172</sup>. La estructura del éster **322b** tiene carácter de retro péptido, lo que lo convierte en una estructura interesante para futuras aplicaciones, *Figura 3.22.*<sup>262-264</sup>.



**Figura 3.22.** Estructura retro péptida resaltada en el compuesto **322b**.

<sup>262</sup> Chorev, M. "The partial retro-inverso modification: A road traveled together." *Peptide Science* **2005**, *80*, 2-3, 67-84. doi: 10.1002/bip.20219

<sup>263</sup> Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. "Partially modified retro-inverso peptides: Development, synthesis, and conformational behavior." *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2, 763-796. doi: 10.1021/cr970468t

<sup>264</sup> Chorev, M.; Goodman, M. "Recent developments in retro peptides and proteins — an ongoing topochemical exploration." *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 10, 438-445. doi: 10.1016/S0167-7799(00)88999-4

## **5. CONCLUSIONES**



En el presente trabajo se han llevado a cabo con éxito reacciones de condensación entre iminas (o sus precursores amina y aldehído), isonitrilos y enoles con grupos atradores de electrones, demostrándose que los enoles pueden reemplazar satisfactoriamente al ácido carboxílico de la reacción de Ugi.

La viabilidad de esta transformación radica en la estructura de los enoles que hace posible el reordenamiento del aducto primario mediante una adición conjugada seguida de una  $\beta$ -eliminación.

La reacción de enol-Ugi es posible con una gran variedad de iminas e isonitrilos y diferentes estructuras enólicas, lo que permite obtener moléculas con una gran diversidad estructural. Esto supone una mejora con respecto a otras modificaciones de la reacción de Ugi en las que se reemplaza el componente ácido por otros reactivos que permiten una escasa variedad estructural.

La reacción de enol-Ugi conduce de manera sencilla a la obtención de enaminas heterocíclicas sustituidas con grupos aminoácido.

La reacción es compatible con la presencia de diversos grupos funcionales, lo que abre la posibilidad de realizar un gran número de transformaciones post-condensación.

En las reacciones con 2-(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo y con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, una desprotección del aducto de enol-Ugi en condiciones ácidas o básicas suaves permite la preparación de  $\alpha$ -amino amidas y la recuperación de los enoles de partida.





## **5. PARTE EXPERIMENTAL.**



## 5.1. Procedimientos generales.

### 5.1.1. Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato SMP3 Stuart, están en grados centígrados y no están corregidos. Sólo se indican los puntos de fusión de los productos diastereoméricamente puros.

### 5.1.2. Espectroscopía de infrarrojos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron utilizando un espectrómetro Bruker Vector 22 FT-IR, en pastillas de KBr preparadas en una prensa hidráulica a una presión de 10 Tm/cm<sup>2</sup>.

### 5.1.3. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13 (<sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN) se realizaron en espectrómetros Bruker 400 MHz y de 500 MHz en el Servicio de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura (SAIUEx).

### 5.1.4. Difractometría de rayos X.

La toma de datos para la resolución de la estructura cristalina del compuesto **260a** se realizó en un difractómetro Bruker APEX-II CCD en la Unidad de Difracción de Rayos X de la Rede de Infraestructuras de Apoio á Investigación e ao Desenvolvemento Tecnolóxico (RIAIDT) de la Universidad de Santiago de Compostela. La resolución y refinado de estructura fue realizado con el programa Olex2, versión 1.2.5.<sup>265</sup> Para el compuesto **313a** se utilizó un difractómetro D8 Advance Bruker en la Unidad de Difracción de Rayos X del Servicio de Análisis y Caracterización de Sólidos y Superficies (SACSS) del Servicio de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura (SAIUEx). La resolución y refinado de estructura fue realizado con el programa WinGX, versión 1.70.<sup>266</sup>

<sup>265</sup> Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program." *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 2, 339-341. doi: 10.1107/S0021889808042726

<sup>266</sup> Farrugia, L. "WinGX and ORTEP for Windows: an update." *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 4, 849-854. doi: 10.1107/S0021889812029111

#### **5.1.5. Espectrometría de masas.**

Los espectros de masas (MS) se realizaron en un espectrómetro cuadrupolar Varian 1200 utilizando una sonda de inyección directa (DIP) con ionización mediante impacto electrónico a 70 eV y mediante ionización química usando metano como gas de ionización.

Los espectros de masas de alta resolución, se realizaron en un espectrómetro de masas Micromass Autospec, en la Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela.

Los espectros de masas (ESI-FIA-TOF) se realizaron en un espectrómetro de masas Bruker Amazon ETD, en la Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela.

#### **5.1.6. Reacciones en microondas (MW).**

Las reacciones bajo irradiación de microondas se realizaron en un tubo cerrado en un aparato CEM Discover BenchMate.

#### **5.1.7. Cromatografías.**

Las cromatografías de columna se realizaron en un cromatógrafo CombiFlash Rf Teledyne ISCO, utilizando columnas preempacadas con 4 g de gel de sílice.

Las cromatografías de capa fina se hicieron con placas de aluminio recubiertas con gel de sílice Merck Kieselgel 60 GF-254, usando luz ultravioleta de 254 y 365 nm como revelador. Los eluyentes utilizados fueron hexano/acetato en distintas proporciones, siendo la mayoría de ellos 8:2 y 6:4. En los casos en que se creyó conveniente se utilizó como revelador una mezcla de *p*-anisaldehído (2.5%), ácido acético (1%) y ácido sulfúrico (3.4%) en etanol al 95%.

#### **5.1.8. Disolventes y agentes desecantes.**

Como disolventes se usaron metanol (99.8%), éter etílico (99%), tolueno (99%), isopropiléter (99%), isopropanol (99.8%), xileno (99%), hexano (99%), tetrahidrofurano (99%), diclorometano (99.9%), ácido acético glacial (99%), piridina (99%), etanol absoluto (99.9%), *N,N*-dimetilformamida (99.8%), y dioxano (99%) comerciales.

Los disolventes utilizados para las reacciones en atmósfera inerte fueron secados de la siguiente manera:

Tetrahidrofurano: reflujo sobre Na/benzofenona bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

Tolueno: reflujo sobre Na/benzofenona bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

Xileno: reflujo sobre Na bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

Piridina: reflujo sobre CaH<sub>2</sub> bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

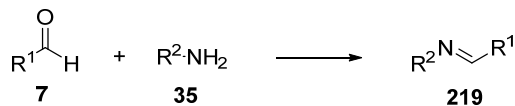
EtOH: reflujo sobre Mg/I<sub>2</sub> bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

Como agente desecante para el secado de las fases orgánicas procedentes de las extracciones se usó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro suministrado por Prolabo.

En los casos de los compuestos **313g**, **313k** y **313y** se han separado cromatográficamente los dos diastereoisómeros, con el fin de asignar la estereoquímica relativa de cada uno de ellos. Esta separación no ha sido del todo completa, por lo que en cada compuesto aparecen pequeñas trazas del otro diastereoisómero, lo que se refleja en sus respectivos espectros de RMN.

## 5.2. Síntesis de iminas.

### 5.2.1. Procedimiento general.



Se han utilizado cuatro procedimientos generales de síntesis de iminas.

#### Método A

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añaden 50 mmoles de la amina (**35**) y 50 mmoles de benzaldehído (**264**) disueltos en 25 mL de tolueno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas con eliminación de agua por destilación azeotrópica utilizando un aparato Dean-Stark.

#### Método B

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añaden 200 mmoles de amina (**35**) y 200 mmoles de aldehído (**7**). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante quince minutos, se vierte sobre 33 mL de etanol y se agita durante cinco minutos. Finalmente, se enfría la mezcla a 0 °C, formándose un precipitado que se filtra a vacío y se lava con 20 mL de isopropanol.

#### Método C

En un matraz de fondo redondo de 100 mL sobre una disolución de 200 mmoles de la amina (**35**) en 35 mL de metanol, se añaden 200 mmoles de aldehído (**7**). La mezcla se agita de forma vigorosa durante veinticuatro horas, formándose un abundante precipitado que se filtra a vacío y se lava con 10 mL de isopropanol y 10 mL de hexano.

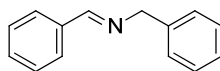
#### Método D<sup>267</sup>

En un matraz de fondo redondo de 250 mL y bajo atmósfera de nitrógeno, sobre 50 mmoles de furan-2-aldehído disueltos en 100 mL de tolueno anhidro se añaden 50 mmoles de bencilamina. Posteriormente se adiciona sulfato sódico anhidro (50 mmoles) y la mezcla se agita durante veinticuatro horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtra para eliminar el Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en el rotavapor.

<sup>267</sup> Kachkovskiy, G. O.; Kolodiazhnyi, O. I. "α-Acylaminophosphonates possessing epoxyisoindolone moiety." *Tetrahedron* **2007**, 63, 51, 12576-12582. doi: 10.1016/j.tet.2007.10.022

### 5.2.2. Datos espectroscópicos de las iminas sintetizadas.

#### 5.2.2.1. (E)-N-Benciliden-1-fenilmetanimina (259).<sup>268</sup>



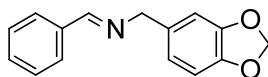
Método A. El producto se purifica mediante destilación a vacío ( $2 \times 10^{-4}$  mbar), recogiendo la fracción que destila a 150-160 °C. 57%. Aceite amarillo.

EM (IQ) m/z (%): 196 ( $M^+$  + 1, 88), 118 (64), 91 (100).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.40 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.42 (dd,  $J = 5.1, 1.9$  Hz, 3H), 7.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 7.31 (dt,  $J = 4.9, 4.1$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.14 (CH), 139.46 (C), 136.32 (C), 130.92 (CH), 128.76 (CH), 128.66 (CH), 128.44 (CH), 128.14 (CH), 127.15 (CH), 65.20 (CH<sub>2</sub>).

#### 5.2.2.2. (E)-N-Benciliden-1-(benzo[d][1,3]dioxo-5-il)metanimina (327).



Método A. En la reacción se forma un precipitado que se filtra a vacío y se lava con 10 mL de éter etílico. 62%. Sólido amarillo. P.f.: 46-48 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2895, 1646, 1502, 1485, 1442, 1247, 1039, 927, 808, 752, 691, 492.

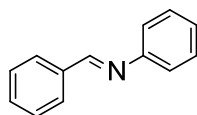
EM (IQ) m/z (%): 239 ( $M^+$ , 9), 135 (100).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 6.91 – 6.65 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.73 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.03 (CH), 147.97 (C), 146.76 (C), 136.25 (C), 133.29 (C), 130.99 (CH), 128.79 (CH), 128.47 (CH), 121.30 (CH), 108.84 (CH), 108.42 (CH), 101.10 (CH<sub>2</sub>), 64.96 (CH<sub>2</sub>).

<sup>268</sup> Huang, J.-M.; Zhang, J.-F.; Dong, Y.; Gong, W. "An effective method to prepare imines from aldehyde, bromide/epoxide, and aqueous ammonia." *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9, 3511-3514. doi: 10.1021/jo102455q

5.2.2.3. (E)-N-1-Difenilmetanimina (239).



Método B. 77%. Sólido blanco. P.f.: 47-49 °C. (Lit: 49-51 °C).<sup>269,270</sup>

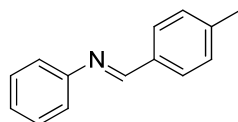
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3443, 1626, 1590, 1484, 1450, 1192, 1170, 906, 761, 693, 541.

EM (IQ) m/z (%): 182 (M<sup>+</sup> + 1, 70), 181 (M<sup>+</sup>, 85), 105 (50), 94 (100).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.15 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.48 (CH), 152.25 (C), 136.39 (C), 131.48 (CH), 129.27 (CH), 128.94 (CH), 128.89 (CH), 126.05 (CH), 120.99 (CH).

5.2.2.4. (E)-1-(4-Metilfenil)-N-fenilmetilanimina (328).



Método B. 21%. Sólido amarillo. P.f.: 41-43 °C. (Lit: 41-42 °C)<sup>271</sup>

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3431, 2883, 1607, 1511, 1483, 1191, 1169, 1021, 816, 773, 749, 693, 540, 456.

EM (IQ) m/z (%): 195 (M<sup>+</sup>, 16), 137 (100), 104 (28).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.53 (CH), 152.50 (C), 142.06 (C), 133.93 (C), 130.72 (CH), 129.72 (CH), 129.32 (CH), 129.03 (CH), 125.94 (CH), 121.08 (CH), 114.41 (CH), 21.82 (CH<sub>3</sub>).

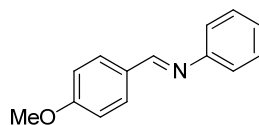
<sup>269</sup> García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. "π-π stacking versus steric effects in stereoselectivity control: Highly diastereoselective synthesis of syn-1,2-diarylpropylamines." *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 21, 6179-6195. doi: 10.1002/chem.200601893

<sup>270</sup> Nongkunsarn, P.; Ramsden, C. A. "Oxidative rearrangement of imines to formamides using sodium perborate." *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10, 3805-3830. doi: 10.1016/S0040-4020(97)00101-4

<sup>271</sup> Bolognese, A.; Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Giordano, F. "On the azetidin-2-one ring formation. A <sup>1</sup>H NMR investigation." *Tetrahedron* **1991**, *47*, 35, 7417-7428. doi: 10.1016/S0040-4020(01)89743-X



## 5.2.2.5. (E)-1-(4-Metoxifenil)-N-fenilmetanimina (329).



Método B. 99%. Sólido marrón claro. P.f.: 51-53 °C. (Lit: 49.5-50.1 °C).<sup>269,270</sup>

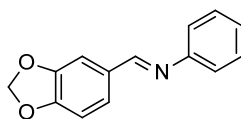
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3063, 3001, 2962, 2837, 1943, 1621, 1604, 1574, 1508, 1306, 1247, 1169, 1031, 836, 819, 694, 547.

EM (IQ) m/z (%): 212 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 211 ( $\text{M}^+$ , 62), 132 (17), 104 (83).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.42 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 2H), 7.35 – 7.13 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.47 (C), 159.87 (CH), 152.60 (C), 146.58 (C), 132.17 (CH), 130.71 (CH), 129.52 (CH), 125.74 (CH), 121.07 (CH), 118.73 (CH), 115.29 (CH), 114.52 (CH), 114.40 (CH), 55.61 ( $\text{CH}_3$ ).

## 5.2.2.6. (E)-1-(1,3-Benzodioxo-5-il)-N-fenilmetanimina (330).



Método C. 92%. Sólido amarillo. P.f.: 71-73 °C. (Lit: 67-68 °C).<sup>272</sup>

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 2892, 1624, 1583, 1456, 1265, 1042, 936, 766, 698, 609, 532, 492.

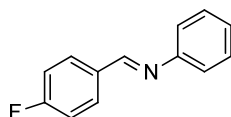
EM (IQ) m/z (%): 226 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 225 ( $\text{M}^+$ , 49), 132 (10), 104 (44).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.07 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.57 (CH), 152.30 (C), 150.72 (C), 148.67 (C), 131.47 (C), 129.32 (CH), 125.89 (CH), 125.87 (CH), 121.07 (CH), 108.41 (CH), 107.13 (CH), 101.80 ( $\text{CH}_2$ ).

<sup>272</sup>Echevarria, A.; Nascimento, M. d. G.; Gerônimo, V.; Miller, J.; Giesbrecht, A. "NMR spectroscopy, Hammett correlations and biological activity of some Schiff bases derived from piperonal." *J. Braz. Chem. Soc* **1999**, *10*, 60-64. doi: 10.1590/S0103-50531999000100010

5.2.2.7. (E)-N-Fenil-1-(4-fluorofenil)metanimina (**331**)<sup>273</sup>.



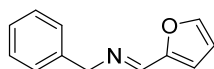
Método C. 65%. Sólido blanco. P.f.: 53-55 °C. (Lit: 63 °C).<sup>274</sup>

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3065, 2875, 1625, 1586, 1506, 1483, 1219, 1152, 1092, 972, 907, 834, 755, 691, 540, 492.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 5H).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 190.63 (CH), 165.95 (C), 163.94 (C), 158.98 (CH), 152.05 (C), 132.82 (C), 132.80 (CH), 132.47 (CH), 132.39 (CH), 131.04 (CH), 130.97 (CH), 129.53 (CH), 129.39 (CH), 126.23 (CH), 121.04 (CH), 119.25 (CH), 116.66 (CH), 116.48 (CH), 116.23 (CH), 116.05 (CH), 115.68 (CH).

5.2.2.8. (E)-N-Bencil-1-(2-furil)-metanimina (**332**)<sup>267</sup>



Método D. 98%. Aceite marrón.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3421, 1645, 1495, 1453, 1149, 1013, 736, 698, 596.

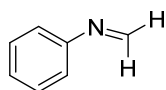
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 151.71 (C), 150.56 (CH), 144.96 (CH), 138.91 (C), 128.67 (CH), 128.38 (CH), 127.26 (CH), 114.35 (CH), 111.79 (CH), 65.25 (CH<sub>2</sub>).

<sup>273</sup> Kwon, M. S.; Kim, S.; Park, S.; Bosco, W.; Chidrala, R. K.; Park, J. "One-Pot synthesis of imines and secondary amines by Pd-catalyzed coupling of benzyl alcohols and primary amines." *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2877-2879. doi: 10.1021/jo8026609

<sup>274</sup> Sobanov, A. A.; Zolotukhin, A. V.; Galkina, I. V.; Galkin, V. I.; Cherkasov, R. A. "Kinetics and mechanism of the Pudovik reaction in the azomethine series: III. Acid-catalyzed hydrophosphorylation of imines." *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 3, 421-429. doi: 10.1134/S1070363206030121

## 5.2.2.9. N-Metilenanilina (334).



Método C. 37%. Sólido blanco. P.f.: 214-216 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 3035, 1597, 1504, 1454, 1374, 1344, 1259, 1228, 1163, 934, 752, 691.

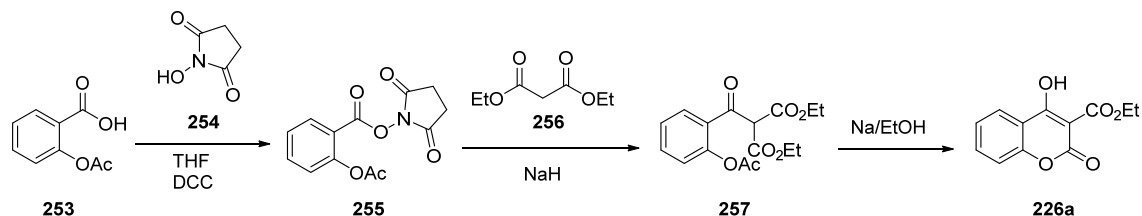
EM (IQ)  $m/z$  (%): 135 ( $M^+ + 1 + C_2H_5$ , 22), 105 ( $M^+$ , 100), 94 (28).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 148.64 (C), 129.18 (CH), 120.94 (CH), 117.69 (CH), 68.61 ( $\text{CH}_2$ ).

### 5.3. Síntesis de enoles.

#### 5.3.1. Síntesis de 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**226a**).



Sobre una disolución de *N, N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (4.94 g, 24 mmoles) en 16 mL de THF anhidro, bajo  $N_2$ , se añade vía cánula una disolución de ácido acetilsalicílico (**253**) (3.6 g, 20 mmoles) y *N*-hidroxisuccinimida (**254**) (2.32 g, 20 mmoles) en 24 mL de tetrahidrofurano anhidro, manteniendo la mezcla de reacción en un baño de agua-hielo. Se agita durante 2 horas a 0 °C y se mantiene a 5 °C toda la noche. La mezcla de reacción se filtra a vacío y se lava con 15 mL de diclorometano. El filtrado se concentra en el rotavapor obteniendo 7.3 g (26 mmoles) del producto **255**.

Se disuelven 1.6 g (45 mmoles) de NaH (60%) en 130 mL de THF anhidro y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $N_2$ . Se mantiene la disolución en un baño de agua-hielo y se añaden gota a gota 7 mL (46 mmoles) de malonato de dietilo (**256**), agitándose la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Sobre esta disolución se añaden 5.5 g (20 mmoles) del compuesto **255**, y se deja con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden a la mezcla de reacción 20 mL de agua y se lava con 20 mL de éter dietílico. La fase acuosa se acidifica hasta pH 2, manteniendo la mezcla a 0 °C, se extrae con  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL), se seca la fase orgánica con  $Na_2SO_4$  y se elimina el disolvente, obteniéndose 5.26 g (16 mmoles) del malonato **257**.

Sobre 32 mL de una disolución 1 M de NaOEt se añaden 5.2 g (16 mmoles) del compuesto **257**. Tras 24 horas agitando a temperatura ambiente se elimina el disolvente y el crudo obtenido se disuelve en 20 mL de agua y se lava con 20 mL de éter dietílico. Sobre la fase acuosa se añade HCl (10%) a 0 °C hasta que la disolución tenga pH 2. El precipitado formado se filtra y se lava con agua, obteniéndose el 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**226a**) con un rendimiento global del 23%.

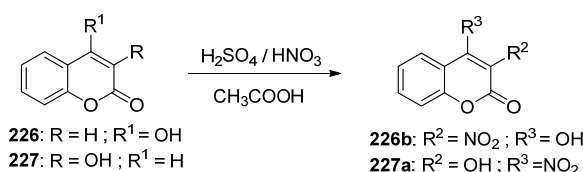
Sólido blanco. P.f.: 95.6-97.5 °C. (Lit: 98.5-100 °C).<sup>167</sup>

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2978, 1726, 1609, 1551, 1420, 1310, 1242, 1015, 899, 768, 450.

EM (IE)  $m/z$  (%): 235 ( $M^+$ , 59), 217 (22), 189 (100), 163 (97), 149 (16).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.76 (sa, 1H), 8.02 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (dt,  $J = 7.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.52 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

### 5.3.2. Síntesis de 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (226b) y 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a).

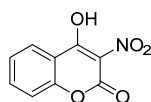


Se utiliza el método descrito por Savel'ev et al.<sup>168</sup>

Sobre una disolución de la correspondiente hidroxycumarina (**226**, **227**) (1.6 g, 10 mmoles) en 5 mL de ácido acético glacial, se añade gota a gota una mezcla de ácido nítrico (65%, 0.6 mL, 10 mmoles) y ácido sulfúrico (96%, 0.74 mL, 10 mmoles) y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre 30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y el precipitado obtenido se filtra y se lava con 15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , obteniéndose el enol buscado (**226b**: 763 mg, 37%, **227a**: 493 mg, 23%).

### 5.3.3. Datos espectroscópicos de 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (226b) y 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a).

#### 5.3.3.1. 4-Hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (226b).



37%. Sólido amarillo. P.f.: 165-167 °C (desc). (Lit: 169-170 °C).<sup>168</sup>

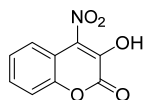
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2938, 1609, 1561, 1312, 1195, 1100, 949, 833, 745, 650, 543, 461.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 208 ( $M^+ + 1$ , 27), 178 (68), 148 (42), 121 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.41 (s, 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.29 (C), 153.67 (C), 152.33 (C), 137.81 (CH), 126.39 (CH), 125.47 (CH), 117.36 (CH), 113.22 (C).

5.3.3.2. *3-Hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a)*.



23%. Sólido amarillo. P.f.: 160-162 °C.

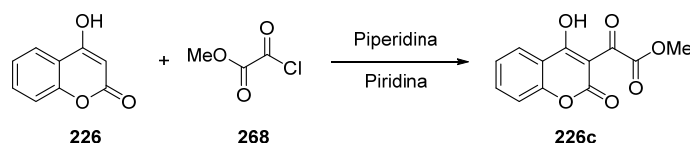
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 1694, 1603, 1537, 1409, 1253, 1157, 756, 627, 582, 458.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 208 ( $\text{M}^+ + 1$ , 39), 178 (64), 148 (32), 119 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.61 (C), 147.60 (C), 137.24 (C), 130.71 (CH), 126.44 (CH), 123.26 (CH), 117.49 (CH), 112.77 (C).

5.3.4. *Síntesis de 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (226c)*.



Se utilizó el método descrito por Eisenhauer.<sup>169</sup>

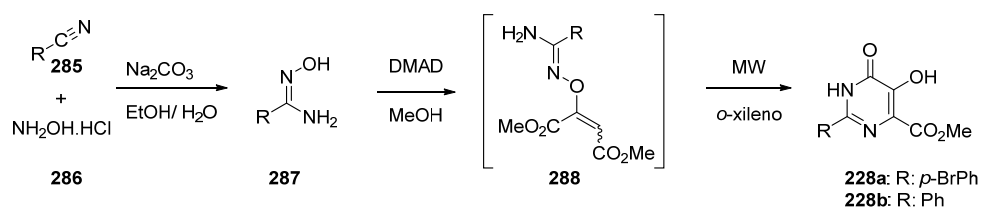
Sobre una disolución de 4-hidroxycumarina (**226**) (486 mg, 3 mmoles) en 4 mL de piridina anhidra se añade a 0 °C lentamente el cloroacetato de metilo (**268**) (5 mmoles) y una gota de piperidina. Tras 48 horas a 37 °C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  la mezcla de reacción se vierte sobre agua/hielo y se añade disolución acuosa HCl 10% hasta que la disolución tenga un pH 2. Se forma un precipitado color marrón que se filtra a vacío y se lava con 5 mL de agua para dar el enol (**226c**) (671 mg, 90%).

Sólido marrón claro. P.f.: 148-150 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 1754, 1727, 1609, 1555, 1491, 1455, 1419, 1354, 1272, 1225, 1159, 1117, 1090, 1032, 999, 771.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.79 (dt,  $J = 7.8, 1.32$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

**5.3.5. Síntesis de 2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228a) y 2-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228b).**

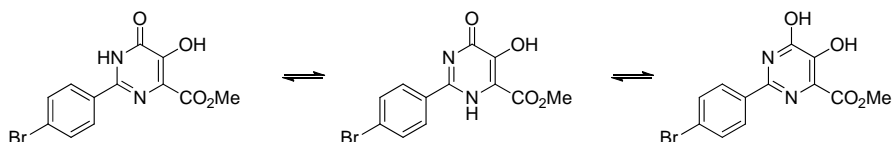


La amidoxima correspondiente (**287**) se prepara siguiendo el método descrito por Srivastava.<sup>239</sup> Se disuelve hidrocloreto de hidroxilamina (**286**) (0.69 g, 10 mmoles) en 10 mL de agua y a continuación se añade  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.06 g, 10 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se adiciona el nitrilo correspondiente (10 mmoles) disuelto en 10 mL de EtOH, se deja en agitación durante 48 horas a  $26^\circ\text{C}$  y se añade más hidrocloreto de hidroxilamina (**286**) (0.34 g, 5 mmoles). La mezcla de reacción se agita nuevamente a  $26^\circ\text{C}$  durante 48 horas. Se disuelve el sólido formado en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y el disolvente se evapora en el rotavapor, obteniéndose las amidoximas **287a** y **287b**.

Para la preparación de las pirimidonas (**228**) se sigue el método descrito por Zhong y colaboradores.<sup>170</sup> Se disuelve la amidoxima correspondiente (**287**) (0.5 mmoles) en 1.5 mL de MeOH y se añade gota a gota DMAD (64  $\mu\text{L}$ , 0.525 mmoles) a  $-10^\circ\text{C}$ . Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se elimina el disolvente en el rotavapor. El crudo se disuelve en 1.5 mL de *o*-xileno anhidro y se calienta en microondas durante 5 minutos a  $185^\circ\text{C}$  y a 300 W de potencia. Se deja enfriar la mezcla de reacción y el sólido formado se filtra a vacío y se lava con tolueno, *i* $\text{Pr}_2\text{O}$ , y MeOH/HCl 10% 1:1, obteniéndose el correspondiente enol. (**228a**: 58 mg, 35%, **228b**: 54 mg, 41%).

**5.3.6. Datos espectroscópicos de 2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228a) y 2-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228b).**

**5.3.6.1. 2-(4-Bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228a).**



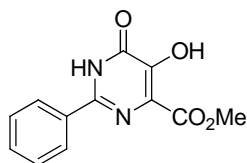
35%. Sólido marrón claro. P.f.: 220 °C (desc).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 1704, 1670, 1598, 1561, 1454, 1320, 1267, 1015, 751.

MS (IQ)  $m/z$  (%): 327 ( $M^+. +1$ , 40), 325 ( $M^+. +1$ , 42), 311 (37), 309 (44), 295 (10), 293 (10), 231 (11), 229 (10), 59 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 12.59 (sa, 0.52Ha), 10.86 (sa, 0.29Hb), 8.45 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.19H), 8.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.50H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.62H), 7.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.42H), 7.78 – 7.59 (m, 2.57H), 7.23 (s, 0.34H), 6.19 (sa, 0.30Hc), 4.09 (s, 1.23Ha), 4.03 (s, 1.01Hc), 4.01 (s, 0.79Hb).

**5.3.6.2. 2-Fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228b).**



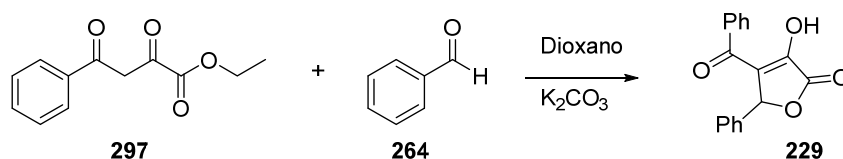
41%. Sólido marrón. P.f.: 200 °C (desc).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3088, 1690, 1658, 1599, 1572, 1457, 1391, 1264, 1208, 1178, 1097, 1018, 880, 633.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 12.20 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.13 – 8.79 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 4.07 (s, 3H).



### 5.3.7. Síntesis de 4-benzoil-3-hidroxi-5-fenilfuran-2(2H)-ona (**229**).

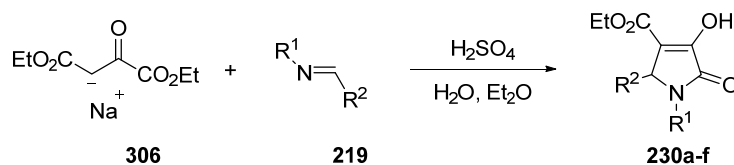


Se utilizó el método descrito por Gein.<sup>171</sup>

Sobre una disolución de 4-fenil-2,4-dioxobutanoato de etilo (**297**) (3.3 g, 15 mmoles) en 10 mL de dioxano, se añade benzaldehído (**264**) (1.5 mL, 15 mmoles) y una disolución 2M de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.5 mL). Se deja en agitación durante 10 horas a temperatura ambiente y se añade HCl 2N hasta acidificar el medio de reacción (0.5 mL) La mezcla de reacción se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evapora el disolvente y se obtiene el enol **229** como un sólido blanco que se recrystaliza en hexano (450 mg, 11%).

Sólido blanco. P.f.: 208-210 °C. (Lit: 211-213 °C)<sup>171</sup>

### 5.3.8. Procedimiento general para la síntesis de pirrolidinodionas.

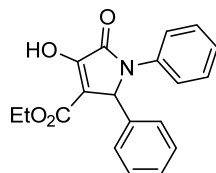


Se utilizó el método descrito por Wasseman y Koch.<sup>173</sup>

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se añaden, a 0 °C, 24 mL de una disolución acuosa de ácido sulfúrico (20%) sobre una suspensión de la sal sódica del oxalacetato de dietilo (**306**) (0.1 mol) en 22 mL de agua y 20 mL de éter dietílico y se agita durante 30 minutos. A continuación se filtra y se separa la fase orgánica, se lava con 4 mL de agua y se seca con sulfato sódico. Sobre la fase orgánica se añade poco a poco la imina correspondiente (0.1 mol) y se deja durante 12 horas con agitación. El crudo de reacción se filtra y el sólido resultante se lava con 10 mL de isopropanol y 10 mL de éter isopropílico. La combinación de filtrados se concentra en el rotavapor. El residuo resultante se agita en 15 mL de éter isopropílico, formándose un precipitado que se filtra y combina con el sólido obtenido en la primera filtración.

### 5.3.9. Datos espectroscópicos de las pirrolidinodionas 230a-230g.

#### 5.3.9.1. 1,2-Difenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230a).<sup>248</sup>



62%. Sólido amarillo. P.f.: 174-176 °C.

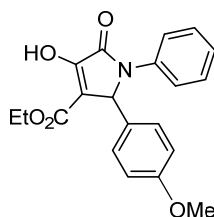
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 1717, 1685, 1498, 1369, 1315, 1254, 1215, 1189, 1139, 1026, 760, 515.

EM (IE)  $m/z$  (%): 323 ( $M^+$ , 8), 180 (13), 149 (45), 91 (14), 71 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.11 (sa, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 7H), 7.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.21 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.35 (C), 163.04 (C), 156.76 (C), 136.50 (C), 135.31 (C), 129.16 (CH), 128.79 (CH), 128.72 (CH), 127.73 (CH), 126.04 (CH), 122.50 (CH), 113.38 (C), 61.78 ( $\text{CH}_2$ ), 61.45 (CH), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 5.3.9.2. 1-Fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230b).



57%. Sólido amarillo. P.f.: 138-140 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3253, 1704, 1672, 1513, 1655, 1457, 1384, 1230, 1174, 1133, 1032, 836, 774, 692.

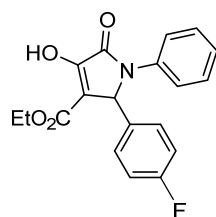
EM (IQ)  $m/z$  (%): 354 ( $M^+ + 1$ , 11), 308 (94), 282 (27), 200 (23), 161 (100), 109 (39).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ : 354.1341, encontrada: 354.1354.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.08 (sa, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 6.79 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.21 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.33 (C), 163.02 (C), 159.81 (C), 156.47 (C), 136.54 (C), 129.12 (CH), 128.88 (CH), 127.04 (CH), 122.63 (CH), 114.22 (CH), 113.45 (C), 61.39 ( $\text{CH}_2$ ), 61.35 (CH), 55.37 ( $\text{CH}_3$ ), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ).

5.3.9.3. *1-Fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230c)*.



62%. Sólido amarillo. P.f.: 191-193 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 1718, 1691, 1660, 1604, 1510, 1443, 1369, 1313, 1254, 1215, 1139, 1027, 857, 825, 758, 692, 566, 530, 482.

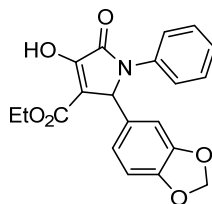
EM (IQ)  $m/z$  (%): 342 ( $\text{M}^+ + 1$ , 10), 296 (92), 200 (8), 149 (48), 119 (26), 55 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : 342.1142, encontrada: 342.1150.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.08 (sa, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J = 8.5, 5.2$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.22 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.20 (C), 163.79 (C), 162.88 (C), 161.83 (C), 156.76 (C), 136.29 (C), 131.15 (C), 129.48 (CH), 129.41 (CH), 129.25 (CH), 126.24 (CH), 122.63 (CH), 115.98 (CH), 115.80 (CH), 113.16 (C), 61.53 ( $\text{CH}_2$ ), 61.10 (CH), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ).

5.3.9.4. 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**230d**).



44%. Sólido blanco. P.f.: 170-172 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3183, 1678, 1595, 1495, 1449, 1406, 1239, 1142, 1038, 924, 799, 702, 687, 569.

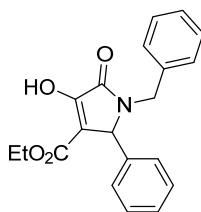
EM (IQ)  $m/z$  (%): 367 ( $M^+ + 1$ , <5), 322 (20), 175 (28), 119 (15), 55 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ : 367.1056, encontrada: 367.1069.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.05 (sa, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 15.0, 6.6$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.24 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.30 (C), 162.89 (C), 156.60 (C), 148.19 (C), 147.98 (C), 136.43 (C), 129.19 (CH), 128.87 (C), 126.10 (CH), 122.65 (CH), 122.04 (CH), 113.24 (C), 108.36 (CH), 107.25 (CH), 101.47 ( $\text{CH}_2$ ), 61.55 (CH), 61.47 ( $\text{CH}_2$ ), 14.21 ( $\text{CH}_3$ ).

5.3.9.5. 1-Bencil-2-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**230e**).



42%. Sólido blanco. P.f.: 190-192 °C.

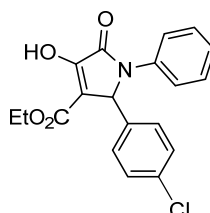
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3156, 1686, 1570, 1417, 1217, 1081, 1054, 772, 697.

EM (IE)  $m/z$  (%): 337 ( $M^+$ , 10), 291 (7), 244 (6), 130 (16), 106 (100), 91 (99), 83 (36).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45 – 7.21 (m, 6H), 7.21 – 7.02 (m, 4H), 5.14 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.55 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.52 (C), 165.26 (C), 161.46 (C), 136.72 (C), 136.69 (C), 134.59 (C), 128.88 (CH), 128.71 (CH), 128.49 (CH), 128.46 (CH), 128.21 (CH), 128.00 (CH), 127.96 (CH), 127.65 (CH), 109.14 (C), 109.10 (C), 59.96 (CH), 59.71 ( $\text{CH}_2$ ), 44.01 ( $\text{CH}_2$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ).

5.3.9.6. *2-(4-Clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230f)*.



52%. Sólido blanco. P.f.: 190-192 °C.

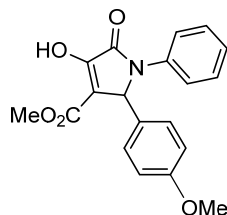
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 1717, 1689, 1658, 1497, 1368, 1310, 1254, 1212, 1136, 760, 521.

EM (IE)  $m/z$  (%): 357 ( $\text{M}^+$ , 24), 284 (24), 214 (16), 164 (40), 77 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.08 (sa, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.37 – 7.07 (m, 7H), 5.74 (s, 1H), 4.23 (c,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164.91 (C), 162.67 (C), 156.60 (C), 136.01 (C), 134.37 (C), 133.78 (C), 129.10 (CH), 128.91 (CH), 128.88 (CH), 126.08 (CH), 122.31 (CH), 112.79 (C), 61.41 (CH), 60.87 ( $\text{CH}_2$ ), 13.99 ( $\text{CH}_3$ ).

5.3.9.7. *1-Fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (230g)*.



50%. Sólido blanco. P.f.: 187-189 °C. (Lit: 188-189 °C)<sup>275</sup>

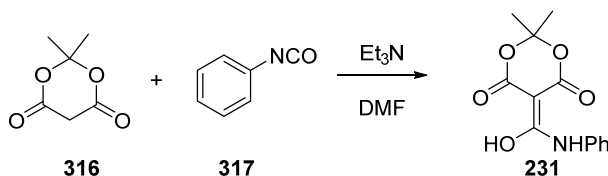
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 3185, 1721, 1669, 1609, 1511, 1383, 1305, 1230, 1031.

EM (IE)  $m/z$  (%): 339 ( $M^+$ , 57), 309 (37), 219 (100), 160 (68), 149 (80).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.47 (dd,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 6.81 – 6.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.26 (C), 162.83 (C), 159.60 (C), 155.91 (C), 136.20 (C), 128.95 (CH), 128.63 (CH), 126.68 (C), 125.91 (CH), 122.53 (CH), 114.11 (CH), 112.92 (C), 61.22 (CH), 55.16 ( $\text{CH}_3$ ), 52.03 ( $\text{CH}_3$ ).

5.3.10. *Síntesis de 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (231)*.



Se ha utilizado el método descrito por Mukhopadhyaya y colaboradores.<sup>172</sup> Sobre una disolución de ácido de Meldrum (**316**) (3.6 g, 25 mmoles) en 25 mL de DMF se añaden 3.7 mL trietilamina (50 mmoles), se agita la mezcla durante 5 minutos y se añaden 2.7 mL de fenilisocianato (**317**) (25 mmoles). Tras 30 minutos agitando a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte sobre 250 mL de HCl 2N a 0 °C, obteniéndose un precipitado blanco que se filtra y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  fría para dar el enol (**231**). (5.9 g, 90%).

<sup>275</sup> Taylor, W. C.; Vadasz, A. "The reactions of aromatic Schiff-bases with dimethyl acetylenedicarboxylate.2. Reaction in the presence of water." *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 6, 1227-1230. doi: 10.1071/CH9821227

Sólido amarillo claro. P.f.: 102-104 °C. (Lit: 109-110 °C).<sup>172</sup>

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 3067, 1693, 1638, 1426, 1336, 1264, 1223, 1095, 924, 802, 758.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.16 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.7$ , 2H), 7.40 (t,  $J = 7.9$ , 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 1.77 (s, 6H).

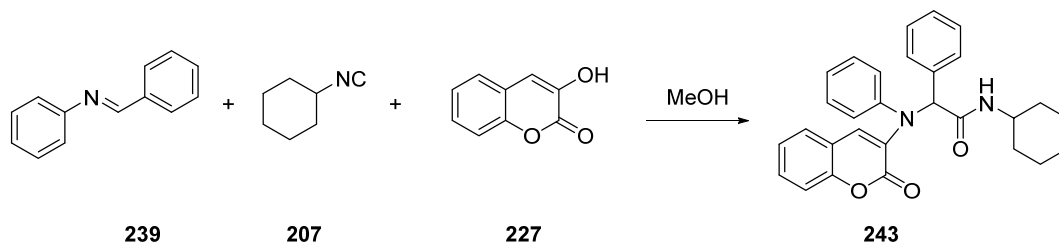
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.30 (C), 135.02 (C), 129.54 (CH), 126.71 (CH), 122.41 (CH), 105.31 (C), 73.87 (C), 26.50 ( $\text{CH}_3$ ).





## 5.4. Reacciones enol-Ugi.

### 5.4.1. Reacción enol-Ugi con 3-hidroxicumarina (227).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la imina (**239**) en 0.5 mL de metanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo (**207**) y 0.5 mmoles del enol (**227**). La mezcla de reacción se agita a 25 – 30 °C durante 72 horas.

Se añaden 4 mL de una disolución acuosa de HCl al 10%, para eliminar el isonitrilo que no ha reaccionado, 5 mL de diclorometano para disolver el precipitado blanco que se forma y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3) obteniéndose **243**.

15%. Sólido espumoso amarillo P.f.: 122-124°C.

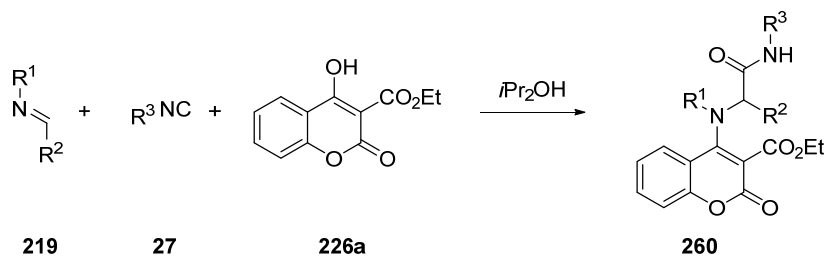
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3372, 2932, 1692, 1650, 1601, 1492, 1458, 1410, 1330, 1254, 1155, 755.

EM (IQ) m/z (%): 452 (M<sup>+</sup>, <5), 435 (10), 309 (13), 182 (60), 163 (100).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.49 – 7.22 (m, 11H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 1.94 – 0.92 (m, 10H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.17 (C), 160.63 (C), 149.48 (C), 146.85 (C), 140.47 (C), 139.10 (C), 129.42 (CH), 129.31 (CH), 128.65 (CH), 128.51 (CH), 127.53 (CH), 126.76 (CH), 125.23 (CH), 120.54 (C), 119.30 (CH), 116.59 (CH), 114.64 (CH), 114.03 (CH), 64.54 (CH), 48.27 (CH), 33.10 (CH<sub>2</sub>), 32.84 (CH<sub>2</sub>), 25.53 (CH<sub>2</sub>), 24.87 (CH<sub>2</sub>), 24.73 (CH<sub>2</sub>).

**5.4.2. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (226a).**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la imina correspondiente en 0.5 mL de isopropanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.5 mmoles del enol (**226a**). La mezcla de reacción se agita a 25 – 30 °C de 2 a 5 días.

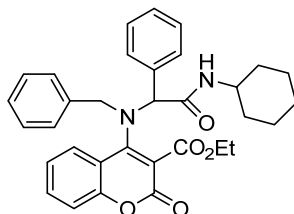
Cuando en la reacción se forma un precipitado la mezcla se enfría en un baño de hielo y se filtra el precipitado obtenido, lavándolo con con 4 mL hexano. A las aguas madres se le añaden 4 mL de una disolución acuosa de HCl al 10%, para destruir los posibles restos de isonitrilo, se lavan con 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente.

Si en la reacción no aparece precipitado se añaden 4 mL de una disolución acuosa de HCl al 10% y 5 mL de diclorometano para disolver el precipitado blanco que se forma y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente.

En ambos casos, el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3), obteniéndose un sólido.

**5.4.3. Datos espectroscópicos de los aductos con 4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260a - 260h).**

**5.4.3.1. 4-[Bencil-[2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260a).**



63%. Sólido blanco. P.f.: 127-130 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 3061, 2926, 2853, 1717, 1667, 1595, 1541, 1449, 1346, 1237, 1049, 752, 698.

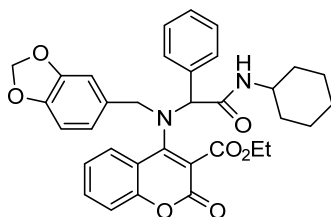
EM (IE)  $m/z$  (%): 539 ( $\text{M}^+$ , <5), 234 (27), 218 (90), 188 (62), 93 (56).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ : 539.2546, encontrada: 539.2544.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 8H), 7.06 – 6.99 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.54–4.41 (m, 2H), 4.44 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 1.75 – 1.05 (m, 10H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.89 (C), 166.38 (C), 159.58 (C), 159.30 (C), 152.91 (C), 135.90 (C), 135.27 (C), 132.72 (CH), 129.40 (CH), 128.69 (CH), 128.60 (CH), 128.51 (CH), 128.20 (CH), 127.70 (CH), 123.60 (CH), 119.33 (C), 116.84 (CH), 71.76 (CH), 62.64 ( $\text{CH}_2$ ), 57.77 ( $\text{CH}_2$ ), 48.36 (CH), 32.75 ( $\text{CH}_2$ ), 32.38 ( $\text{CH}_2$ ), 25.40 ( $\text{CH}_2$ ), 24.85 ( $\text{CH}_2$ ), 24.79 ( $\text{CH}_2$ ), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.3.2. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil(2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260b**).



Sólido blanco. 65%. P.f: 128-130 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 2932, 1664, 1607, 1530, 1490, 1448, 1397, 1249, 1037, 812, 755.

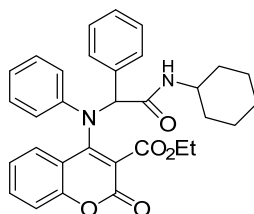
EM (IQ)  $m/z$  (%): 583 ( $M^+ + 1$ , < 5), 189 (13), 134 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ : 583.2443, encontrada: 583.2444.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.16 (m, 4H), 7.15 – 7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 4.37 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 1H), 1.77 – 1.08 (m, 13H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.15 (C), 166.50 (C), 159.64 (C), 159.47 (C), 153.11 (C), 147.88 (C), 147.67 (C), 136.06 (C), 132.97 (CH), 129.33 (C), 128.88 (CH), 128.81 (CH), 127.82 (CH), 123.89 (CH), 123.21 (CH), 119.51 (C), 117.11 (CH), 109.83 (CH), 108.33 (CH), 101.30 ( $\text{CH}_2$ ), 71.96 (CH), 62.84 ( $\text{CH}_2$ ), 57.67 ( $\text{CH}_2$ ), 48.58 (CH), 32.97 ( $\text{CH}_2$ ), 32.58 ( $\text{CH}_2$ ), 25.56 ( $\text{CH}_2$ ), 25.05 ( $\text{CH}_2$ ), 24.99 ( $\text{CH}_2$ ), 14.28 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.3.3. 4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260c**).



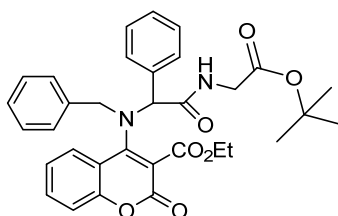
62%. Sólido blanco. P.f.: 101-103 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3431, 2931, 1702, 1649, 1602, 1521, 1497, 1461, 1414, 1384, 1229, 1041, 755, 696.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 11.4, 4.2$  Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 8H), 6.85 (s, 2H), 6.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.03 (sa, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 3.74 (sa, 1H), 2.22 – 1.00 (m, 10H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H),

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.78 (C), 172.08 (C), 157.86 (C), 154.70 (C), 147.21 (C), 135.62 (CH), 128.69 (CH), 128.59 (CH), 128.20 (CH), 125.34 (CH), 124.39 (CH), 123.14 (CH), 119.68 (CH), 117.10 (CH), 115.00 (C), 114.02 (CH), 93.39 (C), 64.63 (CH), 62.93 ( $\text{CH}_2$ ), 60.09 (CH), 33.31 ( $\text{CH}_2$ ), 32.67 ( $\text{CH}_2$ ), 26.00 ( $\text{CH}_2$ ), 25.14 ( $\text{CH}_2$ ), 24.97 ( $\text{CH}_2$ ), 14.41 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.3.4. 4-(Bencil (2-((2(terc-butoxi)-2-oxoetil) amino-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260d**).



42%. Sólido blanco. P.f.: 137-139 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 1725, 1678, 1599, 1557, 1450, 1391, 1368, 1342, 1292, 1246, 1158, 1053, 757.

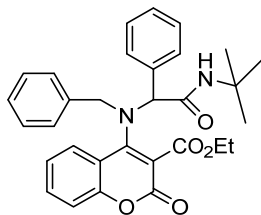
EM (IQ)  $m/z$  (%): 571 ( $\text{M}^+ + 1$ , 6), 515 (24), 324 (26), 86 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ : 571.2443, encontrada: 571.2444.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.50 – 7.11 (m, 14H), 7.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J = 7.3$  Hz 2H), 4.37 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 17.8, 6.3$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 17.9, 3.9$  Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.77 (C), 168.89 (C), 166.39 (C), 159.66 (C), 158.97 (C), 153.15 (C), 135.59 (C), 135.39 (C), 132.68 (CH), 129.63 (CH), 129.08 (CH), 128.91 (CH), 128.81 (CH), 128.64 (CH), 128.27 (CH), 127.73 (CH), 123.70 (CH), 119.53 (C), 117.41 (C), 116.96 (CH), 82.27 (C), 71.56 (CH), 62.82 ( $\text{CH}_2$ ), 57.60 ( $\text{CH}_2$ ), 42.16 ( $\text{CH}_2$ ), 28.22 ( $\text{CH}_3$ ), 14.20 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.3.5. 4-[Bencil-[2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260e**).



60%. Sólido espumoso naranja. P.f.: 195-197 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3057, 2971, 1723, 1670, 1597, 1537, 1452, 1406, 1346, 1233, 1049, 762, 698.

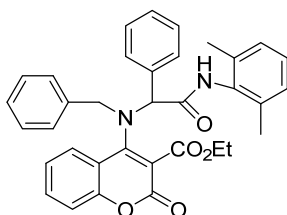
EM (IE)  $m/z$  (%): 513 ( $M^+ + 1$ , <5), 278 (14), 192 (58), 188 (41), 136 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ : 513.2389, encontrada 513.2389.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.26 – 7.14 (m, 7H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 6.89 (sa, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 2H), 4.46 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.94 (C), 166.05 (C), 159.48 (C), 159.31 (C), 152.86 (C), 135.88 (C), 135.38 (C), 132.63 (CH), 129.35 (CH), 128.73 (CH), 128.52 (CH), 128.48 (CH), 128.14 (CH), 127.72 (CH), 123.59 (CH), 119.41 (C), 116.78 (CH), 72.64 (CH), 62.50 ( $\text{CH}_2$ ), 57.69 ( $\text{CH}_2$ ), 51.47 (C), 28.41 ( $\text{CH}_3$ ), 14.07 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.3.6. 4-[Bencil-[2-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260f**).



43%. Sólido espumoso amarillo. P.f.: 118-120 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 3030, 1691, 1604, 1555, 1494, 1454, 1242, 1031, 760, 699.

EM (IE)  $m/z$  (%): 561 ( $M^+ + 1$ , 62), 560 (58), 188 (43), 278 (31), 240 (100).

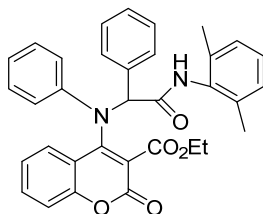
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ : 561.2389, encontrada 561.2394.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 320 K)  $\delta$  (ppm): 8.49 (sa, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 7H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.04 – 6.88 (m, 4H) 5.45 (s, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.45 (m, 3H), 1.89 (sa, 6H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 278 K)  $\delta$  (ppm): 166.34 (C), 159.61 (C), 159.26 (C), 152.98 (C), 135.43 (C), 134.89 (C), 133.41 (C), 132.83 (CH), 129.57 (CH), 128.87 (CH), 128.72 (CH), 128.54 (CH), 128.33 (CH), 128.31 (CH), 127.69 (CH), 127.24 (CH), 123.70 (CH), 119.57 (C), 117.84 (C), 116.81 (CH), 72.20 (CH), 62.75 ( $\text{CH}_2$ ), 58.21 ( $\text{CH}_2$ ), 31.61 (C), 18.30 ( $\text{CH}_3$ ), 14.12 ( $\text{CH}_3$ ).

Este espectro no aparece bien resuelto, por lo que no se observan algunas señales en el DEPT.

5.4.3.7. 4-[Bencil-[2-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-feniletíl]fenilamino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260g).



47%. Sólido blanco. P.f.: 127-129 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 1720, 1605, 1566, 1499, 1382, 1240, 1046, 761, 699.

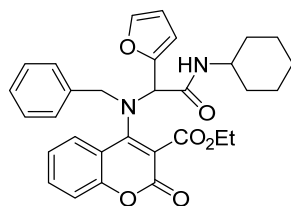
EM (IE)  $m/z$  (%): 547 ( $\text{M}^+ + 1$ , < 5), 500 (12), 398 (21), 309 (64), 238 (100).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.50 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.01 (m, 7H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 6.80 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.73 (C), 168.19 (C), 167.12 (C), 159.49 (C), 154.19 (C), 141.44 (C), 140.67 (C), 139.21 (C), 137.82 (C), 136.49 (C), 135.62 (C), 134.10 (C), 132.63 (CH), 130.50 (CH), 129.88 (CH), 129.86 (CH), 128.93 (CH), 128.86 (CH), 128.32 (CH), 127.85 (CH), 127.51 (CH), 127.38 (CH), 118.12 (CH), 117.68 (CH), 68.22 (CH), 64.42 (CH), 62.10 ( $\text{CH}_2$ ), 18.65 ( $\text{CH}_3$ ), 14.35 ( $\text{CH}_3$ ).

No hemos podido conseguir el compuesto totalmente puro. Además, este tipo de compuestos presentan espectros de RMN mal resueltos.

5.4.3.8. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260h**).



27%. Sólido blanco. P.f.: 183 °C (desc).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333, 2933, 1730, 1677, 1602, 1560, 1451, 1397, 1341, 1241, 1112, 1052, 761.

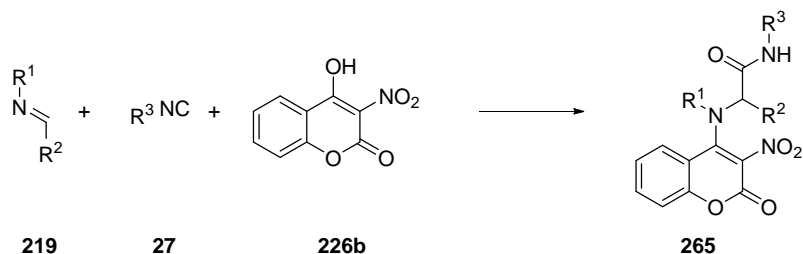
EM (IQ)  $m/z$  (%): 529 ( $M^+ + 1$ , <5), 402 (14), 358 (6), 266 (12), 234 (8), 206 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ : 529.2339, encontrada: 529.2338.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.31 – 7.05 (m, 9H), 6.42 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 4H), 3.73 (sa, 1H), 1.86 – 1.59 (m, 5H), 1.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.33 – 1.16 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.67 (C), 166.12 (C), 159.60 (C), 157.92 (C), 153.44 (C), 148.84 (C), 143.20 (CH), 136.42 (C), 132.89 (CH), 128.66 (CH), 128.60 (CH), 128.04 (CH), 127.29 (CH), 124.21 (CH), 118.62 (C), 117.40 (CH), 111.87 (CH), 111.00 (CH), 65.31 (CH), 62.75 ( $\text{CH}_2$ ), 55.29 ( $\text{CH}_2$ ), 49.10 (CH), 32.90 ( $\text{CH}_2$ ), 32.83 ( $\text{CH}_2$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ), 25.10 ( $\text{CH}_2$ ), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.4. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (**226b**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la imina correspondiente en 0.5 mL de isopropanol o metanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.5 mmoles del 4-hidroxi-3-nitrocumarina (**226b**). La mezcla de reacción se agita a 25 – 30 °C durante 48 – 96 horas.



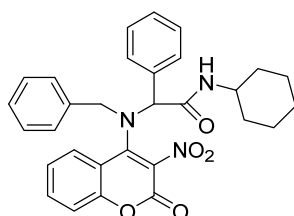
Cuando en la reacción se forma un precipitado, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se filtra el precipitado obtenido, lavándolo con 4 mL hexano. A las aguas madres se le añaden 4 mL de una disolución acuosa de HCl al 10%, se lavan con 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente.

Si en la reacción no aparece precipitado se añaden 4 mL de una disolución acuosa de HCl al 10% y 5 mL de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente.

El crudo obtenido se purifica, en ambos casos, por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3) obteniéndose un sólido correspondiente a los aductos **265a-265f**.

#### 5.4.5. Datos espectroscópicos de los aductos con 4-hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (265a-265f).

##### 5.4.5.1. 2-(Bencil(3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)amino)-N-ciclohexil-2-fenilacetamida (265a).

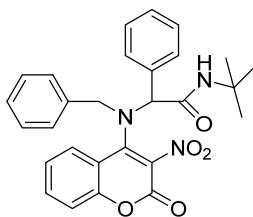


Disolvente: metanol. 13%. Sólido amarillo espumoso. P.f.: 97-99°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3374, 3063, 2930, 2853, 1679, 1602, 1549, 1452, 1349, 758, 698.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.39 – 7.11 (m, 12H), 5.87 – 5.89 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 2.08 – 0.85 (m, 10H).

5.4.5.2. 2-(Bencil(3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il-N-(terc-butil)2-fenilacetamida)(265b).



Disolvente: metanol. 25%. Sólido amarillo espumoso. P.f.: 84-86 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3379, 2967, 1685, 1601, 1548, 1454, 1394, 1363, 1278, 1221, 1117, 1055, 790, 759, 699.

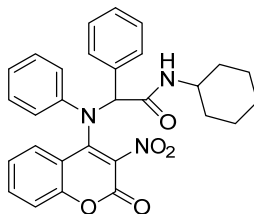
EM (IQ)  $m/z$  (%): 486 ( $\text{M}^+$ , 20), 340 (82), 262 (29), 162 (84), 90 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ : 486.2029, encontrada: 486.2015.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.41 – 7.13 (m, 12H), 5.78 (sa, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.66 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.97 (C), 154.95 (C), 153.35 (C), 152.27 (C), 135.04 (C), 134.80 (C), 133.80 (CH), 129.26 (CH), 129.05 (CH), 129.01 (CH), 128.93 (CH), 128.49 (CH), 128.34 (CH), 128.32 (CH), 124.76 (CH), 118.26 (C), 117.51 (C), 71.59 (CH), 56.21 ( $\text{CH}_2$ ), 51.96 (C), 28.37 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.5.3. N-Ciclohexil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (265c)



Disolvente: isopropanol. 15%. Sólido espumoso naranja. P.f.: 67-69°C.

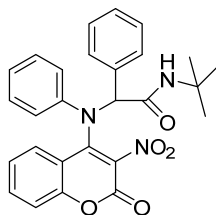
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 1619, 1566, 1494, 1466, 1347, 1096, 756.

EM (IQ) m/z (%): No se observa el pico de ion molecular, pero sí picos correspondientes a fragmentos pertenecientes a la molécula: 309 (25), 278 (31), 210 (9), 182 ( $\text{PhNCH}_2\text{Ph}^+ + 1$ , 46), 162 (100).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.01 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.13 (m, 8H), 6.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 2.38 – 0.85 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 181.36 (C), 170.25 (C), 154.97 (C), 146.86 (C), 139.14 (C), 135.35 (C), 132.96 (CH), 129.30 (CH), 129.20 (CH), 128.75 (CH), 127.50 (CH), 126.99 (CH), 124.99 (CH), 124.52 (CH), 120.78 (C), 119.26 (CH), 116.75 (CH), 114.02 (CH), 64.52 (CH), 59.55 (CH), 33.48 ( $\text{CH}_2$ ), 33.38 ( $\text{CH}_2$ ), 33.10 ( $\text{CH}_2$ ), 24.87 ( $\text{CH}_2$ ), 24.30 ( $\text{CH}_2$ ).

5.4.5.4. N-terc-Butil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (265d)



Disolvente: isopropanol. 57%. Sólido espumoso amarillo. P.f.: 134-136 °C.

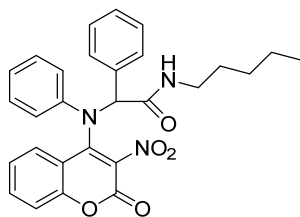
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 1673, 1615, 1578, 1468, 1383, 1339, 1215, 1070, 760.

EM (IQ) m/z (%): No se observa el ion molecular, pero sí pérdidas correspondientes a fragmentos de la molécula: 358 (12), 302 ( $\text{COCNO}_2\text{C}_2\text{NCHPhCONH}t\text{Bu}^+$ , 6), 251 (98), 182 ( $\text{PhNCH}_2\text{Ph}^+ + 1$ , 58), 176 (28), 163 (100).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.32 – 7.22 (m, 5H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.05 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.69 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 2H), 6.53 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.65 (C), 152.82 (C), 145.25 (C), 134.60 (C), 130.06 (CH), 129.92 (CH), 129.66 (CH), 129.40 (CH), 129.13 (CH), 128.23 (CH), 127.62 (CH), 121.35 (CH), 116.38 (CH), 114.15 (CH), 61.20 (CH), 55.35 (C), 28.31 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.5.5. 2-((3-Nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-N-pentil-2-fenilacetamida (**265e**)

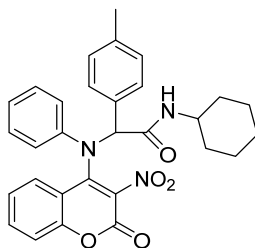


Disolvente: isopropanol. 37%. Sólido aceitoso naranja. P.f.: 73-75 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 2929, 1609, 757, 695.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.57 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.03 (m, 9H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.38 – 0.69 (m, 9H).

5.4.5.6. N-Ciclohexil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-(p-tolil)acetamida (**265f**)



Disolvente: isopropanol. 74%. Sólido espumoso amarillo. P.f.: 303 °C (desc)

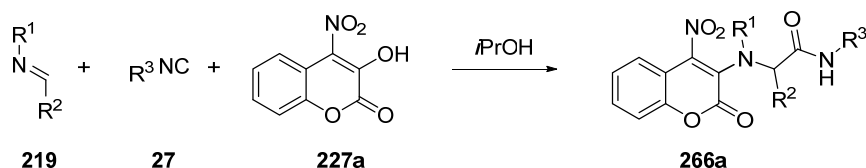
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2932, 2856, 1606, 1542, 1451, 1250, 1182, 1107, 1031, 757.

EM (IQ)  $m/z$  (%): No se observa el ión molecular, pero si pérdidas correspondientes a fragmentos de la molécula: 265 (41), 249 (10), 196 ( $\text{PhNCH}_2$   $p\text{-MePh}^+$  + 1, 17), 164 (9), 163 (100), 118 (12).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.46 – 6.69 (m, 10H), 6.34 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.00 (sa, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.82 – 0.85 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.17 (C), 167.29 (C), 153.02 (C), 145.70 (C), 139.92 (C), 138.41 (C), 134.33 (C), 132.67 (C), 130.73 (CH), 130.23 (CH), 130.00 (CH), 129.33 (CH), 128.78 (CH), 127.68 (CH), 126.98 (CH), 125.43 (CH), 115.55 (CH), 114.53 (CH), 104.37 (C), 60.50 (CH), 51.62 (CH), 32.53 ( $\text{CH}_2$ ), 32.08 ( $\text{CH}_2$ ), 25.22 ( $\text{CH}_2$ ), 24.30 ( $\text{CH}_2$ ), 24.13 ( $\text{CH}_2$ ), 21.18 ( $\text{CH}_3$ ).

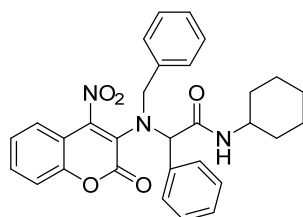
**5.4.6. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a).**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la correspondiente imina en 0.5 mL de isopropanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.5 mmoles del 3-hidroxi-4-nitrocumarina (**227a**). La mezcla de reacción se agita a 25 – 30 °C durante 48 – 96 horas. La reacción se procesa y purifica de forma análoga al apartado anterior.

**5.4.7. Datos espectroscópicos de los aductos con 3-hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (266a-266f).**

**5.4.7.1. 2-(Bencil(4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)amino-N-ciclohexil-2-fenilacetamida (266a).**



57%. Sólido naranja espumoso. P.f.: 70-72°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3383, 2930, 2853, 1740, 1660, 1607, 1544, 1453, 1107, 750, 699.

EM (IQ) m/z (%): 512 (M<sup>+</sup> +1, < 5), 340 (21), 174 (61), 104 (100).

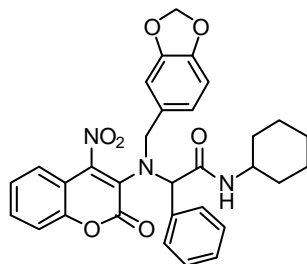
Masa exacta (IQ): calculada para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 512.2183, encontrada: 512.2185.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.57 – 7.45 (m, 3H), 7.46 – 7.18 (m, 8H), 7.14 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (sa, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.11 – 1.17 (m, 10H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.44 (C), 159.25 (C), 152.00 (C), 135.39 (C), 132.88 (CH), 129.98 (CH), 129.84 (CH), 129.04 (CH), 128.89 (CH), 128.70 (CH), 128.54 (CH), 125.55 (CH), 123.31 (CH), 117.26 (CH), 111.76 (C), 72.55 (CH), 57.92

(CH<sub>2</sub>), 48.26 (CH), 33.13 (CH<sub>2</sub>), 33.03 (CH<sub>2</sub>), 25.68 (CH<sub>2</sub>), 24.91 (CH<sub>2</sub>), 24.85 (CH<sub>2</sub>), 21.26 (CH<sub>2</sub>).

5.4.7.2. 2-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)amino)-N-(ciclohexil)-2-fenilacetamida (**266b**).



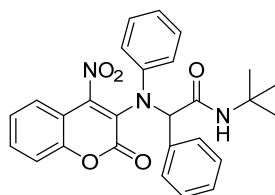
49%. Sólido rojo espumoso. P.f.: 78-80°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3385, 2928, 2852, 1739, 1661, 1608, 1544, 1503, 1490, 1447, 1250, 1101, 1038, 929, 756.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.42 – 6.75 (m, 7H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 2.35 – 1.31 (m, 10H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.30 (C), 159.04 (C), 151.87 (C), 147.87 (C), 147.64 (C), 132.73 (CH), 129.61 (CH), 128.97 (C), 128.89 (C), 128.85 (CH), 128.53 (CH), 125.38 (CH), 123.45 (CH), 123.14 (CH), 117.11 (CH), 111.61 (C), 109.93 (CH), 108.29 (CH), 101.12 (CH<sub>2</sub>), 72.22 (CH), 57.55 (CH<sub>2</sub>), 48.09 (CH), 32.95 (CH<sub>2</sub>), 32.82 (CH<sub>2</sub>), 32.72 (CH<sub>2</sub>), 24.72 (CH<sub>2</sub>), 24.65 (CH<sub>2</sub>).

5.4.7.3. N-(terc-Butil)-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**266c**).



60%. Sólido rojo. P.f.: 180-182 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 2976, 1728, 1673, 1604, 1544, 1503, 1454, 1277, 1166, 1056, 759, 701.

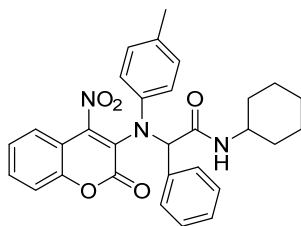
EM (IQ)  $m/z$  (%): 472 ( $M^+ + 1$ , 7), 371 (20), 162 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ : 472.1877, encontrada: 472.1872.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 – 6.69 (m, 15H), 5.41 (s, 1H), 1.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.84 (C), 160.37 (C), 156.36 (C), 152.49 (C), 145.40 (C), 133.88 (CH), 133.46 (C), 130.50 (CH), 129.60 (CH), 129.50 (CH), 128.80 (CH), 125.95 (CH), 123.71 (CH), 123.20 (C), 122.50 (CH), 117.56 (CH), 116.67 (CH), 111.53 (C), 70.41 (CH), 51.51 (C), 28.49 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.7.4. N-Ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(p-tolil)amino-2-fenilacetamida (**266d**).



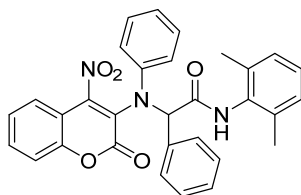
60%. Sólido rojo. P.f.: 146-148 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3336, 2929, 1730, 1672, 1606, 1546, 1501, 1454, 1283, 1246, 1163, 1144, 760.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.41 – 7.13 (m, 8H), 7.10 – 6.74 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 – 0.85 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.87 (C), 152.47 (C), 145.32 (C), 139.36 (C), 133.81 (CH), 132.92 (CH), 130.38 (CH), 130.12 (CH), 129.56 (CH), 129.49 (CH), 128.67 (C), 125.92 (CH), 123.73 (CH), 123.32 (CH), 122.84 (C), 122.39 (CH), 117.57 (CH), 116.63 (CH), 115.74 (C), 111.62 (C), 69.46 (CH), 47.96 (CH), 32.77 ( $\text{CH}_2$ ), 32.40 ( $\text{CH}_2$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ), 21.33 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.7.5. N-(2,6-Dimetilfenil)-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**266e**).



66%. Sólido rojo. P.f.: 167-169 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 3062, 1720, 1674, 1598, 1548, 1499, 1455, 1282, 1239, 1164, 1125, 754.

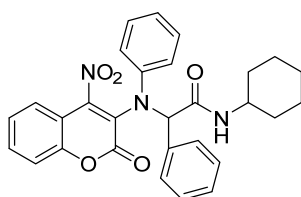
EM (IQ)  $m/z$  (%): 520 ( $M^+ + 1$ , 6), 473 (22), 339 (14), 238 (48), 105 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ : 520.1868, encontrada: 520.1872.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.92 (s, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.66 (m, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 8H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.01 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 1.95 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.94 (C), 160.98 (C), 155.66 (C), 152.20 (C), 145.26 (C), 135.12 (C), 133.75 (CH), 133.32 (C), 132.82 (C), 130.62 (CH), 129.74 (CH), 129.59 (CH), 128.66 (CH), 128.36 (CH), 127.07 (CH), 125.86 (CH), 123.61 (CH), 123.07 (CH), 117.66 (CH), 117.40 (CH), 111.53 (C), 70.27 (CH), 18.41 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.7.6. N-Ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**266f**).



66%. El disolvente empleado en esta reacción fue MeOH. Sólido espumoso rojo. P.f.: 104-106°C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 2930, 2853, 1740, 1661, 1605, 1545, 1497, 1453, 1383, 754.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 498 ( $M^+ + 1$ , 20), 342 (60), 254 (100).

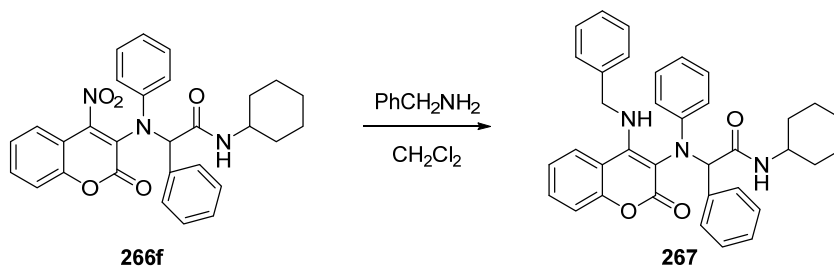
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ : 498.2029, encontrada: 498.2029.



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (ddd,  $J = 8.7, 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.43 – 7.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 6H), 7.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 2.10 – 0.89 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.55 (C), 160.36 (C), 156.09 (C), 152.26 (C), 145.06 (C), 133.68 (CH), 133.04 (C), 130.33 (CH), 129.41 (CH), 129.34 (CH), 128.60 (CH), 125.76 (CH), 123.51 (CH), 123.06 (C), 122.34 (CH), 117.36 (CH), 116.54 (CH), 111.38 (C), 69.49 (CH), 47.87 (CH), 32.58 ( $\text{CH}_2$ ), 32.19 ( $\text{CH}_2$ ), 25.42 ( $\text{CH}_2$ ), 24.40 ( $\text{CH}_2$ ), 24.17 ( $\text{CH}_2$ ).

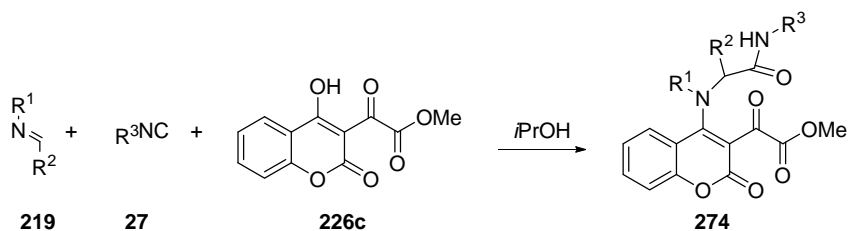
**5.4.8. Reacción de N-ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida con bencilamina.**



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 35 mg (0.07 mmol) del nitrocompuesto **266f** en 0.5 mL de diclorometano y se añaden 15  $\mu\text{L}$  (0.14 mmol) de bencilamina. Tras 5 horas agitando a temperatura ambiente se añaden 10 mL de agua, se extrae con diclorometano (3 x 10 mL), se seca la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica mediante combiflash (hexano a hexano:EtOAc 7:3), obteniéndose 36 mg de un producto que se identificó por MS como la diamina **267**.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 558 ( $\text{M}^+ + 1$ , 65), 431 (34), 339 (44), 306 (42), 180 (100).

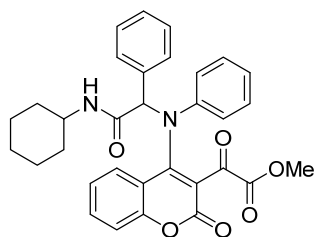
**5.4.9. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (226c).**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la imina (**219**) en 0.5 mL de isopropanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.5 mmoles del 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**226c**). La mezcla de reacción se agita a 25 – 30 °C durante 48 – 96 horas. La reacción se enfría a 0 °C y el precipitado formado se filtra y se lava con 5 mL de isopropanol y 5 mL de hexano, dando lugar al producto esperado **274a-274f**.

**5.4.10. Datos espectroscópicos de los aductos de 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274a-274f).**

**5.4.10.1. 2-(4-((2(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274a).**



Sólido rojo. 32%. P.f.: 144-146 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3304, 2931, 2854, 1757, 1714, 1654, 1603, 1555, 1373, 1260, 1313, 1004, 762, 704.

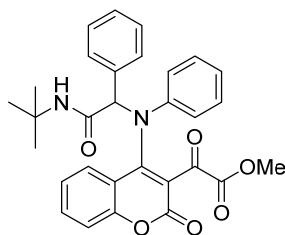
EM (IQ) m/z (%): 539 (M<sup>+</sup> +1, < 5), 411 (49), 364 (100), 181 (43), 82 (83).

Masa exacta (IQ): calculada para C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 539.2177, encontrada: 539.2182.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.13 (m, 8H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 1.96 – 1.01 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 184.17 (C), 168.49 (C), 162.83 (C), 160.81 (C), 160.54 (C), 154.43 (C), 145.37 (C), 134.62 (CH), 133.25 (C), 130.09 (CH), 129.70 (CH), 129.29 (CH), 128.70 (CH), 128.58 (CH), 122.62 (CH), 121.69 (C), 119.67 (C), 117.75 (CH), 117.52 (CH), 114.07 (CH), 71.19 (CH), 53.42 ( $\text{CH}_3$ ), 48.81 (CH), 32.79 ( $\text{CH}_2$ ), 32.54 ( $\text{CH}_2$ ), 25.54 ( $\text{CH}_2$ ), 24.99 ( $\text{CH}_2$ ), 24.89 ( $\text{CH}_2$ ).

5.4.10.2. 2-(4-((2-*terc*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**274b**).



39%. Sólido rojo. P.f.: 138-140 °C.

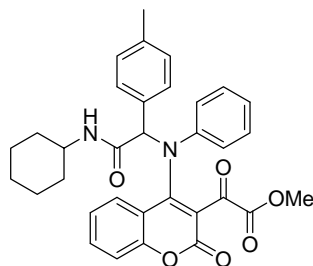
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3557, 2970, 1713, 1669, 1604, 1556, 1213, 1008, 760.

EM (IE)  $m/z$  (%): 513 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 364 (12), 162 (67), 57 (100).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.71 – 6.89 (m, 15H), 5.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 184.05 (C), 168.43 (C), 163.05 (C), 161.09 (C), 160.63 (C), 154.39 (C), 145.39 (C), 134.53 (CH), 133.49 (C), 130.09 (CH), 129.91 (CH), 129.66 (CH), 129.25 (CH), 128.65 (CH), 128.59 (CH), 124.97 (CH), 122.82 (CH), 119.73 (C), 118.23 (CH), 117.50 (CH), 71.88 (CH), 53.39 ( $\text{CH}_3$ ), 51.88 (C), 28.52 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.10.3. 2-(4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**274c**).



50%. Sólido rojo. P.f.: 152-154 °C.

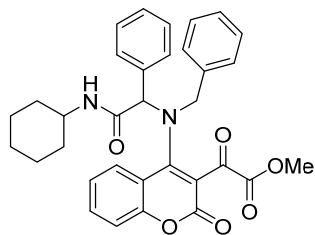
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 2931, 2855, 1728, 1692, 1666, 1603, 1551, 1452, 1366, 1309, 1213, 1042, 1010, 755.

EM (IE)  $m/z$  (%): 553 ( $M^+ + 1$ , <5), 378 (12), 189 (19), 83 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 4H), 7.09 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 4H), 6.86 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 – 0.97 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 184.11 (C), 168.70 (C), 162.85 (C), 160.91 (C), 160.60 (C), 154.45 (C), 145.49 (C), 139.21 (C), 134.56 (CH), 130.18 (C), 129.99 (CH), 129.69 (CH), 129.30 (CH), 128.63 (CH), 125.03 (CH), 122.49 (CH), 119.77 (C), 117.63 (CH), 117.52 (CH), 70.99 (CH), 53.38 ( $\text{CH}_3$ ), 48.78 (CH), 32.81 ( $\text{CH}_2$ ), 32.56 ( $\text{CH}_2$ ), 27.12 ( $\text{CH}_2$ ), 25.00 ( $\text{CH}_2$ ), 24.91 ( $\text{CH}_2$ ), 21.27 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.10.4. 2-(4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**274d**).



63%. Sólido amarillo. P.f: 160 °C (desc).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3382, 2927, 2852, 1746, 1690, 1594, 1542, 1407, 1298, 1269, 1214, 1073, 1042, 761.

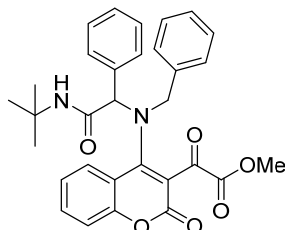
EM (IQ)  $m/z$  (%): 553 ( $M^+ + 1$ , <5), 425 (32), 333 (35), 251 (35), 120 (76), 91 (100).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 10H), 7.09 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 6.29 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.82 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 1.85 – 1.04 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 184.57 (C), 168.15 (C), 162.96 (C), 161.70 (C), 154.14 (C), 135.19 (C), 134.93 (C), 134.05 (CH), 129.21 (CH), 129.18 (CH), 129.03 (CH), 128.80 (CH), 128.76 (CH), 128.50 (CH), 124.50 (CH), 119.33 (C), 117.88 (CH),

111.55 (C), 71.48 (CH), 58.86 (CH<sub>2</sub>), 53.07 (CH<sub>3</sub>), 49.05 (CH), 32.79 (CH<sub>2</sub>), 32.70 (CH<sub>2</sub>), 27.13 (CH<sub>2</sub>), 25.55 (CH<sub>2</sub>), 25.00 (CH<sub>2</sub>), 24.90 (CH<sub>2</sub>).

5.4.10.5. 2-(4-(Bencil(2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il-2-oxoacetato de metilo (274e).



49%. Sólido rojo. P.f.: 165-167 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3381, 2972, 1747, 1695, 1607, 1535, 1455, 1406, 1266, 1214, 1074, 1007, 760.

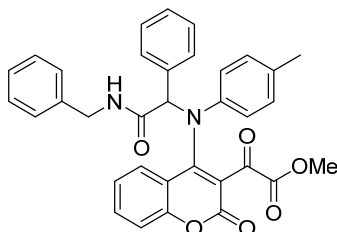
EM (IQ) m/z (%): 527 (M<sup>+</sup> +1, 13), 366 (37), 162 (80), 90 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 527.2172, encontrada: 527.2182.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 10H), 7.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

El compuesto se descompone en disolución, por lo que no ha sido posible obtener el <sup>13</sup>C RMN del compuesto puro.

5.4.10.6. 2-(4-((2-(Bencilamino)-2-oxo-1-feniletil)(p-tolil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il-2-oxoacetato de metilo (274f).



Sólido rojo. 77%. P.f.: 119-121 °C.

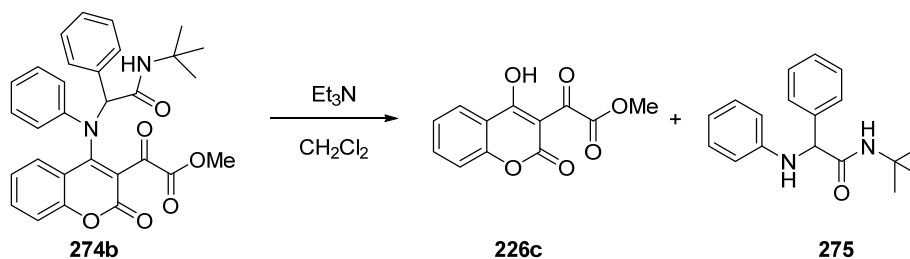
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3296, 3062, 1717, 1662, 1604, 1555, 1499, 1376, 1259, 1036, 756, 697.

EM (IQ) m/z (%): 576 (M<sup>+</sup> + CH<sub>4</sub>, <5), 561 (M<sup>+</sup> +1, <5), 433 (100), 194 (77).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 9.63$  Hz, 1H), 7.37 – 7.15 (m, 7H), 7.15 – 7.03 (m, 3H), 6.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.53 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 184.13 (C), 169.97 (C), 162.70 (C), 160.98 (C), 160.60 (C), 154.42 (C), 145.41 (C), 139.37 (C), 138.02 (C), 134.62 (CH), 130.05 (CH), 129.76 (CH), 129.33 (CH), 128.73 (CH), 128.69 (CH), 127.81 (CH), 127.47 (CH), 125.07 (CH), 122.60 (CH), 119.85 (C), 117.89 (CH), 117.48 (CH), 70.77 (CH), 53.35 ( $\text{CH}_3$ ), 43.82 ( $\text{CH}_2$ ), 21.28 ( $\text{CH}_3$ ).

**5.4.11. Tratamiento de 2-(4-((2-terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274b) con trietilamina.**



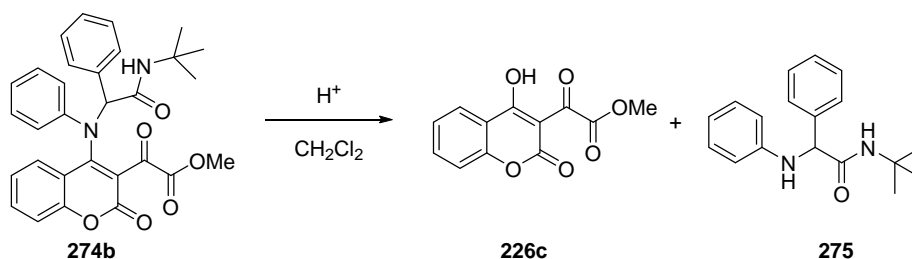
En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 29 mg (0.06 mmol) del compuesto **274b** en 1 mL de diclorometano y se añaden 10  $\mu\text{L}$  (0.12 mmol) de trietilamina. Tras 6 días agitando a temperatura ambiente se añaden 10 mL de agua, se extrae con diclorometano (3 x 10 mL), se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente. En el crudo obtenido se observa por c.c.f. una mancha con el mismo  $R_f$  que el enol **226c** y otra mancha menos polar. Este segundo compuesto se purifica mediante cromatografía de capa fina preparativa (hexano a hexano:EtOAc 7:3), obteniéndose 9 mg, que identificamos como la amino-amida **275**.

Sólido blanco. 54%.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 283 ( $\text{M}^+ + 1$ , 13), 281 (13), 224 (20), 182 (100).

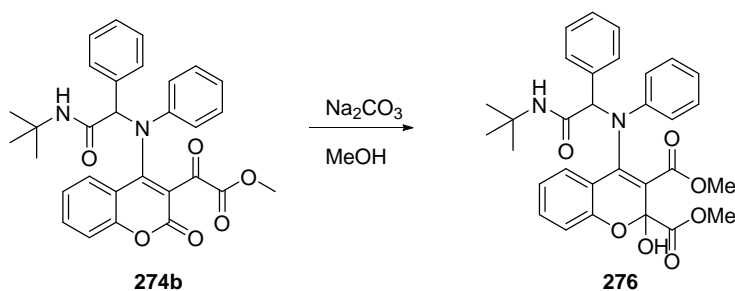
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.48 – 7.33 (m, 5H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.54 (sa, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.51 (sa, 1H), 1.34 (s, 9H).

**5.4.12. Tratamiento de 2-(4-((2-terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274b) con medio ácido.**



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 17 mg (0.03 mmol) del compuesto **274b** en 1 mL de diclorometano y se añaden 100  $\mu$ L de una disolución acuosa de HCl al 10%. Tras 5 días agitando a temperatura ambiente se añaden 10 mL de agua, se extrae con diclorometano (3 x 10 mL), se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente, obteniéndose 12 mg de un crudo que por c.c.f. y  $^1\text{H}$ -RMN se identifica como una mezcla de los productos obtenidos en el anterior apartado.

**5.4.13. Síntesis del carboxilato de 4-((2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-hidroxi-2-metoxi-2H-cromen de metilo (276).**



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 75 mg (0.146 mmol) del compuesto **274b** en 1 mL de metanol y se añaden 16 mg (0.146 mmol) de carbonato sódico. Tras 1.5 horas agitando a temperatura ambiente se elimina el disolvente, se disuelve el crudo de reacción en 5 mL de diclorometano, se añaden 15 mL de agua, se extrae con diclorometano (3 x 10 mL), se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano:EtOAc 6:4), obteniéndose 44 mg (56%) del compuesto **276** como un único diastereoisómero.

Sólido marrón. 77%. P.f.: 90-92°C.

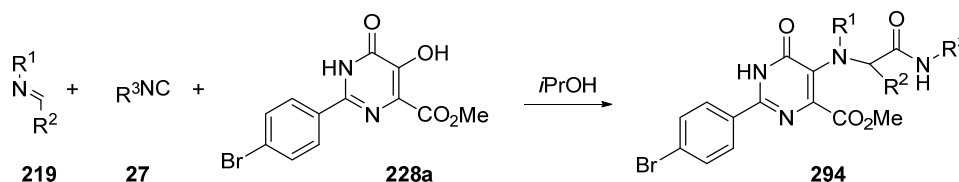
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 2921, 1671, 1542, 1455, 1397, 1258, 1162, 1109, 754, 697.

EM (IQ) m/z (%): 545 ( $M^+ + 1$ , <5), 396 (6), 353 (11), 162 (261), 57 (100).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.91 (sa, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 7.07 – 6.87 (m, 6H), 6.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.83 (sa, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.36 (C), 169.39 (C), 163.24 (C), 152.07 (C), 146.23 (C), 133.89 (C), 132.20 (CH), 129.49 (CH), 128.42 (CH), 128.29 (CH), 127.54 (CH), 122.33 (CH), 120.11 (CH), 119.94 (C), 117.27 (CH), 117.11 (CH), 114.12 (CH), 94.77 (C), 71.85 (CH), 53.98 ( $\text{CH}_3$ ), 52.01 ( $\text{CH}_3$ ), 51.12 (C), 28.27 ( $\text{CH}_3$ ).

**5.4.14. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (228a).**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la imina (**219**) en 0.5 mL de metanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.25 mmoles del enol (**228a**). La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 5-7 días.

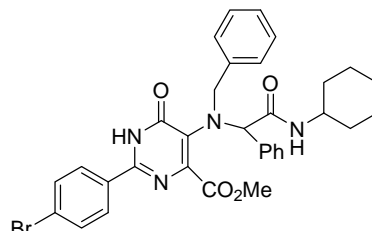
Cuando en la reacción se forma un precipitado, se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo y se filtra el precipitado obtenido, lavándolo con 4 mL hexano. Se añaden 4 mL de HCl al 10% y 20 mL de agua destilada a las aguas madres, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3), obteniéndose un sólido espumoso.

Si en la reacción no aparece precipitado, se añade a la disolución 4 mL de HCl al 10% y 5 mL de diclorometano para disolver el precipitado blanco que se forma y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3), obteniéndose un sólido espumoso.



**5.4.15. Datos espectroscópicos de los aductos con 5-(hidroxi(fenilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (294a-294c).**

**5.4.15.1. 4-(5-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletíl)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294a).**



Sólido blanco. 70%. P.f.: 160-162 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323, 2931, 2854, 1726, 1655, 1595, 1544, 1497, 1401, 1239, 758, 699.

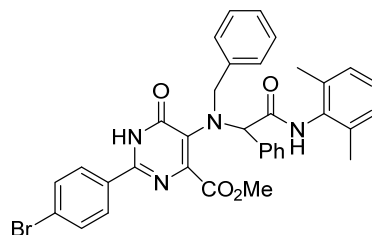
EM (IQ) m/z (%): 431 ( $\text{M}^+ + 3$ , 48), 429 ( $\text{M}^+ + 1$ , 51), 532 (16), 530 (16), 504 (77), 502 (78), 414 (69), 412 (56), 218 (95), 91 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{BrN}_4\text{O}_4$ : 629.1763, encontrada: 629.1753.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 325 K)  $\delta$  (ppm): 12.93 (sa, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.34 – 7.14 (m, 6H), 7.05 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.28 – 3.99 (m, 2H), 3.77 (sa, 4H), 1.94 – 1.11 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 325 K)  $\delta$  (ppm): 170.37 (C), 165.76 (C), 163.76 (C), 160.43 (C), 153.82 (C), 153.27 (C), 136.72 (C), 132.45 (CH), 131.91 (C), 129.97 (C), 129.88 (CH), 129.54 (CH), 129.07 (CH), 128.31 (CH), 128.22 (CH), 127.61 (CH), 127.53 (C), 73.04 (CH), 52.69 (CH), 48.18 ( $\text{CH}_3$ ), 32.96 ( $\text{CH}_2$ ), 32.60 ( $\text{CH}_2$ ), 25.57 ( $\text{CH}_2$ ), 25.00 ( $\text{CH}_2$ ), 24.89 ( $\text{CH}_2$ ).

**5.4.15.2. 4-(5-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-feniletíl)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294b).**



Sólido marrón. 27%. P.f.: 94-96 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 3030, 1730, 1664, 1588, 1565, 1535, 1476, 1439, 1383, 1245, 1010, 774, 699.

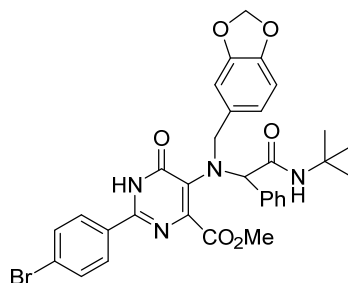
EM (IQ)  $m/z$  (%): 651 ( $M^+ + 1$ , <5), 637 (30), 514 (13), 328 (50), 196 (30), 91 (100).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.34 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 4H), 7.43 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.13 – 6.96 (m, 7H), 4.89 (sa, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

Este espectro espectro tiene una mala resolución debido a una rotación impedida a t.a.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.52 (C), 165.66 (C), 164.14 (C), 163.44 (C), 155.07 (C), 136.65 (C), 135.37 (C), 134.40 (C), 133.35 (C), 131.73 (CH), 130.43 (CH), 130.31 (CH), 129.64 (CH), 129.08 (CH), 128.74 (CH), 128.47 (CH), 127.60 (CH), 127.38 (CH), 126.51 (CH), 125.70 (C), 67.64 (CH), 53.25 ( $\text{CH}_3$ ), 27.10 ( $\text{CH}_2$ ), 18.76 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.15.3. 4-5-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (**294c**).



Sólido amarillo. 30%. P.f.: 144-146 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3366, 3173, 1655, 1621, 1591, 1565, 1489, 1245, 1147, 1126, 1009, 784, 664, 620.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 647 ( $M^+ + 1$ , <5), 646 ( $M^+$ , <5), 136 (10), 135 (100).

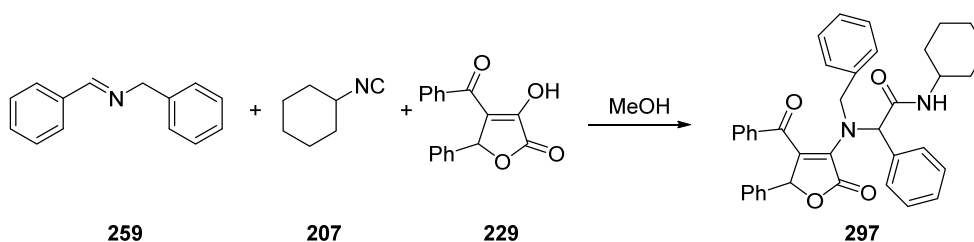
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_6$ : 647.1505, encontrada: 647.1505.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 6.65 – 6.59 (m, 2H), 6.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.00 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Este espectro espectro tiene una mala resolución debido a una rotación impedida a t.a.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.91 (C), 163.60 (C), 154.00 (C), 147.73 (C), 147.28 (C), 132.32 (CH), 132.24 (C), 132.00 (CH), 130.84 (C), 129.54 (CH), 129.18 (CH), 128.38 (CH), 127.52 (C), 126.97 (C), 123.53 (CH), 109.98 (CH), 108.20 (CH), 101.13 ( $\text{CH}_2$ ), 52.82 ( $\text{CH}_3$ ), 51.18 (C), 28.87 ( $\text{CH}_3$ ).

**5.4.16. Síntesis de 2-((4-benzoil-2-oxo-5-fenil-2,5-dihidrofuran-3-il)(bencil)amino)-N-ciclohexil-2-fenilacetamida (297).**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.15 mmoles de la imina (**259**) en 0.5 mL de metanol y se añaden 0.15 mmoles del isonitrilo **27** y 0.15 mmoles del enol (**229**). Tras 48 horas a 25-30 °C se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, se filtra y el precipitado obtenido se lava con 4 mL de hexano. Este precipitado se identifica como un diastereoisómero puro del aducto **297**. Al filtrado se le añaden 4 mL de HCl 10% y 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3), obteniéndose el aducto **297** como mezcla de diastereoisómeros.

70%. Sólido blanco. Relación diastereoisómeros total: *A*:*B* (45:55)

MS (IQ)  $m/z$  (%): 585 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 328 (15), 323 (12), 245 (18), 218 (91), 196 (14), 43 (100)

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ : 585.2753, encontrada: 585.2731.

Diastereoisómero *A*:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.12 (dd,  $J = 9.9, 5.2$  Hz, 3H), 7.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 3H), 6.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 2.25 – 1.15 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 190.58 (C), 169.47 (C), 168.56 (C), 138.28 (C), 137.70 (C), 135.95 (C), 134.44 (C), 134.01 (C), 132.84 (CH), 131.75 (C), 130.73 (CH), 129.36 (CH), 128.71 (CH), 128.61 (CH), 128.50 (CH), 128.42 (CH), 128.17 (CH), 127.53 (CH), 127.37 (CH), 81.83 (CH), 66.62 (CH), 49.77 ( $\text{CH}_2$ ), 48.85 (CH), 33.55 ( $\text{CH}_2$ ), 32.93 ( $\text{CH}_2$ ), 25.57 ( $\text{CH}_2$ ), 25.26 ( $\text{CH}_2$ ), 25.20 ( $\text{CH}_2$ ).

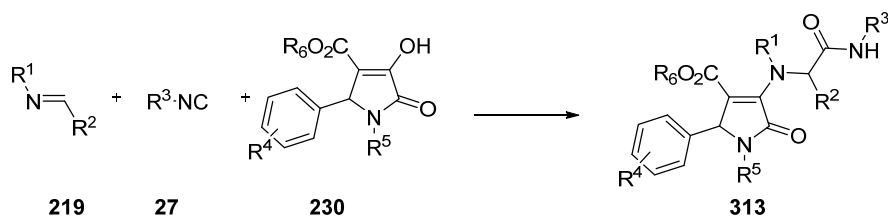
Mezcla diastereoisómeros A:B (20:80):

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (d,  $J = 7.4$  Hz, 0.4Ha), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.6Hb), 7.53 – 7.30 (m, 5H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 6.97 (m, 7H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 3.2H), 6.50 (s, 0.8Hb), 5.92 (s, 0.2Ha), 5.89 (s, 0.8Hb), 4.89 (d,  $J = 16.1$  Hz, 0.8Hb), 4.44 (d,  $J = 15.7$  Hz, 0.2Ha), 4.37 (d,  $J = 16.1$  Hz, 0.8Hb), 4.22 (d,  $J = 15.7$  Hz, 0.2Ha), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 2.19 – 0.84 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 190.65 (C), 189.72 (C), 171.11 (C), 170.50, 169.42 (C), 168.55 (C), 168.25 (C), 138.30 (C), 137.88 (C), 137.41 (C), 136.87 (C), 135.99 (C), 135.69 (C), 134.64 (C), 134.36 (C), 134.16 (C), 132.86 (CH), 132.18 (CH), 130.74 (CH), 129.38 (CH), 129.30 (CH), 128.79 (CH), 128.72 (CH), 128.60 (CH), 128.54 (CH), 128.41 (CH), 128.34 (CH), 128.17 (CH), 128.10 (CH), 127.96 (CH), 127.55 (CH), 127.46 (CH), 127.37 (CH), 82.38 (CH), 81.83 (CH), 66.60 (CH), 65.60 (CH), 52.07 ( $\text{CH}_2$ ), 48.86 (CH), 48.40 (CH), 33.56 ( $\text{CH}_2$ ), 33.04 ( $\text{CH}_2$ ), 25.58 ( $\text{CH}_2$ ), 24.80 ( $\text{CH}_2$ );

#### 5.4.17. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con derivados de pirrolidinodionas (230).

##### 5.4.17.1. Procedimiento general para la condensación de tres componentes.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se disuelven 0.5 mmoles de la imina **219** en 0.5 mL de metanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.25 mmoles del enol **230**. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 – 72 horas, (con

excepción de cuando se usa el 2,6-dimetil isonitrilo, en cuyo caso el tiempo de reacción es de 14 días).

#### Método A

Cuando en la reacción se forma un precipitado, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se filtra el precipitado obtenido. Se lava con 4 mL de isopropanol y 4 mL hexano. Se recoge el filtrado que se obtiene como un único diastereoisómero. A las aguas madres se le añaden 4 mL de una disolución acuosa de HCl al 10% y se lava con 20 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3), obteniéndose un sólido amarillo espumoso, como mezcla de diastereoisómeros.

#### Método B

Si en la reacción no aparece precipitado, se añaden a la disolución 2 mL de HCl al 10%, 5 mL de diclorometano para disolver el precipitado blanco que se forma y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 10 mL de agua destilada, se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna combiflash (gradiente desde 100% de hexano hasta hexano-AcOEt 7:3), obteniéndose un sólido amarillo espumoso, como mezcla de diastereoisómeros.

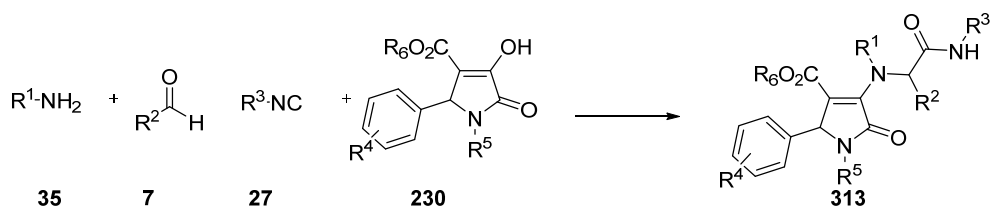
#### Método C

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 0.6 mmoles de imina **259** en 2 mL de tolueno, y se adicionan 0.6 mmoles de ciclohexil isonitrilo y 0.3 mmoles de enol **230a**. La reacción se realiza bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura constante de 26°C durante 11 días. La reacción se procesa y purifica de forma análoga al método A.

#### Método D

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se añaden 0.5 mmoles de imina **259** en 2 mL de H<sub>2</sub>O y se adicionan 0.5 mmoles de ciclohexil isonitrilo y 0.3 mmoles de enol **230a**. La reacción se agita a 15-20 °C durante 48 horas. La reacción se procesa y purifica de forma análoga al método B.

5.4.17.2. *Procedimiento general para la condensación de cuatro componentes.*



Método E

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se disuelven 0.5 mmoles de benzaldehído (**264**) en 1.5 mL de metanol, y se adicionan 0.5 mmoles de bencilamina (**167**), 0.5 mL de ciclohexilisonitrilo (**207**) y 0.25 mmoles del enol **230a**. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante seis días. La reacción se procesa y purifica de forma análoga al método A.

Método F

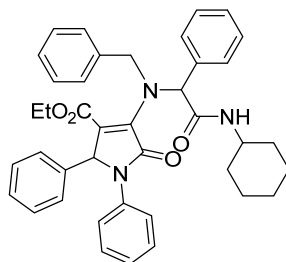
En un matraz de fondo redondo se disuelven 0.5 mmoles de benzaldehído (**264**) en 2.5 mL de metanol y se adicionan 0.5 mmoles de amina (bencilamina (**167**) o piperonilamina (**332**), 0.5 mmoles de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.5 mmoles de ciclohexil isonitrilo (**207**), y 0.25 mmoles de enol **230a**. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante tres días. La reacción se procesa y purifica de forma análoga al método A.

Método G

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 0.5 mmoles de benzaldehído (**264**) en 2mL de H<sub>2</sub>O y se añaden 0.5 mmoles de bencilamina (**167**), 0.5 mmoles de ciclohexil isonitrilo y 0.3 mmoles de enol **230a**. La reacción se agita a 15-20 °C durante 48 horas. La reacción se procesa y purifica de forma análoga al método B.

**5.4.18. Datos espectroscópicos para los aductos con derivados de pirrolidinodionas (313a-313am).**

**5.4.18.1. 4-(Bencil-(2-(ciclohexilamina)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,2-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313a).**



Método A. 95%. Relación diastereomérica total: 55:45. Método D: 84% Mezcla diastereomérica *RS:RR*: 5:5. Método E: 70%. Relación diastereomérica total: 6:4. Método F: 86%. Relación diastereomérica total: 6:4. Método G: 62%. Mezcla diastereomérica *RS:RR*: 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3309, 2928, 2854, 1686, 1668, 1631, 1533, 1455, 1383, 1368, 1219, 1200, 1119, 1031, 743, 696, 525.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 628 ( $M^+ + 1$ , 17), 413 (10), 323 (10), 218 (98), 136 (39), 91 (84), 57 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4$ : 628.3175, encontrada: 628.3181.

Datos del diastereómero *RS*: Sólido blanco. P.f.: 200-202 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.35 – 6.93 (m, 13H), 6.59 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.01 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.92 – 3.90 (m, 1H), 2.12 – 1.17 (m, 10H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

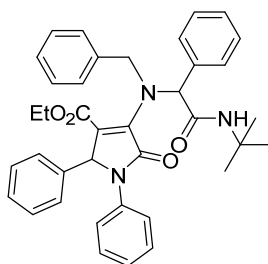
$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.50 (C), 166.78 (C), 162.56 (C), 144.89 (C), 137.20 (C), 136.49 (C), 136.01 (C), 130.08 (CH), 129.03 (CH), 128.67 (CH), 128.50 (CH), 128.37 (CH), 128.05 (CH), 127.79 (CH), 127.46 (CH), 126.25 (CH), 123.78 (CH), 122.01 (C), 67.02 (CH), 63.84 (CH), 60.75 ( $\text{CH}_2$ ), 51.19 ( $\text{CH}_2$ ), 48.75 (CH), 33.45 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 25.82 ( $\text{CH}_2$ ), 25.31 ( $\text{CH}_2$ ), 25.29 ( $\text{CH}_2$ ), 14.09 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla de diastereómeros: Sólido amarillo. *RS:RR* en relación 4:6.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.6H-RR), 7.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.4H-RS), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 0.8H-RS), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1.2H-RR), 7.34 – 6.98 (m, 13H), 6.89 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1.2H-RR), 6.73 (s, 0.6H-RR), 6.59 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.8H-RS), 6.56 (s, 0.4H-RS), 5.47 (s, 0.4H-RS), 5.40 (s, 0.6H-RR), 4.82 (d,  $J = 15.1$  Hz, 0.4H-RS), 4.68 – 2.27 (m, 2H), 4.08 – 3.87 (m, 3H), 2.14 – 1.11 (m, 10H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2H-RS), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8H-RR).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.64 (C), 169.44 (C), 166.83 (C), 166.76 (C), 162.85 (C), 162.57 (C), 144.87 (C), 144.38 (C), 137.16 (C), 136.86 (C), 136.79 (C), 136.55 (C), 136.39 (C), 136.08 (C), 135.99 (C), 130.56 (CH), 130.08 (CH), 129.06 (CH), 129.03 (CH), 128.67 (CH), 128.65 (CH), 128.52 (CH), 128.49 (CH), 128.46 (CH), 128.43 (CH), 128.38 (CH), 128.32 (CH), 128.26 (CH), 128.17 (CH), 128.12 (CH), 128.06 (CH), 127.92 (CH), 127.81 (CH), 127.46 (CH), 127.43 (CH), 126.24 (CH), 126.16 (CH), 123.79 (CH), 123.39 (CH), 122.70 (CH), 122.10 (CH), 67.45 (CH), 67.11 (CH), 63.88 (CH), 63.23 (CH), 60.90 ( $\text{CH}_2$ ), 60.74 ( $\text{CH}_2$ ), 51.24 ( $\text{CH}_2$ ), 50.53 ( $\text{CH}_2$ ), 48.80 (CH), 48.77 (CH), 33.58 ( $\text{CH}_2$ ), 33.45 ( $\text{CH}_2$ ), 33.26 ( $\text{CH}_2$ ), 33.22 ( $\text{CH}_2$ ), 25.85 ( $\text{CH}_2$ ), 25.79 ( $\text{CH}_2$ ), 25.36 ( $\text{CH}_2$ ), 25.31 ( $\text{CH}_2$ ), 25.28 ( $\text{CH}_2$ ), 14.10 ( $\text{CH}_3$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.2. 4-(Bencil(2-(terc-butilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313b**).



Método B. 92%. Método D: 48%. Mezcla diastereomérica A:B: 5:5.

Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 6:4.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442, 2966, 1694, 1621, 1496, 1455, 1365, 1365, 1224, 1117, 1031, 753, 698.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 602 ( $\text{M}^+ + 1$ , 14), 413 (10), 323 (16), 192 (100), 136 (95), 92 (78).

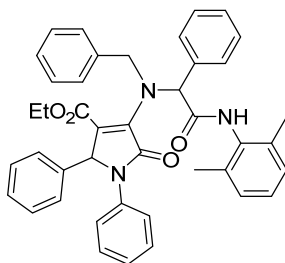


Masa exacta (IQ): calculada para  $C_{38}H_{40}N_3O_4$ : 602.3019, encontrada: 602.3012.

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.79 (s, 0.6Ha), 7.74 (s, 0.4Hb), 7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.42 – 7.21 (m, 7H), 7.18 – 7.16 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 6H), 6.78 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1.2Ha), 6.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.8Hb), 6.45 (s, 0.6Ha), 6.38 (s, 0.4Hb), 5.46 (s, 0.4Hb), 5.41 (s, 0.6Ha), 4.82 (d,  $J = 15.2$  Hz, 0.4Hb), 4.75 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.6Ha), 4.70 (d,  $J = 15.2$  Hz, 0.4Hb), 4.62 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.6Ha), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 1.48 (s, 5.4Ha), 1.45 (s, 3.6Hb), 1.02 – 0.97 (m, 3H).

$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.17 (C), 169.82 (C), 166.99 (C), 162.35 (C), 162.23 (C), 144.60 (C), 137.25 (C), 137.18 (C), 137.13 (C), 136.97 (C), 136.51 (C), 136.39 (C), 136.08 (C), 135.94 (C), 130.18 (CH), 129.66 (CH), 129.04 (CH), 129.02 (CH), 128.63 (CH), 128.60 (CH), 128.43 (CH), 128.32 (CH), 128.16 (CH), 128.03 (CH), 127.88 (CH), 127.85 (CH), 127.81 (CH), 127.43 (CH), 127.40 (CH), 126.13 (CH), 123.52 (CH), 123.36 (CH), 122.77 (C), 68.07 (CH), 67.57 (CH), 63.69 (CH), 63.41 (CH), 60.74 ( $CH_2$ ), 60.62 ( $CH_2$ ), 51.89 (C), 51.70 ( $CH_2$ ), 51.29 ( $CH_2$ ), 29.11 ( $CH_3$ ), 29.03 ( $CH_3$ ), 14.09 ( $CH_3$ ), 14.01 ( $CH_3$ ).

5.4.18.3. 4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313c**).



Método B. 81%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3433, 2925, 1697, 1619, 1496, 1382, 1230, 1117, 1030, 754, 698, 524.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 650 ( $M^+ + 1$ , 9), 413 (13), 323 (21), 240 (99), 148 (80), 119 (53), 91 (100).

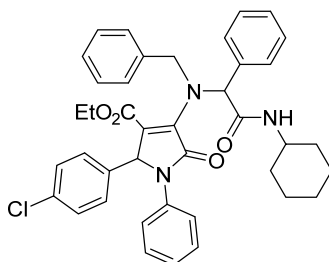
Masa exacta (IQ): calculada para  $C_{42}H_{40}N_3O_4$ : 650.3019, encontrada: 650.3011.

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 – 7.22 (m, 8H), 7.19 – 7.07 (m, 8H), 7.04 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1.5H), 6.78 (s, 0.5H), 6.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.50 (s,

0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 4.95 – 4.68 (m, 2H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 2.34 (s, 2.5H), 2.30 (s, 3.5H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.32 (C), 168.94 (C), 166.93 (C), 166.87 (C), 163.09 (C), 162.70 (C), 144.52 (C), 144.06 (C), 136.70 (C), 136.67 (C), 136.63 (C), 136.46 (C), 136.37 (C), 136.35 (C), 135.85 (C), 135.64 (C), 135.44 (C), 135.42 (C), 134.66 (C), 134.56 (C), 130.78 (CH), 130.19 (CH), 129.13 (CH), 129.07 (CH), 128.78 (CH), 128.73 (CH), 128.64 (CH), 128.55 (CH), 128.54 (CH), 128.51 (CH), 128.46 (CH), 128.43 (CH), 128.33 (CH), 128.28 (CH), 128.18 (CH), 127.86 (CH), 127.79 (CH), 127.66 (CH), 127.63 (CH), 127.28 (CH), 127.19 (CH), 126.30 (CH), 126.19 (CH), 123.61 (CH), 123.19 (CH), 122.86 (C), 122.65 (C), 67.41 (CH), 67.36 (CH), 63.89 (CH), 63.05 (CH), 61.08 ( $\text{CH}_2$ ), 60.90 ( $\text{CH}_2$ ), 51.75 ( $\text{CH}_2$ ), 50.61 ( $\text{CH}_2$ ), 19.33 ( $\text{CH}_3$ ), 19.20 ( $\text{CH}_3$ ), 14.02 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.4. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313d**).



Método A. 93%. Relación diastereomérica total: 6:4.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3854, 3751, 3649, 3448, 2930, 2853, 1702, 1661, 1496, 1451, 1383, 1228, 1115, 1031, 751, 699.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 662 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 357 (6), 218 (100), 136 (32), 91 (66), 57 (95).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{ClN}_3\text{O}_4$ : 662.2786, encontrada: 662.2776.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 192-194 °C.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.43 – 6.97 (m, 15H), 6.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 3H), 1.93 – 1.15 (m, 10H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

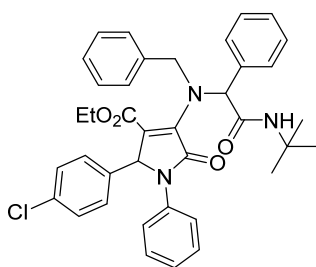
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.53 (C), 166.68 (C), 162.57 (C), 144.61 (C), 136.79 (C), 136.69 (C), 136.05 (C), 134.79 (C), 134.16 (C), 130.30 (CH), 129.21 (CH), 129.19 (CH), 128.73 (CH), 128.69 (CH), 128.49 (CH), 128.43 (CH), 128.20 (CH), 127.53 (CH), 126.43 (CH), 123.46 (CH), 121.67 (C), 67.32 (CH), 62.58 (CH), 60.99 ( $\text{CH}_2$ ), 50.80 ( $\text{CH}_2$ ), 48.76 (CH), 33.58 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 25.76 ( $\text{CH}_2$ ), 25.31 ( $\text{CH}_2$ ), 14.10 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla diastereomérica: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 3:7.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.3Ha), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.7Hb), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.4Hb), 7.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.6Ha), 7.45 – 7.24 (m, 7H), 7.21 – 6.92 (m, 8H), 6.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6Ha), 6.65 (s, 0.3Ha), 6.60 (s, 0.7Hb), 6.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1.4Hb), 5.45 (s, 0.7Hb), 5.38 (s, 0.3Ha), 4.83 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.7Hb), 4.69 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.3Ha), 4.61 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.7Hb), 4.55 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.3Ha), 4.09 – 3.87 (m, 3H), 2.09 – 1.14 (m, 10H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2.1Hb), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 0.9Ha).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.59 (C), 169.32 (C), 166.49 (C), 162.56 (C), 162.48 (C), 147.04 (C), 145.28 (C), 144.56 (C), 137.03 (C), 136.74 (C), 136.63 (C), 136.18 (C), 136.01 (C), 134.86 (C), 134.74 (C), 134.15 (C), 133.72 (C), 130.29 (CH), 129.16 (CH), 129.06 (CH), 128.73 (CH), 128.68 (CH), 128.60 (CH), 128.59 (CH), 128.51 (CH), 128.41 (CH), 128.20 (CH), 127.56 (CH), 127.53 (CH), 126.51 (CH), 126.42 (CH), 123.87 (CH), 123.44 (CH), 121.06 (C), 67.31 (CH), 67.01 (CH), 63.11 (CH), 62.54 (CH), 61.00 ( $\text{CH}_2$ ), 60.92 ( $\text{CH}_2$ ), 60.61 ( $\text{CH}_2$ ), 50.87 ( $\text{CH}_2$ ), 50.76 ( $\text{CH}_2$ ), 48.82 (CH), 48.77 (CH), 33.55 ( $\text{CH}_2$ ), 33.48 ( $\text{CH}_2$ ), 33.19 ( $\text{CH}_2$ ), 25.80 ( $\text{CH}_2$ ), 25.73 ( $\text{CH}_2$ ), 25.29 ( $\text{CH}_2$ ), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ), 14.08 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.5. 4-(Bencil(2-(terc-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313e**).



Método B. 93%. Sólido amarillo. Mezcla de diastereómeros A:B en relación 6:4.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3369, 3063, 2967, 2360, 1695, 1494, 1454, 1384, 1365, 1223, 1117, 1014, 738, 698.

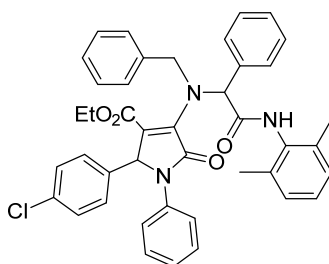
EM (IQ)  $m/z$  (%): 636 ( $M^+ + 1$ , 23), 447 (18), 357 (11), 191 (65), 164 (97), 137 (51), 90 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{O}_4$ : 636.2629, encontrada: 636.2648.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.79 (sa, 0.4Hb), 7.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.8Hb), 7.66 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1.2Ha), 7.65 (sa, 0.6Ha), 7.44 – 7.28 (m, 3H), 7.25 (d,  $J = 3.7$  Hz, 4H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 3H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.2Ha), 6.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.8Hb), 6.42 (s, 0.4Hb), 6.35 (s, 0.6Ha), 5.45 (s, 0.4Hb), 5.40 (s, 0.6Ha), 4.86 – 4.66 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 1.49 (s, 5Ha), 1.45 (s, 4Hb), 1.07 – 1.01 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.01 (C), 169.70 (C), 166.96 (C), 166.73 (C), 162.13 (C), 162.09 (C), 144.96 (C), 144.81 (C), 137.24 (C), 137.14 (C), 137.11 (C), 136.89 (C), 136.24 (C), 136.10 (C), 134.92 (C), 134.81 (C), 133.98 (C), 133.85 (C), 129.86 (CH), 129.17 (CH), 129.15 (CH), 129.11 (CH), 128.67 (CH), 128.63 (CH), 128.54 (CH), 128.52 (CH), 128.47 (CH), 128.05 (CH), 128.02 (CH), 127.50 (CH), 127.49 (CH), 126.42 (CH), 126.38 (CH), 123.61 (CH), 123.52 (CH), 121.74 (C), 121.50 (C), 67.99 (CH), 67.53 (CH), 62.98 (CH), 62.88 (CH), 60.82 ( $\text{CH}_2$ ), 60.77 ( $\text{CH}_2$ ), 51.88 (C), 51.78 (C), 51.73 ( $\text{CH}_2$ ), 51.49 ( $\text{CH}_2$ ), 29.12 ( $\text{CH}_3$ ), 29.03 ( $\text{CH}_3$ ), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ), 14.13 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.6. 4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313f).



Método B. 90%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443, 2923, 1698, 1619, 1494, 1382, 1229, 1117, 1031, 769, 699, 528.

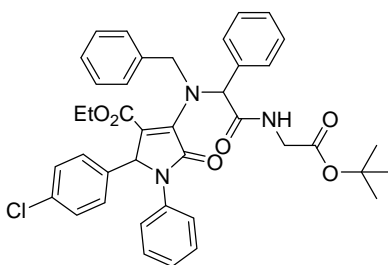
EM (IQ)  $m/z$  (%): 684 ( $M^+ + 1$ , 10), 447 (22), 357 (11), 239 (100), 148 (82).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{O}_4$ : 684.2629, encontrada: 684.2613.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.28 (s, 0.5H), 9.22 (s, 0.5H), 7.86 (dd,  $J = 7.3$ , 3.9 Hz, 2H), 7.55 – 6.95 (m, 18H), 6.82 (m, 2H), 6.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 4.99 – 4.72 (m, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.18 (C), 168.83 (C), 166.81 (C), 166.63 (C), 162.75 (C), 162.64 (C), 145.02 (C), 144.42 (C), 136.61 (C), 136.53 (C), 136.35 (C), 136.18 (C), 136.04 (C), 135.47 (C), 135.45 (C), 135.42 (C), 135.30 (C), 134.68 (C), 134.56 (C), 134.51 (C), 134.48 (C), 134.20 (C), 133.87 (C), 130.47 (CH), 130.38 (CH), 129.25 (CH), 129.20 (CH), 129.15 (CH), 128.83 (CH), 128.78 (CH), 128.69 (CH), 128.64 (CH), 128.62 (CH), 128.55 (CH), 128.49 (CH), 128.47 (CH), 128.44 (CH), 128.41 (CH), 128.38 (CH), 127.72 (CH), 127.32 (CH), 127.26 (CH), 126.53 (CH), 126.47 (CH), 123.68 (CH), 123.32 (CH), 121.79 (C), 121.70 (C), 67.37 (CH), 63.13 (CH), 62.53 (CH), 61.13 ( $\text{CH}_2$ ), 61.06 ( $\text{CH}_2$ ), 60.61 ( $\text{CH}_2$ ), 51.53 ( $\text{CH}_2$ ), 51.07 ( $\text{CH}_2$ ), 19.31 ( $\text{CH}_3$ ), 19.15 ( $\text{CH}_3$ ), 14.10 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.7. *3-(Bencil(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino-1-(4-clorofenil)-5-fenil-4,5-dihidro-4-oxo-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (313g).*



Método A. 72%. Relación diastereomérica total: 67:33.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3854, 3650, 3447, 2919, 1746, 1697, 1678, 1625, 1493, 1458, 1383, 1234, 1156, 1033, 842, 741, 700.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 694 ( $M^+ + 1$ , <5), 447 (11), 357 (20), 222 (50), 193 (96), 119 (85), 59 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $C_{40}H_{41}ClN_3O_6$ : 694.2684, encontrada: 694.2685.

Datos del diastereómero A: Sólido blanco. P.f.: 142-144 °C.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.31 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 8H), 7.01 – 6.93 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.83 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

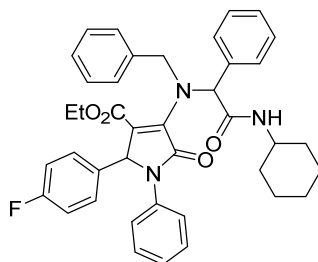
$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.98 (C), 166.99 (C), 162.16 (C), 147.90 (C), 147.01 (C), 144.55 (C), 136.90 (C), 136.15 (C), 135.05 (C), 133.97 (C), 130.75 (C), 129.74 (CH), 129.19 (CH), 129.09 (CH), 128.64 (CH), 128.61 (CH), 128.03 (CH), 126.38 (CH), 123.38 (CH), 122.11 (CH), 121.24 (C), 108.95 (CH), 108.07 (CH), 101.14 (CH<sub>2</sub>), 67.69 (CH), 62.91 (CH), 60.83 (CH<sub>2</sub>), 51.89 (CH<sub>2</sub>), 51.40 (C), 29.12 (CH<sub>3</sub>), 14.17 (CH<sub>3</sub>).

Datos del diastereómero B: Sólido amarillo.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.38 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.09 (m, 4H), 7.07 – 7.01 (m, 4H), 6.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.73 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.16 – 3.94 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}C$  RMN (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.25 (C), 168.85 (C), 166.83 (C), 162.71 (C), 144.68 (C), 136.76 (C), 136.32 (C), 136.08 (C), 134.68 (C), 134.03 (C), 130.24 (CH), 129.41 (CH), 129.19 (CH), 128.74 (CH), 128.72 (CH), 128.57 (CH), 128.51 (CH), 128.27 (CH), 127.55 (CH), 126.49 (CH), 123.68 (CH), 121.67 (C), 81.96 (C), 67.14 (CH), 62.83 (CH), 60.97 (CH<sub>2</sub>), 51.19 (CH<sub>2</sub>), 42.39 (CH<sub>2</sub>), 28.33 (CH<sub>3</sub>), 14.08 (CH<sub>3</sub>).

5.4.18.8. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313h**).



Método A. 88%. Relación diastereomérica total: 63:37.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 2931, 2854, 1694, 1663, 1508, 1452, 1382, 1226, 1158, 1116, 1031, 855, 752, 698, 535.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 646 ( $M^+ + 1$ , <5), 218 (100), 164 (6), 136 (26), 91 (42).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_4$ : 646.3081, encontrada: 646.3063.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 130-132 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 5H), 7.16 – 7.10 (m, 4H), 7.00 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 6.95 – 5.82 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.69 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.10 – 3.93 (m, 3H), 2.29 – 1.14 (m, 10H), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

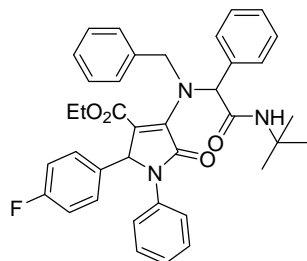
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.56 (C), 166.64 (C), 163.78 (C), 162.66 (C), 161.32 (C), 144.45 (C), 136.79 (C), 136.69 (C), 136.10 (C), 131.87 (C), 131.84 (C), 130.35 (CH), 129.55 (CH), 129.47 (CH), 129.16 (CH), 128.67 (CH), 128.47 (CH), 128.41 (CH), 128.19 (CH), 127.50 (CH), 126.36 (CH), 123.47 (CH), 122.01 (C), 115.60 (CH), 115.39 (CH), 67.32 (CH), 62.51 (CH), 60.94 ( $\text{CH}_2$ ), 50.68 ( $\text{CH}_2$ ), 48.75 (CH), 33.57 ( $\text{CH}_2$ ), 33.24 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.31 ( $\text{CH}_2$ ), 14.06 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla diastereomérica: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 6:4.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6Ha), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.4Hb), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.8Ha), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.2Hb), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.21 – 7.07 (m, 4H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 6.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.71 – 6.57 (m, 2H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 5.46 (s, 0.4Hb), 5.39 (s, 0.6Ha), 4.84 – 4.52 (m, 2H), 4.09 – 3.92 (m, 3H), 2.15 – 1.14 (m, 10H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Hb), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Ha).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.60 (C), 169.34 (C), 166.64 (C), 166.53 (C), 163.79 (C), 162.67 (C), 162.56 (C), 161.33 (C), 145.11 (C), 144.44 (C), 137.08 (C), 136.77 (C), 136.67 (C), 136.25 (C), 136.09 (C), 131.98 (C), 131.95 (C), 131.85 (C), 131.82 (C), 130.36 (CH), 130.27 (CH), 129.55 (CH), 129.47 (CH), 129.42 (CH), 129.34 (CH), 129.16 (CH), 129.13 (CH), 128.73 (CH), 128.69 (CH), 128.57 (CH), 128.54 (CH), 128.48 (CH), 128.41 (CH), 128.21 (CH), 128.18 (CH), 127.54 (CH), 127.51 (CH), 126.47 (CH), 126.37 (CH), 123.96 (CH), 123.47 (CH), 122.03 (C), 121.32 (C), 115.61 (CH), 115.47 (CH), 115.40 (CH), 115.25 (CH), 67.32 (CH), 67.00 (CH), 63.12 (CH), 62.50 (CH), 60.96 ( $\text{CH}_2$ ), 60.85 ( $\text{CH}_2$ ), 50.89 ( $\text{CH}_2$ ), 50.67 ( $\text{CH}_2$ ), 48.81 (CH), 48.77 (CH), 33.57 ( $\text{CH}_2$ ), 33.49 ( $\text{CH}_2$ ), 33.24 ( $\text{CH}_2$ ), 33.21 ( $\text{CH}_2$ ), 29.91 ( $\text{CH}_2$ ), 25.82 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.32 ( $\text{CH}_2$ ), 14.16 ( $\text{CH}_3$ ), 14.07 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.9. 4-(Bencil(2-(terc-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313i**).



Método B. 91%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2967, 2360, 1695, 1603, 1508, 1455, 1365, 1225, 1158, 1118, 1031, 854, 753, 698, 532.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 620 ( $\text{M}^+ + 1$ , 58), 519 (15), 192 (92), 164 (70), 136 (100), 91 (94).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{FN}_3\text{O}_4$ : 620.2925, encontrada: 620.2932.

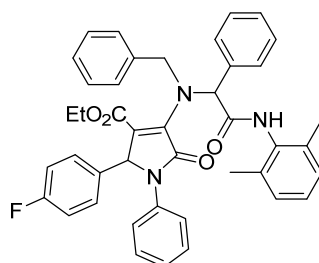
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 (sa, 0.5H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.64 (sa, 0.5H), 7.44 – 7.21 (m, 9H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 6.78 – 6.57 (m, 4H), 6.43 (s, 0.5H), 6.37 (s, 0.5H), 5.46 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.86 – 4.74 (m, 2H), 4.15 – 3.93 (m, 2H), 1.49 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.06 – 1.00 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.06 (C), 169.73 (C), 166.94 (C), 166.75 (C), 162.19 (C), 162.18 (C), 144.81 (C), 144.63 (C), 137.26 (C), 137.17 (C), 137.13 (C), 136.91 (C), 136.29 (C), 136.16 (C), 132.02 (C), 131.99 (C), 131.90 (C), 131.87 (C),



129.91 (CH), 129.82 (CH), 129.50 (CH), 129.46 (CH), 129.42 (CH), 129.38 (CH), 129.13 (CH), 129.11 (CH), 128.67 (CH), 128.63 (CH), 128.55 (CH), 128.49 (CH), 128.04 (CH), 127.99 (CH), 127.48 (CH), 127.46 (CH), 126.36 (CH), 126.33 (CH), 123.69 (CH), 123.55 (CH), 122.05 (C), 122.02 (C), 121.79 (C), 115.54 (CH), 115.33 (CH), 67.99 (CH), 67.52 (CH), 62.97 (CH), 62.83 (CH), 60.77 (CH<sub>2</sub>), 60.70 (CH<sub>2</sub>), 51.87 (C), 51.77 (C), 51.64 (CH<sub>2</sub>), 51.49 (CH<sub>2</sub>), 29.12 (CH<sub>3</sub>), 29.03 (CH<sub>3</sub>), 14.15 (CH<sub>3</sub>), 14.11 (CH<sub>3</sub>).

5.4.18.10. 4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313j**).



Método B. 92%. Relación diastereomérica total: 49:51.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3428, 3030, 2926, 1698, 1603, 1508, 1383, 1225, 1117, 1075, 854, 753, 698.

EM (IQ) m/z (%): 668 (M<sup>+</sup> + 1, 73), 519 (16), 324 (7), 238 (100), 148 (65), 91 (95).

Masa exacta (IQ): calculada para C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 668.2925, encontrada: 668.2910.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido amarillo. P.f: 72-74 °C.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.27 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 7.19 – 7.09 (m, 7H), 7.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.87 – 6.83 (m, 3H), 6.79 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

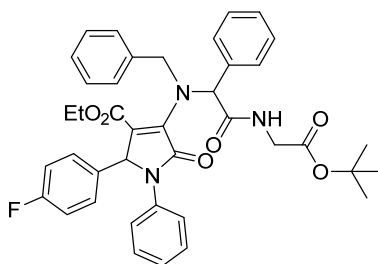
<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.22 (C), 166.79 (C), 163.77 (C), 144.27 (C), 136.57 (C), 136.37 (C), 136.10 (C), 135.32 (C), 134.58 (C), 131.59 (C), 131.56 (C), 130.53 (CH), 129.52 (CH), 129.43 (CH), 129.21 (CH), 128.77 (CH), 128.54 (CH), 128.48 (CH), 128.37 (CH), 127.70 (CH), 127.31 (CH), 126.41 (CH), 123.35 (CH), 122.13 (C), 115.68 (CH), 115.47 (CH), 67.37 (CH), 62.47 (CH), 61.09 (CH<sub>2</sub>), 50.98 (CH<sub>2</sub>), 19.32 (CH<sub>3</sub>), 14.09 (CH<sub>3</sub>).

Datos de la mezcla diastereomérica: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.27 (sa, 0.5Ha), 9.21 (sa, 0.5Hb), 7.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1Hb), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1Ha), 7.38 – 7.25 (m, 6H), 7.22 – 7.07 (m, 6H), 7.00 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.79 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1Ha), 6.70 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1Hb), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5Hb), 5.43 (s, 0.5Ha), 4.94 – 4.70 (m, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 2.34 (s, 3Ha), 2.30 (s, 3Hb), 1.03 – 0.99 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.19 (C), 168.83 (C), 166.78 (C), 166.63 (C), 162.86 (C), 162.72 (C), 144.81 (C), 144.24 (C), 136.65 (C), 136.61 (C), 136.57 (C), 136.35 (C), 136.21 (C), 136.08 (C), 135.41 (C), 135.31 (C), 134.58 (C), 134.50 (C), 131.77 (C), 131.74 (C), 131.58 (C), 131.54 (C), 130.53 (CH), 130.37 (CH), 129.51 (CH), 129.43 (CH), 129.34 (CH), 129.21 (CH), 129.16 (CH), 128.83 (CH), 128.77 (CH), 128.64 (CH), 128.63 (CH), 128.54 (CH), 128.48 (CH), 128.44 (CH), 128.37 (C), 128.36 (CH), 127.70 (CH), 127.31 (CH), 127.24 (CH), 126.50 (CH), 126.40 (CH), 123.76 (CH), 123.33 (CH), 122.11 (C), 115.69 (CH), 115.56 (CH), 115.47 (CH), 115.34 (CH), 67.35 (CH), 67.31 (CH), 63.11 (CH), 62.45 (CH), 61.10 ( $\text{CH}_2$ ), 61.01 ( $\text{CH}_2$ ), 51.46 ( $\text{CH}_2$ ), 50.94 ( $\text{CH}_2$ ), 19.33 ( $\text{CH}_3$ ), 19.19 ( $\text{CH}_3$ ), 14.09 ( $\text{CH}_3$ ), 14.08 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.11. 4-(Bencil(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313k).



Método B. 90%. Relación diastereomérica total: 7:3.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 2928, 1742, 1695, 1603, 1508, 1455, 1368, 1224, 1157, 1032, 844, 751, 698, 532.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 678 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 245 (7), 222 (29), 194 (100), 91 (81).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_6$ : 678.2979, encontrada: 678.2980.

Datos del diastereómero A: Sólido amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 12.9, 5.5$  Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 4H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.78 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.72 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

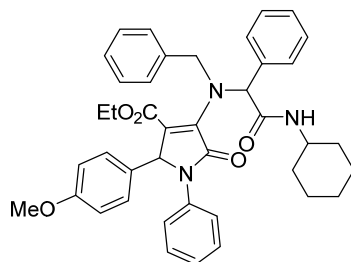
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.31 (C), 168.87 (C), 166.80 (C), 163.75 (C), 162.82 (C), 144.55 (C), 136.76 (C), 136.34 (C), 136.11 (C), 131.77 (C), 131.74 (C), 130.30 (CH), 129.79 (CH), 129.71 (CH), 129.15 (CH), 128.71 (CH), 128.56 (CH), 128.49 (CH), 128.26 (CH), 127.53 (CH), 127.16 (CH), 126.45 (CH), 123.77 (CH), 121.93 (C), 115.60 (CH), 115.38 (CH), 81.94 (C), 67.13 (CH), 62.80 (CH), 60.93 ( $\text{CH}_2$ ), 51.09 ( $\text{CH}_2$ ), 42.38 ( $\text{CH}_2$ ), 28.33 ( $\text{CH}_3$ ), 14.05 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos del diastereómero B: Sólido blanco. P.f.: 127-129 °C.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 7.18 – 7.10 (m, 5H), 6.99 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 6.72 – 6.65 (m, 3H), 6.54 – 6.52 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.83 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.92 (C), 168.93 (C), 166.61 (C), 162.77 (C), 144.94 (C), 137.03 (C), 136.69 (C), 136.22 (C), 131.95 (C), 131.93 (C), 130.20 (CH), 129.47 (CH), 129.41 (CH), 129.14 (CH), 128.80 (CH), 128.61 (CH), 128.59 (CH), 128.26 (CH), 127.53 (CH), 126.51 (CH), 124.01 (CH), 121.35 (C), 115.48 (CH), 115.31 (CH), 82.01 (C), 66.73 (CH), 63.20 (CH), 60.91 ( $\text{CH}_2$ ), 51.04 ( $\text{CH}_2$ ), 42.47 ( $\text{CH}_2$ ), 28.33 ( $\text{CH}_3$ ), 14.13 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.12. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313l**).



Método B. 91%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 2931, 2853, 1693, 1512, 1453, 1382, 1228, 1117, 1032, 843, 751, 698, 539.

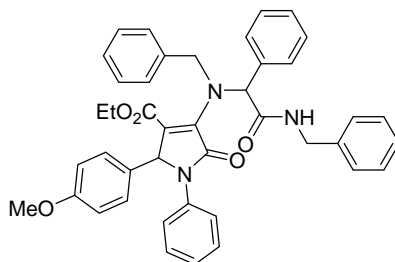
EM (IQ)  $m/z$  (%): 658 ( $M^+ + 1$ , 11), 568 (7), 335 (42), 218 (98), 119 (55), 92 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5$ : 658.3281, encontrada: 658.3273.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.5H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.5H), 7.74 (dd,  $J = 7.1, 4.9$  Hz, 2H), 7.48 – 7.20 (m, 5H), 7.22 – 7.02 (m, 6H), 6.99 (dd,  $J = 6.2, 4.1$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.71 (s, 0.5H), 6.63 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.56 – 6.45 (m, 2.5H), 5.43 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.92 – 4.53 (m, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 3.79 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 2.20 – 1.12 (m, 10H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H), 1.01 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.68 (C), 169.46 (C), 166.74 (C), 166.64 (C), 162.97 (C), 162.64 (C), 159.55 (C), 159.22 (C), 144.58 (C), 144.01 (C), 137.18 (C), 137.14 (C), 136.82 (C), 136.76 (C), 136.50 (C), 136.35 (C), 130.60 (CH), 130.03 (CH), 129.05 (CH), 129.03 (CH), 129.02 (CH), 128.92 (CH), 128.66 (CH), 128.50 (CH), 128.43 (CH), 128.33 (CH), 128.17 (CH), 128.02 (CH), 127.82 (C), 127.64 (C), 127.44 (CH), 127.42 (CH), 126.20 (CH), 126.06 (CH), 123.83 (CH), 123.32 (CH), 113.86 (CH), 113.78 (CH), 67.42 (CH), 67.05 (CH), 63.32 (CH), 62.59 (CH), 60.94 ( $\text{CH}_2$ ), 60.76 ( $\text{CH}_2$ ), 55.35 ( $\text{CH}_3$ ), 55.29 ( $\text{CH}_3$ ), 51.20 ( $\text{CH}_2$ ), 50.38 ( $\text{CH}_2$ ), 48.79 (CH), 48.74 (CH), 33.61 ( $\text{CH}_2$ ), 33.46 ( $\text{CH}_2$ ), 33.26 ( $\text{CH}_2$ ), 33.21 ( $\text{CH}_2$ ), 25.84 ( $\text{CH}_2$ ), 25.76 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.40 ( $\text{CH}_2$ ), 25.37 ( $\text{CH}_2$ ), 25.32 ( $\text{CH}_2$ ), 25.31 ( $\text{CH}_2$ ), 25.30 ( $\text{CH}_2$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ), 14.08 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.13. 4-(Bencil(2-(bencilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313m**).



Método B. 84%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339, 3030, 2931, 1693, 1611, 1511, 1454, 1382, 1234, 1118, 1075, 1031, 843, 751, 698, 537, 493.

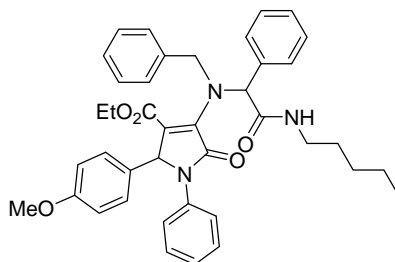
EM (IQ)  $m/z$  (%): 666 ( $M^+ + 1$ , 34), 576 (7), 335 (30), 226 (100), 196 (25), 91 (98).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5$ : 666.2968, encontrada: 666.2952.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.66 (t,  $J = 5.7$  Hz, 0.5H), 8.55 (t,  $J = 5.8$  Hz, 0.5H), 7.74 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 – 7.18 (m, 11H), 7.19 – 7.05 (m, 5H), 6.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.64 (dt,  $J = 16.5, 6.7$  Hz, 3H), 6.53 (sa, 2H), 5.39 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 4.94 – 4.52 (m, 4H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 1.5 H), 3.77 (s, 1.5 H), 1.12 – 1.06 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.85 (C), 170.63 (C), 166.86 (C), 166.81 (C), 162.90 (C), 162.66 (C), 159.43 (C), 159.28 (C), 144.21 (C), 138.88 (C), 138.79 (C), 136.96 (C), 136.82 (C), 136.75 (C), 136.59 (C), 136.39 (C), 136.28 (C), 130.36 (CH), 129.84 (CH), 129.05 (CH), 129.00 (CH), 128.95 (CH), 128.92 (CH), 128.74 (CH), 128.71 (CH), 128.68 (CH), 128.50 (CH), 128.48 (CH), 128.45 (CH), 128.41 (CH), 128.28 (CH), 128.27 (CH), 128.20 (CH), 128.10 (CH), 127.87 (CH), 127.66 (CH), 127.57 (CH), 127.47 (CH), 127.42 (CH), 127.39 (CH), 127.36 (CH), 126.31 (CH), 126.20 (CH), 123.86 (CH), 123.56 (CH), 122.78 (C), 122.26 (C), 113.93 (CH), 113.82 (CH), 67.38 (CH), 66.90 (CH), 63.37 (CH), 62.83 (CH), 60.90 ( $\text{CH}_2$ ), 60.75 ( $\text{CH}_2$ ), 55.34 ( $\text{CH}_3$ ), 55.28 ( $\text{CH}_3$ ), 51.32 ( $\text{CH}_2$ ), 50.80 ( $\text{CH}_2$ ), 43.94 ( $\text{CH}_2$ ), 43.86 ( $\text{CH}_2$ ), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ), 14.06 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.14. 4-(Bencil(1-feniletíl-2-oxo-2-(pentilamino))amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313n**).



Método B. 94%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3348, 3062, 2930, 2858, 1693, 1612, 1512, 1456, 1381, 1329, 1304, 1233, 1118, 1075, 1032, 844, 773, 751, 699, 538, 496.

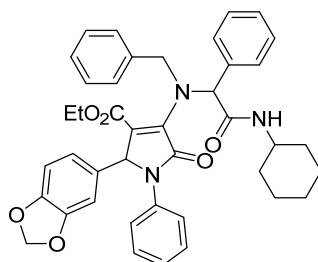
EM (IQ)  $m/z$  (%): 646 ( $M^+ + 1$ , 65), 531 (12), 335 (36), 245 (94), 206 (100), 119 (49).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5$ : 646.3281, encontrada: 646.3306.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 0.5H), 8.14 (t,  $J = 5.5$  Hz, 0.5H), 7.80 – 7.68 (m 2H), 7.46 – 7.21 (m, 7H), 7.16 (m, 3H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.78 (s, 0.5 H), 6.73 (s, 0.5 H), 6.71 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.62 (sa, 2H), 5.43 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.79 – 4.54 (m, 2H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.64 – 3.38 (m, 2H), 1.62 (dd,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 4H), 1.05 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1.5H), 1.02 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1.5H), 0.96 – 0.83 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.75 (C), 170.45 (C), 166.81 (C), 166.75 (C), 163.07 (C), 162.82 (C), 159.52 (C), 159.25 (C), 144.11 (C), 137.09 (C), 137.04 (C), 136.82 (C), 136.72 (C), 136.42 (C), 136.32 (C), 130.48 (CH), 129.96 (CH), 129.06 (CH), 128.98 (CH), 128.92 (CH), 128.70 (CH), 128.65 (CH), 128.53 (CH), 128.46 (CH), 128.36 (CH), 128.15 (CH), 128.03 (CH), 127.81 (C), 127.59 (C), 127.49 (CH), 127.45 (CH), 126.34 (CH), 126.14 (CH), 123.97 (CH), 123.43 (CH), 122.79 (C), 121.66 (C), 113.91 (CH), 113.79 (CH), 67.39 (CH), 66.84 (CH), 63.40 (CH), 62.70 (CH), 60.93 ( $\text{CH}_2$ ), 60.78 ( $\text{CH}_2$ ), 55.30 ( $\text{CH}_3$ ), 55.28 ( $\text{CH}_3$ ), 51.06 ( $\text{CH}_2$ ), 50.57 ( $\text{CH}_2$ ), 40.03 ( $\text{CH}_2$ ), 40.00 ( $\text{CH}_2$ ), 29.41 ( $\text{CH}_2$ ), 22.59 ( $\text{CH}_2$ ), 14.26 ( $\text{CH}_3$ ), 14.20 ( $\text{CH}_3$ ), 14.15 ( $\text{CH}_3$ ), 14.08 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.15. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ñ).



Método B. 94%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 2931, 2853, 1694, 1502, 1447, 1381, 1240, 1118, 1036, 934, 751, 698.

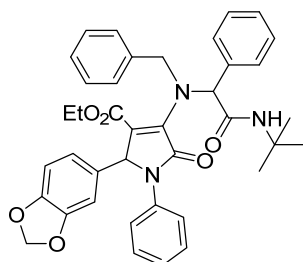
EM (IQ)  $m/z$  (%): 672 ( $M^+ + 1$ , 15), 335 (11), 218 (100), 136 (59), 91 (79).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{FN}_3\text{O}_6$ : 672.3074, encontrada: 672.3070.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.5H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.5H), 7.73 (dd,  $J = 7.5, 3.1$  Hz, 2H), 7.44 – 7.26 (m, 7H), 7.18 – 7.08 (m, 4H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.69 (s, 0.5H), 6.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.47 – 6.43 (m, 1H), 6.27 – 6.19 (m, 1H), 5.87 (s, 0.5H), 5.79 – 5.82 (m, 2H), 5.39 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 4.83 – 4.45 (m, 2H), 4.15 – 3.96 (m, 3H), 2.04 – 1.15 (m, 10H), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H), 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.65 (C), 169.43 (C), 166.66 (C), 166.62 (C), 162.91 (C), 162.61 (C), 147.94 (C), 147.72 (C), 147.70 (C), 147.44 (C), 144.57 (C), 144.04 (C), 137.08 (C), 136.94 (C), 136.73 (C), 136.68 (C), 136.42 (C), 136.26 (C), 130.55 (CH), 130.03 (CH), 129.63 (C), 129.48 (C), 129.09 (CH), 129.05 (CH), 128.86 (CH), 128.68 (CH), 128.65 (CH), 128.48 (CH), 128.46 (CH), 128.42 (CH), 128.33 (CH), 128.21 (CH), 128.10 (CH), 127.65 (CH), 127.55 (CH), 126.25 (CH), 126.16 (CH), 123.77 (CH), 123.37 (CH), 122.69 (C), 122.08 (CH), 108.04 (CH), 107.97 (CH), 107.46 (CH), 107.39 (CH), 101.37 ( $\text{CH}_2$ ), 101.21 ( $\text{CH}_2$ ), 67.47 (CH), 67.06 (CH), 63.56 (CH), 62.90 (CH), 60.97 ( $\text{CH}_2$ ), 60.79 ( $\text{CH}_2$ ), 60.60 ( $\text{CH}_2$ ), 51.28 ( $\text{CH}_2$ ), 50.55 ( $\text{CH}_2$ ), 48.79 (CH), 48.74 (CH), 33.58 ( $\text{CH}_2$ ), 33.44 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 33.22 ( $\text{CH}_2$ ), 25.83 ( $\text{CH}_2$ ), 25.77 ( $\text{CH}_2$ ), 25.36 ( $\text{CH}_2$ ), 25.30 ( $\text{CH}_2$ ), 25.27 ( $\text{CH}_2$ ), 14.21 ( $\text{CH}_3$ ), 14.12 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.16. 4-(Bencil(2-(terc-butilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313o**).



Método B. 85%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 6:4.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 2968, 1694, 1620, 1491, 1447, 1387, 1239, 1118, 1036, 930, 752, 698.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 646 ( $M^+ + 1$ , 21), 556 (17), 455 (9), 335 (21), 245 (95), 162 (34), 91 (100).

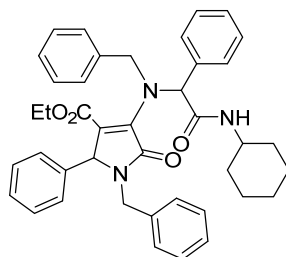
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$ : 646.2917, encontrada: 646.2929.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (s, 0.6Ha), 7.74 (s, 0.4Hb), 7.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.38 (dt,  $J = 19.6$ , 7.6 Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 5H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 3H), 6.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.6Ha), 6.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.4Hb), 6.39 – 6.28 (m, 2H), 6.12 (sa, 0.6Ha), 6.05 (sa, 0.4Hb), 5.84 (dt,  $J = 8.1$ , 1.3 Hz, 2H), 5.39 (s, 0.4Hb), 5.34 (s, 0.6Ha), 4.80 (d,  $J = 15.1$ Hz, 0.4Hb), 4.74 (d,  $J = 14.9$  Hz, 0.6Ha), 4.69 (d,  $J = 15.2$  Hz, 0.4Hb), 4.61 (d,  $J = 14.9$  Hz, 0.6Ha), 4.15 – 3.96 (m, 2H), 1.49 (s, 5.5Ha), 1.45 (s, 3.5Hb), 1.08 – 1.04 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.16 (C), 169.81 (C), 166.91 (C), 166.84 (C), 162.38 (C), 162.28 (C), 147.84 (C), 147.76 (C), 147.59 (C), 147.50 (C), 144.35 (C), 137.17 (C), 137.02 (C), 137.01 (C), 136.87 (C), 136.39 (C), 136.27 (C), 130.13 (CH), 129.60 (CH), 129.47 (C), 129.05 (CH), 129.04 (CH), 128.63 (CH), 128.59 (CH), 128.42 (CH), 128.08 (CH), 127.95 (CH), 127.56 (CH), 127.54 (CH), 126.15 (CH), 126.12 (CH), 123.52 (CH), 123.41 (CH), 122.80 (C), 122.14 (CH), 122.01 (CH), 108.01 (CH), 107.39 (CH), 107.36 (CH), 101.30 ( $\text{CH}_2$ ), 101.24 ( $\text{CH}_2$ ), 68.17 (CH), 67.57 (CH), 63.37 (CH), 63.17 (CH), 60.78 ( $\text{CH}_2$ ), 60.67 ( $\text{CH}_2$ ), 51.88 (C), 51.77 ( $\text{CH}_2$ ), 51.68 (C), 51.52 ( $\text{CH}_2$ ), 29.10 ( $\text{CH}_3$ ), 29.01 ( $\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ), 14.15 ( $\text{CH}_3$ ).



5.4.18.17. 1-Bencil-4-(bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-5-oxo-3-carboxilato de etilo (**313p**).



Método A. 70%. Sólido blanco. Mezcla diastereomérica A:B en relación 4:6.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3439, 2930, 2852, 1697, 1662, 1624, 1537, 1495, 1454, 1217, 1128, 1082, 1028, 735, 698.

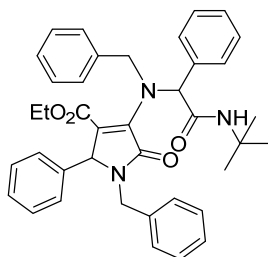
EM (IQ)  $m/z$  (%): 642 ( $M^+ + 1$ , <5), 427 (6), 337 (25), 246 (51), 218 (89), 119 (69), 91 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4$ : 642.3332, encontrada: 642.3336.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.4Ha), 8.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.6Hb), 7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.2Hb), 7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.8Ha), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 7.21 – 7.00 (m, 7H), 6.97 (d,  $J = 6.1$  Hz, 0.8Ha), 6.92 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Hb), 6.69 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.40 (sa, 1H), 5.06 (t,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.6Hb), 4.69 (m, 1H), 4.62 (s, 0.4Ha), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 3H), 3.44 (d,  $J = 15.2$  Hz, 0.4Ha), 3.34 (d,  $J = 14.9$  Hz, 0.6Hb), 2.14 – 1.18 (m, 10H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Hb), 0.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Ha).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.65 (C), 169.55 (C), 167.57 (C), 167.39 (C), 162.69 (C), 162.65 (C), 145.71 (C), 145.30 (C), 137.18 (C), 137.12 (C), 137.08 (C), 136.82 (C), 136.63 (C), 135.88 (C), 135.83 (C), 130.38 (CH), 130.12 (CH), 128.94 (CH), 128.69 (CH), 128.67 (CH), 128.55 (CH), 128.49 (CH), 128.45 (CH), 128.33 (CH), 128.22 (CH), 128.09 (CH), 128.04 (CH), 127.87 (CH), 127.78 (CH), 127.44 (CH), 127.38 (CH), 121.94 (C), 121.10 (C), 67.20 (CH), 67.12 (CH), 61.79 (CH), 61.53 (CH), 60.53 ( $\text{CH}_2$ ), 50.81 ( $\text{CH}_2$ ), 50.64 ( $\text{CH}_2$ ), 48.69 (CH), 44.23 ( $\text{CH}_2$ ), 44.04 ( $\text{CH}_2$ ), 33.48 ( $\text{CH}_2$ ), 33.29 ( $\text{CH}_2$ ), 33.06 ( $\text{CH}_2$ ), 25.83 ( $\text{CH}_2$ ), 25.79 ( $\text{CH}_2$ ), 25.31 ( $\text{CH}_2$ ), 25.20 ( $\text{CH}_2$ ), 13.97 ( $\text{CH}_3$ ), 13.87 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.18. 1-Bencil-4-(bencil(2-(*tert*-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313q**).



Método A. 67%. Relación diastereomérica total 63:37.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 2964, 1697, 1665, 1619, 1547, 1496, 1455, 1364, 1216, 1167, 1128, 1084, 1028, 733, 698, 519.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 616 ( $M^+ + 1$ , <5), 337 (26), 291 (22), 192 (98), 164 (60), 136 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4$ : 616.3175, encontrada: 616.3179.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 187-189 °C.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.91 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 5H), 7.21-7.10 (m, 6H), 7.04 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.50 (sa, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.37 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

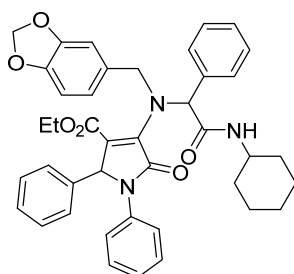
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.02 (C), 167.70 (C), 162.31 (C), 145.42 (C), 137.36 (C), 137.20 (C), 136.86 (C), 135.85 (C), 129.97 (CH), 128.94 (CH), 128.63 (CH), 128.61 (CH), 128.47 (CH), 128.40 (CH), 128.31 (CH), 128.01 (CH), 127.92 (CH), 127.86 (CH), 127.38 (CH), 121.50 (C), 67.67 (CH), 61.81 (CH), 60.37 ( $\text{CH}_2$ ), 51.76 (C), 51.48 ( $\text{CH}_2$ ), 44.13 ( $\text{CH}_2$ ), 29.06 ( $\text{CH}_3$ ), 13.98 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla diastereomérica: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 4:6.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (s, 0.6Hb), 7.92 (s, 0.4Ha), 7.71 (d,  $J = 7.4$  Hz, 0.8Ha), 7.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.2Hb), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 5H), 7.23 – 7.09 (m, 6H), 7.04 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.57 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1.2Hb), 6.50 (d,  $J = 6.3$  Hz, 0.8Ha), 6.44 (s, 0.4Ha), 6.42 (s, 0.6Hb), 5.09 – 5.02 (m, 1H), 4.91 – 4.58 (m, 3H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 1.50 (s, 5Hb), 1.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4Ha), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Ha), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Hb).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.13 (C), 170.04 (C), 167.76 (C), 167.70 (C), 162.31 (C), 162.23 (C), 145.48 (C), 145.43 (C), 137.42 (C), 137.35 (C), 137.19 (C), 137.09 (C), 136.85 (C), 136.67 (C), 136.01 (C), 135.83 (C), 129.97 (CH), 129.59 (CH), 128.92 (CH), 128.60 (CH), 128.57 (CH), 128.47 (CH), 128.40 (CH), 128.31 (CH), 128.13 (CH), 127.92 (CH), 127.85 (CH), 127.81 (CH), 127.35 (CH), 121.64 (C), 121.55 (C), 67.73 (CH), 67.68 (CH), 61.82 (CH), 61.77 (CH), 60.40 ( $\text{CH}_2$ ), 51.77 (C), 51.46 ( $\text{CH}_2$ ), 51.44 ( $\text{CH}_2$ ), 44.14 ( $\text{CH}_2$ ), 29.09 ( $\text{CH}_3$ ), 29.05 ( $\text{CH}_3$ ), 13.97 ( $\text{CH}_3$ ), 13.92 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.19. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo-amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313r).



Método A. 84%. Relación diastereomérica total: 56:44.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3355, 2929, 2854, 1704, 1670, 1632, 1491, 14145, 1384, 1220, 1110, 1037, 931, 701, 529.

EM (IQ) m/z (%): 672 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 323 (21), 277 (20), 218 (100), 136 (79), 107 (46).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$ : 672.3074, encontrada: 672.3069.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 144-146 °C.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.47 – 6.37 (m, 17H), 5.87 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.57 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 3H), 2.16 – 1.08 (m, 10H), 1.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

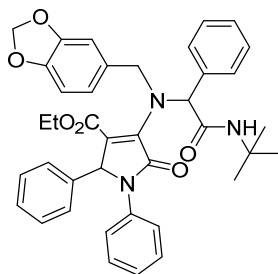
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.58 (C), 166.71 (C), 162.91 (C), 147.90 (C), 146.99 (C), 144.03 (C), 136.81 (C), 136.35 (C), 136.03 (C), 130.47 (CH), 129.07 (CH), 128.67 (CH), 128.48 (CH), 128.43 (CH), 128.16 (CH), 127.90 (CH), 126.15 (CH), 123.33 (CH), 122.28 (C), 121.92 (CH), 108.68 (CH), 107.93 (CH), 101.08 ( $\text{CH}_2$ ), 100.18 (C), 67.20 (CH), 63.25 (CH), 60.94 ( $\text{CH}_2$ ), 50.12 ( $\text{CH}_2$ ), 48.76 (CH), 33.54 ( $\text{CH}_2$ ), 33.20 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.33 ( $\text{CH}_2$ ), 14.00 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla diastereomérica: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.5Ha), 7.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.5Hb), 7.74 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.15 – 7.03 (m, 4H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.69 – 6.54 (m, 3H), 6.46 – 6.37 (m, 2H), 5.91 – 5.81 (m, 2H), 5.52 (s, 0.5Hb), 5.48 (s, 0.5Ha), 4.71 – 4.39 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 3H), 2.08 – 1.16 (m, 10H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5Hb), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5Ha).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.36 (C), 169.63 (C), 169.39 (C), 166.74 (C), 166.72 (C), 162.91 (C), 162.71 (C), 147.90 (C), 147.01 (C), 146.99 (CH), 146.96 (C), 144.60 (C), 144.04 (C), 137.16 (C), 136.79 (C), 136.54 (C), 136.35 (C), 136.20 (C), 136.02 (C), 130.68 (C), 130.47 (CH), 130.20 (CH), 129.07 (CH), 129.04 (CH), 128.70 (CH), 128.67 (CH), 128.48 (CH), 128.43 (CH), 128.28 (CH), 128.17 (CH), 128.10 (CH), 127.90 (CH), 127.77 (CH), 126.22 (CH), 126.15 (CH), 123.68 (CH), 123.34 (CH), 122.34 (C), 122.23 (CH), 122.10 (CH), 121.92 (CH), 121.74 (C), 108.85 (CH), 108.68 (CH), 108.10 (CH), 107.93 (CH), 101.08 ( $\text{CH}_2$ ), 101.06 ( $\text{CH}_2$ ), 67.22 (CH), 66.84 (CH), 63.85 (CH), 63.27 (CH), 60.94 ( $\text{CH}_2$ ), 60.81 ( $\text{CH}_2$ ), 60.60 ( $\text{CH}_2$ ), 50.64 ( $\text{CH}_2$ ), 50.15 ( $\text{CH}_2$ ), 48.79 (CH), 33.53 ( $\text{CH}_2$ ), 33.45 ( $\text{CH}_2$ ), 33.21 ( $\text{CH}_2$ ), 33.19 ( $\text{CH}_2$ ), 25.81 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.33 ( $\text{CH}_2$ ), 14.13 ( $\text{CH}_3$ ), 14.00 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.20. 4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(terc-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313s**).



Método B. 81%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 55:45.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3416, 2925, 1693, 1619, 1490, 1454, 1366, 1223, 1117, 1037, 929, 807, 760, 699.

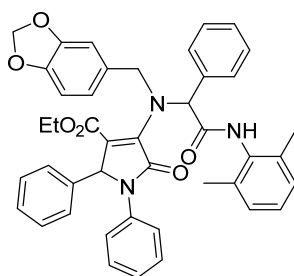
EM (IQ) m/z (%): 646 ( $M^+$  + 1, 7), 512 (13), 323 (17), 218 (30), 192 (74), 134 (100), 109 (54).

Masa exacta (IQ): calculada para  $C_{39}H_{40}N_3O_6$ : 646.2917, encontrada: 646.2919.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.70 (t,  $J = 8.7$  Hz, 3H), 7.50 – 7.21 (m, 6H), 7.18 – 7.04 (m, 4H), 6.84 (dd,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 6.65 – 6.38 (m, 4H), 5.92 (dd,  $J = 4.9, 1.4$  Hz, 1H), 5.89 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.54 (s, 0.4Hb), 5.51 (s, 0.6Ha), 4.78 – 4.51 (m, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 1.51 (s, 5.5 Ha), 1.49 (s, 3.5 Hb), 1.12 – 0.99 (m, 3H).

$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.13 (C), 169.81 (C), 167.01 (C), 162.40 (C), 147.91 (C), 147.87 (C), 146.97 (C), 146.94 (C), 144.30 (C), 137.31 (C), 137.00 (C), 136.55 (C), 136.42 (C), 136.21 (C), 136.09 (C), 130.81 (C), 130.04 (CH), 129.77 (CH), 129.06 (CH), 129.03 (CH), 128.66 (CH), 128.62 (CH), 128.38 (CH), 128.37 (CH), 128.34 (C), 128.19 (CH), 128.02 (CH), 127.93 (CH), 127.84 (CH), 127.81 (CH), 126.15 (CH), 126.12 (CH), 123.49 (CH), 123.36 (CH), 122.32 (CH), 122.04 (CH), 108.83 (CH), 108.80 (CH), 108.05 (CH), 107.99 (CH), 101.07 ( $CH_2$ ), 67.82 (CH), 67.32 (CH), 63.72 (CH), 63.53 (CH), 60.75 ( $CH_2$ ), 60.68 ( $CH_2$ ), 51.90 (C), 51.76 (C), 51.18 ( $CH_2$ ), 51.02 ( $CH_2$ ), 29.12 ( $CH_3$ ), 29.04 ( $CH_3$ ), 14.13 ( $CH_3$ ), 14.05 ( $CH_3$ ).

5.4.18.21. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313t).



Método A. 63%. Relación diastereomérica total: 52:48.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3443, 1691, 1633, 1489, 1456, 1376, 1224, 1117, 1036, 931, 769, 702, 526.

EM (IQ) m/z (%): 694 ( $M^+$  + 1, <5), 323 (23), 277 (27), 240 (95), 134 (100), 109 (51).

Masa exacta (IQ): calculada para  $C_{43}H_{40}N_3O_6$ : 694.2917, encontrada: 694.2911.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 192-195°C.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.26 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.49 – 6.83 (m, 17H), 6.49 (d, *J* = 67.4 Hz, 3H), 5.86 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.77 – 4.52 (m, 2H), 4.09 – 3.89 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.1 – 0.93 (m, 3H).

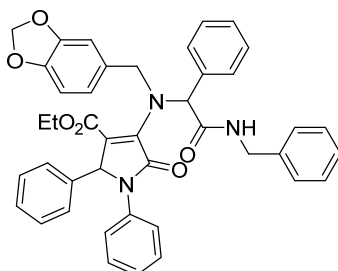
<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.21 (C), 166.83 (C), 163.16 (C), 147.96 (C), 147.13 (C), 143.76 (C), 136.77 (C), 136.38 (C), 135.77 (C), 135.40 (C), 134.64 (C), 130.69 (CH), 130.03 (CH), 129.14 (CH), 128.80 (CH), 128.77 (CH), 128.52 (CH), 128.44 (CH), 128.33 (CH), 127.85 (CH), 127.27 (CH), 126.20 (CH), 123.19 (CH), 122.41 (CH), 122.12 (CH), 122.08 (CH), 108.77 (CH), 107.99 (CH), 101.14 (CH<sub>2</sub>), 100.20 (C), 67.17 (CH), 63.16 (CH), 61.10 (CH<sub>2</sub>), 50.23 (CH<sub>2</sub>), 19.33 (CH<sub>3</sub>), 14.06 (CH<sub>3</sub>).

Datos de la mezcla de diastereómeros: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 4:6.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.27 (s, 0.4Ha), 9.26 (s, 0.6Hb), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.8Ha), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1.2Hb), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.15 – 7.06 (m, 6H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.41 (m, 2H), 5.91 – 5.84 (m, 2H), 5.55 (s, 0.6Hb), 5.52 (s, 0.4Ha), 4.81 – 4.59 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 2.34 (s, 2.5Ha), 2.31 (s, 3.5Hb), 1.04 – 1.00 (m, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.37 (C), 169.25 (C), 168.88 (C), 166.80 (C), 163.15 (C), 162.90 (C), 147.94 (C), 147.92 (C), 147.11 (C), 144.32 (C), 143.72 (C), 136.73 (C), 136.49 (C), 136.34 (C), 136.00 (C), 135.73 (C), 135.49 (C), 134.60 (C), 134.51 (C), 130.68 (CH), 130.35 (CH), 130.19 (C), 129.99 (C), 129.13 (CH), 129.07 (CH), 128.81 (CH), 128.76 (CH), 128.51 (CH), 128.42 (CH), 128.34 (CH), 128.32 (CH), 128.19 (CH), 127.84 (CH), 127.75 (CH), 127.27 (CH), 127.20 (CH), 126.26 (CH), 126.18 (CH), 123.50 (CH), 123.17 (CH), 122.44 (C), 122.24 (CH), 122.06 (CH), 108.97 (CH), 108.74 (CH), 108.17 (CH), 107.97 (CH), 101.13 (CH<sub>2</sub>), 101.11 (CH<sub>2</sub>), 67.15 (CH), 67.11 (CH), 63.86 (CH), 63.13 (CH), 61.11 (CH<sub>2</sub>), 60.99 (CH<sub>2</sub>), 60.61 (CH<sub>2</sub>), 51.11 (CH<sub>2</sub>), 50.20 (CH<sub>2</sub>), 19.32 (CH<sub>3</sub>), 19.20 (CH<sub>3</sub>), 14.41 (CH<sub>3</sub>), 14.06 (CH<sub>3</sub>).

5.4.18.22. 4-(N-((Bencilcarbamoil)(fenil)metil)-N-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il-  
)metil)amino)-2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo  
(313u).



Método A. 76%. Relación diastereomérica total: 63:37.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 1691, 1605, 1490, 1388, 1217, 1118, 1037, 7061, 701.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 680 ( $M^+ + 1$ , <5), 323 (90), 277 (64), 225 (94), 135 (100), 108 (64).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$ : 680.2761, encontrada: 680.2766.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 179-181 °C.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.43 – 7.21 (m, 12H), 7.18 – 7.06 (m, 4H), 6.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.41 – 6.35 (m, 2H), 5.86 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.75 – 4.44 (m, 4H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.73 (C), 166.85 (C), 162.82 (C), 147.85 (C), 146.98 (C), 144.14 (C), 138.67 (C), 136.61 (C), 135.95 (C), 130.35 (C), 130.24 (CH), 129.08 (CH), 128.71 (CH), 128.49 (CH), 128.34 (CH), 128.23 (CH), 127.84 (CH), 127.39 (CH), 126.25 (CH), 123.50 (CH), 122.10 (CH), 122.00 (CH), 108.79 (CH), 108.00 (CH), 101.06 ( $\text{CH}_2$ ), 67.10 (CH), 63.43 (CH), 60.89 ( $\text{CH}_2$ ), 50.44 ( $\text{CH}_2$ ), 43.96 ( $\text{CH}_2$ ), 14.00 ( $\text{CH}_3$ ).

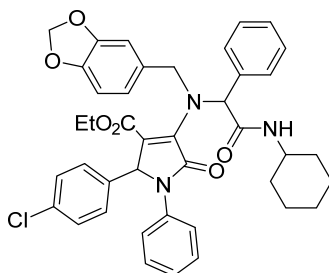
Datos de la mezcla diastereómeros: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 4:6.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (t,  $J = 5.7$  Hz, 0.4Ha), 8.40 (t,  $J = 5.8$  Hz, 0.6Hb), 7.74 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 5H), 7.17 – 7.02 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.69 (s, 0.8Ha), 6.67 (s, 1.2Hb), 6.53 – 6.49 (m, 1H), 6.41 – 6.32 (m, 2H), 5.89 (d,  $J = 1.4$  Hz, 0.6Hb), 5.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 0.4Ha), 5.84 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.48 (s, 0.6Hb), 5.45 (s,

0.4Ha), 4.75 – 4.46 (m, 4H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Hb), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Ha).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.67 (C), 170.45 (C), 166.84 (C), 166.79 (C), 162.73 (C), 162.65 (C), 147.81 (C), 146.93 (C), 144.39 (C), 138.83 (C), 138.67 (C), 136.80 (C), 136.59 (C), 136.44 (C), 136.29 (C), 136.05 (C), 135.97 (C), 130.51 (C), 130.41 (C), 130.14 (CH), 129.97 (CH), 128.98 (CH), 128.69 (CH), 128.66 (CH), 128.65 (CH), 128.62 (CH), 128.41 (CH), 128.25 (CH), 128.18 (CH), 128.09 (CH), 127.78 (CH), 127.72 (CH), 127.35 (CH), 127.31 (CH), 126.23 (CH), 126.19 (CH), 123.65 (CH), 123.49 (CH), 122.01 (CH), 121.96 (CH), 108.82 (CH), 108.06 (CH), 107.94 (CH), 100.97 ( $\text{CH}_2$ ), 67.13 (CH), 66.77 (CH), 63.88 (CH), 63.50 (CH), 60.80 ( $\text{CH}_2$ ), 60.72 ( $\text{CH}_2$ ), 50.79 ( $\text{CH}_2$ ), 50.57 ( $\text{CH}_2$ ), 43.91 ( $\text{CH}_2$ ), 43.83 ( $\text{CH}_2$ ), 13.99 ( $\text{CH}_3$ ), 13.92 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.23. 4-((1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metil)-2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313v**).



Método A. 75%. Relación diastereomérica total: 7:3.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2928, 2852, 1699, 1659, 1490, 1446, 1384, 1228, 1114, 1038, 933, 748, 703.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 706 ( $\text{M}^+ + 1$ , 5), 572 (36), 357 (35), 219 (99), 148 (53), 134 (100), 92 (80).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{ClN}_3\text{O}_6$ : 706.2684, encontrada: 706.2679.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 178-181 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.33 (m, 7H), 7.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 6.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.66 – 6.54 (m, 2H), 6.46 (s,



2H), 5.88 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 3H), 2.24 – 1.13 (m, 10H), 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

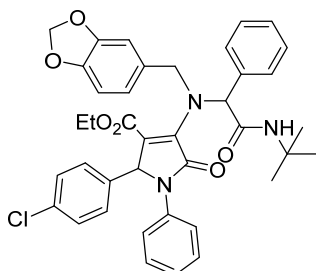
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.51 (C), 166.70 (C), 162.62 (C), 147.91 (C), 147.03 (C), 144.27 (C), 136.71 (C), 136.09 (C), 134.88 (C), 134.15 (C), 130.41 (C), 130.20 (CH), 129.22 (CH), 129.18 (CH), 128.70 (CH), 128.20 (CH), 126.41 (CH), 123.38 (CH), 122.00 (CH), 121.29 (C), 108.80 (CH), 108.00 (CH), 101.14 ( $\text{CH}_2$ ), 67.12 (CH), 62.65 (CH), 61.01 ( $\text{CH}_2$ ), 50.53 ( $\text{CH}_2$ ), 48.76 (CH), 33.52 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 25.28 ( $\text{CH}_2$ ), 14.14 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla de diastereómeros: Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 6:4.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6Ha), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.8Hb), 7.69 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.2Ha), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.4Hb), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 5H), 7.13 – 7.09 (m, 3H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.44 (s, 0.4Hb), 6.37 (s, 0.6Ha), 5.93 – 5.82 (m, 2H), 5.50 (s, 0.4Hb), 5.46 (s, 0.6Ha), 4.72 – 4.42 (m, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 3H), 2.13 – 1.15 (m, 10H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Hb), 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Ha).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.53 (C), 169.21 (C), 166.70 (C), 166.53 (C), 162.62 (C), 147.91 (C), 147.87 (C), 147.06 (C), 147.03 (C), 144.28 (C), 137.11 (C), 136.70 (C), 136.32 (C), 136.09 (C), 135.05 (C), 134.88 (C), 134.15 (C), 133.76 (C), 130.52 (C), 130.41 (C), 130.38 (CH), 130.20 (CH), 129.22 (CH), 129.19 (CH), 129.03 (CH), 128.77 (CH), 128.71 (CH), 128.52 (CH), 128.24 (CH), 128.20 (CH), 126.41 (CH), 123.59 (CH), 123.38 (CH), 122.06 (CH), 122.00 (CH), 121.32 (C), 120.83 (C), 108.96 (CH), 108.80 (CH), 108.22 (CH), 108.00 (CH), 101.16 ( $\text{CH}_2$ ), 101.14 ( $\text{CH}_2$ ), 67.13 (CH), 66.80 (CH), 63.06 (CH), 62.65 (CH), 61.02 ( $\text{CH}_2$ ), 60.98 ( $\text{CH}_2$ ), 50.53 ( $\text{CH}_2$ ), 50.41 ( $\text{CH}_2$ ), 48.84 (CH), 48.77 (CH), 33.52 ( $\text{CH}_2$ ), 33.49 ( $\text{CH}_2$ ), 33.24 ( $\text{CH}_2$ ), 33.19 ( $\text{CH}_2$ ), 25.81 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.28 ( $\text{CH}_2$ ), 14.24 ( $\text{CH}_3$ ), 14.14 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.24. 4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(terc-butilamino)-1-feniletil-2-oxo-amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313w).



Método A. 80%. Relación diastereomérica total: 64:36.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447, 2974, 1696, 1607, 1557, 1490, 1455, 1384, 1215, 1114, 1037, 929, 740, 699.

EM (IQ) m/z (%): 680 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 245 (6), 192 (60), 135 (100), 107 (52).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{O}_6$ : 680.2527, encontrada: 680.2531.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 189-190 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.43 – 6.99 (m, 10H), 6.70 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.64 – 6.47 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.89 (d,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

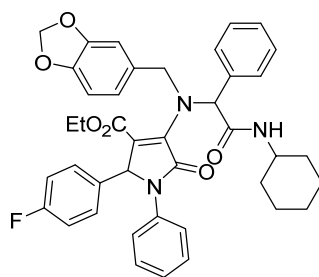
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.78 (C), 166.79 (C), 161.96 (C), 147.70 (C), 146.81 (C), 144.36 (C), 136.71 (C), 135.96 (C), 134.85 (C), 133.78 (C), 130.55 (C), 129.54 (CH), 128.99 (CH), 128.89 (CH), 128.45 (CH), 128.41 (CH), 127.83 (CH), 126.19 (CH), 123.18 (CH), 121.91 (CH), 121.04 (C), 108.75 (CH), 107.87 (CH), 100.94 ( $\text{CH}_2$ ), 67.50 (CH), 62.71 (CH), 60.63 ( $\text{CH}_2$ ), 51.69 ( $\text{CH}_2$ ), 51.21 (C), 28.92 ( $\text{CH}_3$ ), 13.97 ( $\text{CH}_3$ ).

Datos de la mezcla de diastereómeros: Sólido amarillo. Mezcla de diastereoisómeros A:B en relación 45:55.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.73 (sa, 0.45Ha), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.1Hb), 7.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 0.9Ha), 7.58 (sa, 0.55Hb), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 4H), 7.15 – 7.00 (m, 3H), 6.73 – 6.50 (m, 4H), 6.47 – 6.32 (m, 2H), 5.91 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.87 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.50 (s, 0.55Hb), 5.47 (s, 0.45Ha), 4.77 – 4.52 (m, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 1.50 (s, 4Ha), 1.46 (s, 5Hb), 1.11 – 1.04 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.99 (C), 169.66 (C), 166.97 (C), 166.70 (C), 162.24 (C), 162.15 (C), 147.89 (C), 147.83 (C), 147.00 (C), 146.98 (C), 137.27 (C), 136.89 (C), 136.30 (C), 136.14 (C), 135.03 (C), 133.97 (C), 133.84 (C), 134.94 (C), 130.73 (C), 130.64 (C), 130.63 (C), 129.94 (CH), 129.74 (CH), 129.19 (CH), 129.16 (CH), 129.09 (CH), 128.71 (CH), 128.65 (CH), 128.61 (CH), 128.59 (CH), 128.05 (CH), 128.03 (CH), 126.38 (CH), 126.32 (CH), 123.42 (CH), 123.37 (CH), 122.10 (CH), 122.00 (CH), 121.25 (C), 121.12 (C), 108.94 (CH), 108.87 (CH), 108.14 (CH), 108.06 (CH), 101.14 ( $\text{CH}_2$ ), 67.69 (CH), 67.23 (CH), 62.94 (CH), 62.90 (CH), 60.84 ( $\text{CH}_2$ ), 60.83 ( $\text{CH}_2$ ), 51.90 (C), 51.84 (C), 51.39 ( $\text{CH}_2$ ), 50.94 ( $\text{CH}_2$ ), 29.13 ( $\text{CH}_3$ ), 29.04 ( $\text{CH}_3$ ), 14.24 ( $\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.25. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313x**).



Método A. 27%. Sólido blanco. P.f.: 197-199 °C. En este caso no se obtuvo producto en la purificación de las aguas madres y no podemos conocer la relación de diastereómeros que se forma en la reacción.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 2931, 1693, 1657, 1600, 1543, 1506, 1447, 1397, 1216, 1158, 1114, 1037, 929, 856, 754, 697, 532.

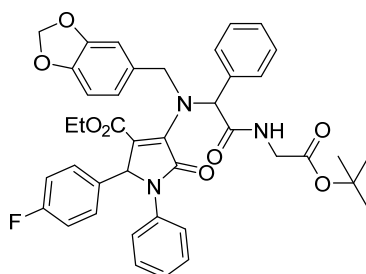
EM (IQ) m/z (%): 690 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 245 (13), 218 (100), 135 (92).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_6$ : calculada: 690.2979, encontrada: 690.2967.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 6H), 7.11 (sa, 1H), 6.83 – 6.81 (m, 3H), 6.68 – 6.53 (m, 2H), 6.56 – 6.47 (m, 2H), 5.87 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.59 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 3H), 2.27 – 1.17 (m, 10H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.53 (C), 166.64 (C), 163.80 (C), 162.73 (C), 147.93 (C), 147.02 (C), 144.16 (C), 136.74 (C), 136.13 (C), 131.98 (C), 131.96 (C), 131.95 (C), 130.45 (C), 130.28 (CH), 129.55 (CH), 129.47 (CH), 129.18 (CH), 128.70 (CH), 128.19 (CH), 126.36 (CH), 123.45 (CH), 121.99 (CH), 115.58 (CH), 115.36 (CH), 108.75 (CH), 107.98 (CH), 101.12 ( $\text{CH}_2$ ), 67.15 (CH), 62.60 (CH), 60.97 ( $\text{CH}_2$ ), 50.39 ( $\text{CH}_2$ ), 48.75 (CH), 33.54 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ ), 25.30 ( $\text{CH}_2$ ), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.26. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313y**).



Método B. 83%. Relación diastereomérica total: 57:43.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352, 2979, 2933, 1696, 1604, 1506, 1491, 1369, 1227, 1157, 1118, 1037, 929, 845, 753, 698.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 722 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 341 (8), 295 (10), 245 (12), 194 (100), 76 (90).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_8$ : 722.2878, encontrada: 722.2874.

Datos del diastereómero A: Sólido amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 5H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 2H), 6.81 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.50 – 6.46 (m, 2H), 5.87 (dd,  $J = 10.1, 1.3$  Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.63 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.28 (C), 168.84 (C), 166.79 (C), 163.76 (C), 162.86 (C), 161.30 (C), 147.89 (C), 147.01 (C), 144.19 (C), 136.34 (C), 136.12 (C), 131.86 (C), 131.83 (C), 130.37 (C), 130.20 (CH), 129.77 (CH), 129.69 (CH), 129.14 (CH), 128.72 (CH), 128.25 (CH), 126.42 (CH), 123.72 (CH), 122.16 (CH), 115.55

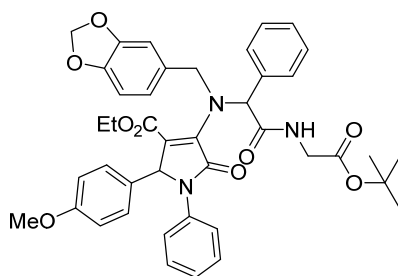
(CH), 115.33 (CH), 108.93 (CH), 108.00 (CH), 101.08 (CH<sub>2</sub>), 81.97 (C), 66.93 (CH), 62.86 (CH), 60.94 (CH<sub>2</sub>), 42.36 (CH<sub>2</sub>), 50.77 (CH<sub>2</sub>), 28.31 (CH<sub>3</sub>), 14.07 (CH<sub>3</sub>).

Datos del diastereómero B: Sólido amarillo. P.f.: 90 – 92°C.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.36 – 7.20 (m, 5H), 7.16 – 6.98 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 3H), 6.57 – 6.54 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.99 – 5.77 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.9, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.9, 1H), 4.15 – 3.88 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.93 (C), 168.93 (C), 166.61 (C), 162.86 (C), 147.93 (C), 147.10 (C), 147.05 (C), 136.69 (C), 136.27 (C), 132.06 (C), 132.04 (C), 130.55 (C), 130.24 (CH), 129.45 (CH), 129.38 (CH), 129.15 (CH), 128.82 (CH), 128.29 (CH), 127.02 (CH), 126.46 (CH), 123.84 (CH), 122.22 (CH), 115.39 (CH), 115.22 (CH), 109.01 (CH), 108.17 (CH), 101.10 (CH<sub>2</sub>), 82.04 (C), 66.56 (CH<sub>2</sub>), 63.17 (CH<sub>2</sub>), 60.96 (CH), 28.31 (CH<sub>2</sub>), 28.24 (CH<sub>2</sub>), 14.17 (CH<sub>3</sub>).

5.4.18.27. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metil)(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletíl-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313z**).



Método B. 88%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3357, 2978, 1741, 1693, 1611, 1512, 1444, 1369, 1335, 1242, 1157, 1036, 929, 844, 772, 751, 701.

EM (IQ) m/z (%): 734 (M<sup>+</sup> + 1, <5), 336 (12), 245 (100), 193 (93), 148 (51), 108 (68).

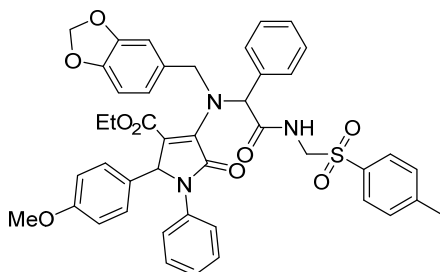
Masa exacta (IQ): calculada para C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>: 734.3078, encontrada: 734.3078.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 0.5H), 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.21 (m, 7H), 7.10 (dd, *J* = 10.0, 4.3 Hz, 1H),

6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.71 – 6.54 (m, 5H), 6.50 – 6.39 (m, 2H), 5.93 – 5.82 (m, 2H), 5.48 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 4.80 – 4.57 (m, 2H), 4.16 – 3.98 (m, 4H), 3.79 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 1.60 (s, 4.5H), 1.58 (s, 4.5H), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.43 (C), 171.02 (C), 168.94 (C), 168.86 (C), 166.85 (C), 166.79 (C), 163.17 (C), 162.99 (C), 159.48 (C), 159.30 (C), 147.88 (C), 146.99 (C), 144.09 (C), 143.86 (C), 136.76 (C), 136.49 (C), 136.46 (C), 136.39 (C), 130.65 (C), 130.51 (C), 130.40 (CH), 130.07 (CH), 129.19 (CH), 129.05 (CH), 128.91 (CH), 128.77 (CH), 128.69 (CH), 128.23 (CH), 128.17 (CH), 127.87 (C), 127.67 (C), 126.22 (CH), 126.16 (CH), 123.76 (CH), 123.58 (CH), 122.73, 122.20 (CH), 122.09 (CH), 122.06, 113.86 (CH), 113.72 (CH), 109.01 (CH), 108.90 (CH), 108.15 (CH), 107.98 (CH), 101.06 ( $\text{CH}_2$ ), 82.00 (C), 81.90 (C), 67.12 (CH), 66.55 (CH), 63.37 (CH), 63.00 (CH), 60.94 ( $\text{CH}_2$ ), 60.87 ( $\text{CH}_2$ ), 55.28 ( $\text{CH}_3$ ), 50.82 ( $\text{CH}_2$ ), 50.62 ( $\text{CH}_2$ ), 42.44 ( $\text{CH}_2$ ), 42.42 ( $\text{CH}_2$ ), 28.34 ( $\text{CH}_3$ ), 28.31 ( $\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.28. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(1-fenil-2-oxo-2-((tosilmetil)amino)etil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313aa**).



Método B. 29%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 6:4.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 2931, 1693, 1611, 1512, 1444, 1376, 1324, 1243, 1143, 1035, 929, 815, 753, 699, 570, 514.

EM (ESI-FIA-TOF): 810 ( $\text{M}^+ + 23$ , 100), 788 (72.5), 676 (12.5), 330 (25).

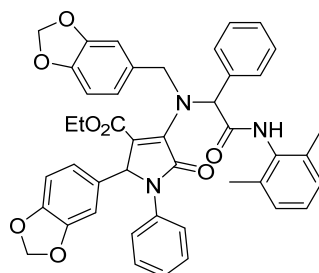
Masa exacta (ESI-FIA-TOF): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ : 788.2629, encontrada: 788.2636.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.07 (m, 0.4Ha), 9.00 (t,  $J = 6.2$  Hz, 0.6 Hb), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.2Hb), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.8Ha), 7.58 – 6.97 (m, 12H), 6.90 – 6.34

(m, 8H), 5.98 – 5.80 (m, 2H), 5.59 (s, 0.4Ha), 5.43 (s, 0.6Hb), 5.06 – 4.80 (m, 2H), 4.59 – 4.25 (m, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.70 (s, 1.8Hb), 3.69 (s, 1.2Ha), 2.55 (s, 1.8Hb), 2.46 (s, 1.2 Ha), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Ha), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Hb).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.96 (C), 170.41 (C), 166.81 (C), 166.42 (C), 165.73 (C), 163.49 (C), 163.21 (C), 159.64 (C), 159.29 (C), 147.98 (C), 147.97 (C), 147.20 (C), 147.16 (C), 145.51 (C), 145.36 (C), 143.40 (C), 136.41 (C), 136.23 (C), 135.75 (C), 135.69 (C), 134.80 (C), 134.20 (C), 130.36 (CH), 130.15 (CH), 130.12 (CH), 130.09 (CH), 126.41 (CH), 129.33 (CH), 129.17 (CH), 129.15 (CH), 129.12 (CH), 129.04 (CH), 128.89 (CH), 128.77 (CH), 128.75 (CH), 128.65 (CH), 128.46 (CH), 128.39 (CH), 127.61 (C), 127.18 (C), 126.40 (C), 126.34 (CH), 123.67 (CH), 123.58 (CH), 123.06 (C), 122.62 (CH), 122.21 (CH), 122.07 (CH), 114.02 (CH), 113.68 (CH), 108.90 (CH), 108.75 (CH), 108.31 (CH), 108.07 (CH), 101.17 ( $\text{CH}_2$ ), 101.15 ( $\text{CH}_2$ ), 66.95 (CH), 66.42 (CH), 63.39 (CH), 63.02 (CH), 61.42 ( $\text{CH}_2$ ), 61.20 ( $\text{CH}_2$ ), 60.88 ( $\text{CH}_2$ ), 60.75 ( $\text{CH}_2$ ), 60.61 ( $\text{CH}_2$ ), 55.34 ( $\text{CH}_3$ ), 55.26 ( $\text{CH}_3$ ), 50.52 ( $\text{CH}_2$ ), 49.99 ( $\text{CH}_2$ ), 21.99 ( $\text{CH}_3$ ), 21.95 ( $\text{CH}_3$ ), 14.18 ( $\text{CH}_3$ ), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.29. 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313ab**).



Método B. 81%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 2901, 1697, 1618, 1490, 1444, 1375, 1243, 1113, 1038, 929, 868, 771, 699, 515.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 738 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 367 (6), 321 (10), 240 (100), 150 (43), 121 (77).

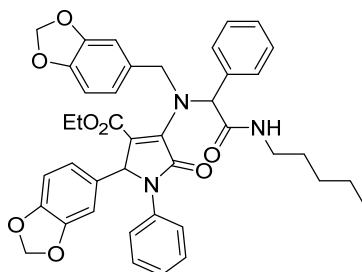
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_8$ : 738.2815, encontrada: 738.2812.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.26 (s, 0.5H), 9.23 (s, 0.5H), 7.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 7H), 7.15 – 7.08 (m, 4H), 6.87 (s, 0.5H),

6.81 (s, 0.5H), 6.59 – 6.31 (m, 6H), 5.91 – 5.84 (m, 4H), 5.48 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 4.81 – 4.58 (m, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.10 – 1.06 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.38 (C), 169.25 (C), 168.87 (C), 166.72 (C), 166.66 (C), 163.17 (C), 162.96 (C), 148.00 (C), 147.98 (C), 147.96 (C), 147.82 (C), 147.75 (C), 147.49 (C), 147.22 (C), 147.15 (C), 144.14 (C), 143.54 (C), 136.71 (C), 136.69 (C), 136.43 (C), 136.28 (C), 135.42 (C), 135.41 (C), 134.62 (C), 134.52 (C), 130.65 (CH), 130.37 (CH), 130.02 (C), 129.94 (C), 129.62 (C), 129.27 (C), 129.16 (CH), 129.11 (CH), 128.82 (CH), 128.76 (CH), 128.43 (CH), 128.38 (CH), 128.36 (CH), 127.28 (CH), 127.22 (CH), 126.27 (CH), 126.22 (CH), 123.53 (CH), 123.23 (CH), 122.37 (C), 122.23 (CH), 122.18 (CH), 122.13 (CH), 122.04 (CH), 108.77 (CH), 108.68 (CH), 108.06 (CH), 107.96 (CH), 107.91 (CH), 107.24 (CH), 107.03 (CH), 101.41 ( $\text{CH}_2$ ), 101.28 ( $\text{CH}_2$ ), 101.19 ( $\text{CH}_2$ ), 101.16 ( $\text{CH}_2$ ), 67.21 (CH), 67.12 (CH), 63.56 (CH), 62.90 (CH), 61.14 ( $\text{CH}_2$ ), 61.03 ( $\text{CH}_2$ ), 60.61 ( $\text{CH}_2$ ), 51.17 ( $\text{CH}_2$ ), 50.30 ( $\text{CH}_2$ ), 19.29 ( $\text{CH}_3$ ), 19.20 ( $\text{CH}_3$ ), 14.41 ( $\text{CH}_3$ ), 14.18 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.30. 4-(Bencil(1-feniletil-2-oxo-2-(pentilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-amino-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ac).



Método B. 85%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 55:45.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2929, 1693, 1490, 1445, 1377, 1243, 1114, 1038, 930, 806, 754, 700.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 704 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 570 (24), 367 (8), 321 (10), 245 (100), 149 (64), 120 (41), 92 (55).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8$ : 704.2972, encontrada: 704.2953.

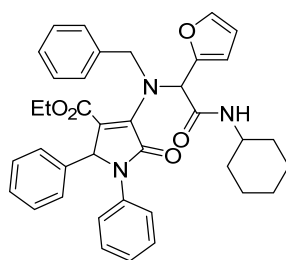
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.03 (t,  $J = 5.2$  Hz, 0.6Ha), 7.97 (t,  $J = 5.3$  Hz, 0.4Hb), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.9Ha), 7.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1.1Hb), 7.43 – 7.16 (m, 7H),



7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.67 – 6.30 (m, 5H), 6.23 (s, 0.6Ha), 6.02 (s, 0.4Hb), 5.91 – 5.83 (m, 5H), 5.45 (s, 0.4Hb), 5.41 (s, 0.6Ha), 4.68 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.4Hb), 4.57 (d,  $J = 14.8$  Hz, 0.6Ha), 4.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.4Hb), 4.47 (d,  $J = 14.8$  Hz, 0.6Ha), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.52 – 3.30 (m, 2H), 1.64 – 1.61 (m, 2H), 1.38 – 1.35 (m, 4H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2Hb), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8Hb), 0.93 – 0.86 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.67 (C), 170.32 (C), 166.74 (C), 166.64 (C), 162.99 (C), 162.95 (C), 147.99 (C), 147.95 (C), 147.94 (C), 147.76 (C), 147.66 (C), 147.42 (C), 147.12 (C), 147.06 (C), 143.88 (C), 137.01 (C), 136.68 (C), 136.38 (C), 136.21 (C), 130.37 (C), 130.23 (CH), 130.11 (CH), 129.81 (C), 129.56 (C), 129.14 (C), 129.13 (CH), 128.83 (CH), 128.74 (CH), 128.68 (CH), 128.17 (CH), 128.15 (CH), 126.36 (CH), 126.27 (CH), 123.81 (CH), 123.52 (CH), 122.16 (CH), 122.04 (CH), 121.97 (CH), 108.62 (CH), 108.59 (CH), 108.01 (CH), 107.99 (CH), 107.93 (CH), 107.85 (CH), 107.23 (CH), 107.06 (CH), 101.34 ( $\text{CH}_2$ ), 101.24 ( $\text{CH}_2$ ), 101.15 ( $\text{CH}_2$ ), 101.13 ( $\text{CH}_2$ ), 67.17 (CH), 66.62 (CH), 63.63 (CH), 63.17 (CH), 60.97 ( $\text{CH}_2$ ), 60.89 ( $\text{CH}_2$ ), 50.54 ( $\text{CH}_2$ ), 50.52 ( $\text{CH}_2$ ), 40.04 ( $\text{CH}_2$ ), 29.46 ( $\text{CH}_2$ ), 29.41 ( $\text{CH}_2$ ), 29.36 ( $\text{CH}_2$ ), 22.59 ( $\text{CH}_2$ ), 22.55 ( $\text{CH}_2$ ), 14.27 ( $\text{CH}_3$ ), 14.25 ( $\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.31. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)2-oxoetil)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313ad**).



Método B. 68%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3358, 2931, 2853, 1695, 1622, 1497, 1455, 1383, 1227, 1116, 1030, 736, 697.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 618 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 323 (51), 277 (40), 208 (96), 91 (100).

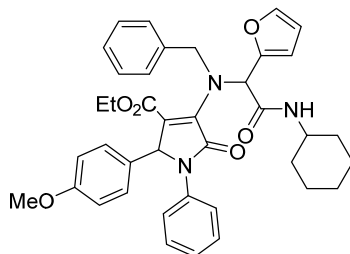
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5$ : 618.2968, encontrada: 618.2953.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.5H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.5H), 7.47 (d,  $J = 1.1$  Hz, 0.5H), 7.43 (d,  $J = 1.1$  Hz, 0.5H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 7.12 – 7.01 (m, 6H), 6.87 – 6.78 (m, 2H),

6.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.58 (s, 0.5H), 6.52 (s, 0.5H), 6.43 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 0.5H), 6.39 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 4.73 – 4.63 (m, 2H), 4.06 – 3.85 (m, 3H), 2.07 – 1.18 (m, 10H), 1.02 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1.5H), 1.00 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1.5H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.59 (C), 167.32 (C), 166.87 (C), 166.71 (C), 162.52 (C), 162.34 (C), 150.27 (C), 150.04 (C), 144.12 (C), 144.06 (C), 142.92 (CH), 142.85 (CH), 137.07 (C), 137.03 (C), 136.39 (C), 136.35 (C), 136.05 (C), 135.97 (C), 129.03 (CH), 129.02 (CH), 128.53 (CH), 128.50 (CH), 128.46 (CH), 128.41 (CH), 128.34 (CH), 128.30 (CH), 128.14 (CH), 127.83 (CH), 127.81 (CH), 127.46 (CH), 126.21 (CH), 123.61 (CH), 123.46 (CH), 121.90 (C), 121.27 (C), 111.68 (CH), 111.54 (CH), 110.70 (CH), 110.69 (CH), 63.85 (CH), 63.69 (CH), 61.76 (CH), 61.47 (CH), 60.82 ( $\text{CH}_2$ ), 60.73 ( $\text{CH}_2$ ), 60.60 ( $\text{CH}_2$ ), 51.41 ( $\text{CH}_2$ ), 51.38 ( $\text{CH}_2$ ), 48.84 (CH), 48.78 (CH), 33.27 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 33.13 ( $\text{CH}_2$ ), 25.78 ( $\text{CH}_2$ ), 25.76 ( $\text{CH}_2$ ), 25.21 ( $\text{CH}_2$ ), 25.17 ( $\text{CH}_2$ ), 14.08 ( $\text{CH}_3$ ), 14.01 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.32. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ae).



Método B. 68%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica en relación 5:5.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2932, 2853, 1694, 1612, 1512, 1457, 1384, 1228, 1115, 1032, 751, 698.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 648 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 335 (84), 245 (100), 206 (77), 108 (58).

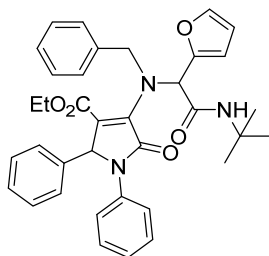
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$ . 648.3074, encontrada: 648.3071.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.5H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.5H), 7.47 (d,  $J = 1.7$  Hz, 0.5H), 7.43 (d,  $J = 1.1$  Hz, 0.5H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.5H), 6.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.5H), 6.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.7$  Hz,

1H), 6.60 (s, 0.5H), 6.58 – 6.56 (m, 2H), 6.49 (s, 0.5H), 6.43 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 0.5H), 6.38 (dd,  $J = 3.2, 1.9$  Hz, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.79 – 4.61 (m, 2H), 4.06 – 3.82 (m, 3H), 3.69 (s, 1.5H), 3.68 (s, 1.5H), 2.09 – 1.15 (m, 10H), 1.05 – 1.01 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.35 (C), 167.64 (C), 167.37 (C), 166.86 (C), 166.66 (C), 162.62 (C), 162.41 (C), 159.42 (C), 159.31 (C), 150.29 (C), 150.08 (C), 143.91 (C), 143.79 (C), 142.89 (CH), 142.81 (CH), 137.14 (C), 137.12 (C), 136.43 (C), 136.40 (C), 129.01 (CH), 129.00 (CH), 128.96 (CH), 128.93 (CH), 128.52 (CH), 128.49 (CH), 128.46 (CH), 128.33 (CH), 127.81 (C), 127.76 (C), 127.43 (CH), 127.40 (CH), 126.16 (CH), 126.13 (CH), 123.66 (CH), 123.49 (CH), 122.29 (C), 121.63 (C), 113.84 (CH), 113.82 (CH), 111.66 (CH), 111.47 (CH), 110.68 (CH), 63.35 (CH), 63.18 (CH), 61.82 (CH), 61.50 (CH), 60.81 ( $\text{CH}_2$ ), 60.71 ( $\text{CH}_2$ ), 60.59 ( $\text{CH}_2$ ), 55.31 ( $\text{CH}_3$ ), 55.28 ( $\text{CH}_3$ ), 51.42 ( $\text{CH}_2$ ), 51.41 ( $\text{CH}_2$ ), 48.83 (CH), 48.79 (CH), 33.26 ( $\text{CH}_2$ ), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 33.14 ( $\text{CH}_2$ ), 25.79 ( $\text{CH}_2$ ), 25.77 ( $\text{CH}_2$ ), 25.18 ( $\text{CH}_2$ ), 14.15 ( $\text{CH}_3$ ), 14.11 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.33. 4-(Bencil(2-terc-butilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313af**).



Método B. 66%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 55:45.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2969, 1695, 1622, 1497, 1455, 1384, 1365, 1226, 1116, 1075, 1030, 736, 698.

EM (IQ)  $m/z$  (%): 592 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 323 (69), 277 (49), 181 (96), 90 (100).

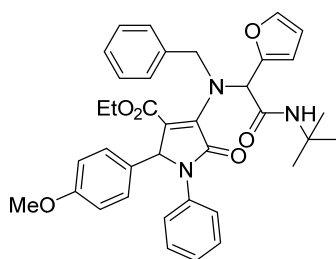
Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$ : 592.2811, encontrada: 592.2828.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.85 (s, 0.45Hb), 7.69 (s, 0.55Ha), 7.46 (d,  $J = 1.1$  Hz, 0.45Hb), 7.43 (d,  $J = 1.0$  Hz, 0.55Ha), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.14 (m, 6H), 7.10 – 7.02 (m, 5H), 6.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 0.45Hb), 6.81 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 3.2$  Hz, 0.55Ha), 6.68 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.43 – 6.29 (m, 2H), 5.48 (s, 0.45Hb), 5.47 (s,

0.55Ha), 4.77 (s, 1.1Hb), 4.75 (d,  $J = 4.1$  Hz, 0.9Ha), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 1.47 (s, 5Ha), 1.43 (s, 4Hb), 1.01 – 0.97 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.89 (C), 167.04 (C), 162.10 (C), 162.05 (C), 150.33 (C), 150.24 (C), 144.31 (C), 143.62 (C), 142.82 (CH), 142.77 (CH), 137.29 (C), 137.08 (C), 136.40 (C), 136.37 (C), 136.12 (C), 135.90 (C), 129.04 (CH), 129.03 (CH), 128.54 (CH), 128.50 (CH), 128.46 (CH), 128.37 (CH), 128.24 (CH), 128.17 (CH), 127.89 (CH), 127.74 (CH), 127.45 (CH), 127.42 (CH), 126.25 (CH), 126.16 (CH), 123.55 (CH), 123.46 (CH), 122.16 (C), 121.67 (C), 111.25 (CH), 111.16 (CH), 110.62 (CH), 63.99 (CH), 63.77 (CH), 62.33 (CH), 61.99 (CH), 60.69 ( $\text{CH}_2$ ), 60.64 ( $\text{CH}_2$ ), 51.75 (C), 51.70 ( $\text{CH}_2$ ), 51.45 ( $\text{CH}_2$ ), 29.00 ( $\text{CH}_3$ ), 28.95 ( $\text{CH}_3$ ), 14.06 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.34. 4-(Bencil(2-(terc-butilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ag).



Método B. 69%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 45:55.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2967, 1695, 1615, 1512, 1456, 1384, 1226, 1116, 1032, 750, 698.

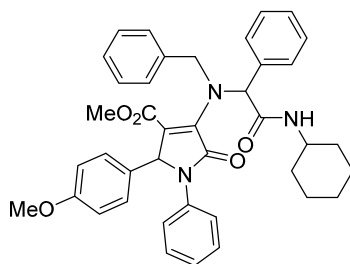
EM (IQ)  $m/z$  (%): 622 ( $\text{M}^+ + 1$ , <5), 335 (87), 244 (97), 153 (81), 125 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$ : 622.2917, encontrada: 622.2930.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.87 (s, 0.55Ha), 7.72 (s, 0.45Hb), 7.46 (dd,  $J = 1.8, 0.7$  Hz, 0.45Hb), 7.43 (dd,  $J = 1.7, 0.7$  Hz, 0.55Ha), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 5H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.45Hb), 6.75 (d,  $J = 3.4$  Hz, 0.55Ha), 6.75 (s, 0.45Hb), 6.73 (s, 0.55Ha), 6.62 – 6.53 (m, 3H), 6.42 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 0.45Hb), 6.38 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 0.55Ha), 6.35 (s, 0.45Hb), 6.28 (s, 0.55Ha), 5.45 (s, 0.45Hb), 5.44 (s, 0.55Ha), 4.76 (s, 1.1Ha), 4.73 (d,  $J = 1.5$  Hz, 0.9Hb), 4.05 – 3.97 (m, 1.1Hb), 3.97 – 3.90 (m, 0.9Ha), 3.69 (s, 1.65Hb), 3.69 (s, 1.35Ha), 1.47 (s, 5Ha), 1.42 (s, 4Hb), 1.05 – 0.99 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.94 (C), 167.71 (C), 167.06 (C), 166.99 (C), 162.20 (C), 162.13 (C), 159.37 (C), 159.30 (C), 150.34 (C), 150.27 (C), 144.09 (C), 143.32 (C), 142.80 (CH), 142.74 (CH), 137.37 (C), 137.13 (C), 136.42 (C), 136.40 (C), 129.03 (CH), 129.01 (CH), 128.86 (CH), 128.54 (CH), 128.50 (CH), 128.23 (CH), 127.88 (C), 127.64 (C), 127.42 (CH), 127.38 (CH), 126.18 (CH), 126.10 (CH), 123.58 (CH), 123.50 (CH), 122.54 (C), 122.03 (C), 113.88 (CH), 113.77 (CH), 111.24 (CH), 111.09 (CH), 110.61 (CH), 63.47 (CH), 63.25 (CH), 62.38 (CH), 62.01 (CH), 60.69 ( $\text{CH}_2$ ), 60.63 ( $\text{CH}_2$ ), 55.30 ( $\text{CH}_3$ ), 51.74 (C), 51.71 ( $\text{CH}_2$ ), 51.67 (C), 51.43 ( $\text{CH}_2$ ), 29.01 ( $\text{CH}_3$ ), 28.95 ( $\text{CH}_3$ ), 14.41 ( $\text{CH}_3$ ), 14.15 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.35. 4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (**313ah**).



Método B. 86%. Sólido amarillo. Mezcla diastereomérica A:B en relación 50:50.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428, 2931, 1695, 1665, 1615, 1512, 1452, 1384, 1235, 750, 699.

EM (IE)  $m/z$  (%): 643 ( $\text{M}^+$ , 2), 549 (87), 517 (36), 467 (24), 427 (54), 91 (100).

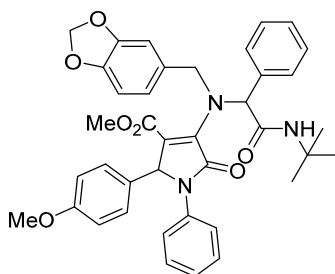
Masa exacta (IE): calculada para  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ : 643.3046, encontrada: 643.3054.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.44 – 7.22 (m, 7H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.69 (s, 0.5H), 6.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.52 (s, 0.5H), 6.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.81 (d,  $J = 15.1$  Hz, 0.5H), 4.65 (d,  $J = 14.6$  Hz, 0.5H), 4.61 (d,  $J = 14.7$  Hz, 0.5H), 4.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 0.5H), 4.02 – 3.95 (m, 0.5H), 3.94 – 3.88 (m, 0.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.68 (s, 1.5H), 3.56 (s, 1.5H), 3.53 (s, 1.5H), 2.14 – 1.12 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.04 (C), 169.66 (C), 169.44 (C), 166.60 (C), 163.36 (C), 163.10 (C), 159.48 (C), 159.21 (C), 144.74 (C), 143.93 (C), 139.62 (C), 139.46 (C), 137.06 (C), 136.73 (C), 136.70 (C), 136.41 (C), 136.30 (C), 130.46 (CH), 130.06 (CH), 129.05 (CH), 129.02 (CH), 129.00 (CH), 128.81 (CH), 128.74 (CH),

128.67 (CH), 128.64 (CH), 128.51 (CH), 128.50 (CH), 128.43 (CH), 128.39 (CH), 128.32 (CH), 128.16 (CH), 128.07 (CH), 127.58 (CH), 127.51 (CH), 127.48 (CH), 126.25 (CH), 126.10 (CH), 123.87 (CH), 123.32 (CH), 122.58 (C), 121.93 (C), 113.93 (CH), 113.87 (CH), 67.33 (CH), 63.25 (CH), 62.59 (CH), 55.29 (CH<sub>3</sub>), 55.24 (CH<sub>3</sub>), 51.81 (CH<sub>3</sub>), 51.23 (CH<sub>2</sub>), 50.50 (CH<sub>2</sub>), 48.78 (CH<sub>3</sub>), 48.74 (CH<sub>3</sub>), 33.57 (CH<sub>2</sub>), 33.45 (CH<sub>2</sub>), 33.23 (CH<sub>2</sub>), 33.17 (CH<sub>2</sub>), 25.81 (CH<sub>2</sub>), 25.71 (CH<sub>2</sub>), 25.33 (CH<sub>2</sub>), 25.29 (CH<sub>2</sub>).

5.4.18.36. 4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (**313ai**).



Método A. 82%. Relación diastereomérica total: 64:36.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3438, 1695, 1663, 1609, 1512, 1456, 1396, 1245, 1219, 1034.

EM (IQ) m/z (%): 662 (M<sup>+</sup>+ 1, 7), 470 (8), 295 (8), 192 (35) 135 (100).

Masa exacta (IQ): calculada para: C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 662.2859, encontrada: 662.2866.

Datos del diastereómero puro (A): Sólido blanco. P.f.: 187-189 °C.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.64 – 6.57 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.52 (s, 10H).

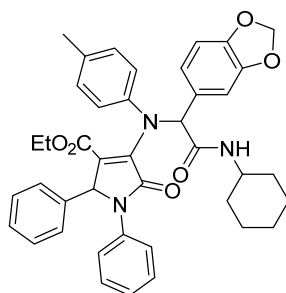
<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.88 (C), 166.70 (C), 162.68 (C), 159.18 (C), 147.73 (C), 146.77 (C), 143.92 (C), 136.75 (C), 136.20 (C), 130.60 (C), 129.69 (CH), 128.84 (CH), 128.52 (CH), 128.40 (CH), 127.79 (CH), 127.63 (C), 125.91 (CH), 123.18 (CH), 121.97 (C), 121.83 (CH), 113.64 (CH), 108.59 (CH), 107.81 (CH), 100.88 (CH<sub>2</sub>), 67.61 (CH), 62.81 (CH), 55.08 (CH<sub>3</sub>), 51.67 (C), 51.50 (CH<sub>3</sub>), 51.01 (CH<sub>2</sub>), 28.92 (CH<sub>3</sub>).

Datos de la mezcla de diastereómeros: Sólido amarillo. Mezcla de diastereoisómeros A:B en relación 36:64.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.77 (s, 0.4Ha), 7.70 (s, 0.6Hb), 7.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1.2Hb), 7.67 (d,  $J = 7.4$  Hz, 0.8Ha), 7.46 – 7.25 (m, 7H), 7.12 (t,  $J = 10$ Hz, 1H), 6.74 – 6.58 (m, 5H), 6.55 – 6.51 (m, 1H), 6.48 (d,  $J = 1.5$  Hz, 0.6Hb), 6.47 (d,  $J = 1.5$  Hz, 0.4Ha), 6.42 (s, 0.6Hb), 6.39 (s, 0.4Ha), 5.93 (d,  $J = 1.4$  Hz, 0.6Hb), 5.92 (d,  $J = 1.3$  Hz, 0.4Ha), 5.90 (dd,  $J = 2.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.50 (s, 0.6Hb), 5.47 (s, 0.4Ha), 4.76 – 4.54 (m, 2H), 3.73 (s, 1.2Ha), 3.72 (s, 1.8Hb), 3.59 (s, 1.2Ha), 3.58 (s, 1.8Hb), 1.52 (s, 3.6Ha), 1.49 (s, 5.4Hb).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.89 (C), 169.59 (C), 166.73 (C), 166.61 (C), 162.69 (C), 159.22 (C), 159.15 (C), 147.75 (C), 147.70 (C), 146.79 (C), 146.75 (C), 143.98 (C), 143.81 (C), 137.07 (C), 136.77 (C), 136.35 (C), 136.24 (C), 130.65 (C), 130.61 (C), 129.70 (CH), 129.55 (CH), 128.84 (CH), 128.82 (CH), 128.57 (CH), 128.53 (CH), 128.45 (CH), 128.40 (CH), 127.73 (CH), 127.55 (C), 125.91 (CH), 123.31 (CH), 123.20 (CH), 121.84 (CH), 113.69 (CH), 113.66 (CH), 108.62 (CH), 108.57 (CH), 107.86 (CH), 107.82 (CH), 100.88 ( $\text{CH}_2$ ), 67.66 (CH), 67.18 (CH), 62.95 (CH), 62.85 (CH), 55.07 ( $\text{CH}_3$ ), 55.05 ( $\text{CH}_3$ ), 51.67 (C), 51.54 (C), 51.47 ( $\text{CH}_3$ ), 51.14 ( $\text{CH}_2$ ), 51.07 ( $\text{CH}_2$ ), 28.93 ( $\text{CH}_3$ ), 28.85 ( $\text{CH}_3$ ).

5.4.18.37. 4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)(p-tolil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313aj**).<sup>a</sup>



Método A. 83%. Método D. 40%. Sólido amarillo. P.f.: 208-210 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 2926, 1719, 1696, 1667, 1505, 1491, 1446, 1371, 1235, 1037; 935, 803, 766, 697.

MS (IE) m/z (%): 671 (M<sup>+</sup>, 7), 545 (94), 441 (12), 410 (54), 339 (71), 292 (70), 180 (100).

Masa exacta (IE): calculada para C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 671.2995, encontrada: 671.2990.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 3H), 7.14 – 7.07 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.83 – 6.80 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 3H), 5.86 (s, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 – 0.98 (m, 10H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

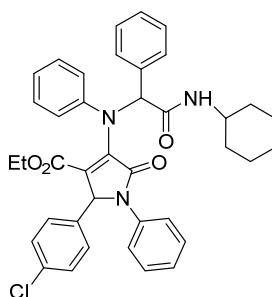
<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.66 (C), 168.22 (C), 161.30 (C), 147.85 (C), 147.80 (C), 144.31 (C), 143.08 (C), 136.35 (C), 133.98 (C), 130.50 (C), 129.69 (CH), 129.21 (CH), 128.88 (CH), 128.74 (CH), 128.51 (C), 127.84 (CH), 126.04 (CH), 124.73 (CH), 122.48 (CH), 116.88 (CH), 111.26 (CH), 108.38 (CH), 101.30 (CH<sub>2</sub>), 67.84 (CH), 63.75 (CH), 61.61 (CH<sub>2</sub>), 48.47 (CH), 33.05 (CH<sub>2</sub>), 32.79 (CH<sub>2</sub>), 25.66 (CH<sub>2</sub>), 25.04 (CH<sub>2</sub>), 24.92 (CH<sub>2</sub>), 20.69 (CH<sub>3</sub>), 13.89 (CH<sub>3</sub>).

Relación diastereomérica aproximada aguas madres 54:46

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.35Ha), 8.50 – 7.91 (m, 0.32Hb), 7.65 – 6.62 (m, 19H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 0.54Ha), 5.82 (s, 0.46Hb), 4.11 – 3.98 (m, 0.65Hb), 3.98 – 3.79 (m, 2.35Ha), 2.14 – 1.01 (m, 13H), 0.98 – 0.91 (m, 3H).

El espectro de las aguas madres sale un poco desplazado con respecto al del sólido.

5.4.18.38. 2-(4-Clorofenil)-4-((2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenilamino)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313ak**).<sup>a</sup>



Método A. 89%. Sólido amarillo. Método D: 55%. P.f.: 197-199°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3448, 2934, 1701, 1656, 1596, 1496, 1371, 1222, 1089; 1017, 769.



MS (EI)  $m/z$  (%): 649 ( $M^+$  +2, 3), 647 ( $M^+$ , 3), 524 (25), 522 (58), 432 (812), 430 (25), 386 (26), 312 (44), 214 (97), 77 (100).

Masa exacta (IE): calculada para  $C_{39}H_{38}N_3O_4Cl$ : 647.2548, encontrada: 647.2551.

Sólido diastereómicamente puro:

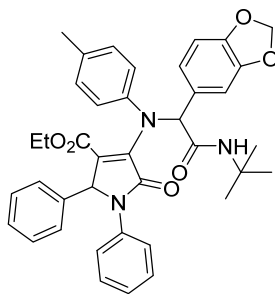
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 7H), 7.21 (dt,  $J = 17.2, 8.6$  Hz, 2H), 7.14 (ddd,  $J = 11.4, 3.9, 2.2$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 6.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 3H), 2.12 – 0.99 (m, 10H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.50 (C), 168.36 (C), 160.98 (C), 145.85 (C), 144.21 (C), 139.52 (C), 136.00 (C), 134.67 (C), 134.64 (C), 132.24 (C), 131.07 (CH), 129.33 (CH), 129.30 (CH), 129.26 (CH), 129.09 (CH), 128.85 (CH), 128.71 (CH), 126.31 (CH), 122.51 (CH), 120.99 (CH), 115.95 (CH), 68.50 (CH), 63.16 (CH), 61.83 ( $CH_2$ ), 48.43 (CH), 32.98 ( $CH_2$ ), 32.76 ( $CH_2$ ), 25.67 ( $CH_2$ ), 24.96 ( $CH_2$ ), 24.80 ( $CH_2$ ), 13.89 ( $CH_3$ ).

Relación diastereomérica aguas madres aproximada 7:3.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.6Ha), 8.33 – 8.07 (m, 0.4Hb), 7.45 – 6.53 (m, 18H), 6.01 – 5.76 (m, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 0.4Hb), 3.96 – 3.86 (m, 2.6Ha), 2.44 – 0.99 (m, 10H), 0.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2.1Ha), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 0.9Hb).

5.4.18.39. 4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butilamino)-2-oxoetil)(p-tolil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313al**).<sup>a</sup>



Método A. 65%. Sólido amarillo Método D. 40%. Relación diastereomérica total: 0.55:0.45. P.f.: 129 °C (dec.)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3437, 1697, 1677, 1504, 1445, 1372, 1223, 1038.

MS (EI)  $m/z$  (%): 645 ( $M^+$ , 5), 545 (100), 410 (34), 339 (40), 292 (50), 180 (98).

Masa exacta (IE): calculada para C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 645.2839, encontrada: 645.2839.

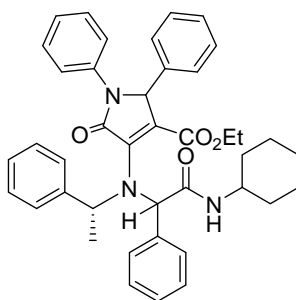
Sólido diastereoméricamente puro:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.54 (sa, 1H), 7.48 – 6.89 (m, 13H), 6.84 – 6.59 (m, 5H), 5.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.91 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (sa, 9H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.83 (C), 168.27 (C), 147.83 (C), 147.67 (C), 144.00 (C), 143.34 (C), 136.18 (C), 133.67 (C), 132.10 (C), 129.89 (CH), 129.55 (CH), 129.34 (CH), 129.30 (CH), 129.17 (CH), 129.05 (CH), 129.00 (CH), 128.90 (CH), 128.77 (CH), 128.64 (CH), 128.54 (CH), 128.35 (CH), 128.09 (CH), 127.68 (CH), 127.60 (CH), 127.54 (CH), 126.04 (CH), 126.01 (CH), 125.77 (CH), 125.63 (CH), 125.61, 124.52 (CH), 123.72 (CH), 123.10 (CH), 122.70 (CH), 122.18, 122.01 (CH), 117.14 (CH), 115.76 (CH), 110.97 (CH), 110.13 (CH), 108.36, 108.17 (CH), 107.92 (CH), 101.45 (CH<sub>2</sub>), 101.33 (CH<sub>2</sub>), 101.31 (CH<sub>2</sub>), 101.18 (CH<sub>2</sub>), 101.15 (CH<sub>2</sub>), 101.09 (CH<sub>2</sub>), 68.75 (CH), 68.60 (CH), 63.74 (CH), 63.64 (CH), 63.05 (CH), 62.20 (CH), 61.43 (CH<sub>2</sub>), 61.35 (CH<sub>2</sub>), 51.24 (C), 28.51 (CH<sub>3</sub>), 21.00 (CH<sub>3</sub>), 20.52 (CH<sub>3</sub>), 20.47 (CH<sub>3</sub>), 20.45 (CH<sub>3</sub>), 13.68 (CH<sub>3</sub>).

<sup>a</sup>: En estos casos no ha sido posible calcular la relación diastereomérica total en el método A debido a las impurezas obtenidas en los espectros de las aguas madres. El sólido se ha obtenido un único diastereoisómero.

5.4.18.40. 4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)(R)-1-feniletil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313an**).



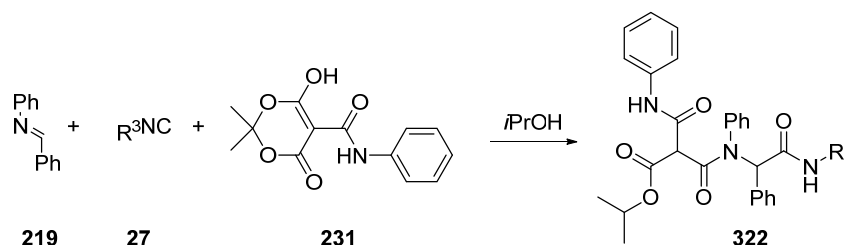
Sólido espumoso amarillo. Método B. 75%. Mezcla de diastereoisómeros en relación (0.34:0.14:0.30:0.23).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3443, 2930, 2853, 1697, 1666, 1598, 1496, 1454, 1382, 1216, 1030, 758, 699.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.75 (sa, 0.34H), 9.37 (sa, 0.14H), 8.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.32H), 8.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.25H), 7.65 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.15 (m, 11H), 7.15 – 7.00 (m, 4H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.52 – 6.47 (m, 1H), 5.41 (s, 0.57H), 5.40 (s, 0.43H), 5.18 – 5.06 (m, 0.94H), 4.94 (d,  $J = 12.2$  Hz, 0.3H), 4.80 (c,  $J = 9.8$  Hz, 0.47H), 4.71 (c,  $J = 6.9$  Hz, 0.22H), 4.17 – 3.96 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 0.4H), 3.81 – 3.70 (m, 0.6H), 2.26 – 1.04 (m, 16H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.91 (C), 172.57 (C), 171.47 (C), 170.77 (C), 168.48 (C), 168.19 (C), 161.95 (C), 161.45 (C), 161.32 (C), 147.20 (C), 144.92 (C), 144.56 (C), 141.66 (C), 141.23 (C), 136.41 (C), 136.35 (C), 136.31 (C), 136.21 (C), 136.12 (C), 136.02 (C), 134.75 (C), 134.61 (C), 133.99 (C), 133.67 (C), 130.56 (CH), 130.43 (CH), 129.07 (CH), 128.89 (CH), 128.84 (CH), 128.74 (CH), 128.72 (CH), 128.52 (CH), 128.48 (CH), 128.39 (CH), 128.31 (CH), 128.27 (CH), 128.23 (CH), 128.21 (CH), 128.16 (CH), 128.14 (CH), 128.09 (CH), 128.05 (CH), 128.02 (CH), 128.00 (CH), 127.84 (CH), 127.80 (CH), 127.72 (CH), 127.69 (CH), 127.62 (CH), 127.55 (CH), 127.42 (CH), 127.18 (CH), 127.02 (CH), 125.83 (CH), 125.63 (CH), 122.96 (CH), 122.65 (CH), 121.83 (CH), 71.90 (CH), 71.43 (CH), 70.28 (CH), 70.07 (CH), 63.72 (CH), 63.15 (CH), 63.13 (CH) (CH), 63.05 (CH), 61.69 (CH), 60.91 ( $\text{CH}_2$ ), 60.88 ( $\text{CH}_2$ ), 60.68 ( $\text{CH}_2$ ), 60.63 ( $\text{CH}_2$ ), 60.25 (CH), 48.42 (CH), 48.34 (CH), 48.26 (CH), 33.16 ( $\text{CH}_2$ ), 33.12 ( $\text{CH}_2$ ), 33.08 ( $\text{CH}_2$ ), 32.98 ( $\text{CH}_2$ ), 32.86 ( $\text{CH}_2$ ), 32.70 ( $\text{CH}_2$ ), 25.64 ( $\text{CH}_2$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ), 25.16 ( $\text{CH}_2$ ), 25.14 ( $\text{CH}_2$ ), 25.10 ( $\text{CH}_2$ ), 25.02 ( $\text{CH}_2$ ), 25.12 ( $\text{CH}_2$ ), 25.04 ( $\text{CH}_2$ ), 23.39 ( $\text{CH}_3$ ), 20.28 ( $\text{CH}_3$ ), 13.93 ( $\text{CH}_3$ ), 13.84 ( $\text{CH}_3$ ), 13.78 ( $\text{CH}_3$ )

**5.4.19. Procedimiento general para las reacciones enol-Ugi con 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (231).**

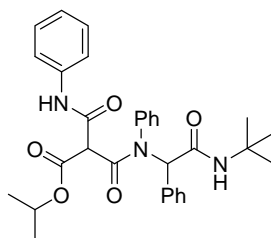


En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmoles de la imina (**219**) en 0.5 mL de isopropanol y se añaden 0.5 mmoles del isonitrilo **27** y 0.5 mmoles de la 5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**231**). La mezcla de reacción se agita a 25 – 30 °C durante 3 días cuando R<sup>3</sup> = *t*Bu y 5 días con R<sup>3</sup> = 2,6-

Me<sub>2</sub>Ph. La reacción se enfría a 0 °C y el precipitado formado se filtra y se lava con 5 mL de isopropanol y 5 mL de hexano, dando lugar a los aductos **322a-322b**.

**5.4.20. Datos espectroscópicos de los aductos con 5-(hidroxi(fenilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (322a-322b).**

**5.4.20.1. Propanoato de 3-((2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (322a).**



19%. Sólido blanco. P.f.: 166-168 °C.

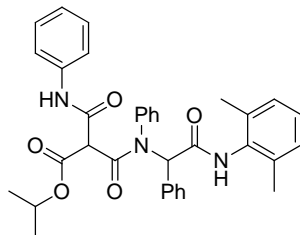
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3312, 2976, 1747, 1693, 1654, 1602, 1556, 1493, 1445, 1355, 1336, 1106, 752, 707.

EM (IQ) m/z (%): 530 (M<sup>+</sup> + 1, <5), 426 (6), 397 (25), 303 (21), 280 (6), 247 (7), 182 (100).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.62 (sa, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40 – 6.92 (m, 13H), 6.62 (sa, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.07 (c, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 dd, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.10 (C), 166.25(C), 165.68 (C), 161.22 (C), 138.46 (C), 137.85 (C), 133.85 (C), 130.52 (CH), 129.28 (CH), 129.22 (CH), 129.00 (CH), 128.93 (CH), 128.84 (CH), 128.58 (CH), 128.41 (CH), 127.32 (CH), 124.45 (CH), 120.38 (CH), 119.06 (CH), 113.90 (CH), 70.37 (CH), 66.10 (CH), 58.84 (CH), 52.00 (C), 28.66 (CH<sub>3</sub>), 21.71 (CH<sub>3</sub>), 21.61 (CH<sub>3</sub>).

5.4.20.2. *Propanoato* 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (**322b**).



40%. Sólido blanco. P.f.: 173- 175 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3247, 3064, 2977, 1745, 1696, 1667, 1600, 1550, 1492, 1445, 1359, 1281, 1188, 1104, 697.

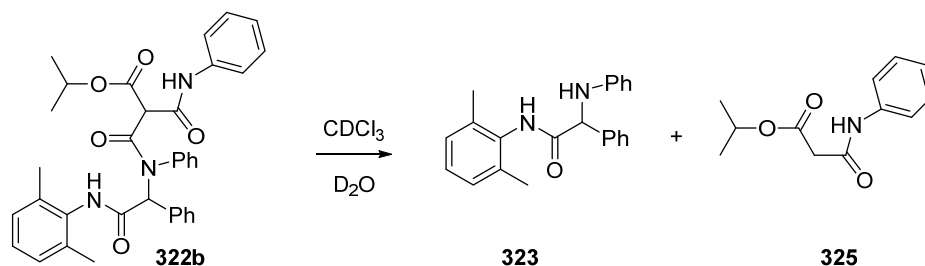
EM (IQ)  $m/z$  (%): 578 (M + 1, <5), 331 (23), 248 (11), 149 (100).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.66 (sa, 1H), 7.78 (sa, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 7H), 7.16 – 7.03 (m, 5H), 6.67 (sa, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.07 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.28 (dd,  $J = 11.5, 6.3$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.19 (C), 166.54 (C), 165.63 (C), 161.09 (C), 135.60 (C), 133.81 (C), 133.08 (C), 130.66 (CH), 129.38 (CH), 129.33 (CH), 129.06 (CH), 128.56 (CH), 128.28 (CH), 128.21 (CH), 127.38 (CH), 127.36 (CH), 124.57 (CH), 120.34 (CH), 114.16 (CH), 70.61 (CH), 66.03 (CH), 58.38 (CH), 21.61 ( $\text{CH}_3$ ), 21.50 ( $\text{CH}_3$ ), 18.55 ( $\text{CH}_3$ ).

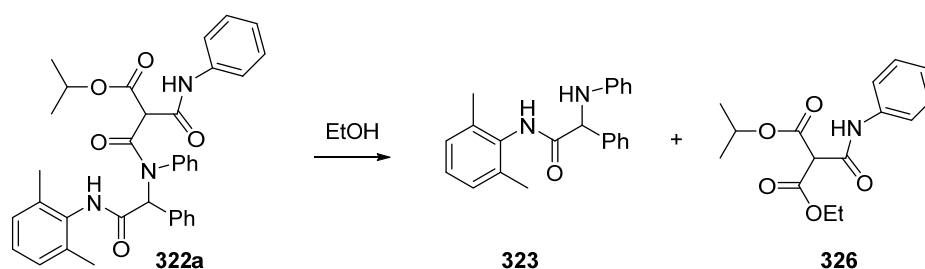
5.4.20.3. *Disolución del propanoato de 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo en  $\text{CDCl}_3$ .*

Espectro realizado tras mantener en disolución el aducto **322b** 24 horas y adición de una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ .



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, **323**), 7.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, **325**), 7.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **323**), 7.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, **323**), 7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H, **325**), 7.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, **323**), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, **325**), 7.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, **323**), 7.03 (s, 1H, **323**), 7.02 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, **325**), 6.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, **323**), 6.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **323**), 5.14 (c,  $J = 6.9$  Hz, 1H, **325**), 4.97 (s, 1H, **323**), 4.79 (sa, 2H, **323**), 3.44 (s, 2H, **325**), 2.03 (s, 2H, **323**), 1.33 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, **325**).

5.4.20.4. *Tratamiento del propanoato de 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo con etanol.*



Se disuelven 50 mg del propanoato **322a** en 15 mL de EtOH calentando en un baño de agua a 50 °C durante quince minutos. Se mantiene la disolución a temperatura ambiente durante 24 horas y se observa que la formación de dos nuevos productos. Se elimina el disolvente y el sólido obtenido se purifica mediante cromatografía combiflash (gradiente desde 100% de hexano a hexano:EtOAc 20:80), aislándose 4 mg del compuesto xx puro y 40 mg de una mezcla donde se distinguen **323** y **326** en una proporción 1:1.

Compuesto **323**:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.42 (dt,  $J = 5.3, 2.1$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.87 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.84 (sa, 1H), 2.05 (s, 6H).

Mezcla de los compuesto **323** y **326**:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.37 (sa, 1H, **326**), 7.94 (sa, 1H, **323**), 7.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **323**), 7.59 (dd,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 2H, **326**), 7.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **323**), 7.41 (dt,  $J = 5.3, 2.1$  Hz, 1H, **323**), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H, **326**), 7.26 – 7.23 (m, 2H,

**323**), 7.16 (dt,  $J = 8.5, 2.1$ , Hz, 1H, **326**), 7.10 – 7.05 (m, 1H, **323**), 7.03 (s, 1H, **323**), 7.01 (s, 1H, **323**), 6.85(t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, **323**), 6.78 (dd,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 2H, **323**), 5.17 (c,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  **326**), 4.98 (s, 1H,  $\text{COCHNH}$  **323**), 4.87 (sa, 1H,  $\text{CHNHPh}$ , **323**), 4.44 (s, 1H,  $(\text{CO}_2\text{R})_2\text{CHCONH}$  **326**), 4.36 – 4.28 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **326**), 2.03 (s, 6H,  $\text{Ph}(\text{CH}_3)_2$ , **323**), 1.37 – 1.31 (m, 9H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **326** +  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  **326**).

Las señales del espectro de carbono 13 del compuesto **326** se asignan por comparación con bibliografía <sup>276</sup>

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.50 (C, **323**), 165.78 (C, **326**), 165.34 (C, **326**), 160.13 (C, **326**), 146.78 (C, **326**), 138.91 (C, **323**), 137.25 (C, **326**), 135.30 (C, **323**), 133.11 (C, **323**), 129.37 (CH, **323**), 129.29 (CH, **323**), 129.02 (CH, **323**), 128.74 (CH, **326**), 128.27 (CH, **323**), 127.36 (CH, **323**), 127.33 (CH, **323**), 124.84 (CH, **326**), 120.20 (CH, **326**), 119.30 (CH, **323**), 114.12 (CH, **323**), 71.02 (CH, **326**), 64.24 (CH, **323**), 62.86 (CH, **326**), 62.86 ( $\text{CH}_2$ , **326**), 59.81 (CH, **323**), 21.55 ( $\text{CH}_3$ , **326**), 21.46 ( $\text{CH}_3$ , **326**), 18.35 ( $\text{CH}_3$ , **323**), 13.97 ( $\text{CH}_3$ , **326**).

<sup>276</sup> Ang, K. H.; Prager, R. H. "The chemistry of 5-oxodihydroisoxazoles .5. The photolysis of 2-phenylisoxazol-5(2H)-one in alcohols." *Tetrahedron* **1992**, *48*, 41, 9073-9084. doi: 10.1016/s0040-4020(01)82002-0

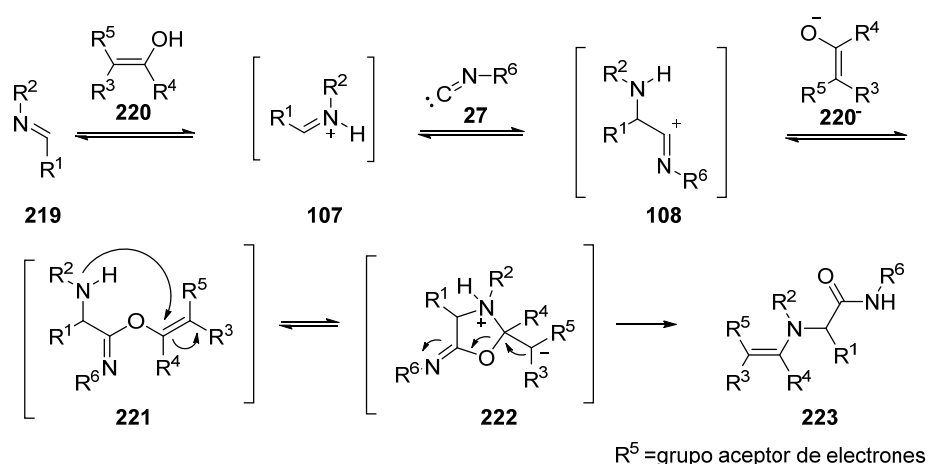




## **RESUMEN**

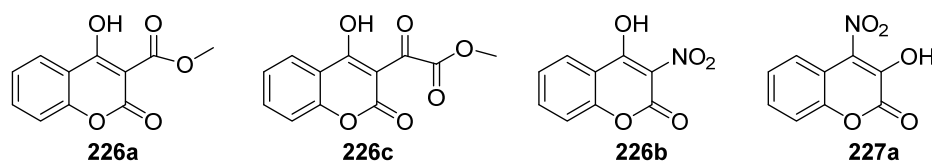


Se han llevado a cabo por primera vez reacciones de condensación entre enoles, iminas (o sus precursores aldehído y amina) e isonitrilos. El mecanismo de esta condensación enol-Ugi debe transcurrir en sus primeras etapas de forma análoga a la reacción de Ugi. Así, inicialmente el enol protona a la imina **219** generando el catión iminio **107**, que sufre el ataque del isonitrilo para dar el catión nitrilio **108** que es atrapado por el enolato para generar el aducto primario **221**. Mientras que en la reacción de Ugi la evolución de este aducto primario tiene lugar mediante una transposición de Mumm, en la condensación enol-Ugi el aducto **102** evoluciona mediante una adición de Michael intramolecular seguida de una  $\beta$ -eliminación, *Esquema 1*. Esta última etapa se ve favorecida por la introducción de un grupo atractor de electrones en la posición  $\alpha$  al enol.



**Esquema 1.** Mecanismo de reacción propuesto para las reacciones enol-Ugi.

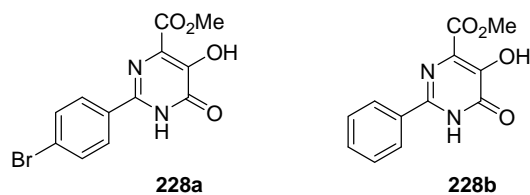
Se estudió la reacción enol-Ugi con los enoles derivados de cumarina **226a-c** y **227a**, *Figura 1*. Estos enoles presentan distintos grupos atractores de electrones en la posición  $\alpha$  al enol, observándose que dicho grupo posee una gran influencia en el transcurso de la reacción. Todos los enoles derivados de las cumarinas utilizados en estas condensaciones son estables, sin embargo no ocurre lo mismo con los aductos obtenidos.



**Figura 1.** Enoles derivados de cumarina utilizados en las reacciones enol-Ugi.

Cuando se utiliza 4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-carboxilato de etilo **226a** se obtienen aductos estables, mientras que cuando el sustituyente en la posición 3 de la cumarina es un oxoéster, 2-(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxoacetato de etilo **226c**, la reacción transcurre eficientemente pero los productos son muy inestables, lo que condiciona el procesado de las reacciones y el uso de disolventes que no sean nucleófilos. La 4-hidroxi-3-nitrocumarina **226b** da lugar a los rendimientos más erráticos, posiblemente debido a su elevada acidez. Sin embargo las reacciones con 3-hidroxi-4-nitrocumarina **227a** transcurren con rendimientos de moderados a buenos, obteniéndose en todos los casos productos estables.

También se llevaron a cabo condensaciones enol-Ugi con 2-(4-bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo **228a** y 1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-2-fenil-4-carboxilato de metilo **228b**, *Figura 2*. Cuando se usa el enol **228a** la condensación transcurre con éxito y se obtienen compuestos estables, mientras que cuando se emplea el enol **228b** la reacción enol-Ugi no tiene lugar, posiblemente debido a factores electrónicos.



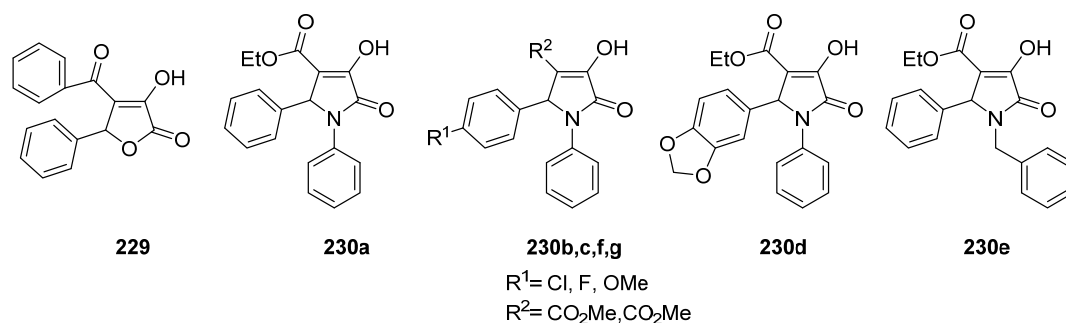
**Figura 2.** Enoles derivados de dihidropirimidas estudiados en las reacciones enol-Ugi.

Las reacciones llevadas a cabo con enoles heterocíclicos de cinco miembros, *Figura 3*, transcurren con excelentes rendimientos, obteniéndose productos estables en todos los casos.

La furanona **229** contiene un grupo cetona como atractor de electrones en la posición  $\alpha$  al enol. Con este enol sólo se realizó una reacción de condensación, obteniéndose un producto estable con buen rendimiento.

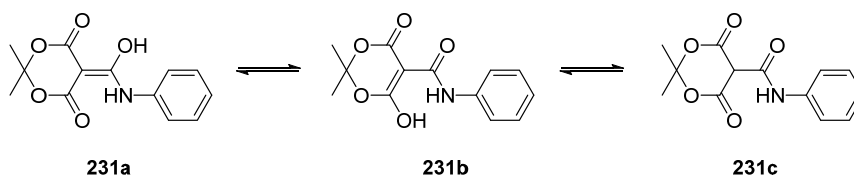
Se hizo un amplio estudio del comportamiento de las pirrolidinodionas **230** en las reacciones enol-Ugi. Todas estos enoles presentan un grupo éster como aceptor de Michael y variando diversos sustituyentes en la molécula. Se realizaron cuarenta reacciones de condensación con iminas e isonitrilos, obteniéndose en todos los casos productos de reacción estables con excelentes rendimientos. También se llevaron a cabo

con éxito las condensaciones de cuatro componentes entre aldehídos, aminas, isonitrilos y enoles. Tanto las condensaciones de tres como las de cuatro componentes tienen lugar con buen rendimiento usando metanol o agua como disolventes. Sorprendentemente, la reacción también tiene lugar en tolueno, aunque de forma más lenta.



**Figura 3.** Enoles sobre anillos de cinco miembros ensayados en las reacciones enol-Ugi.

Las reacciones con el derivado del ácido de Meldrum **230** tienen lugar a través de la forma enólica de éster **231b**, *Figura 4*, obteniéndose un aducto enol-Ugi que es atacado *in situ* por el disolvente (isopropanol) para dar un producto con estructura retropeptídica.



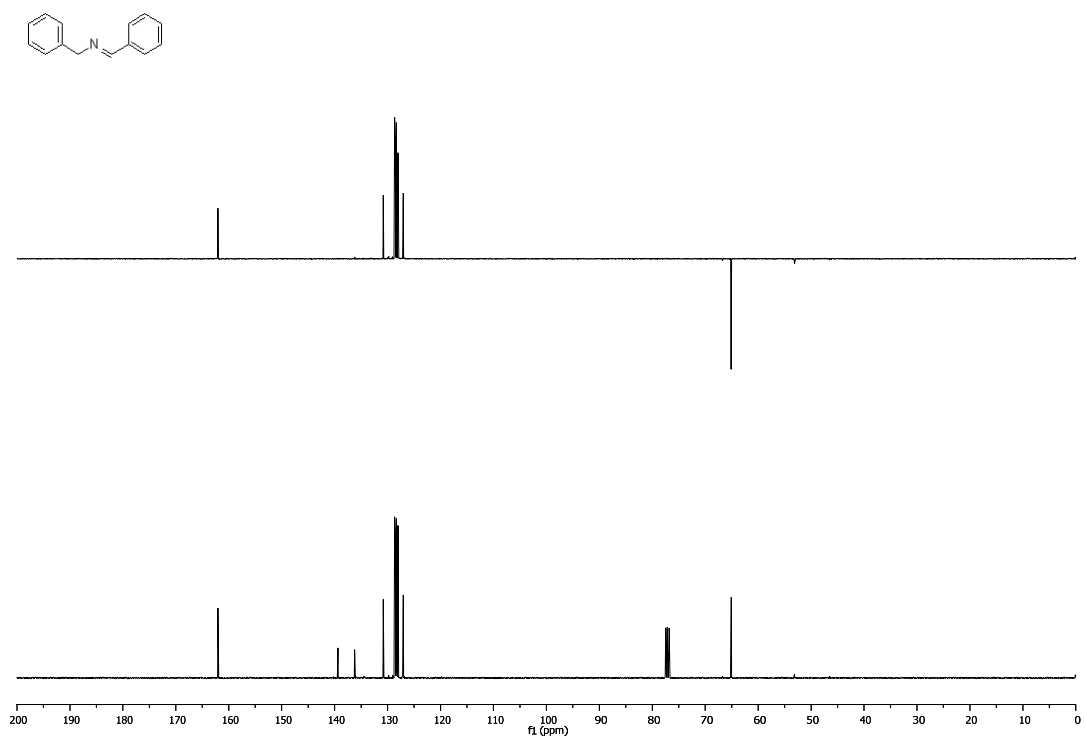
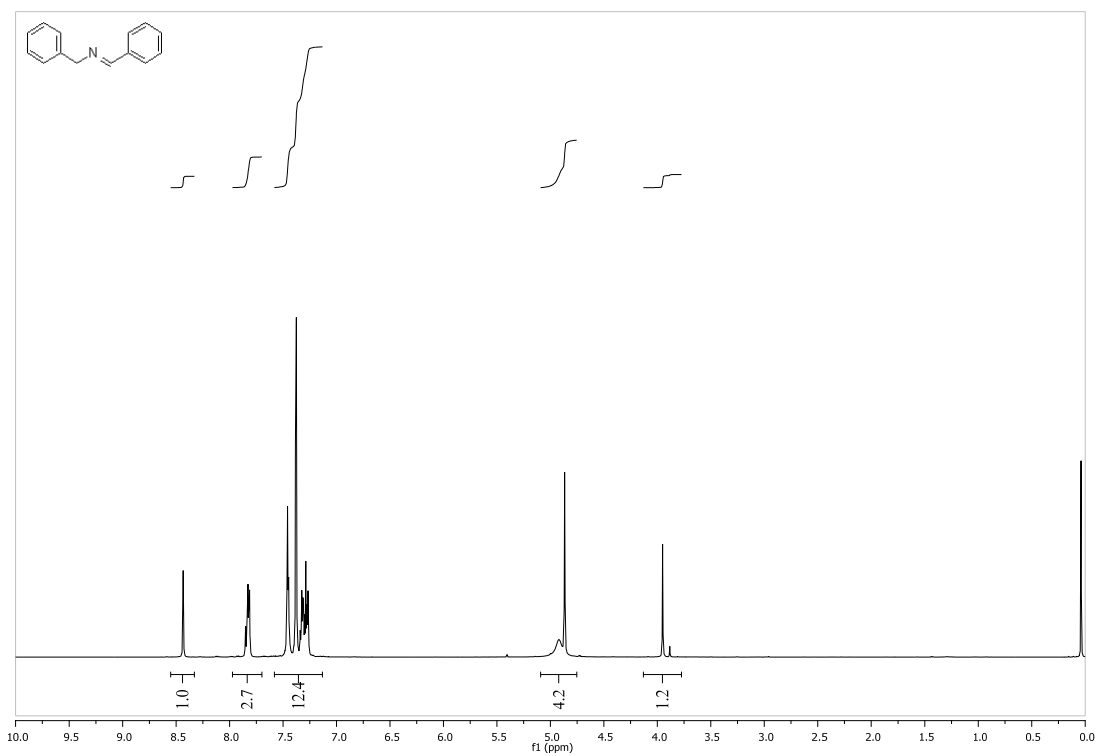
**Figura 4.** Enol derivado del ácido de Meldrum estudiado en este trabajo.



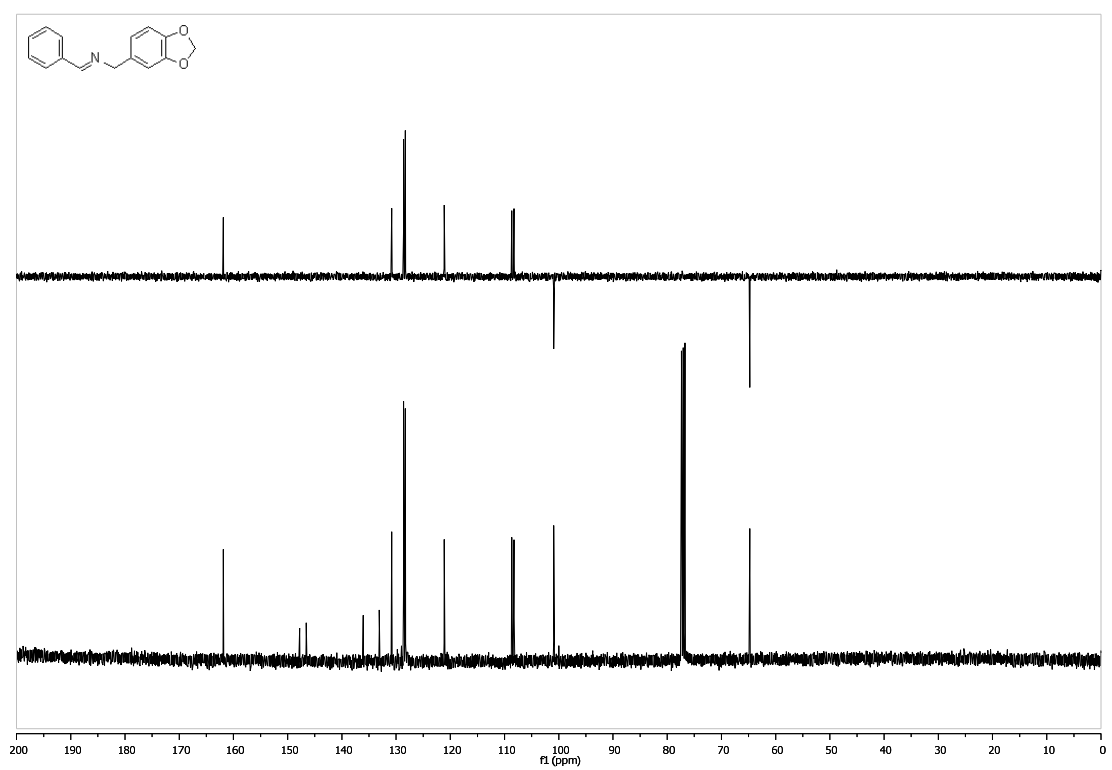
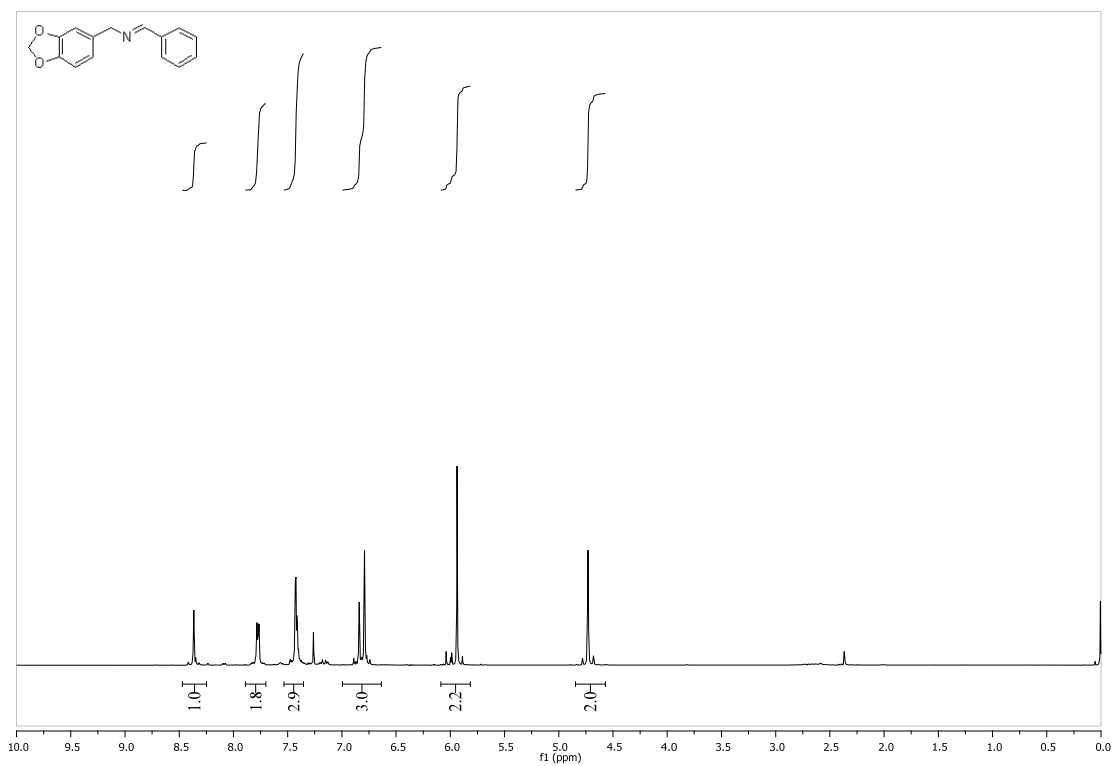
## **8. ESPECTROS $^1\text{H}$ -RMN Y $^{13}\text{C}$ -RMN**

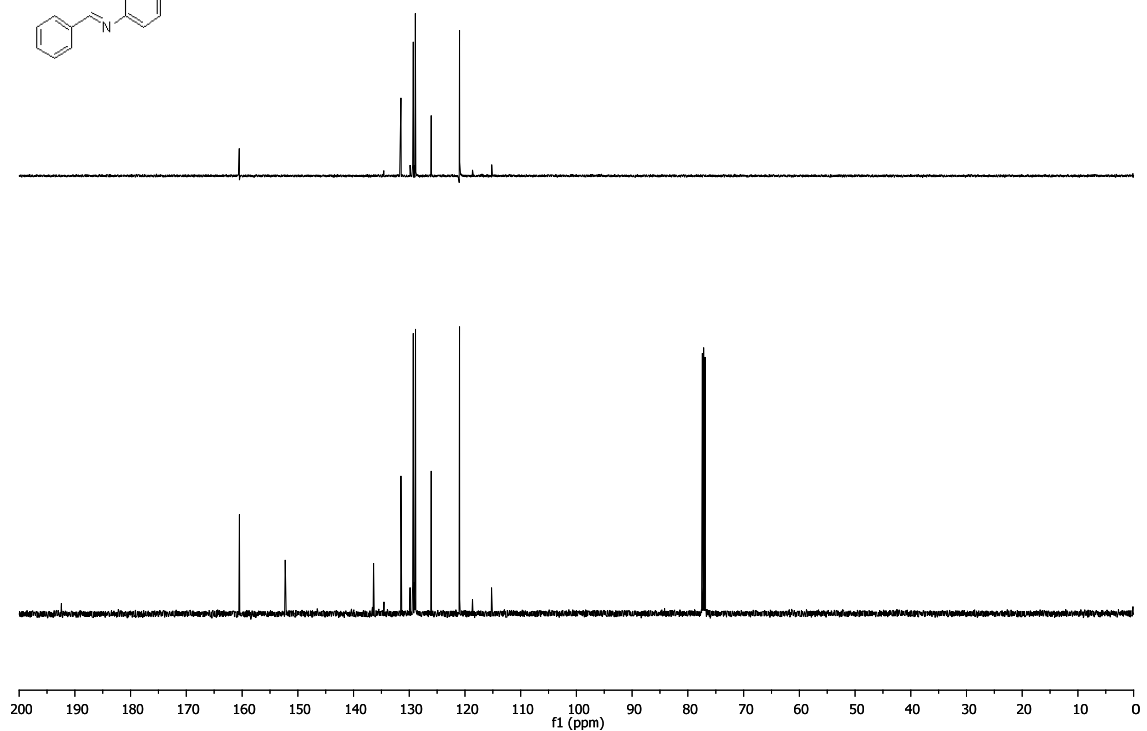
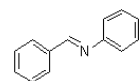
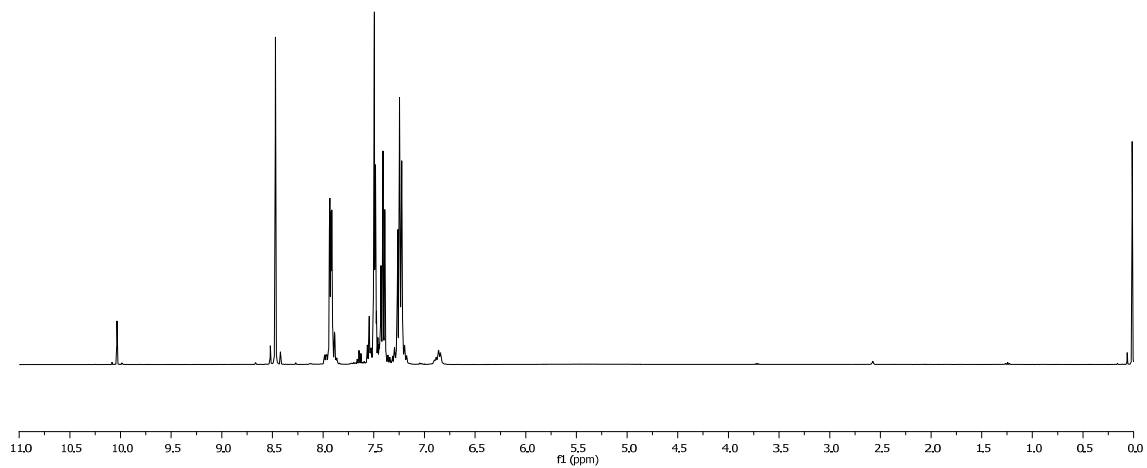
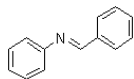




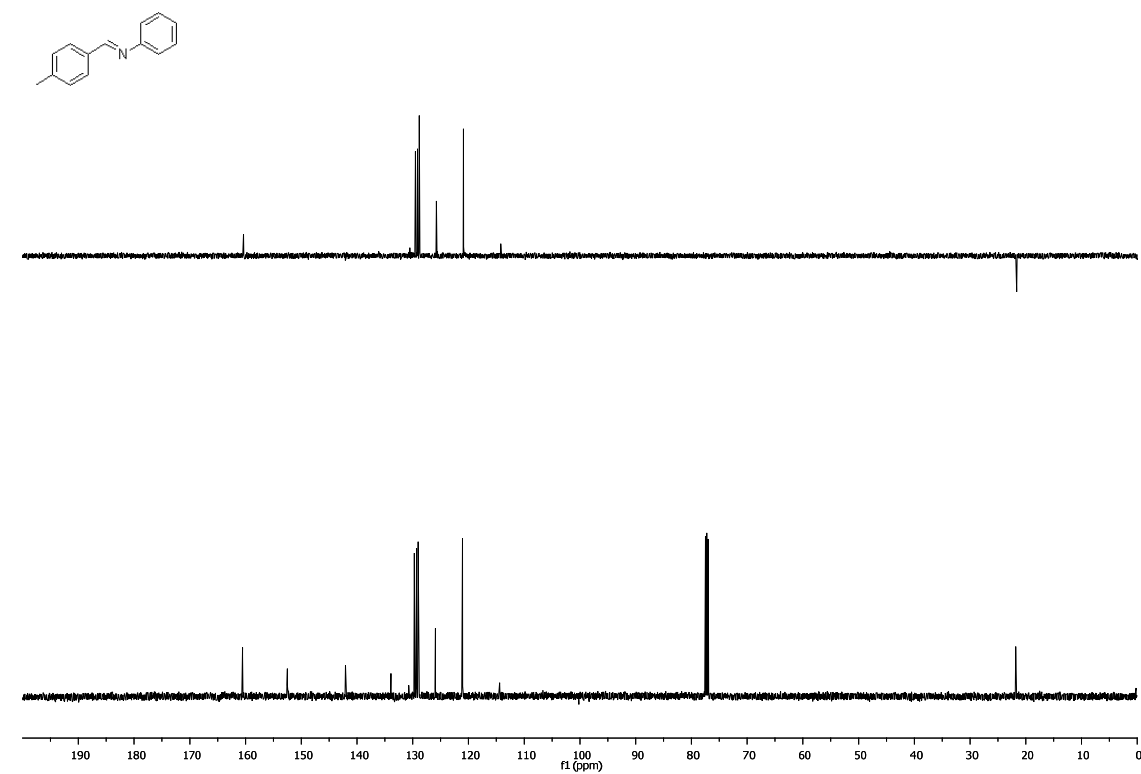
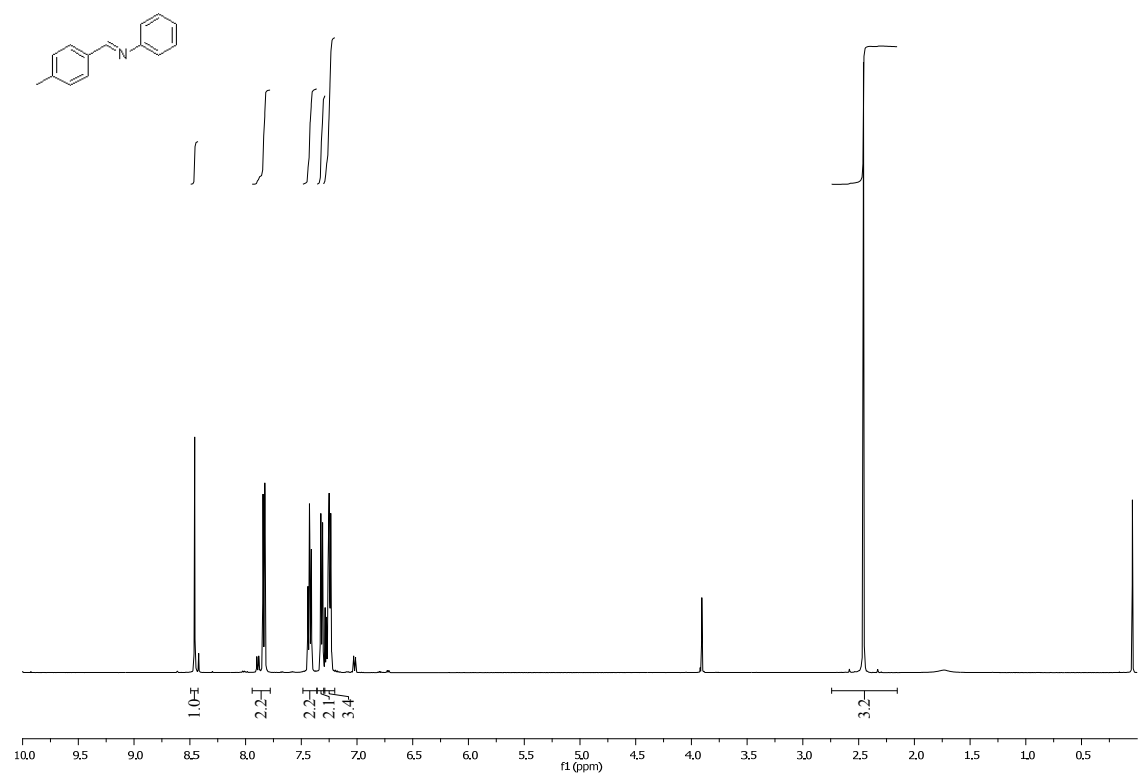
**Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN.***(E)*-N-Benciliden-1-fenilmetanimina (259).

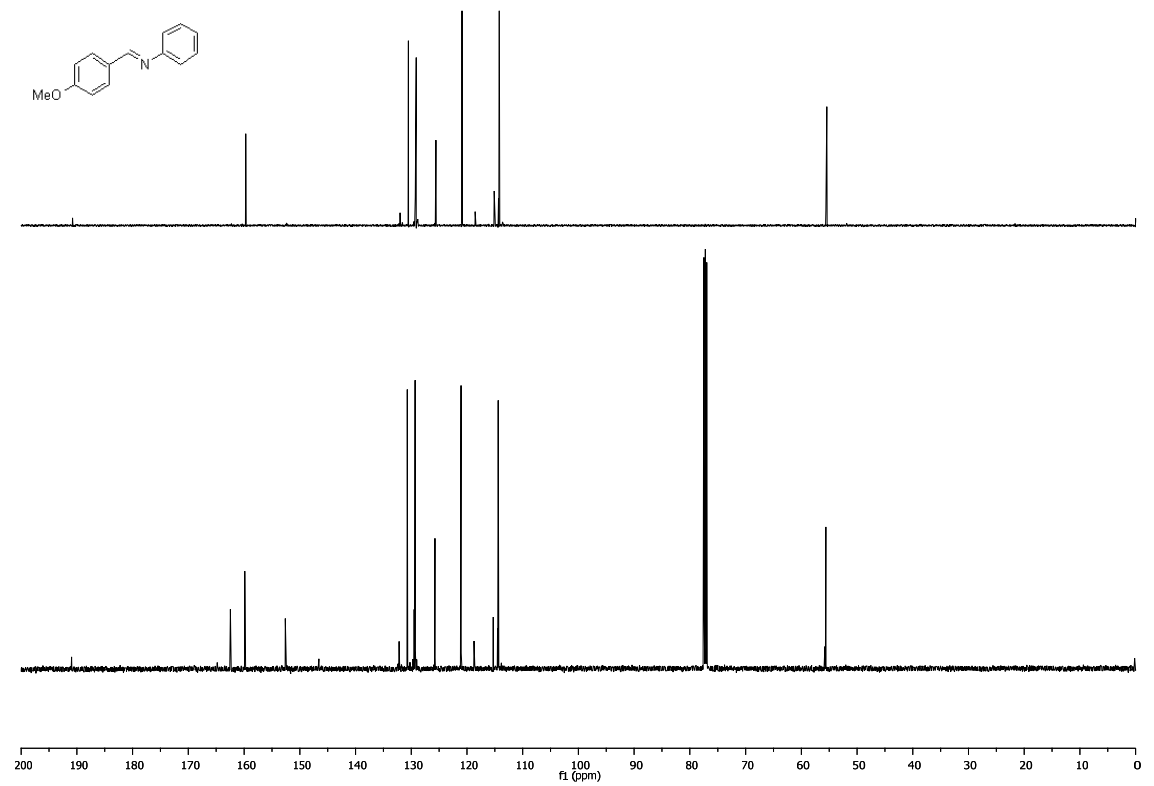
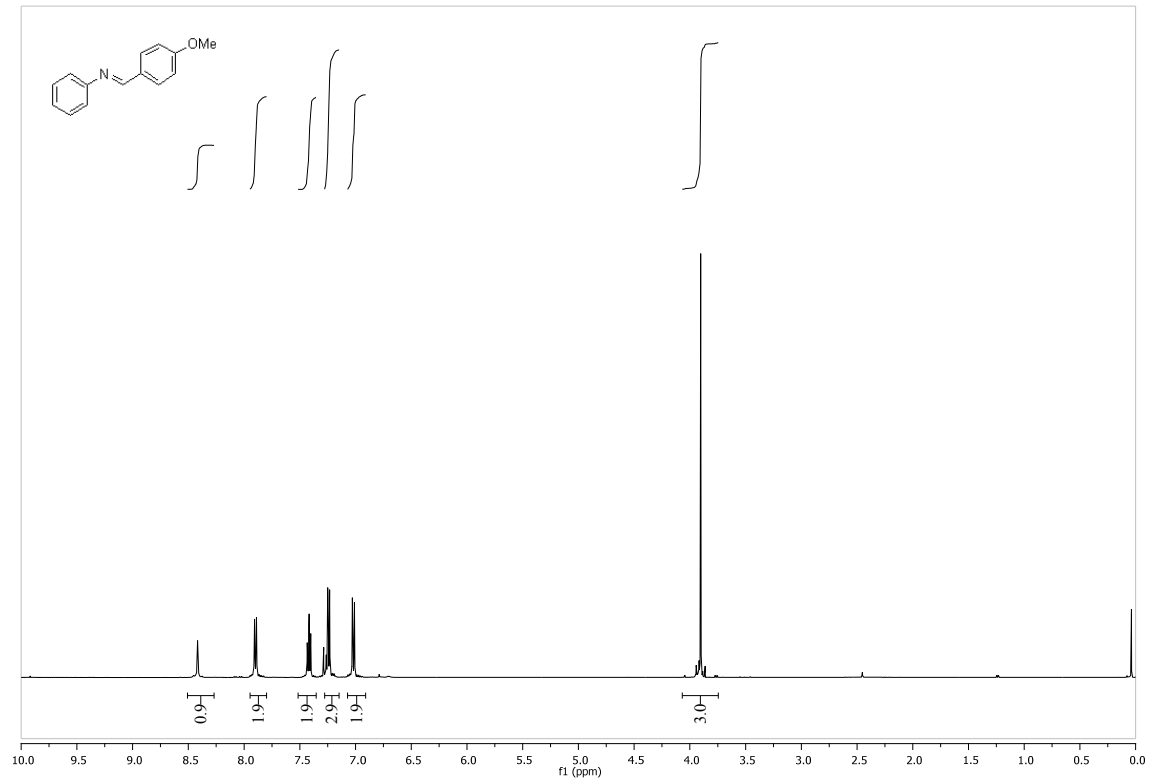
*(E)*-N-Benziliden-1-(benzo[d][1,3]dioxo-5-il)metanimina (327).



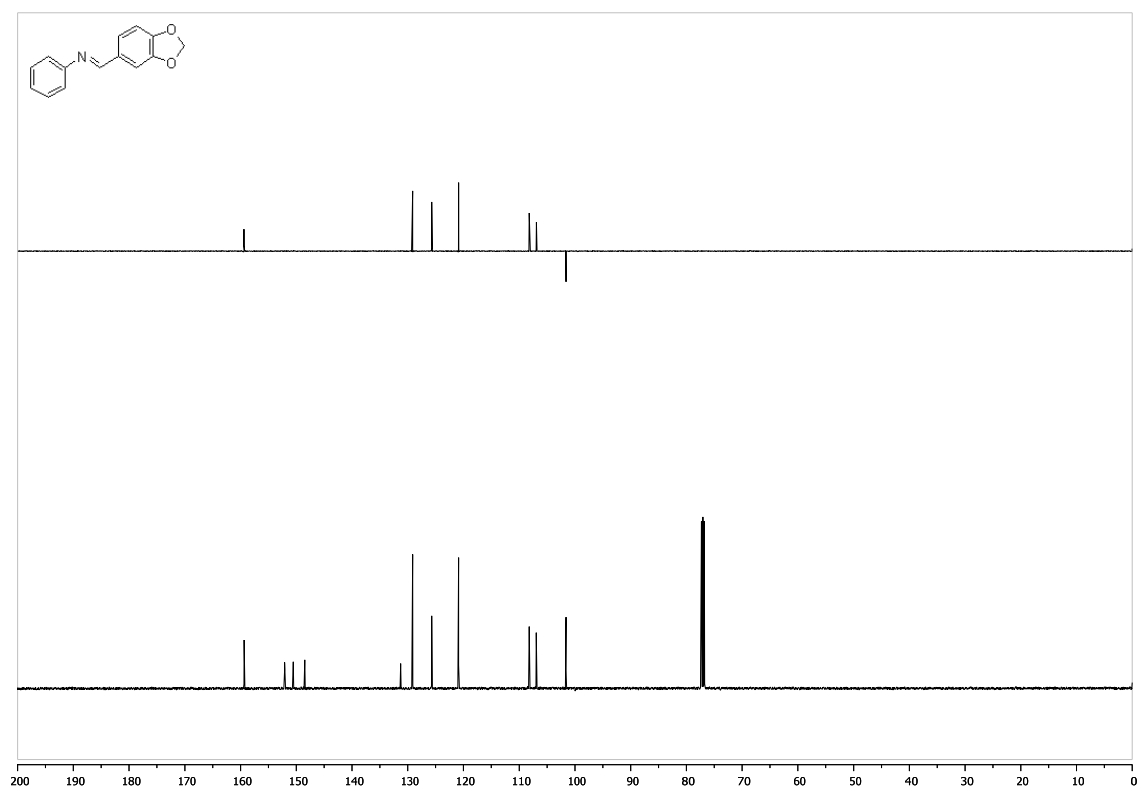
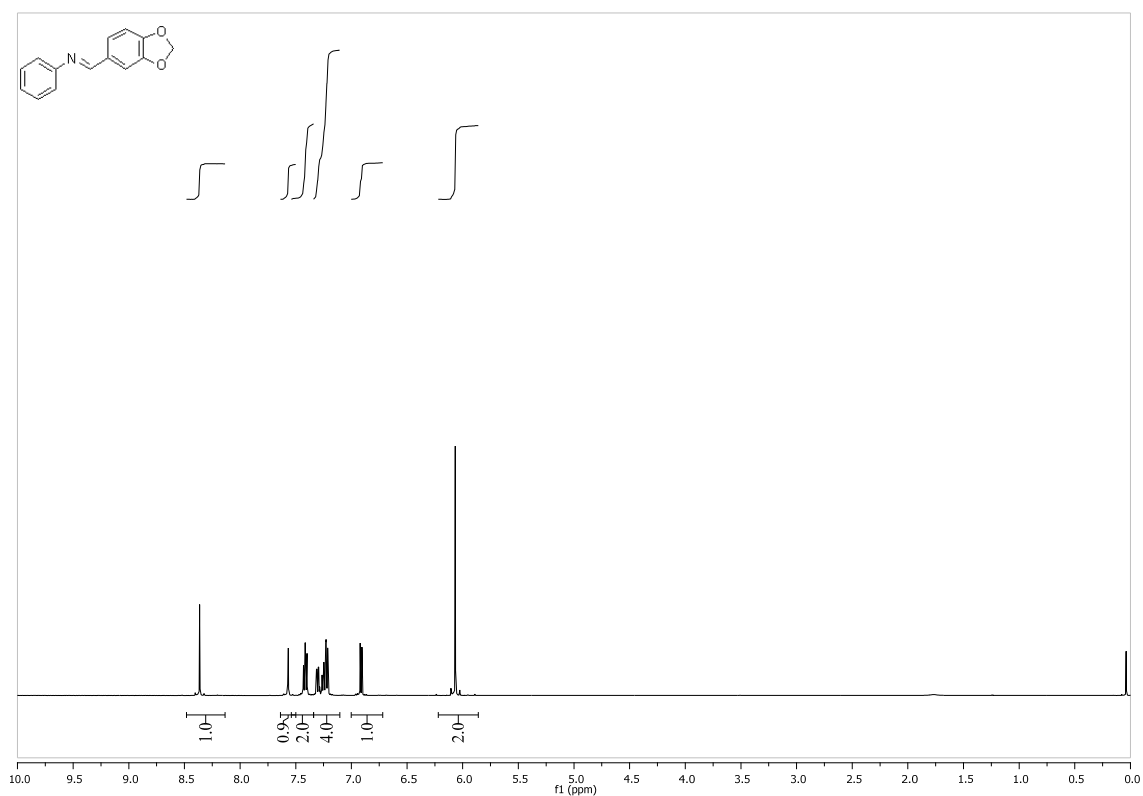
*(E)*-N-1-Difenilmetanimina (239).

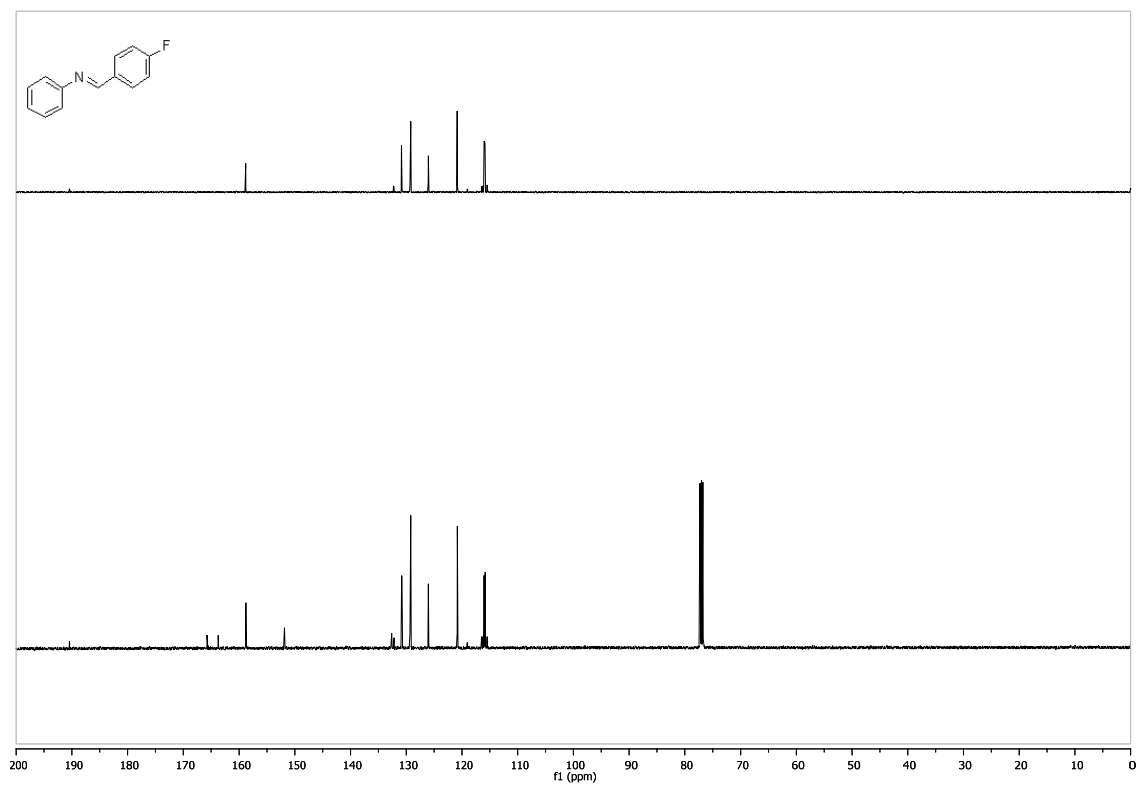
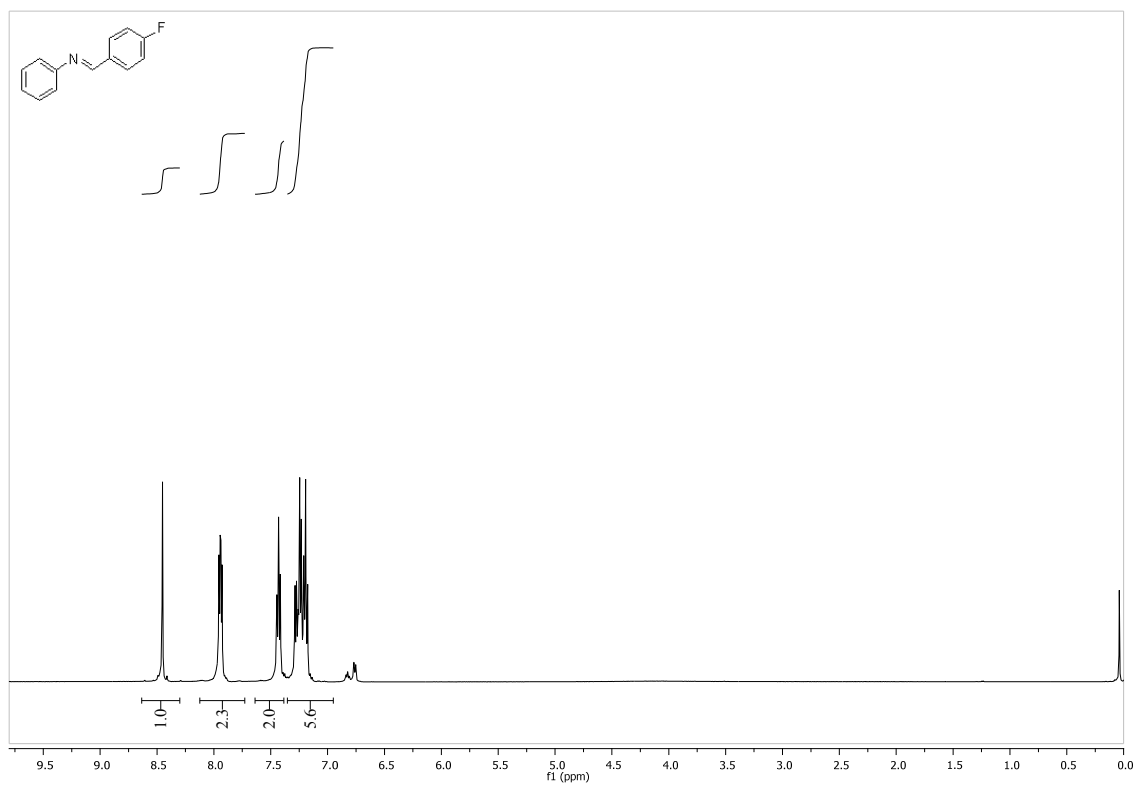
*(E)*-1-(4-Metilfenil)-N-fenilmetilanimina (328)



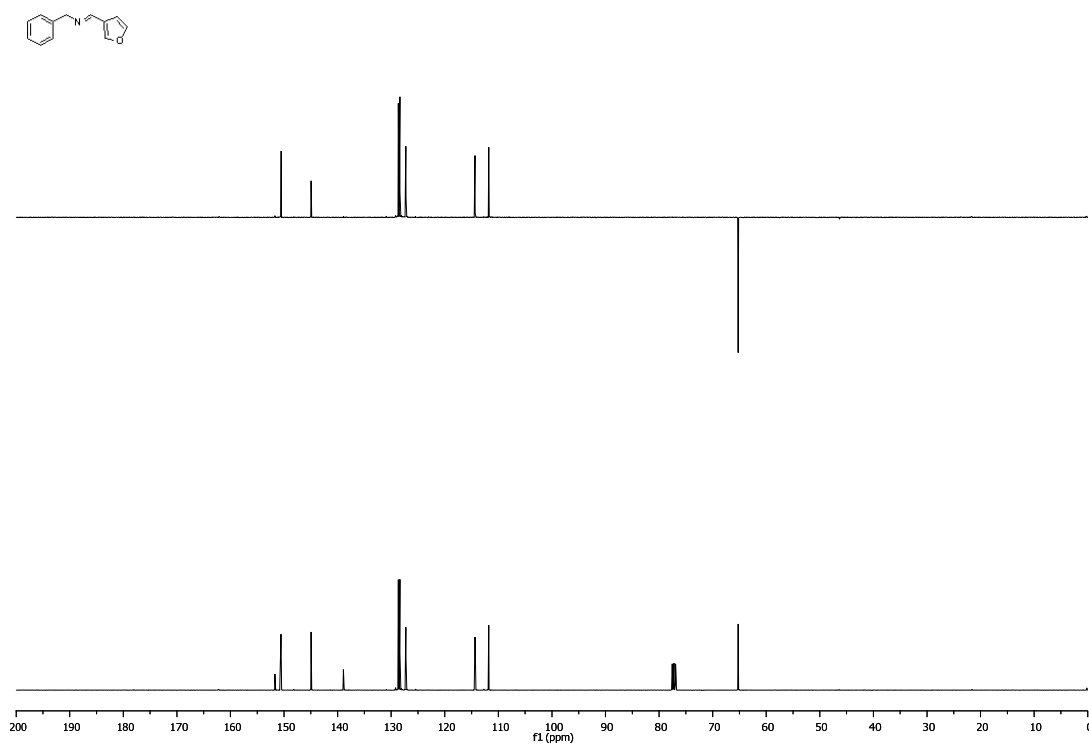
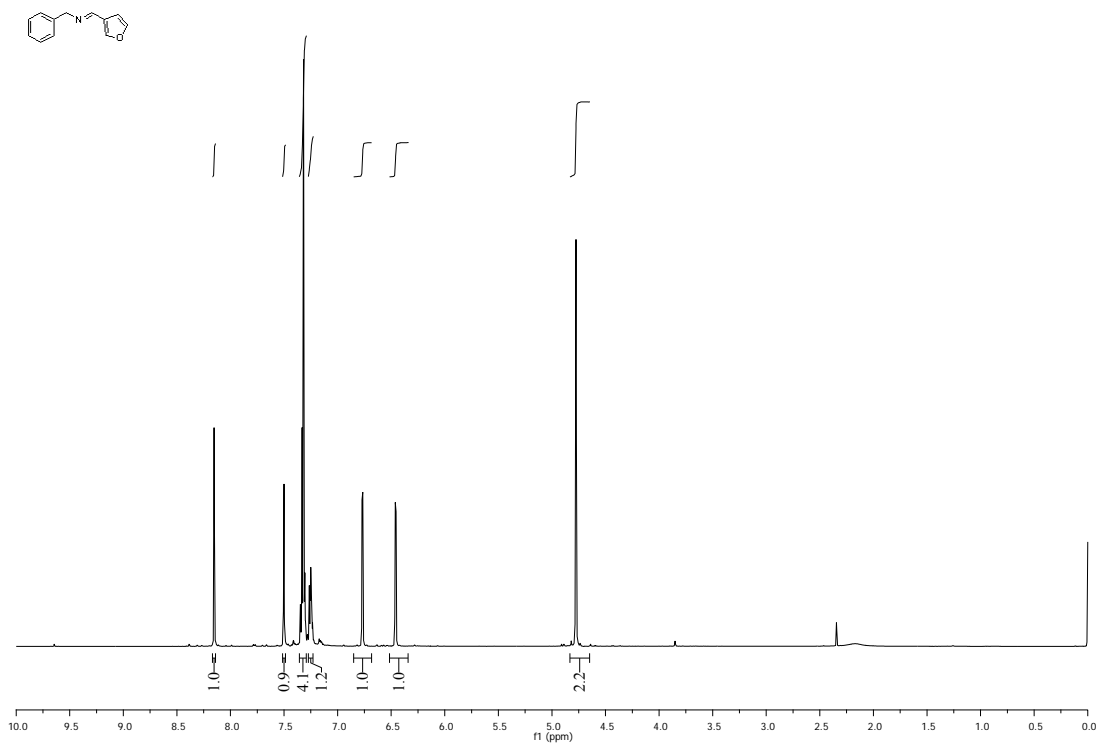
*(E)*-1-(4-Metoxifenil)-N-fenilmetanimina (**329**).

*(E)*-1-(1,3-Benzodioxo-5-il)-N-fenilmetanimina (**330**).

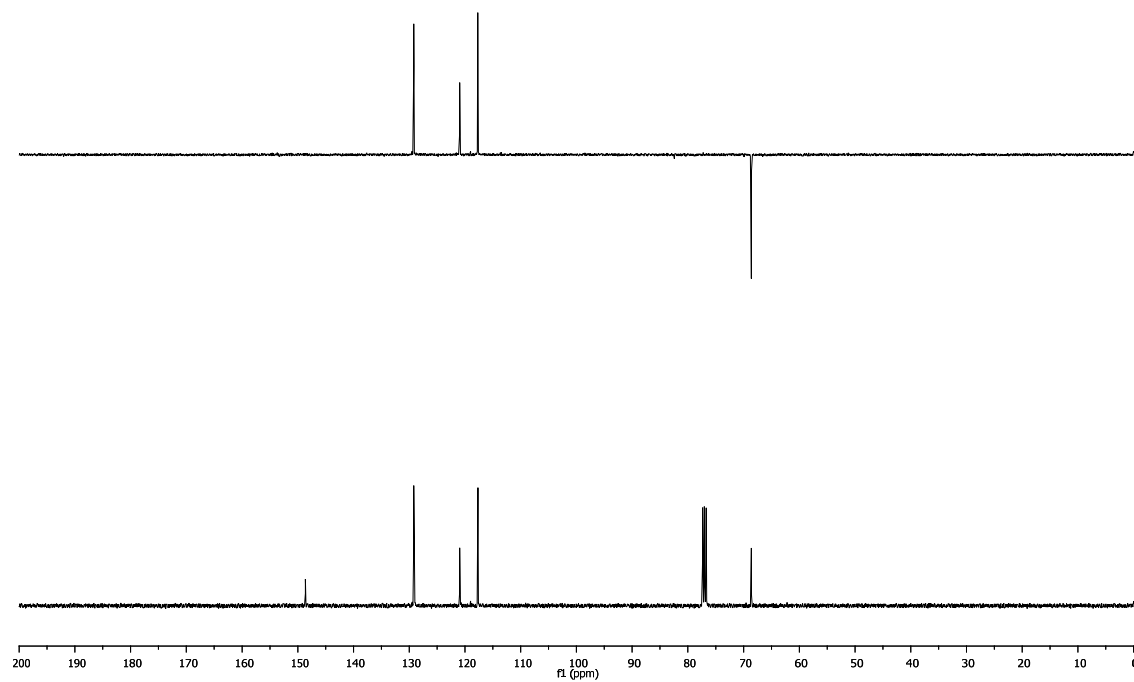
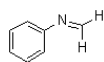
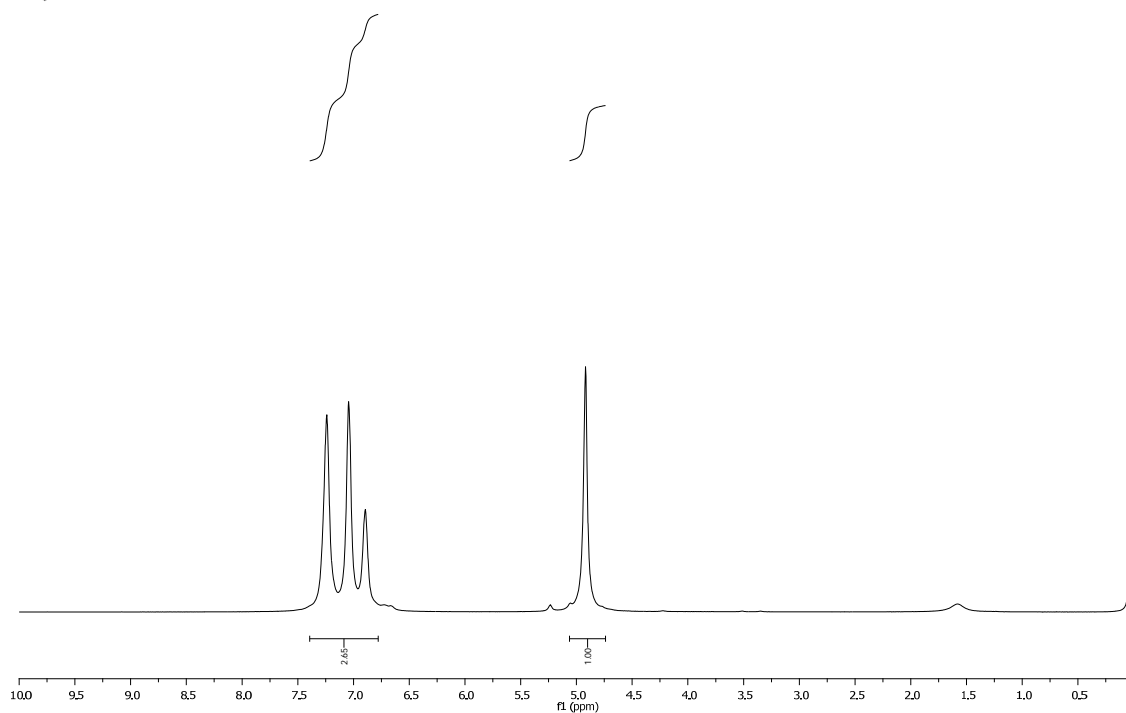


*(E)*-N-Fenil-1-(4-fluorofenil)metanimina (**331**).

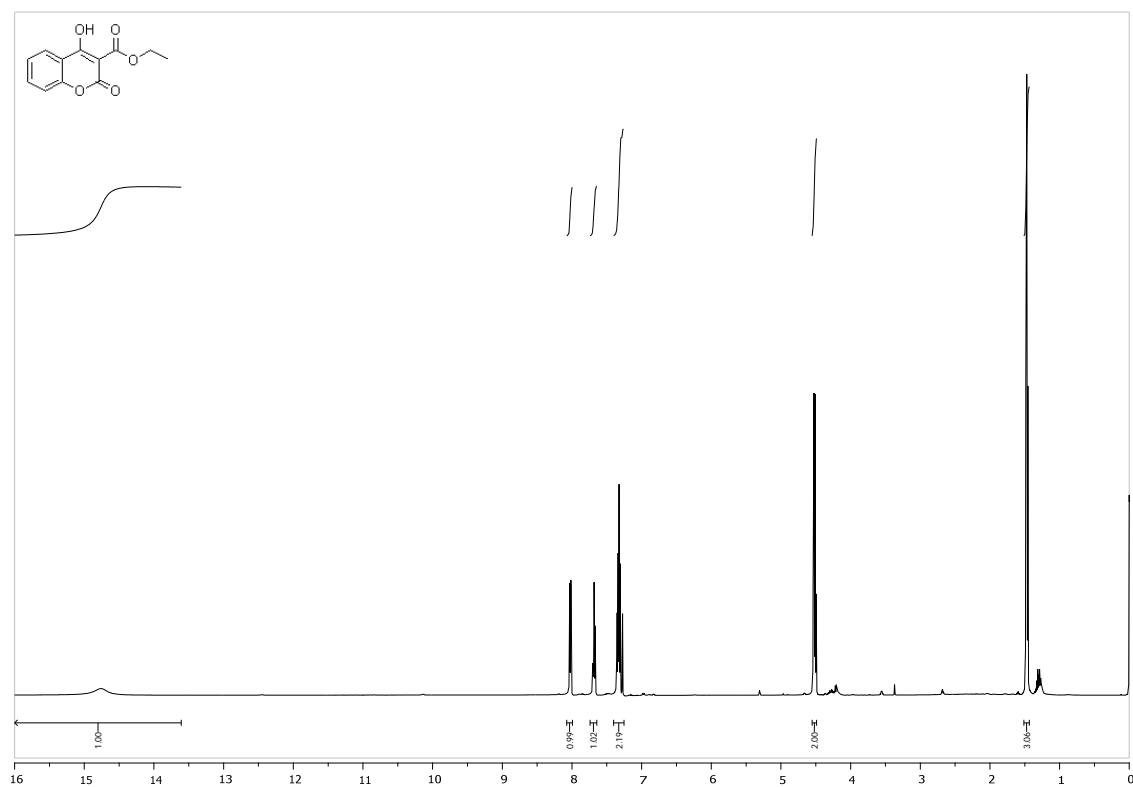
*(E)*-N-Benzil-1-(2-furil)-metanimina (332).



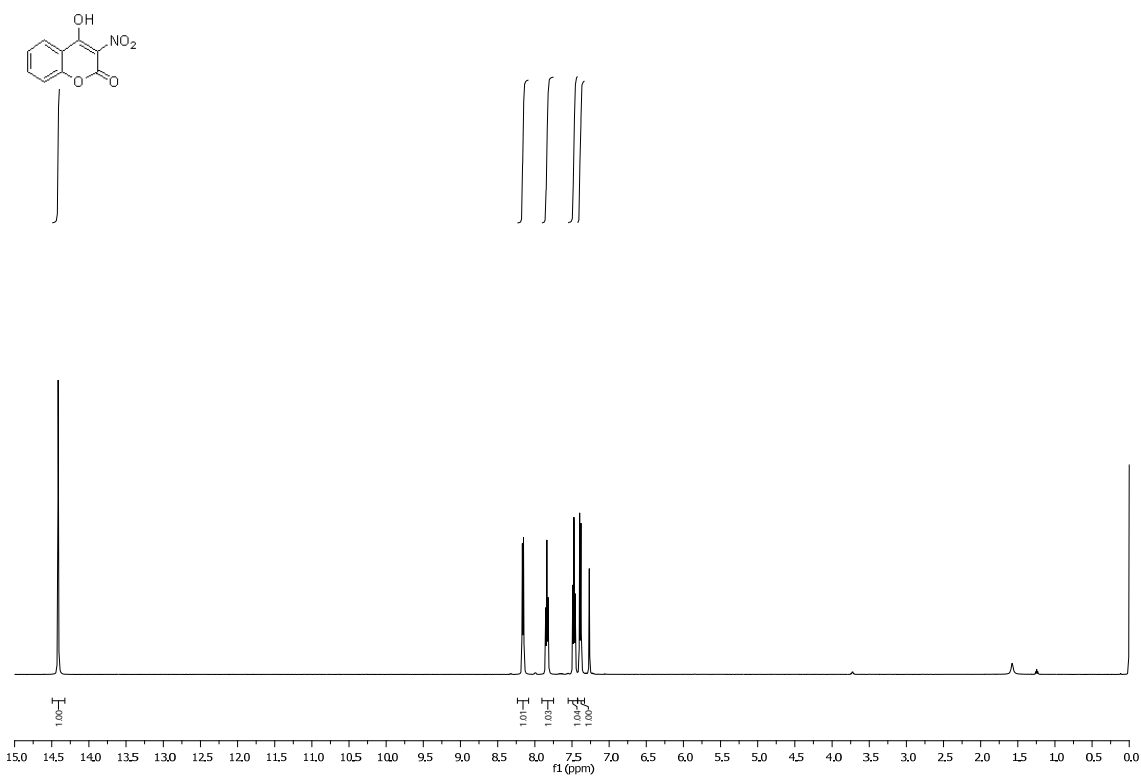


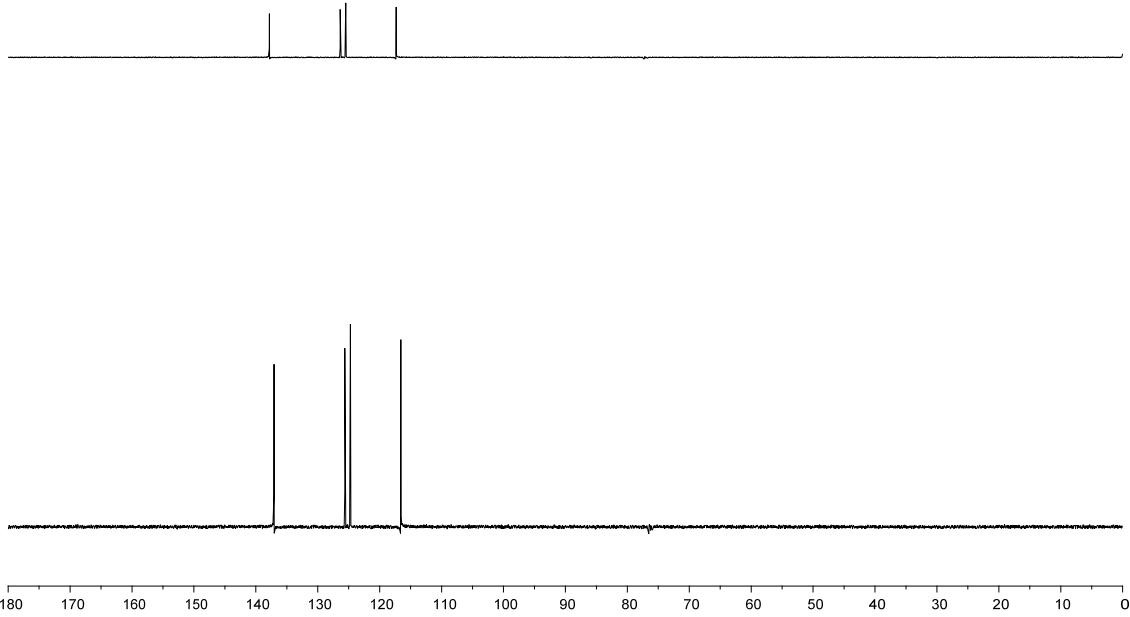
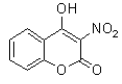
*N*-metilenganilina (333).

*4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (226a).*

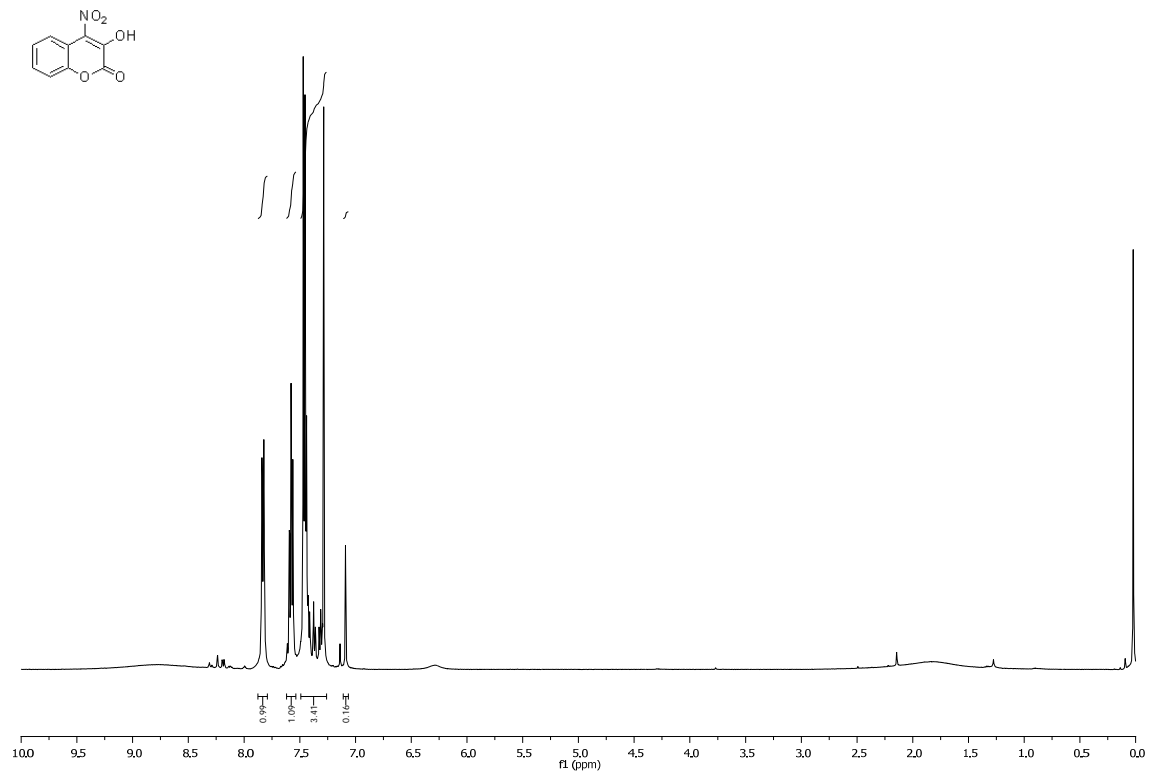


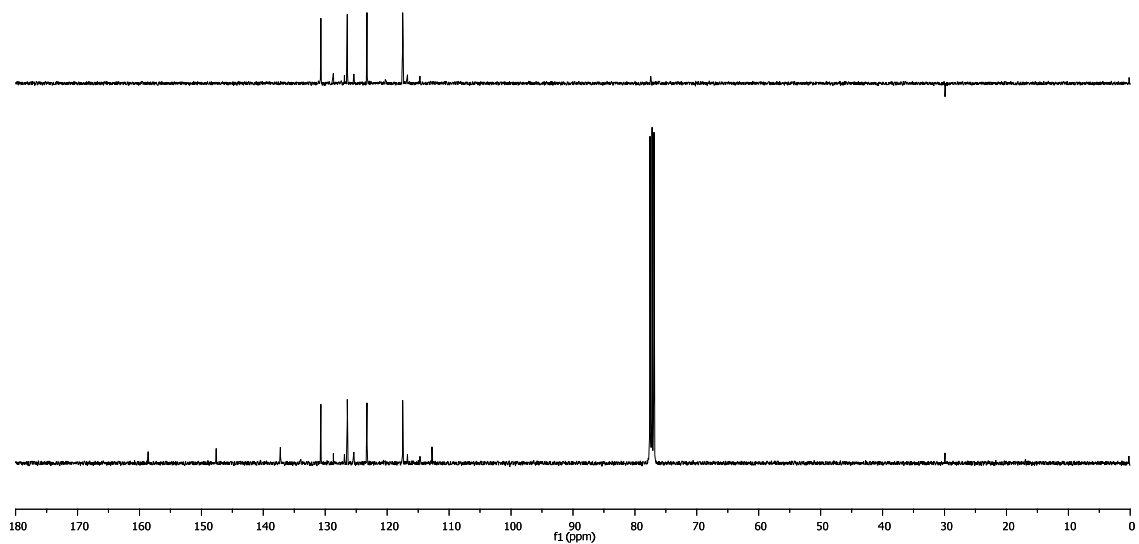
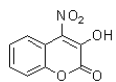
*4-Hidroxi-3-nitro-2H-cromen-2-ona (226b).*



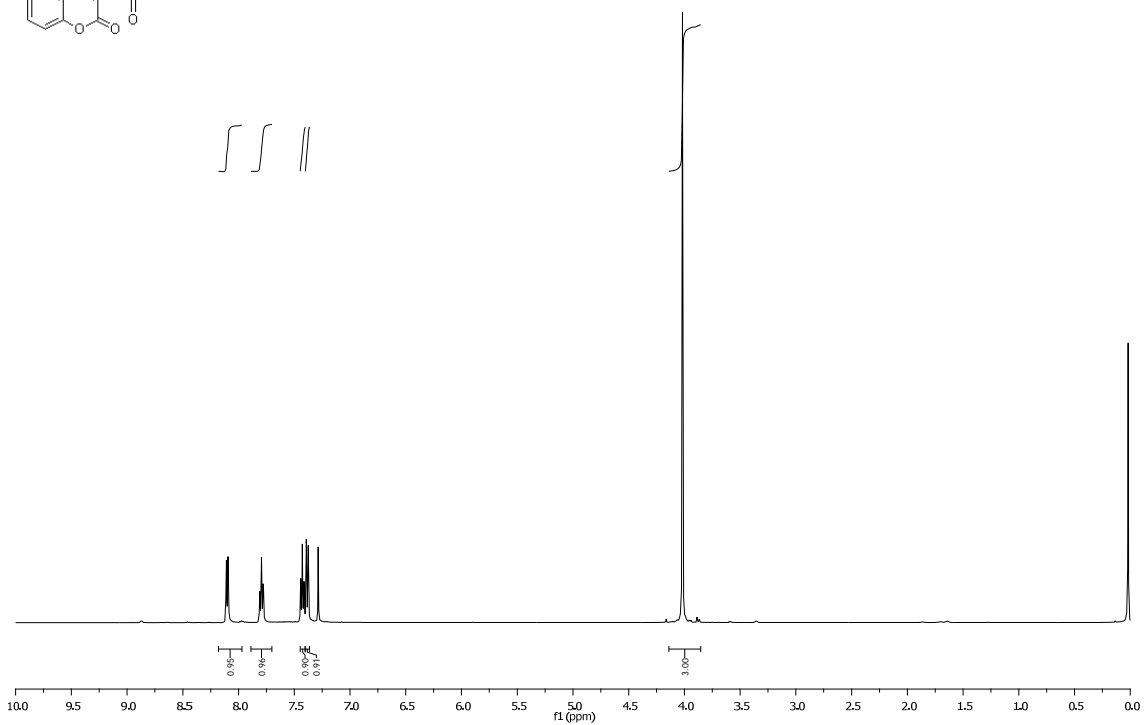
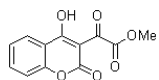


*3-Hidroxi-4-nitro-2H-cromen-2-ona (227a).*

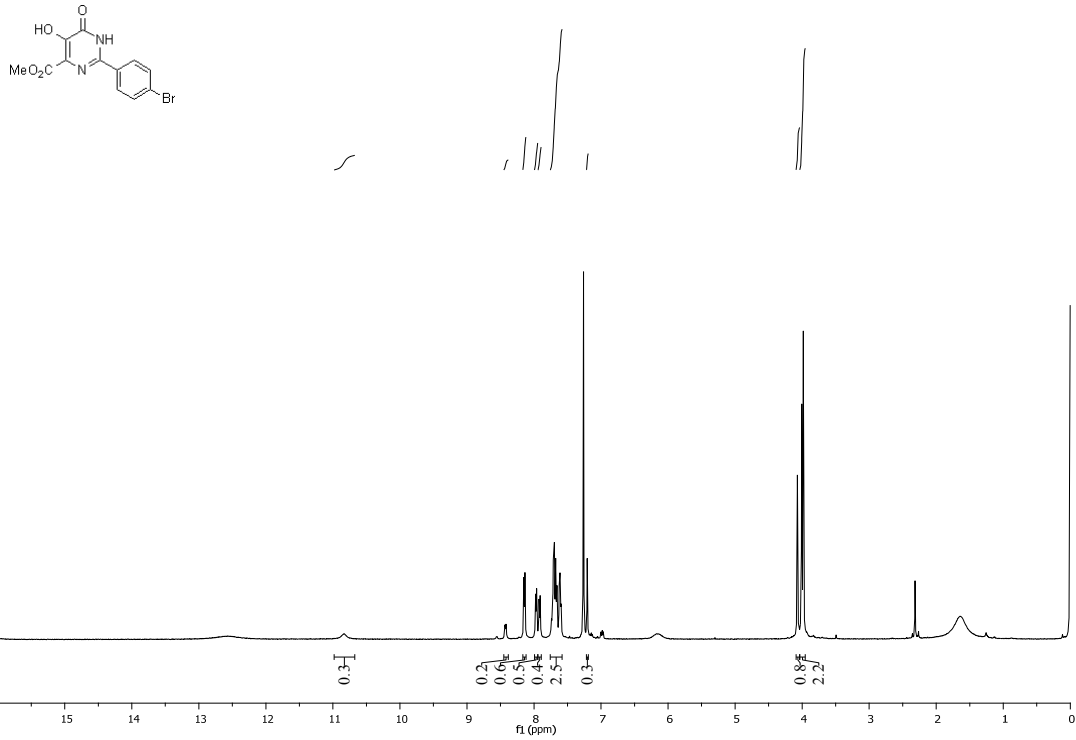


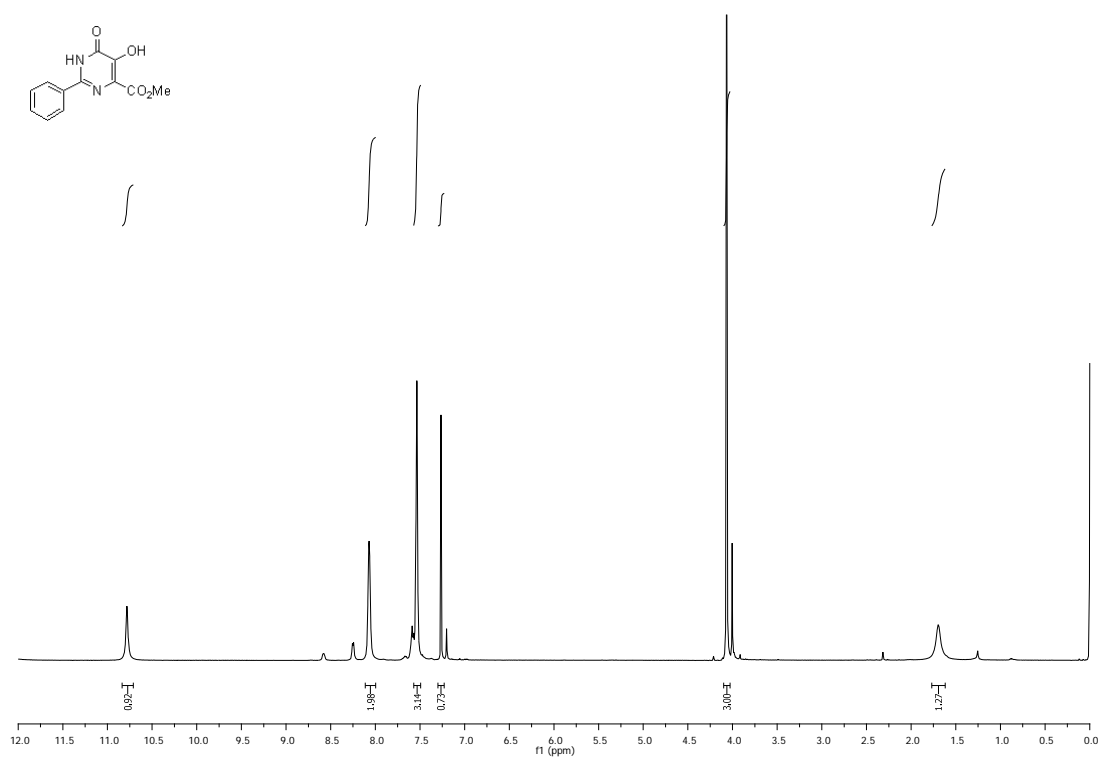


*2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (226c).*

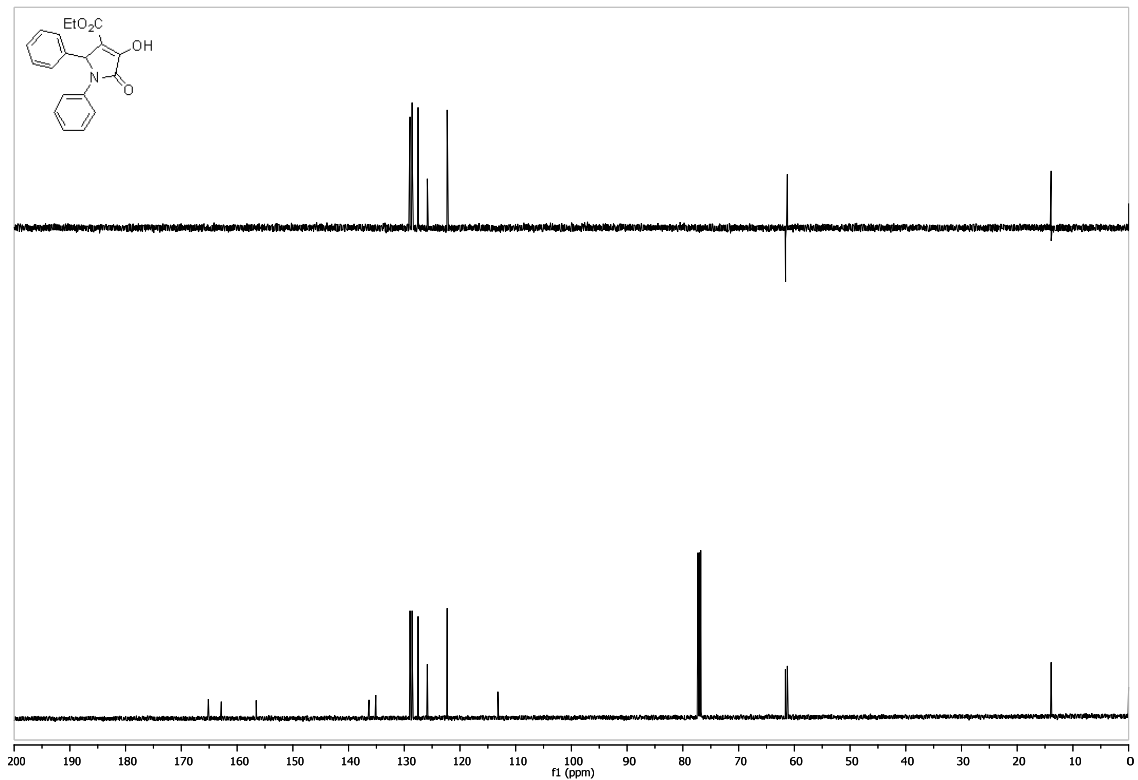
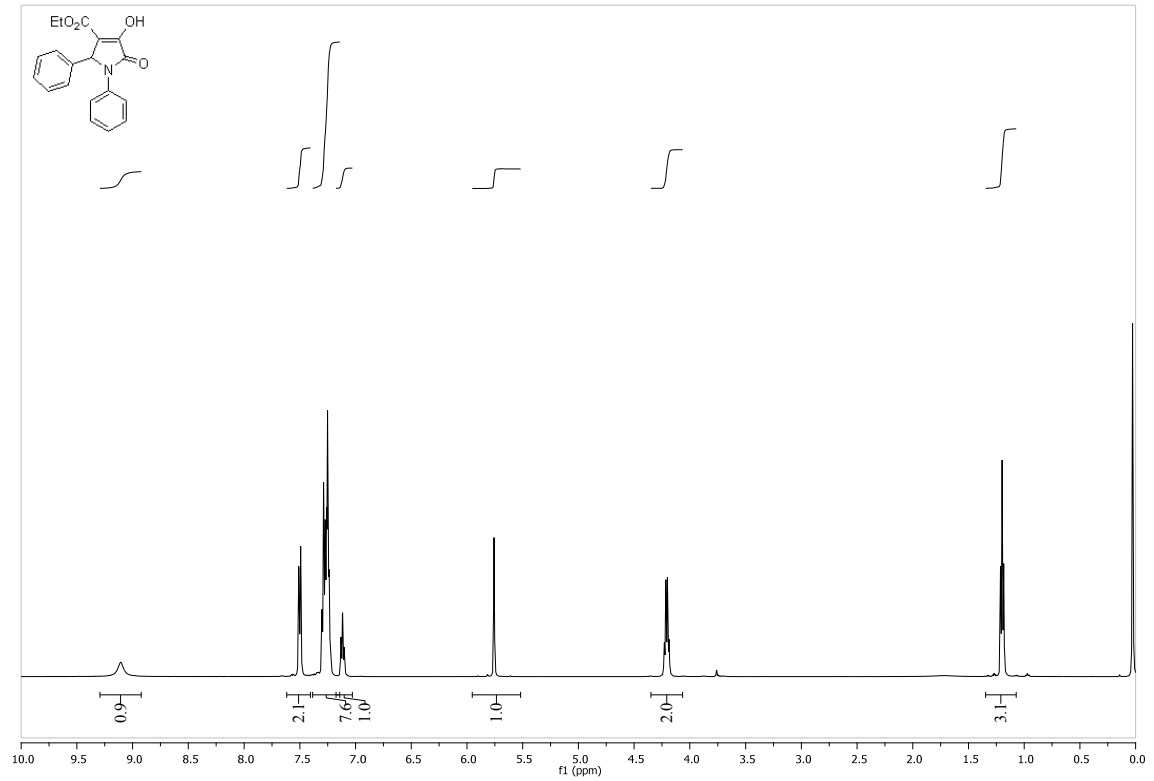


*2-(4-Bromofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228a).*

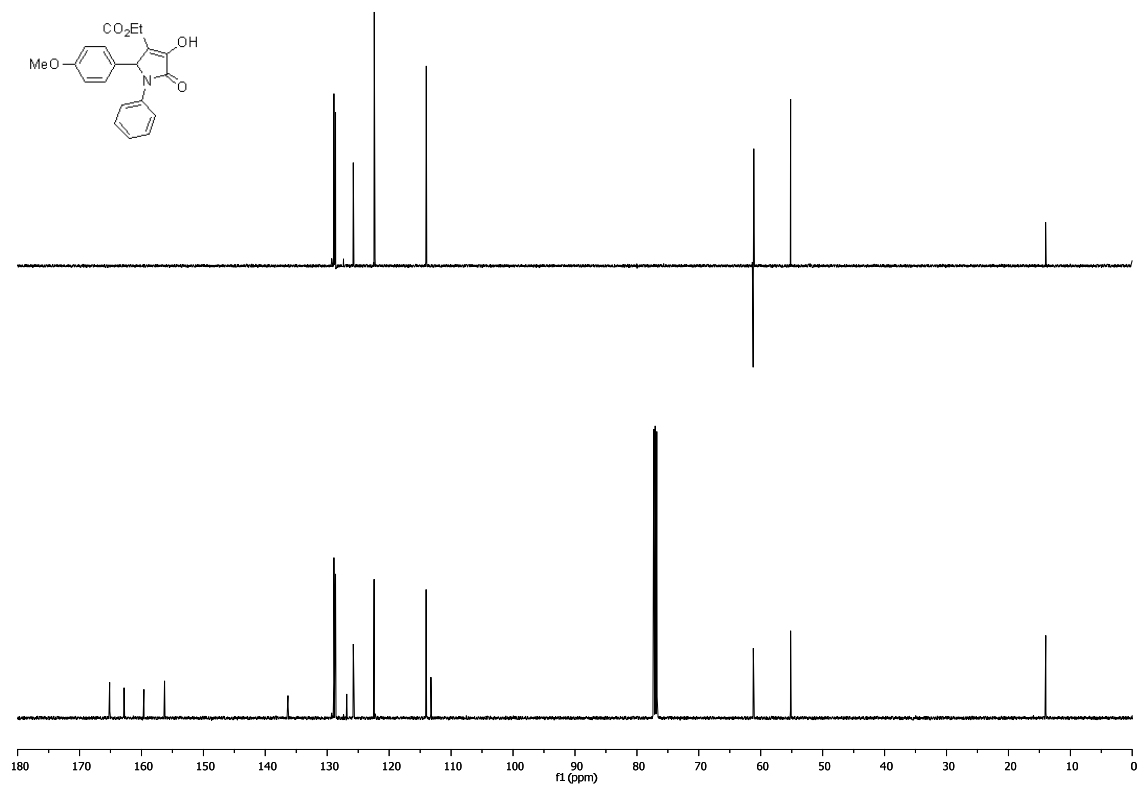
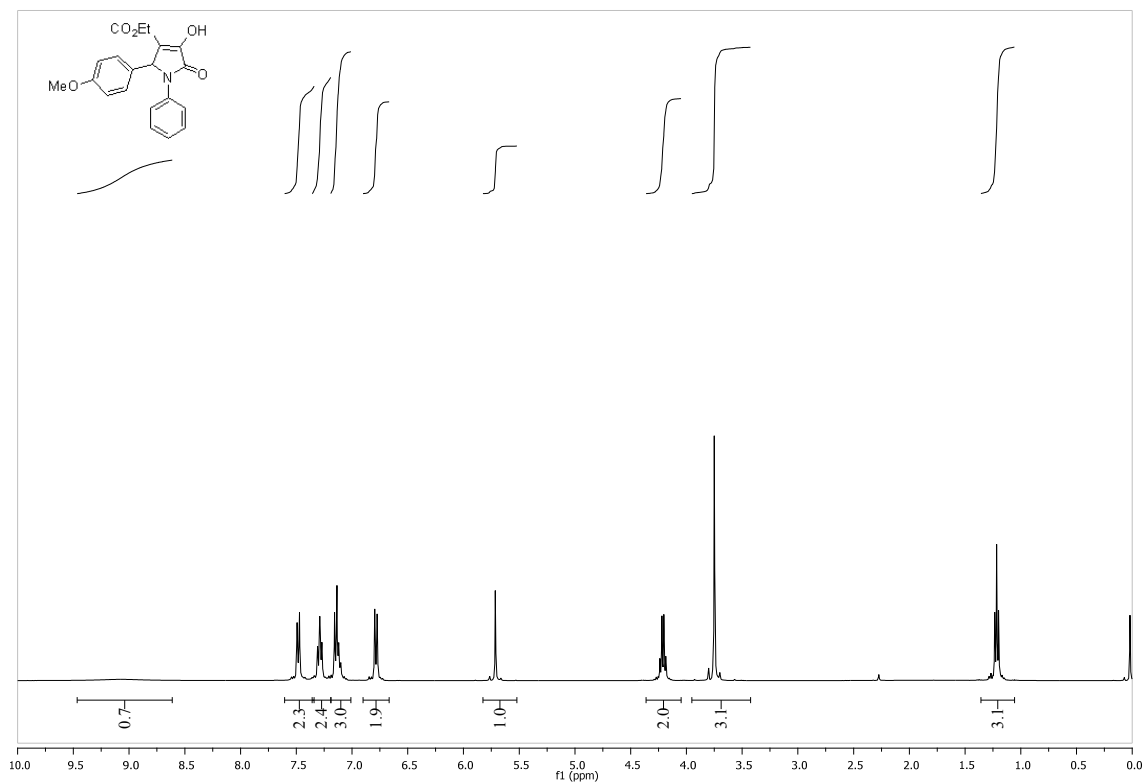


*2-Fenil-1,6-dihidropirimidina-5-hidroxi-6-oxo-4-carboxilato de metilo (228b).*

*1,2-Difenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230a).*

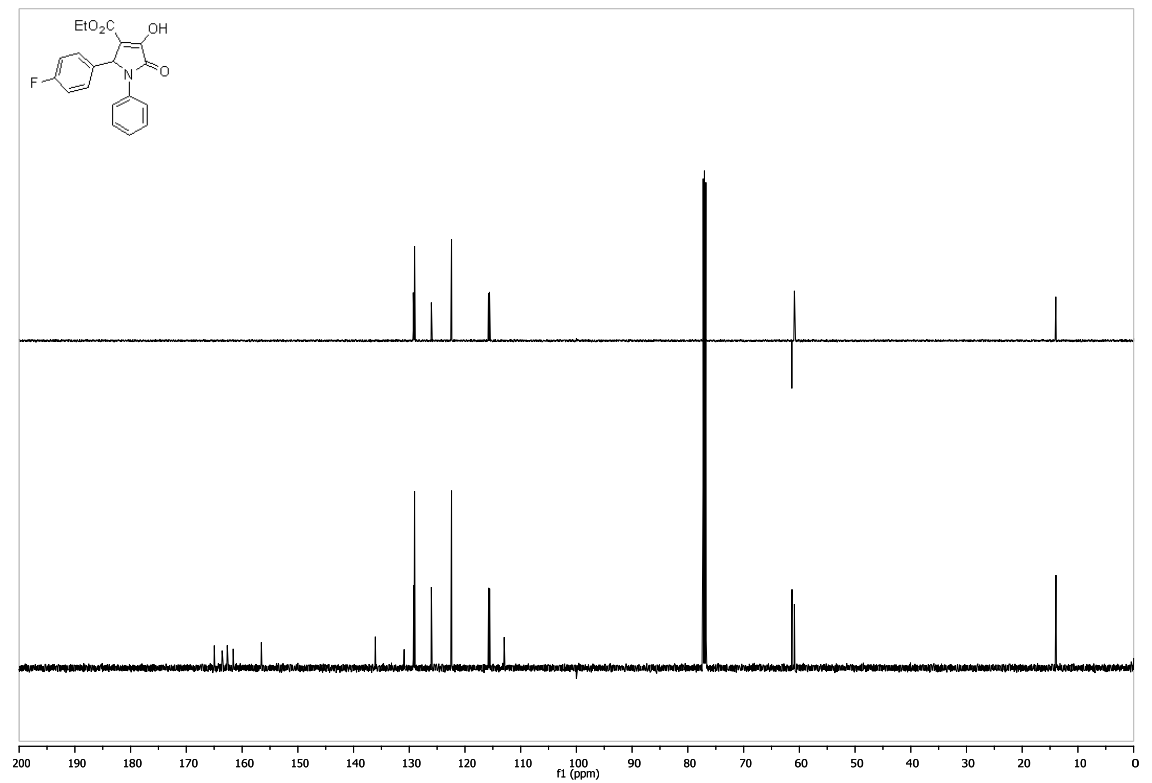
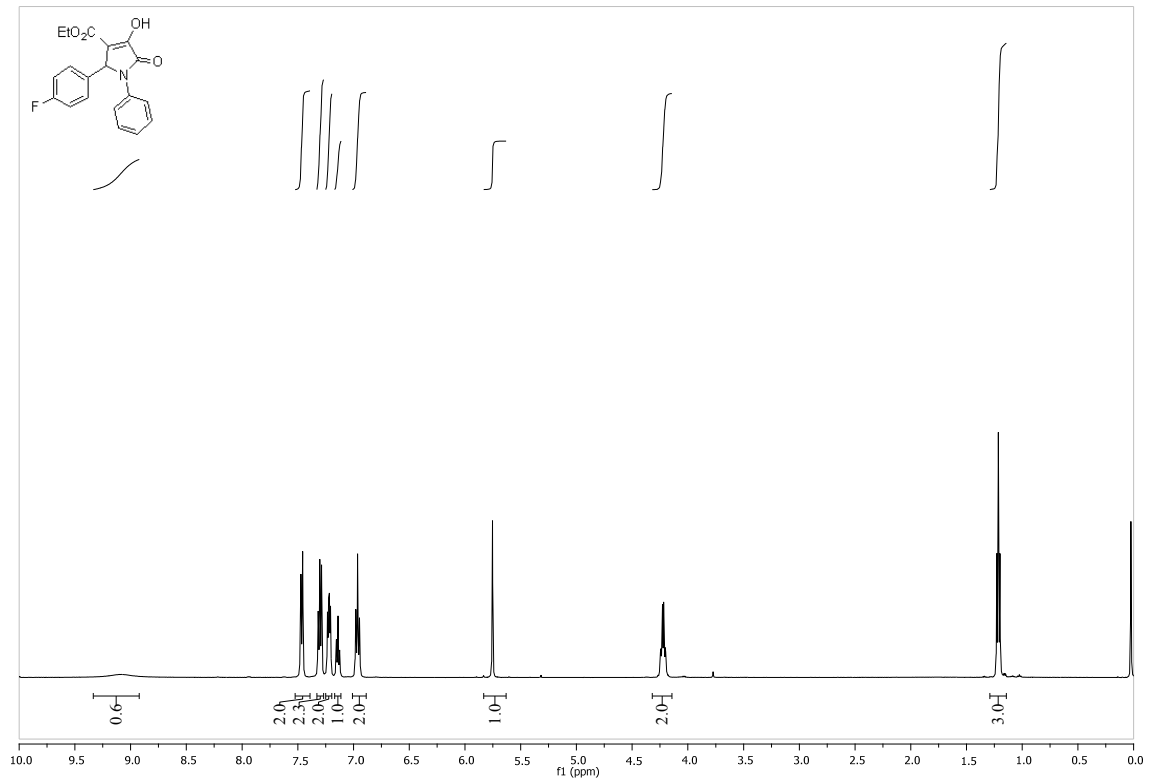


*1-Fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230b).*

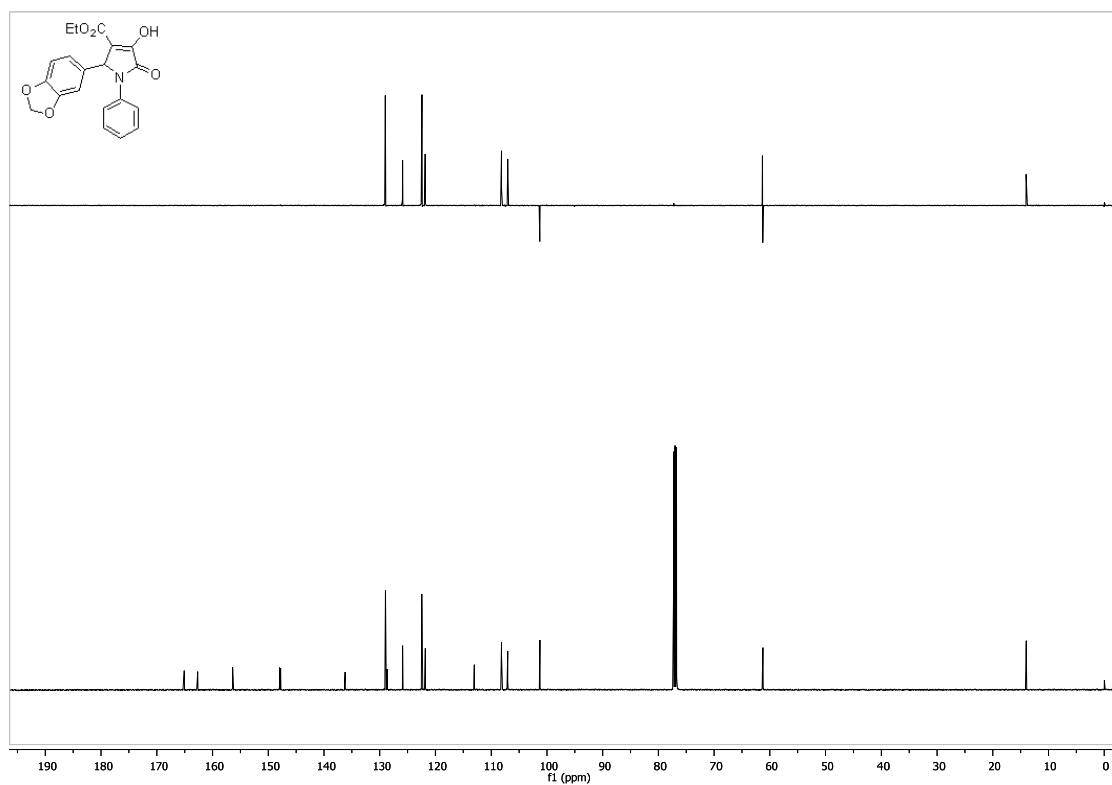
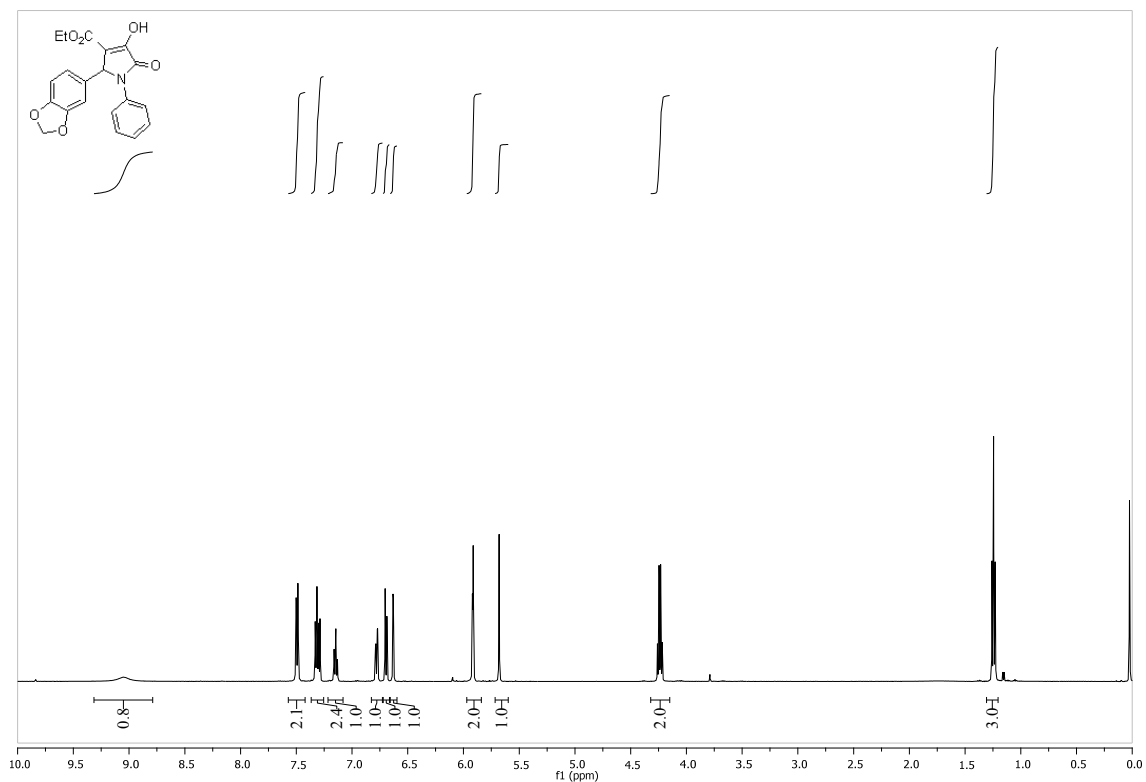


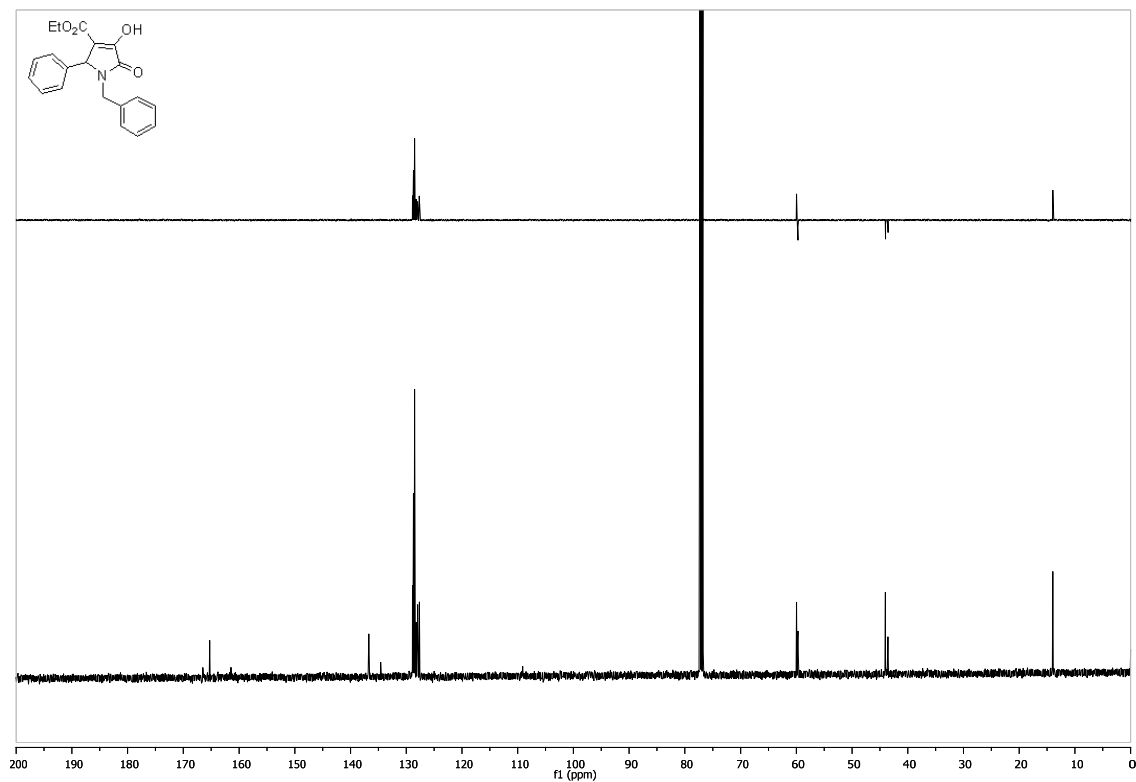
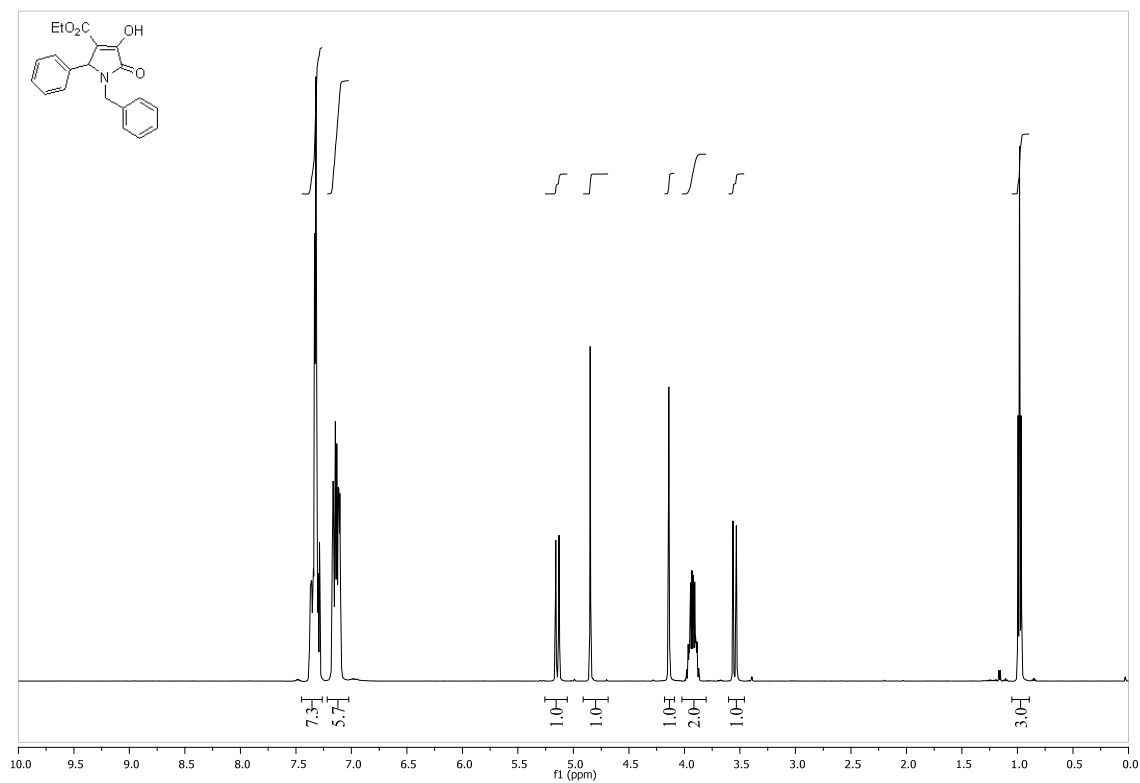


*1-Fenil-2,5-dihidro-2-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230c).*

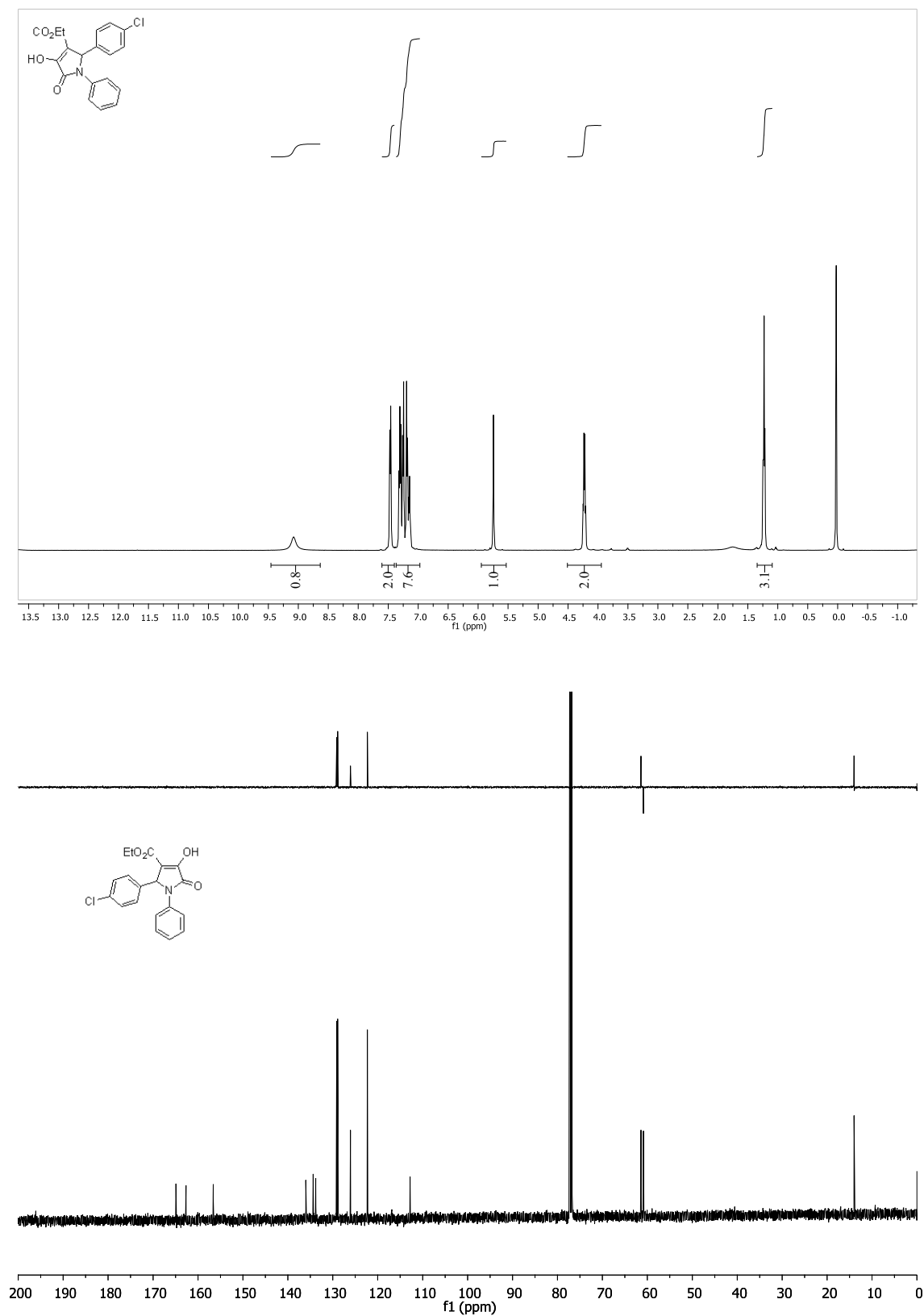


2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230d).

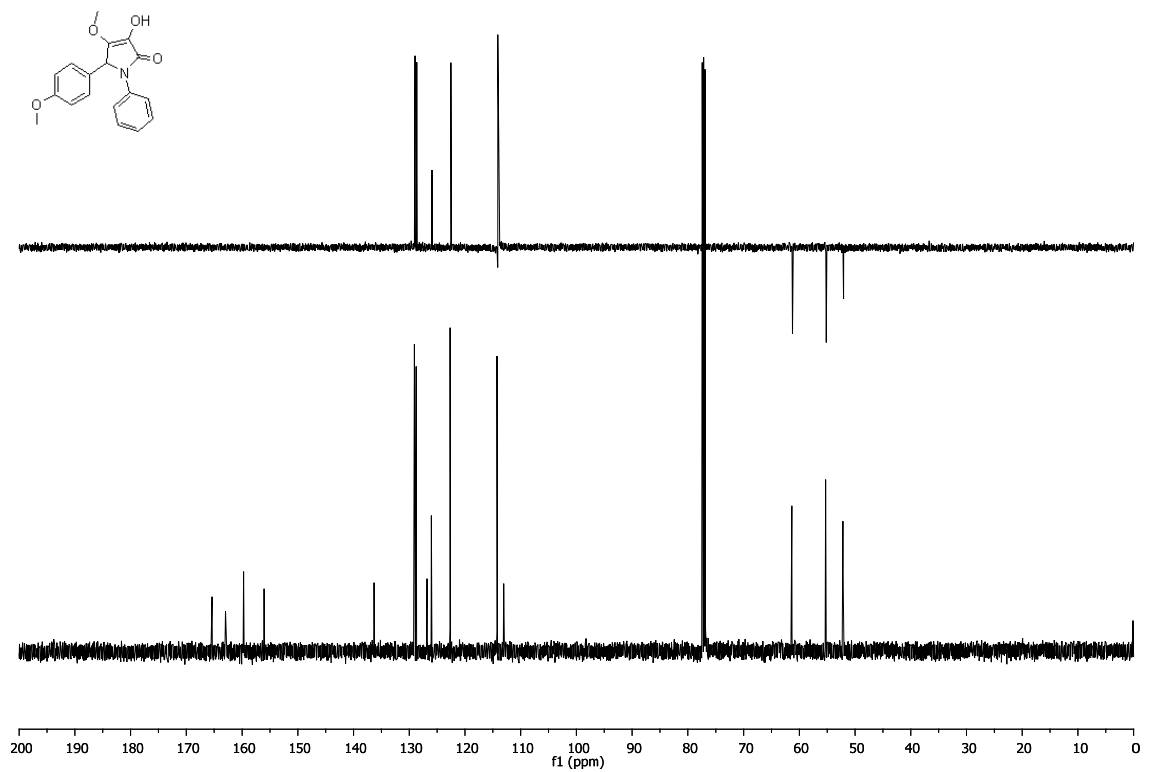
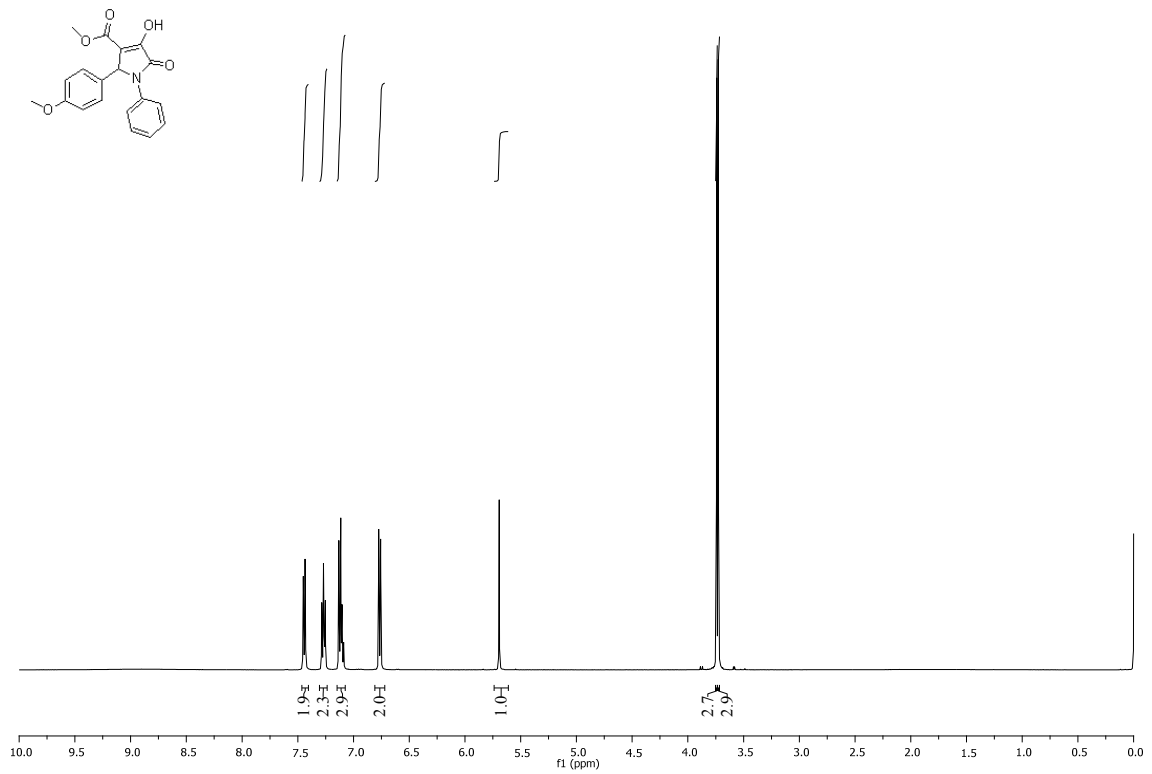


*1-Bencil-2-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230e).*

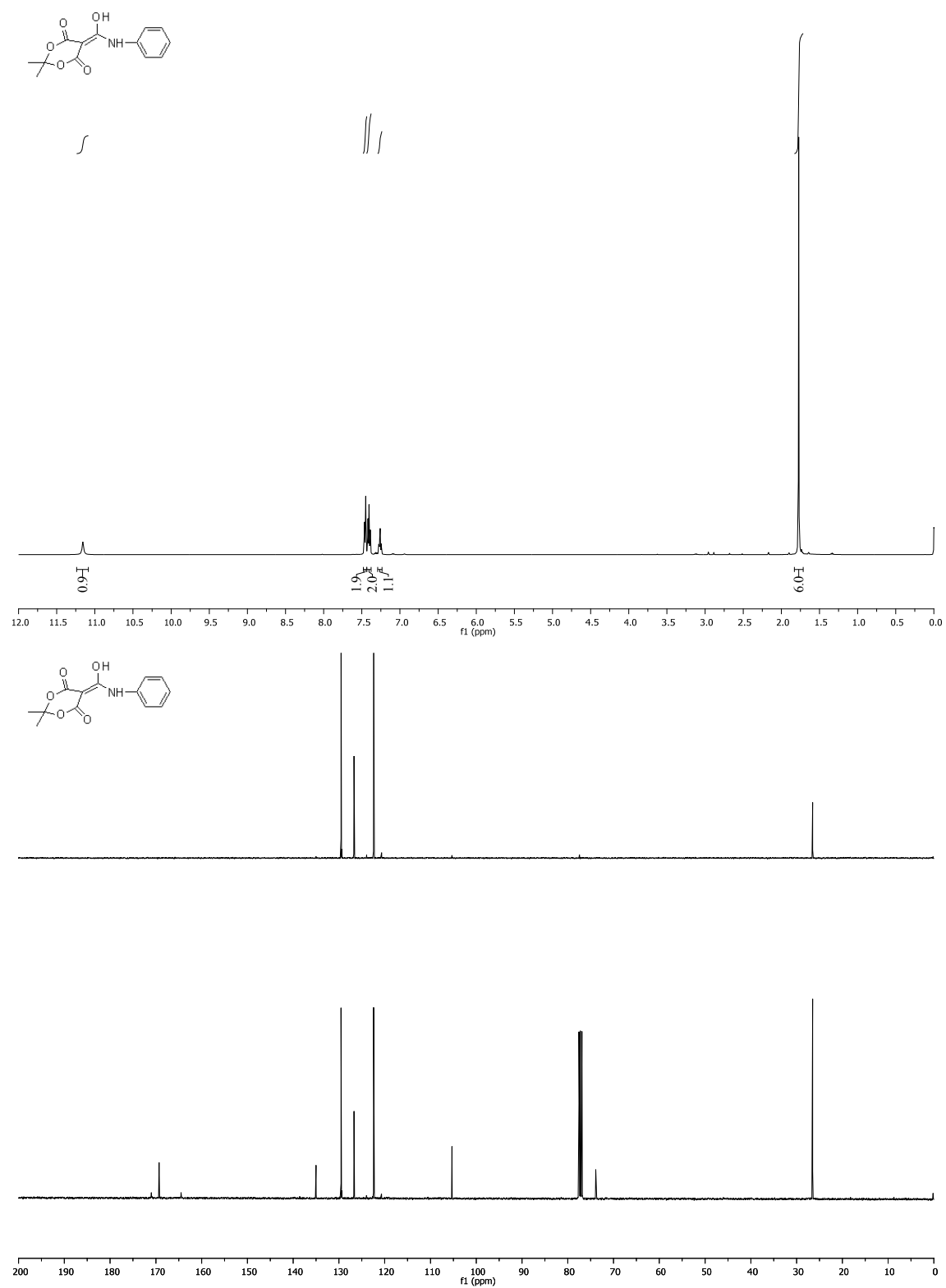
*2-(4-Clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (230f).*

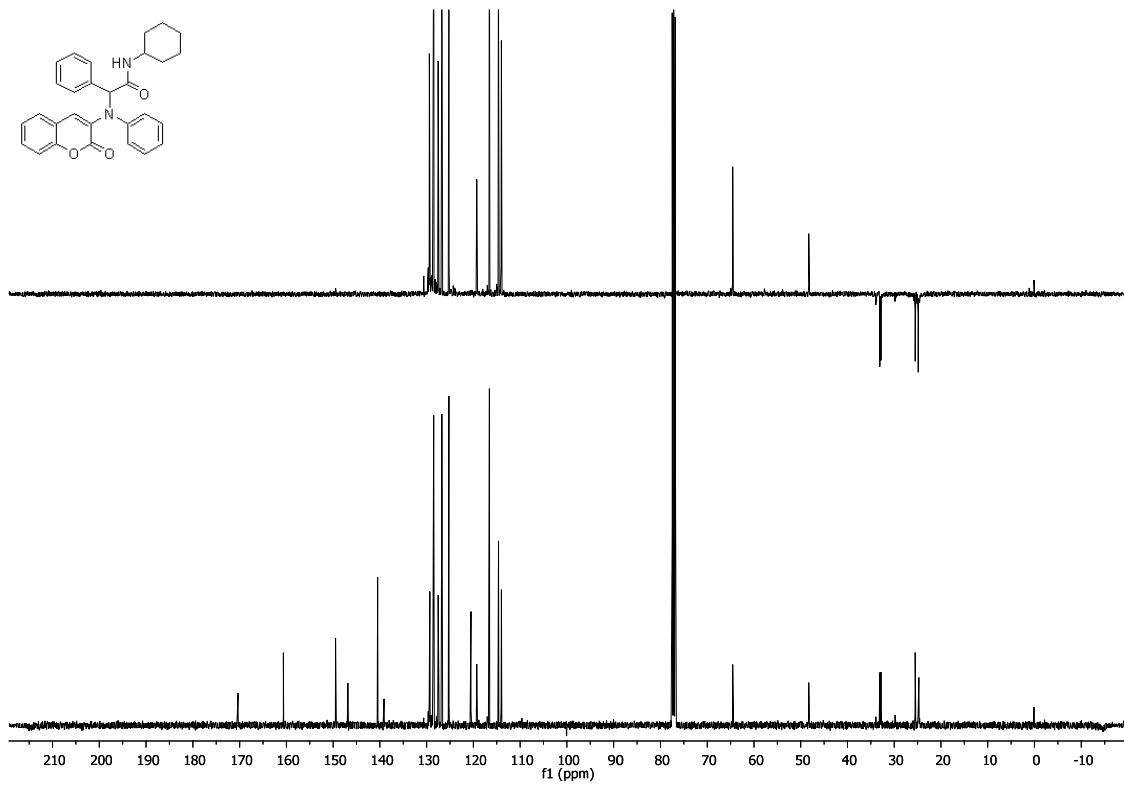
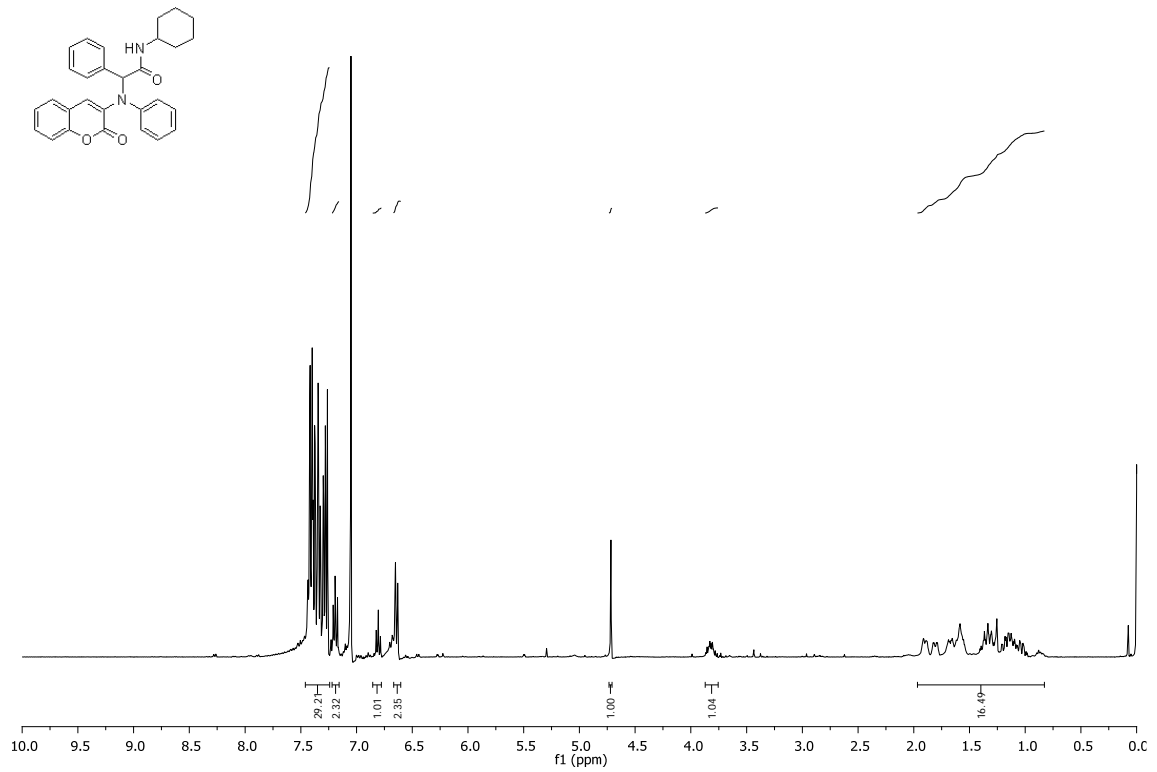


*1-Fenil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (230g).*

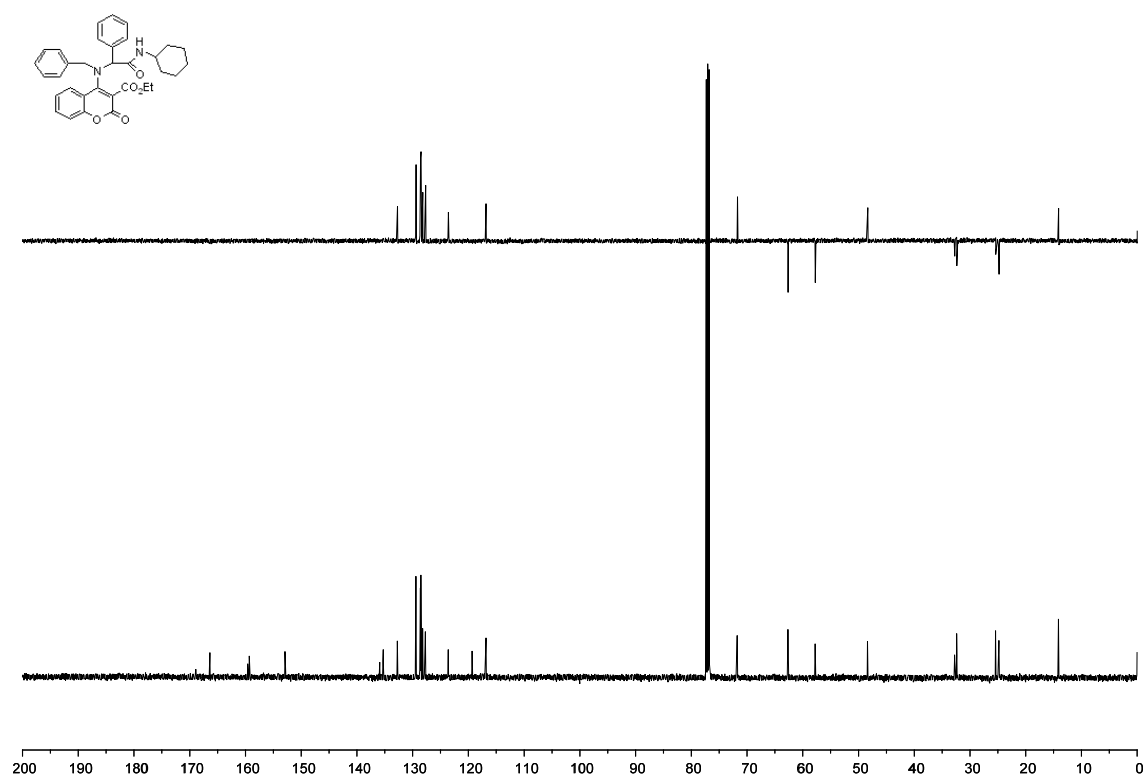
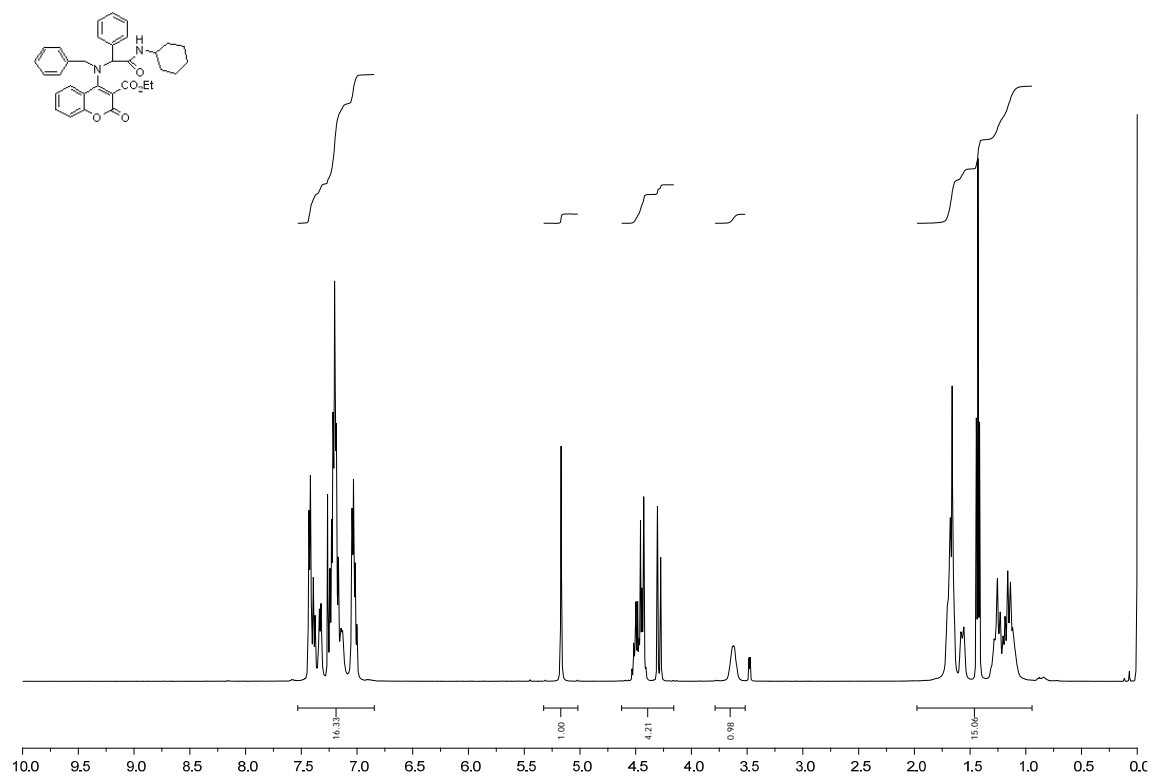


5-(hidroxi(fenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (231).



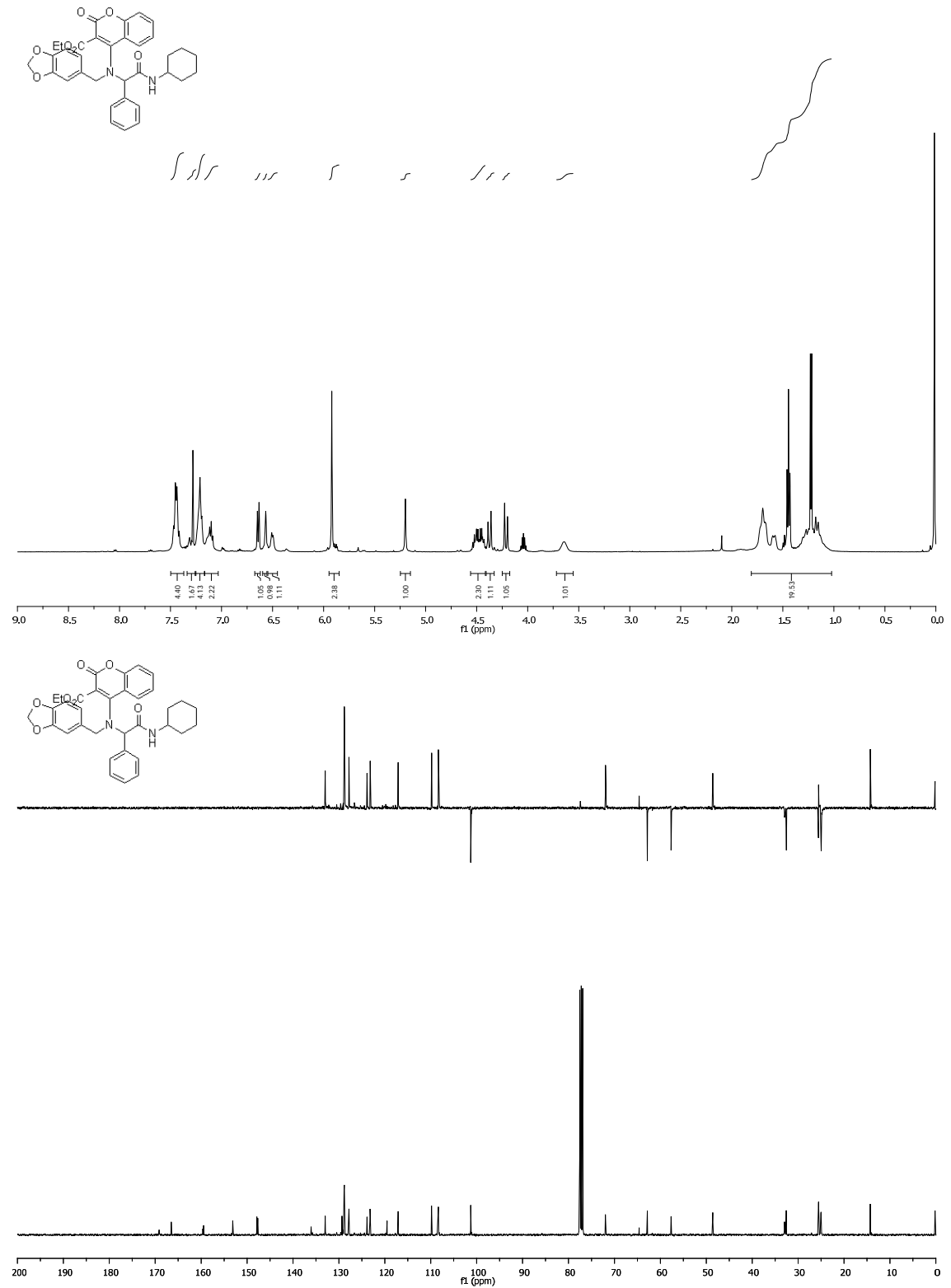
*N*-Ciclohexil-2-((2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**243**).

4-[Bencil-[2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260a**).

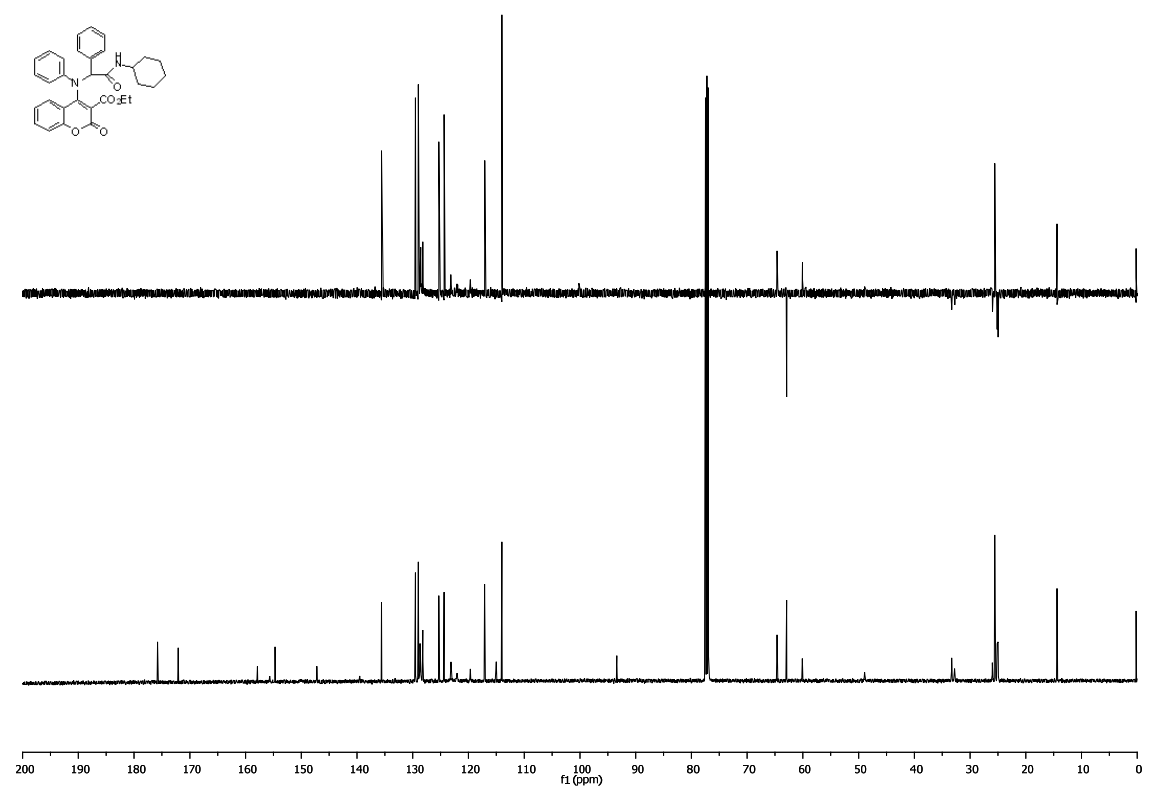
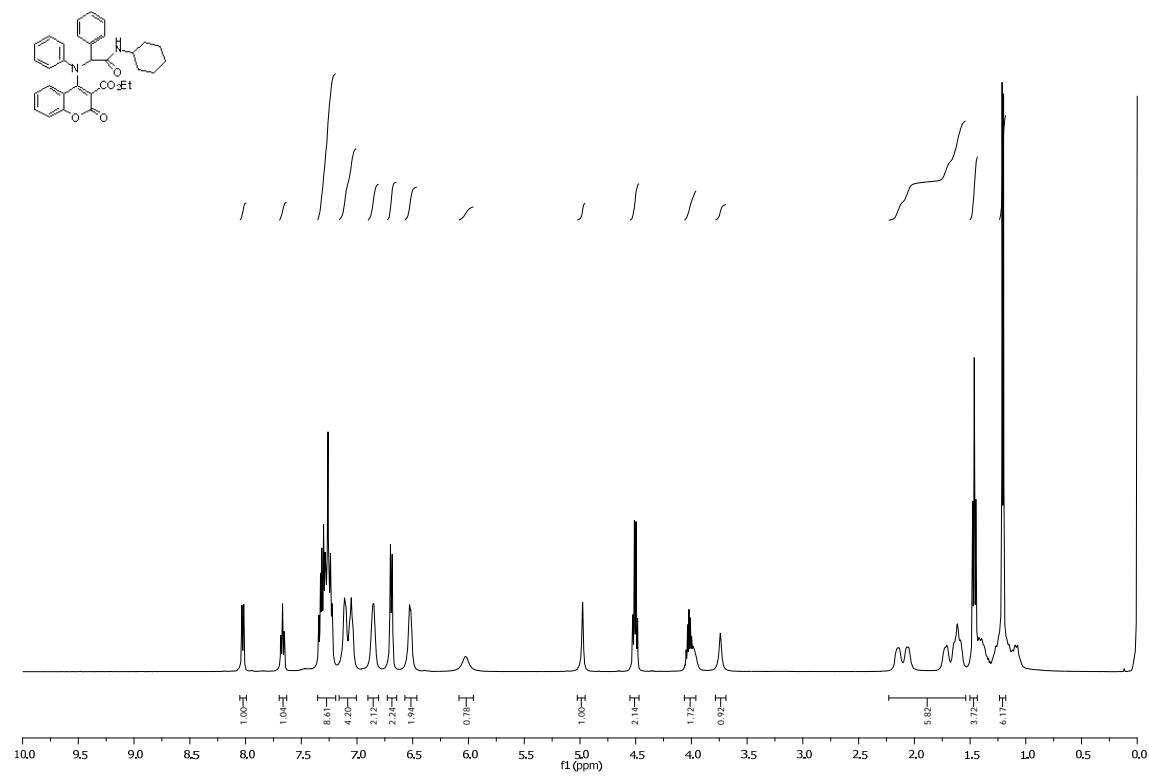




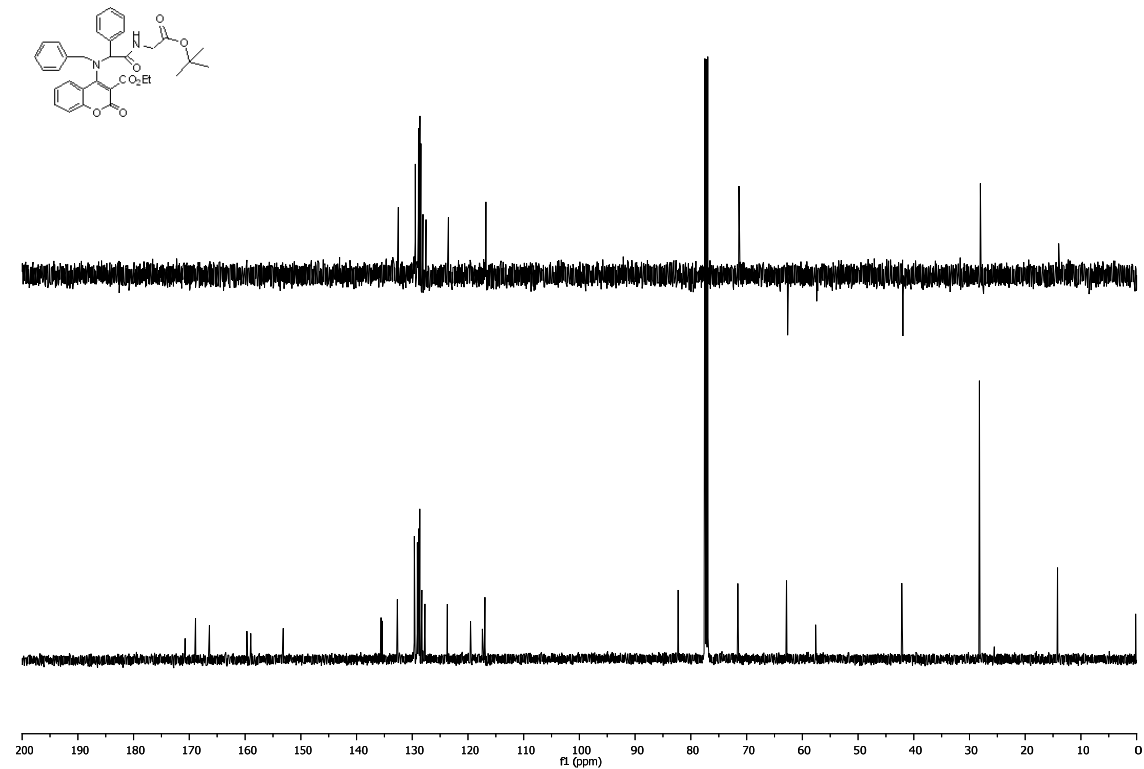
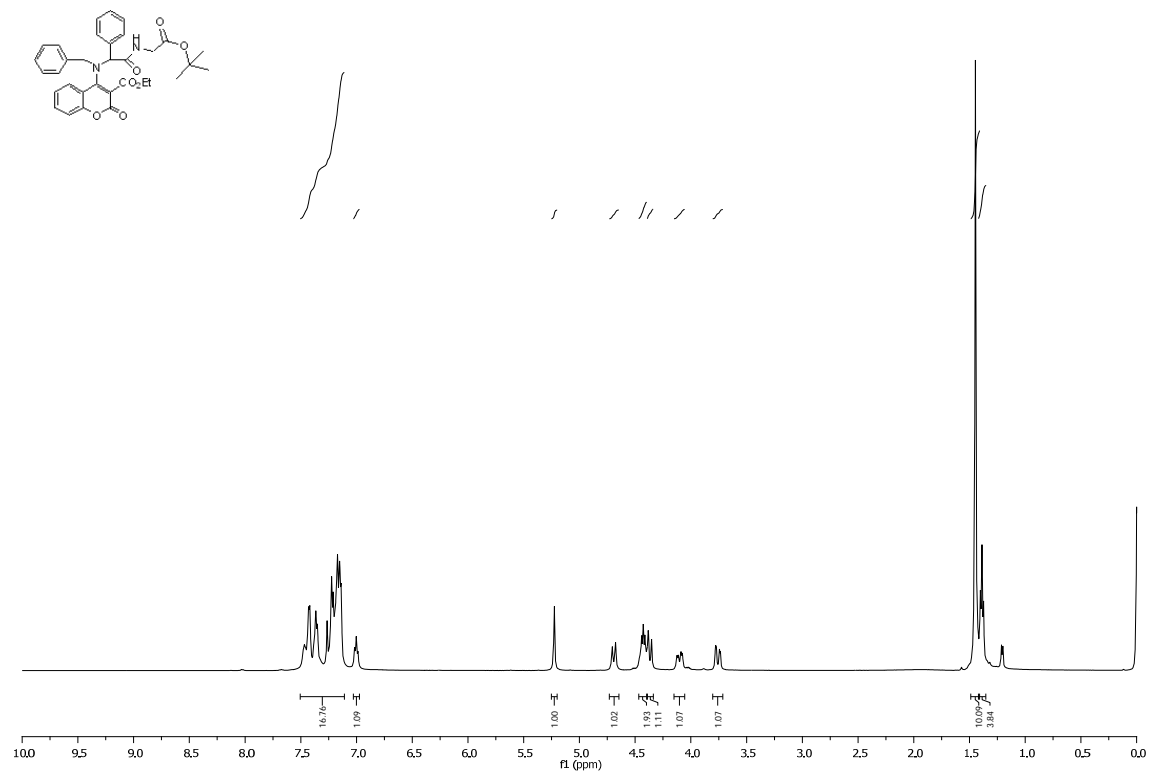
4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil(2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260b**).



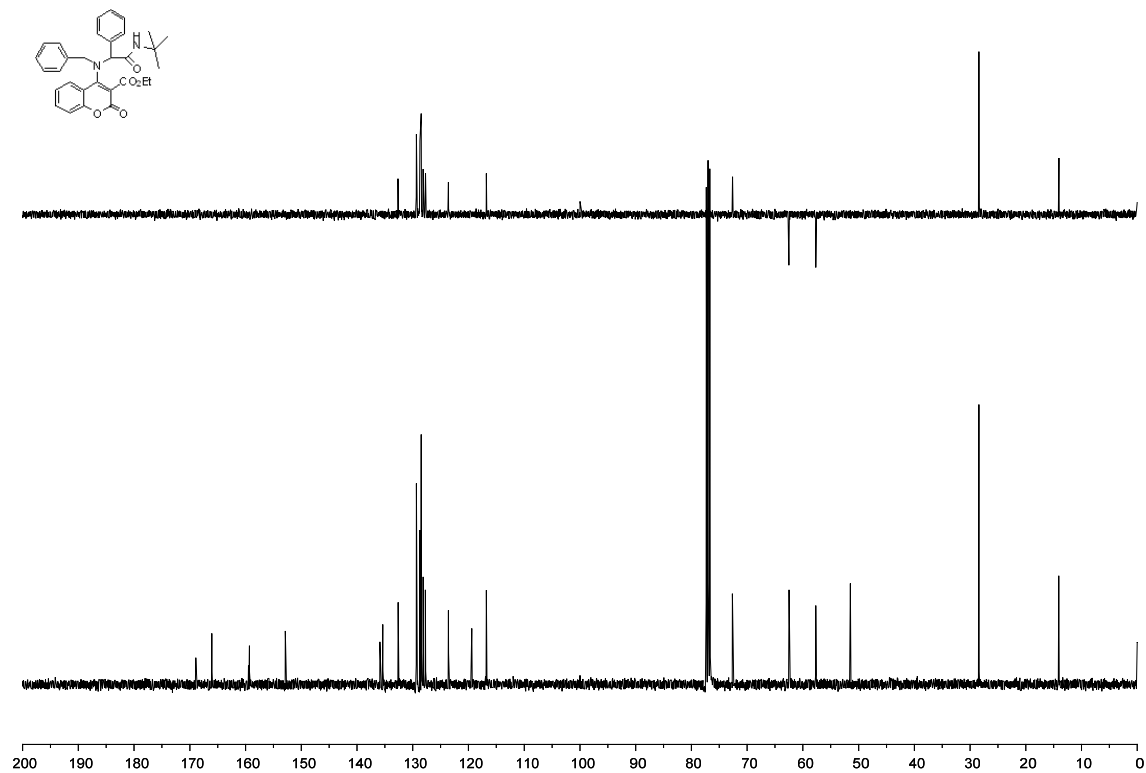
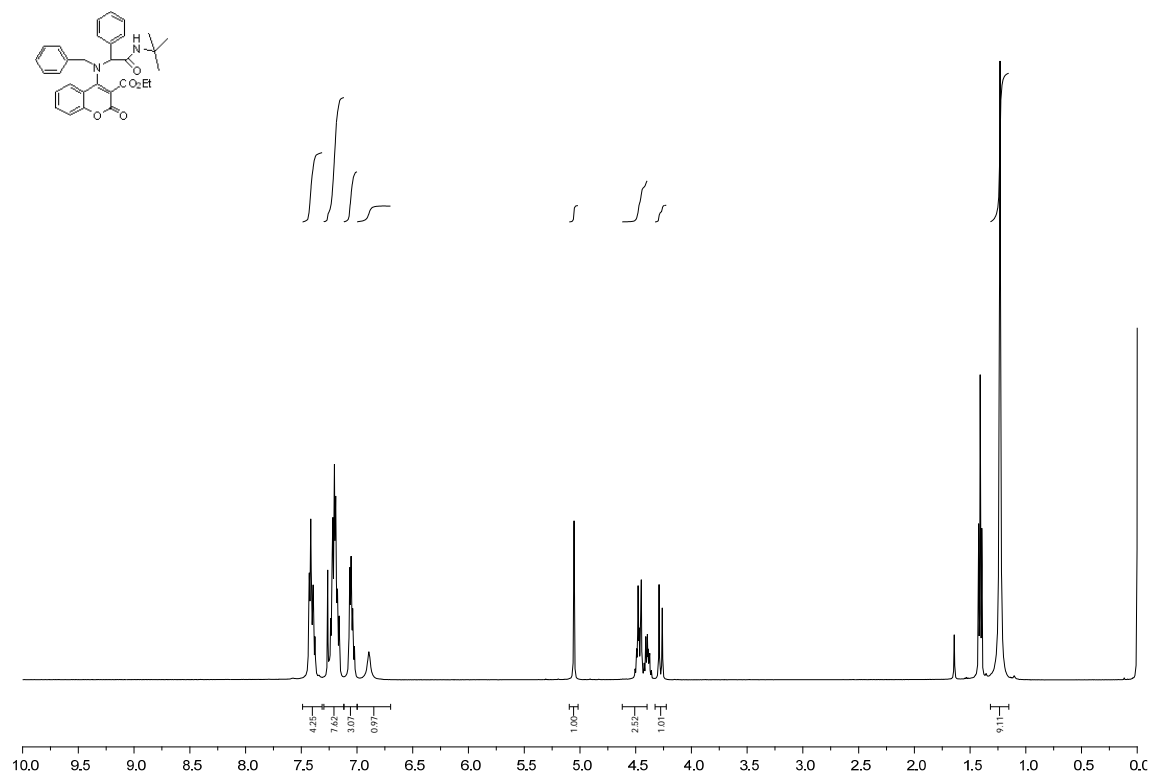
4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260c).



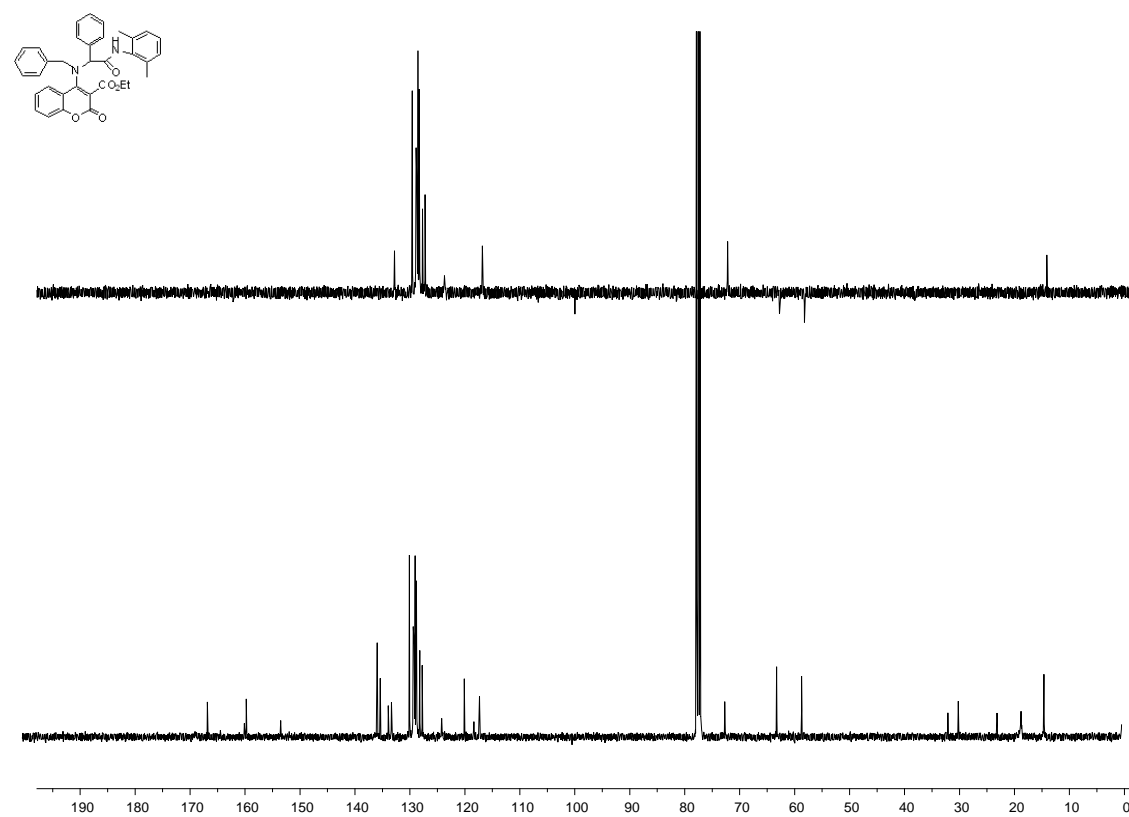
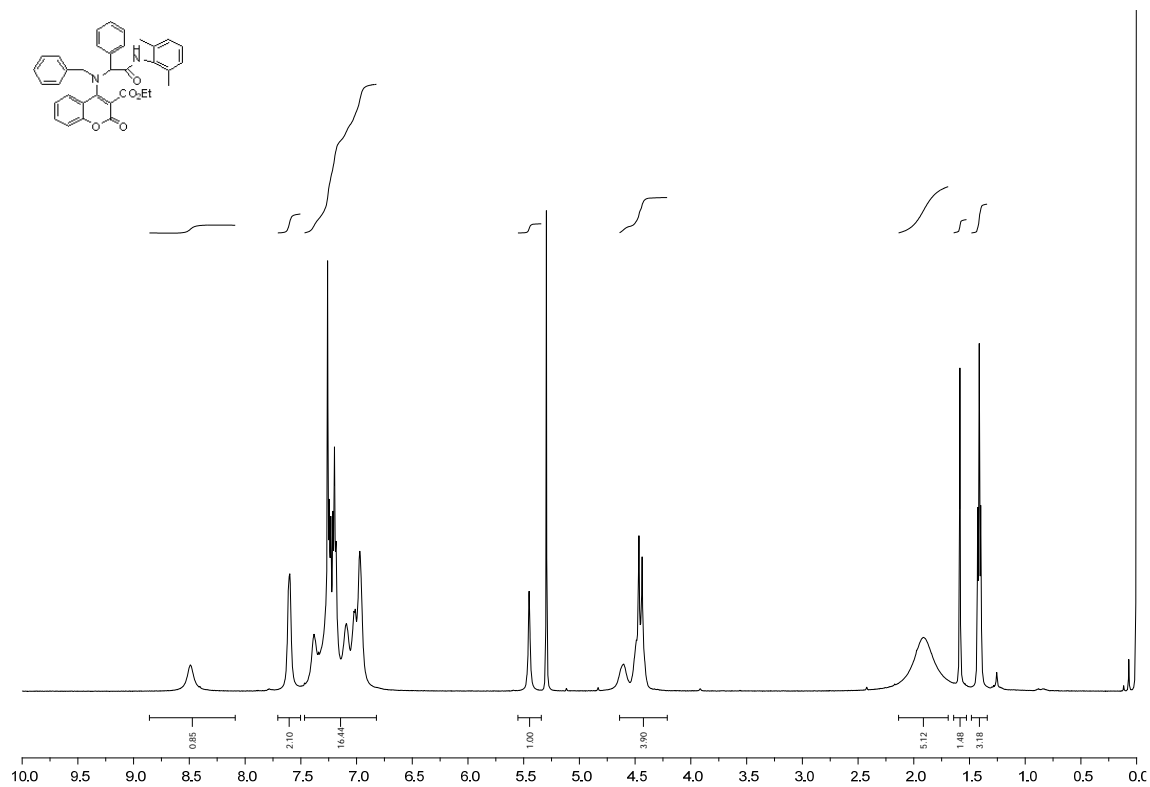
4-(Bencil (2-((2(tert-butoxi)-2-oxoetil) amino-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260d).



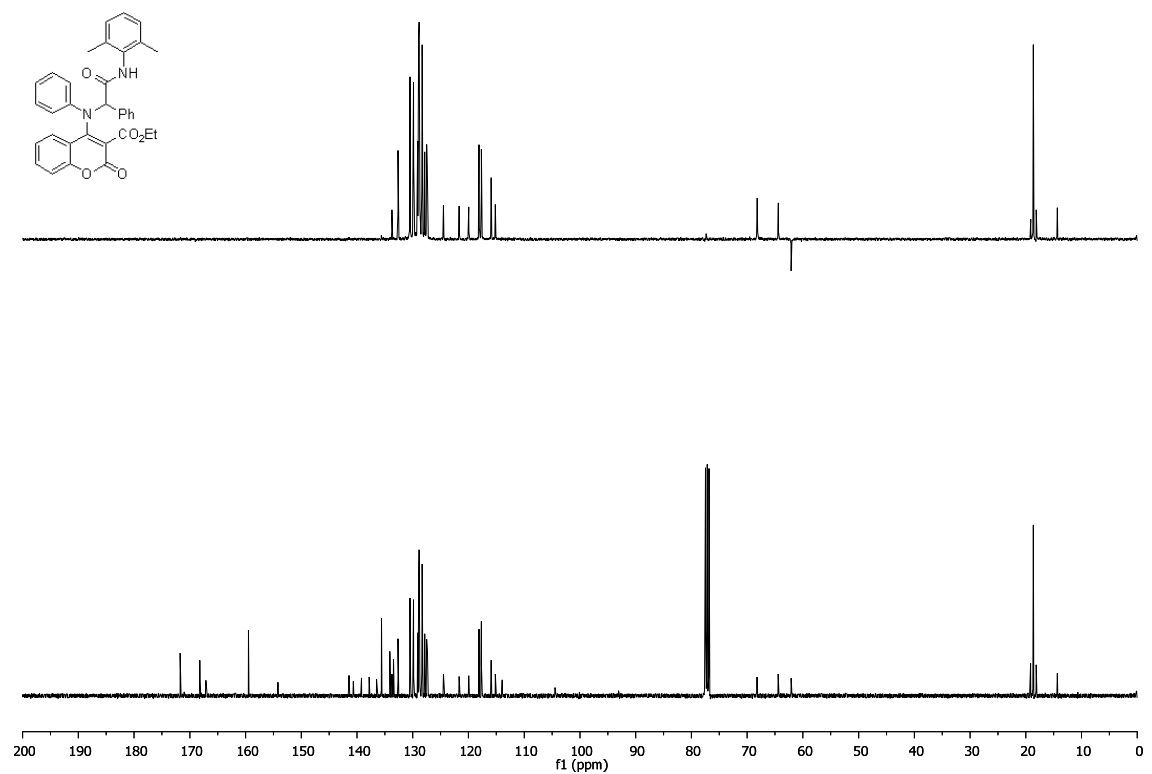
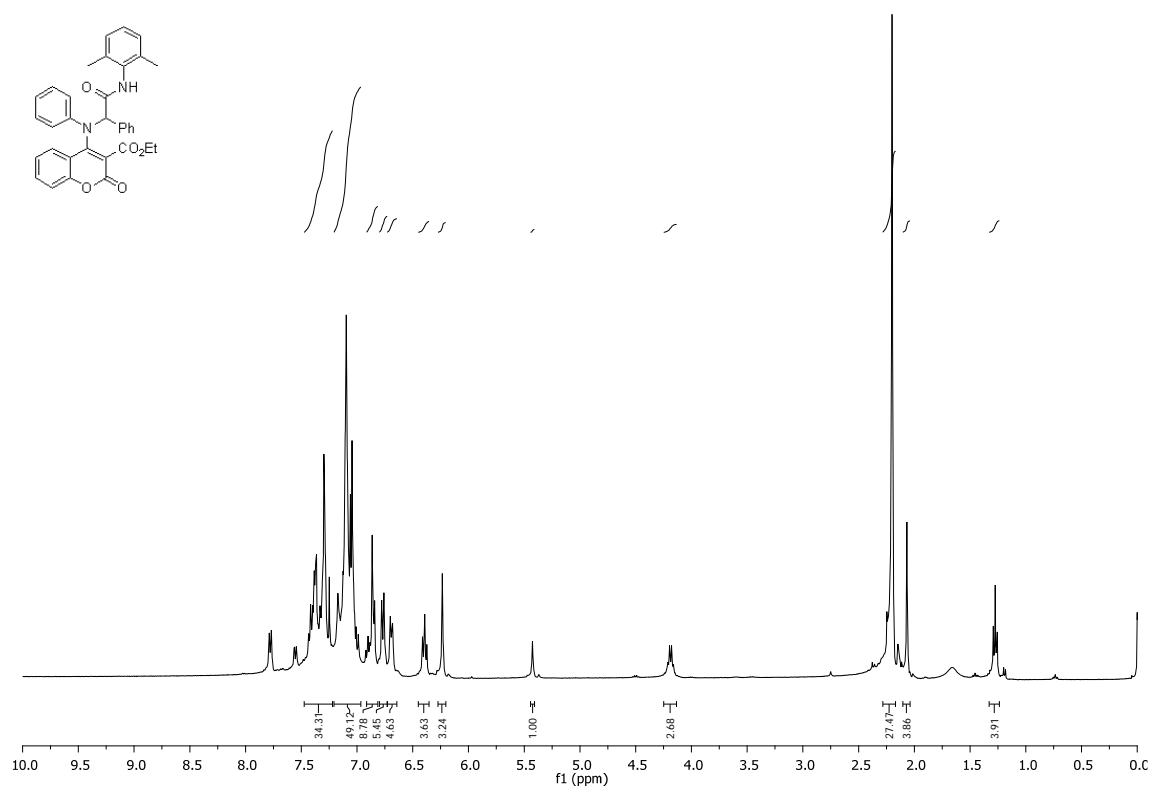
4-[Bencil-[2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260e).



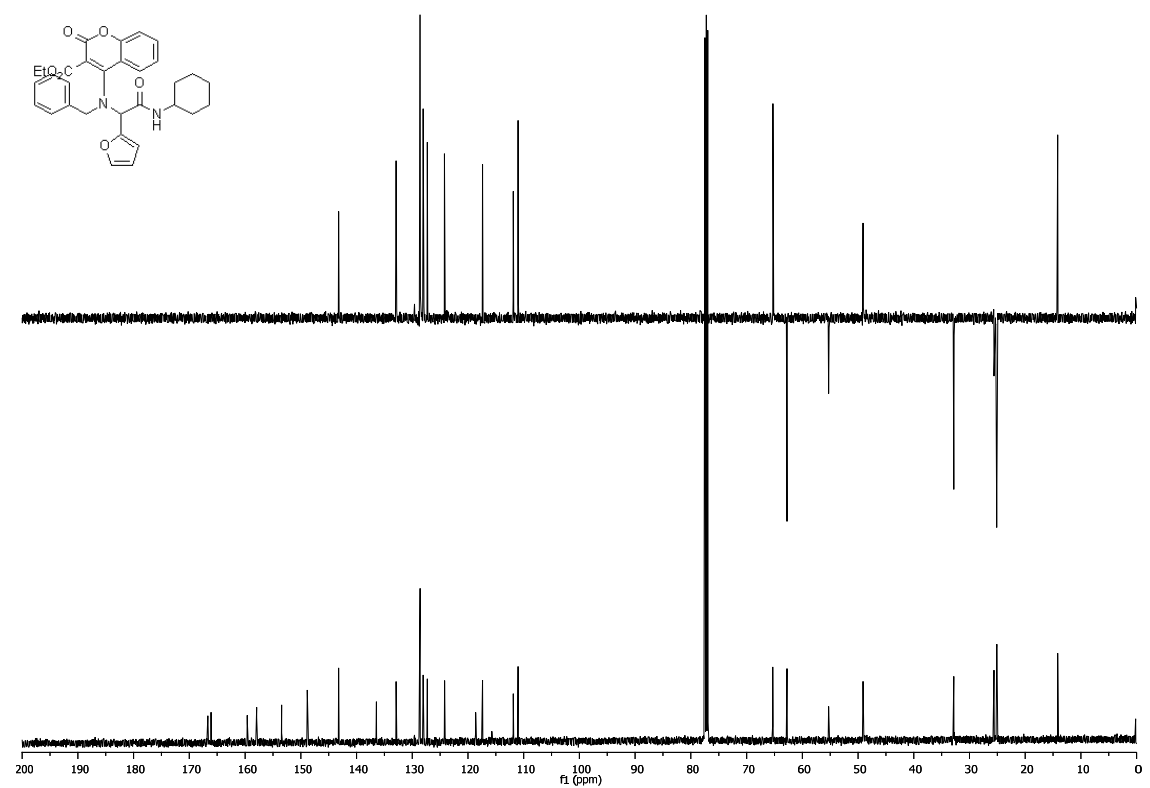
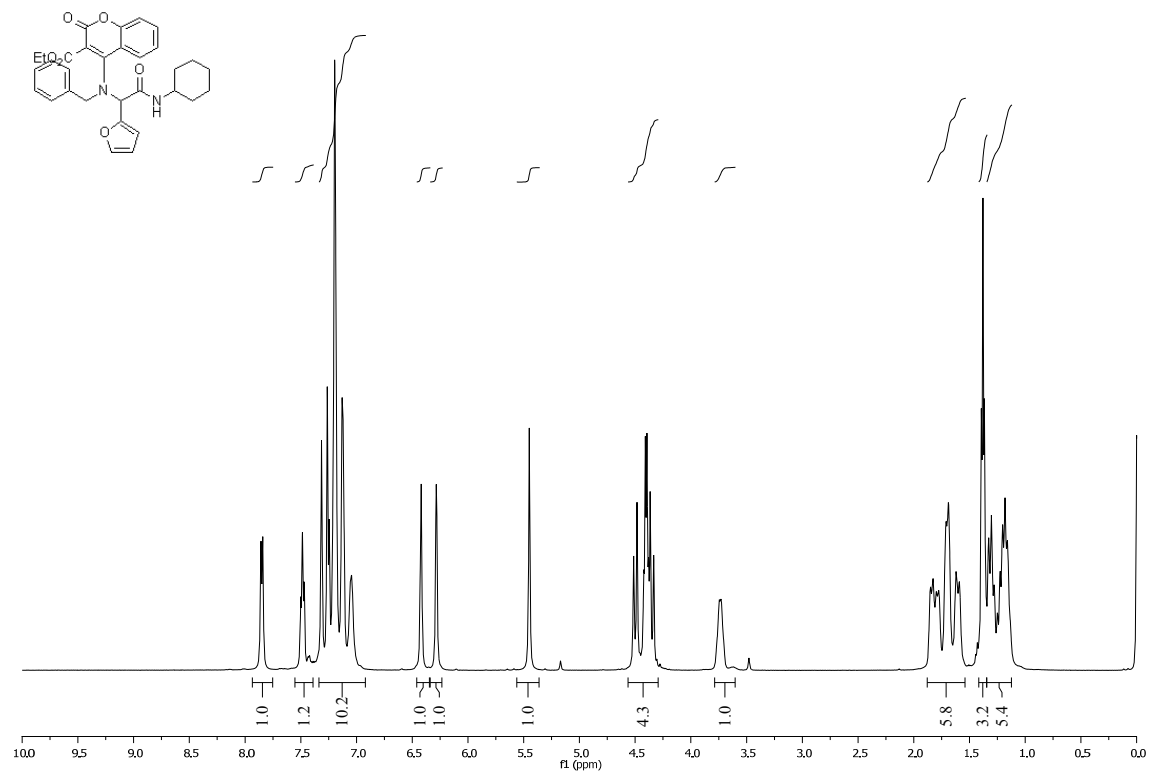
4-[Bencil-[2-(2,6-dimetilbencil)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260f**).



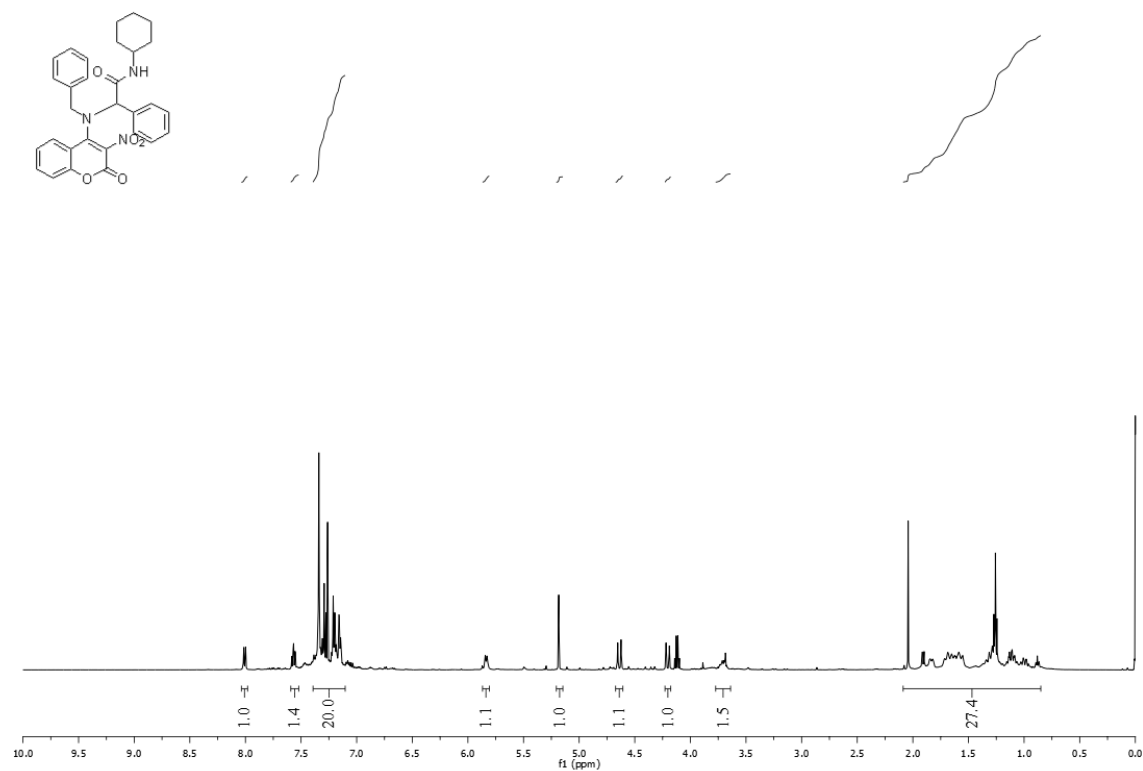
4-[Bencil-[2-(2,6-dimetilbencil)-2-oxo-1-feniletil]fenilamino]-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (260g).



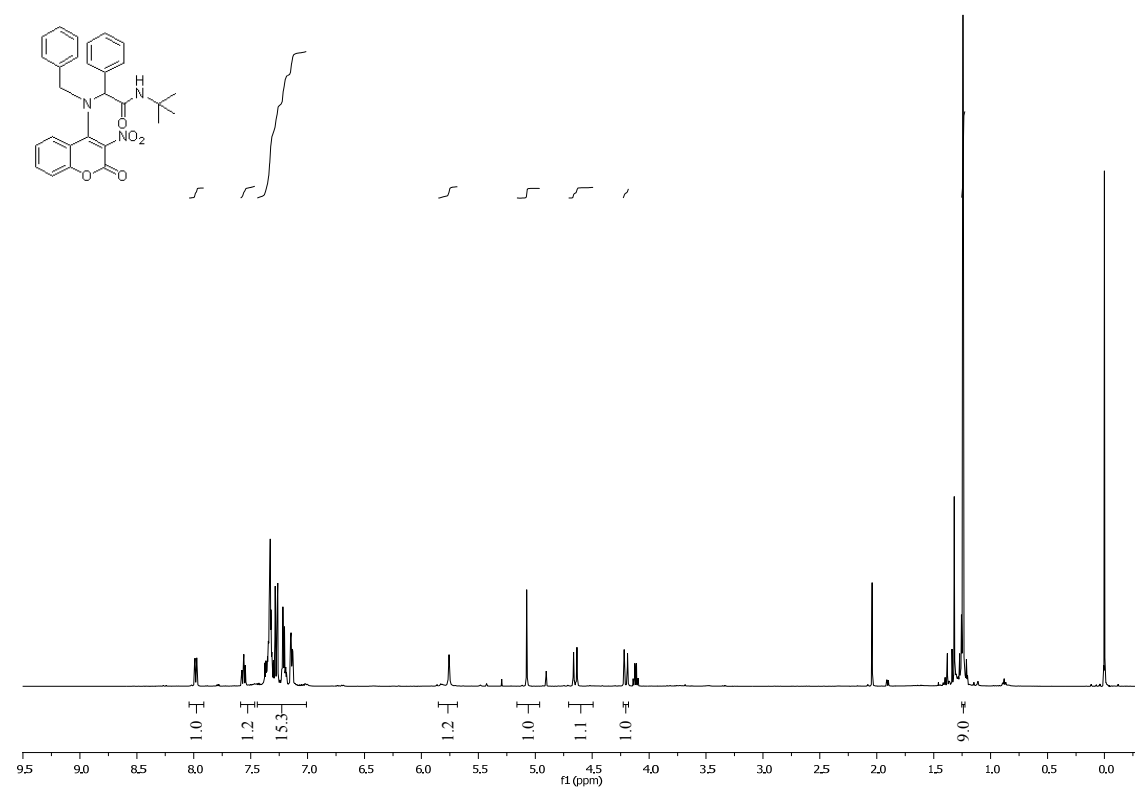
4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (**260h**).



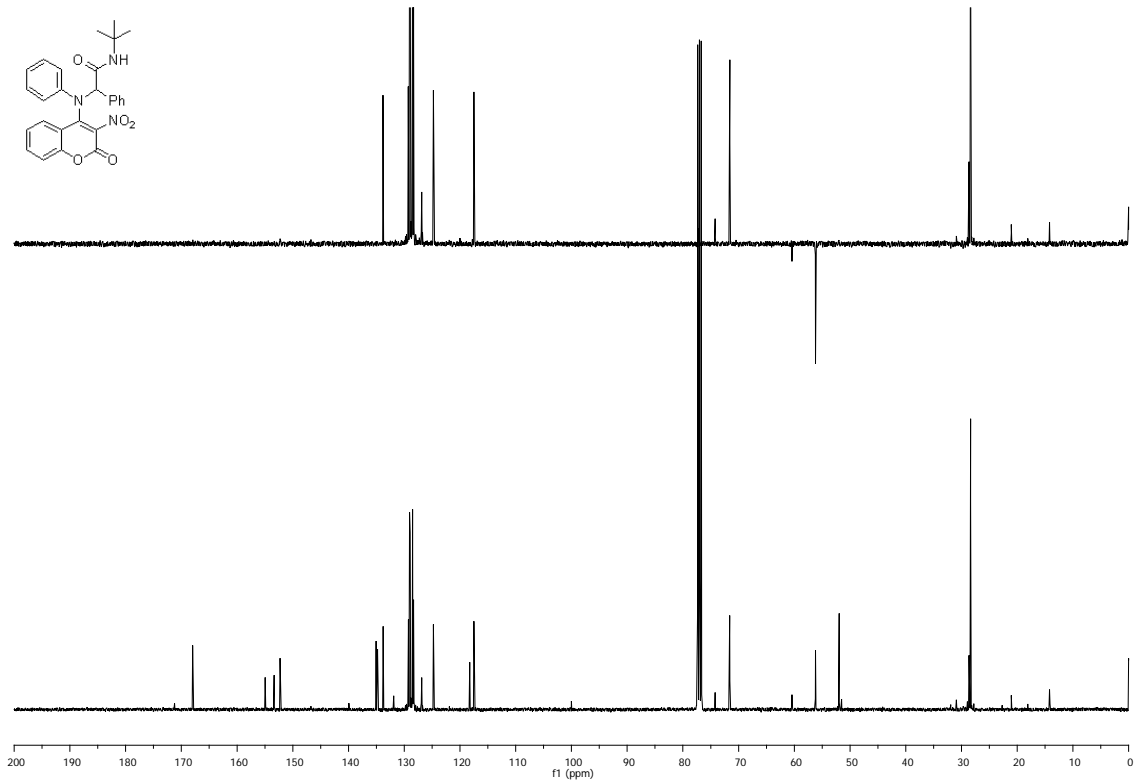
2-(Bencil(3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)amino)-N-Ciclohexil-2-fenilacetamida (265a).



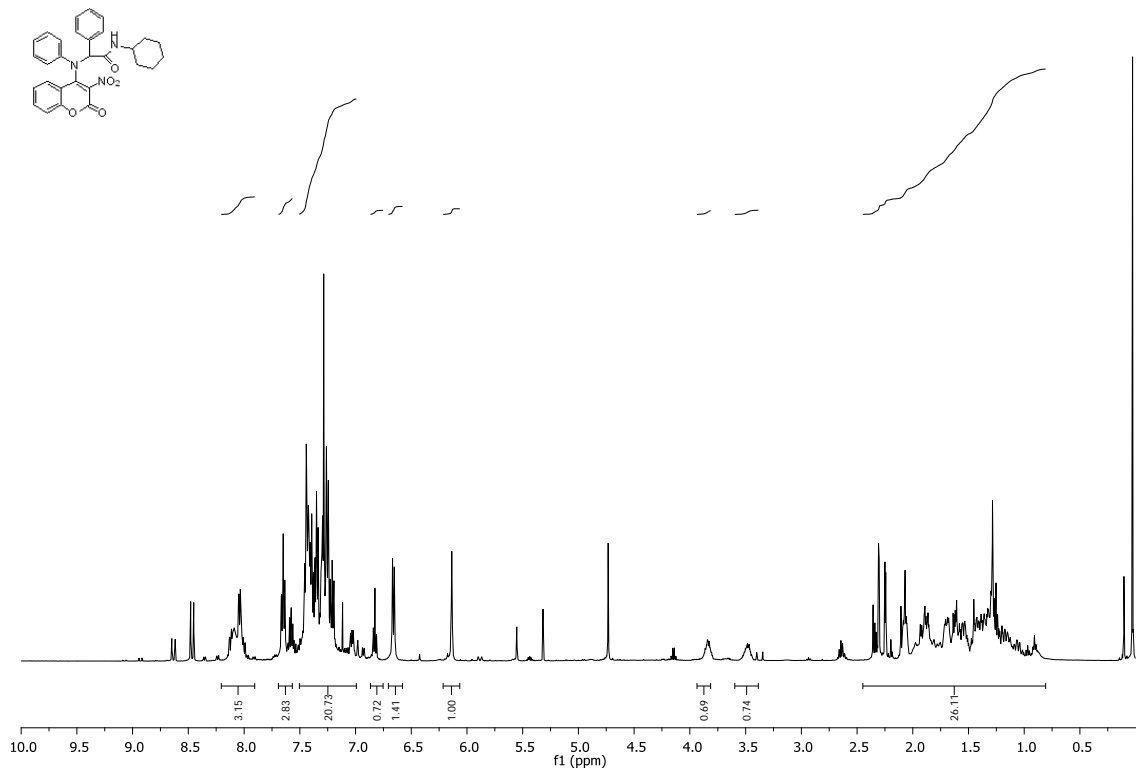
2-(Bencil(3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il-N-(tert-butil)2-fenilacetamida)(265b).

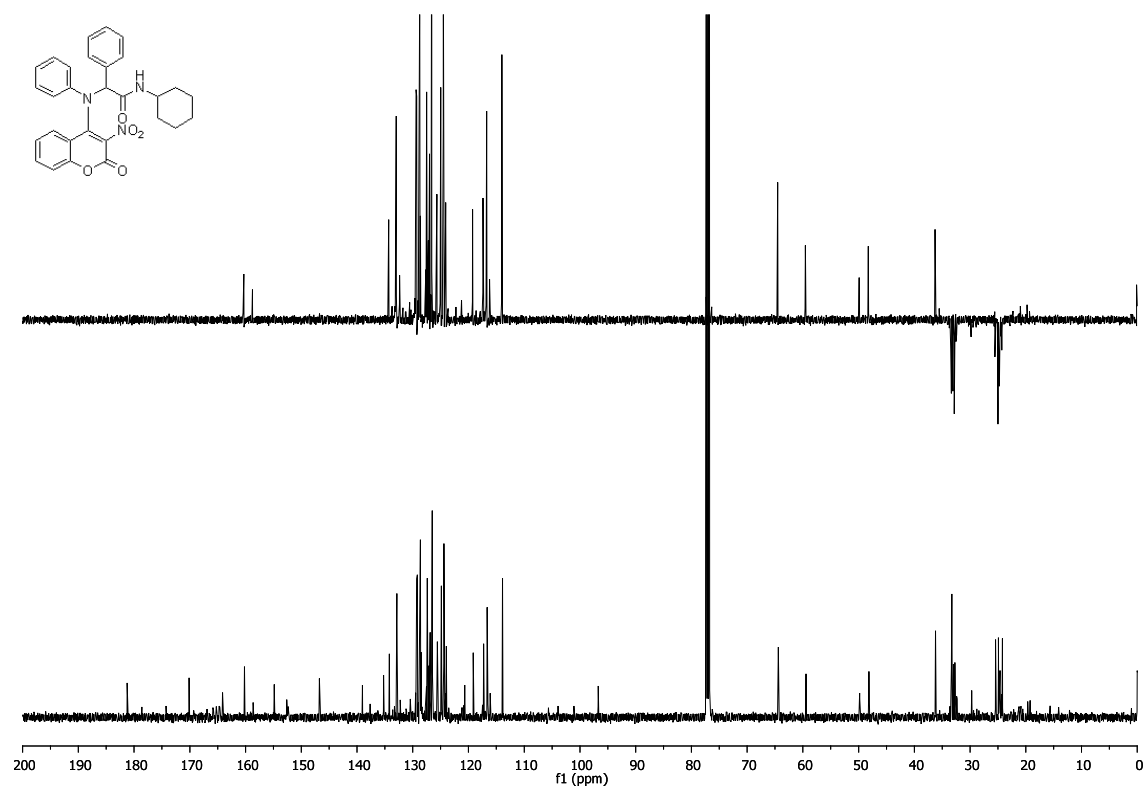




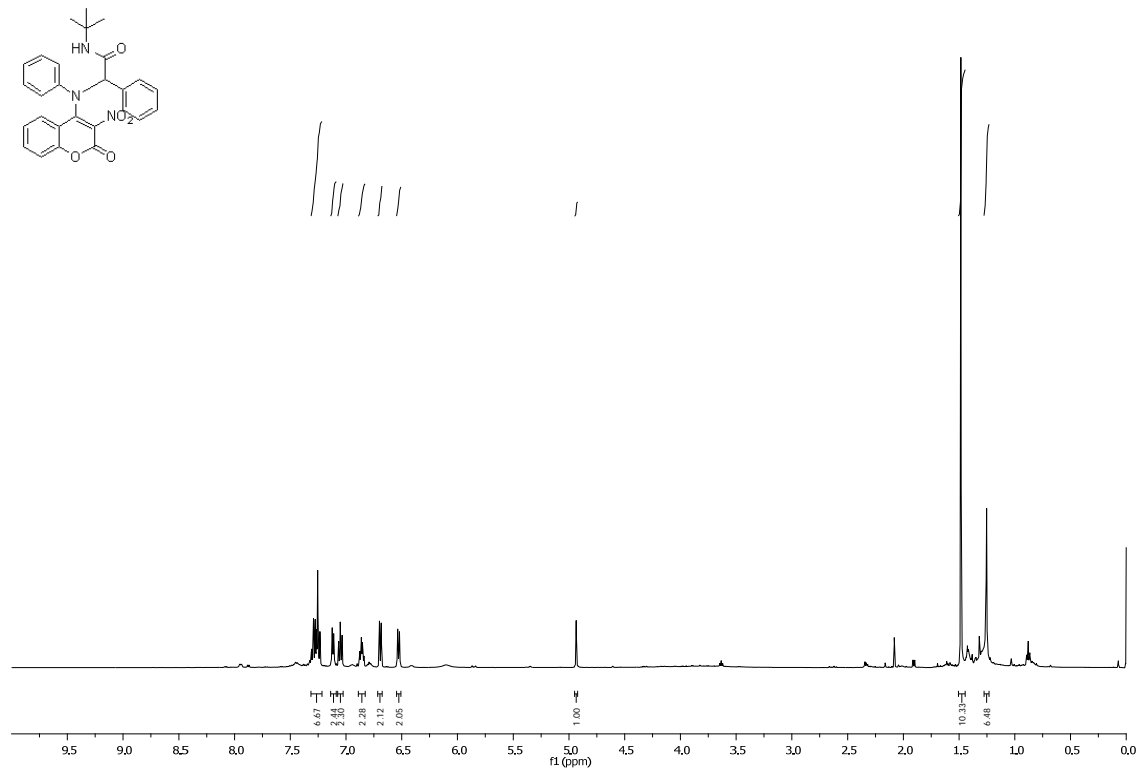


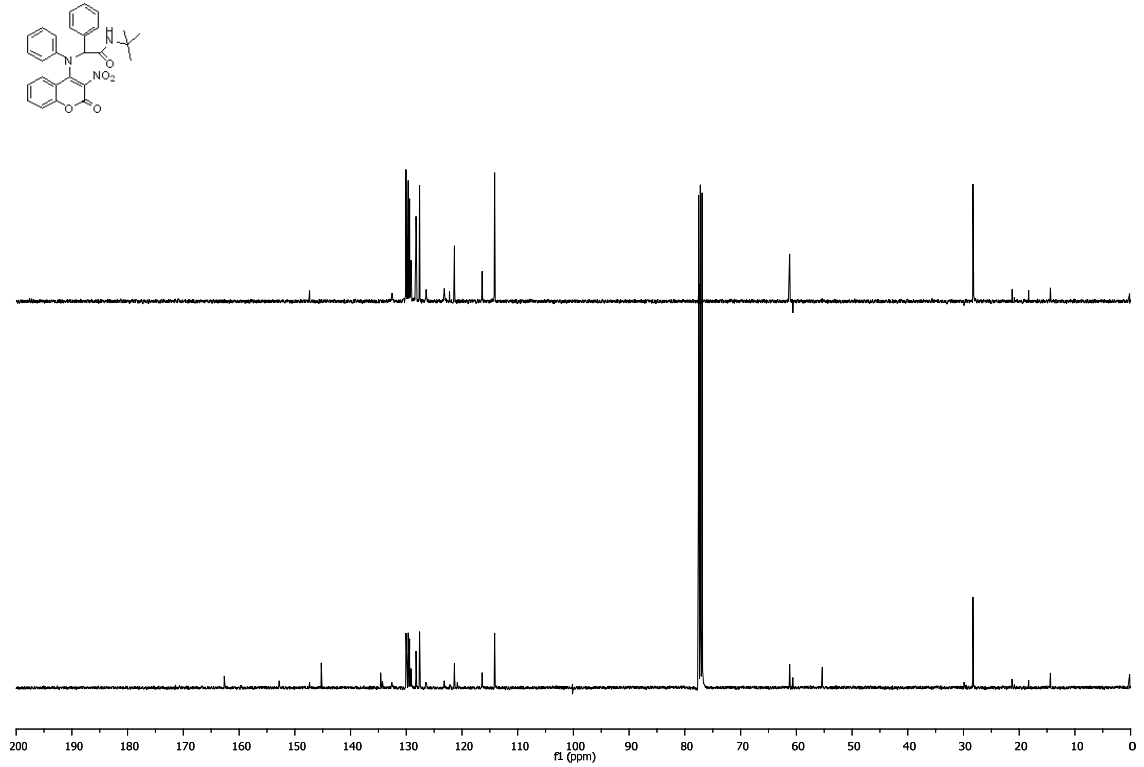
*N*-Ciclohexil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**260c**).



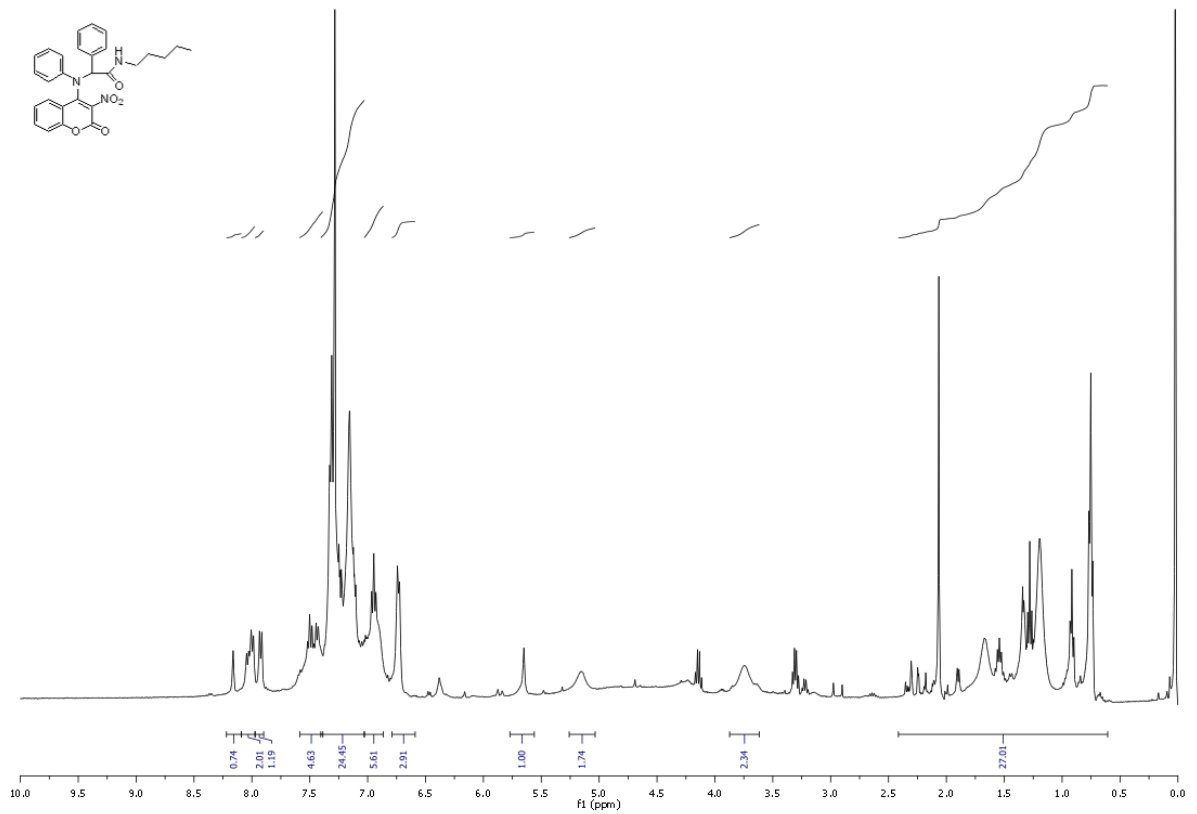


N-tert-Butil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**265d**).

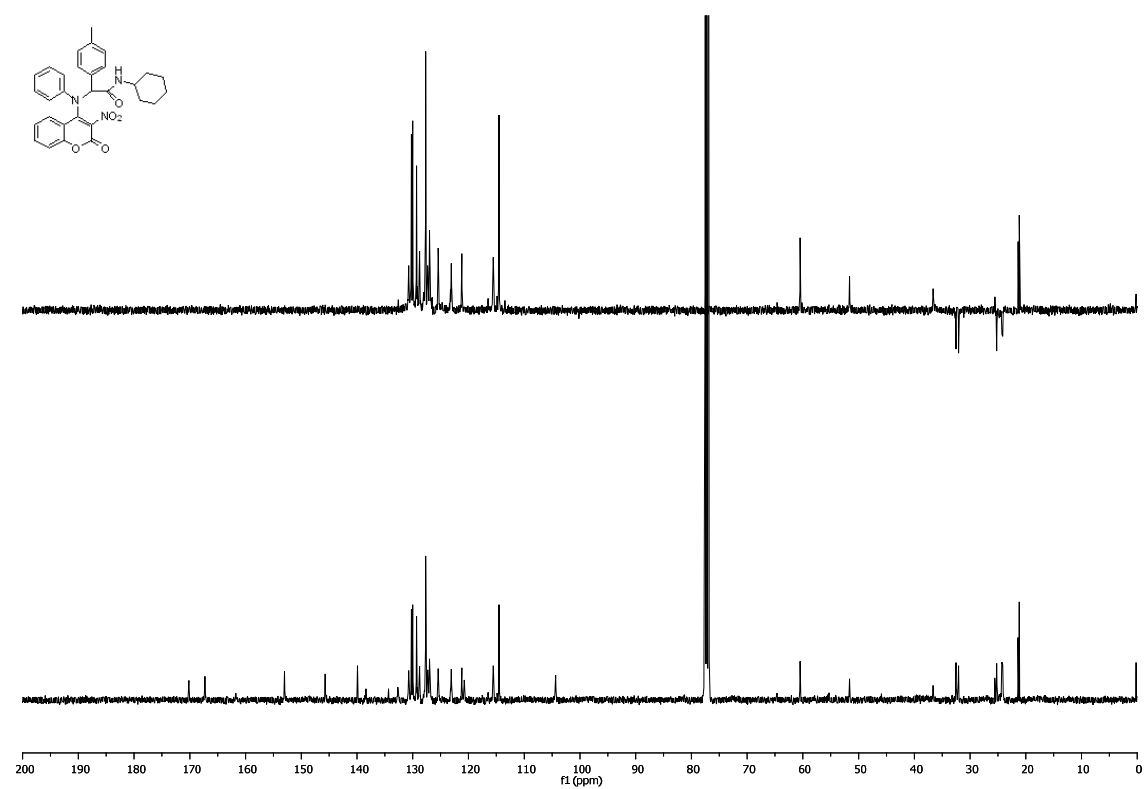
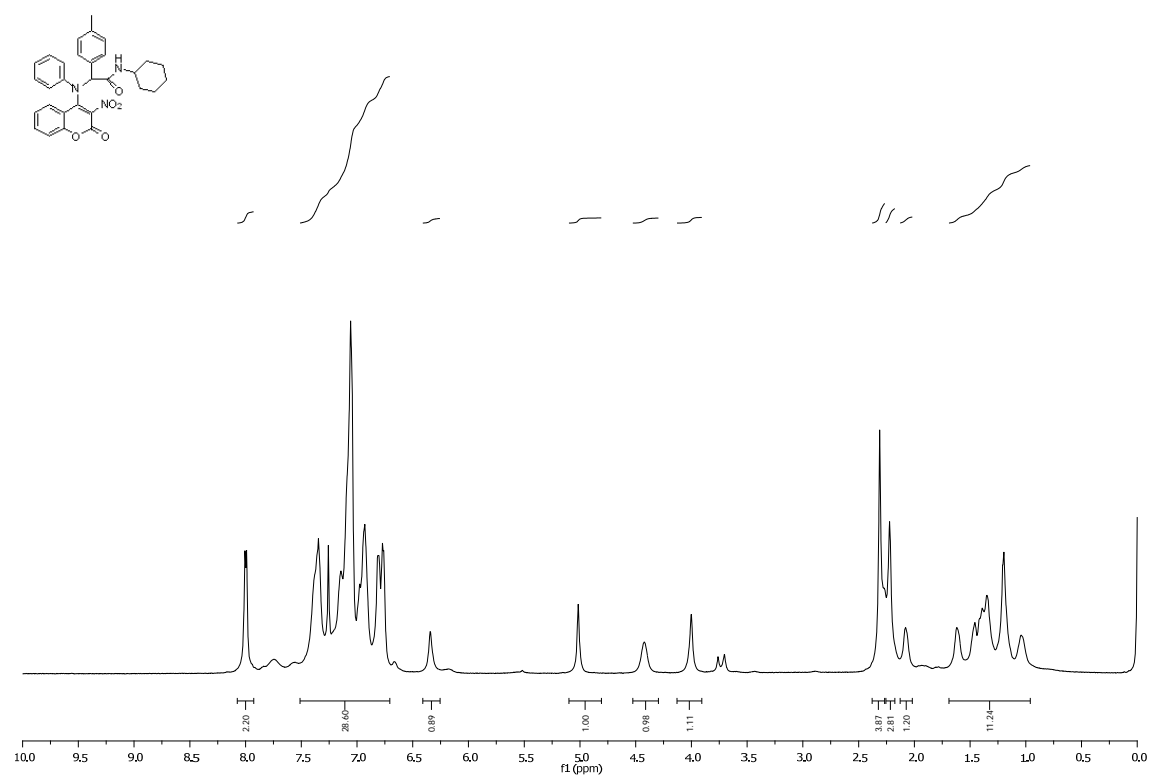


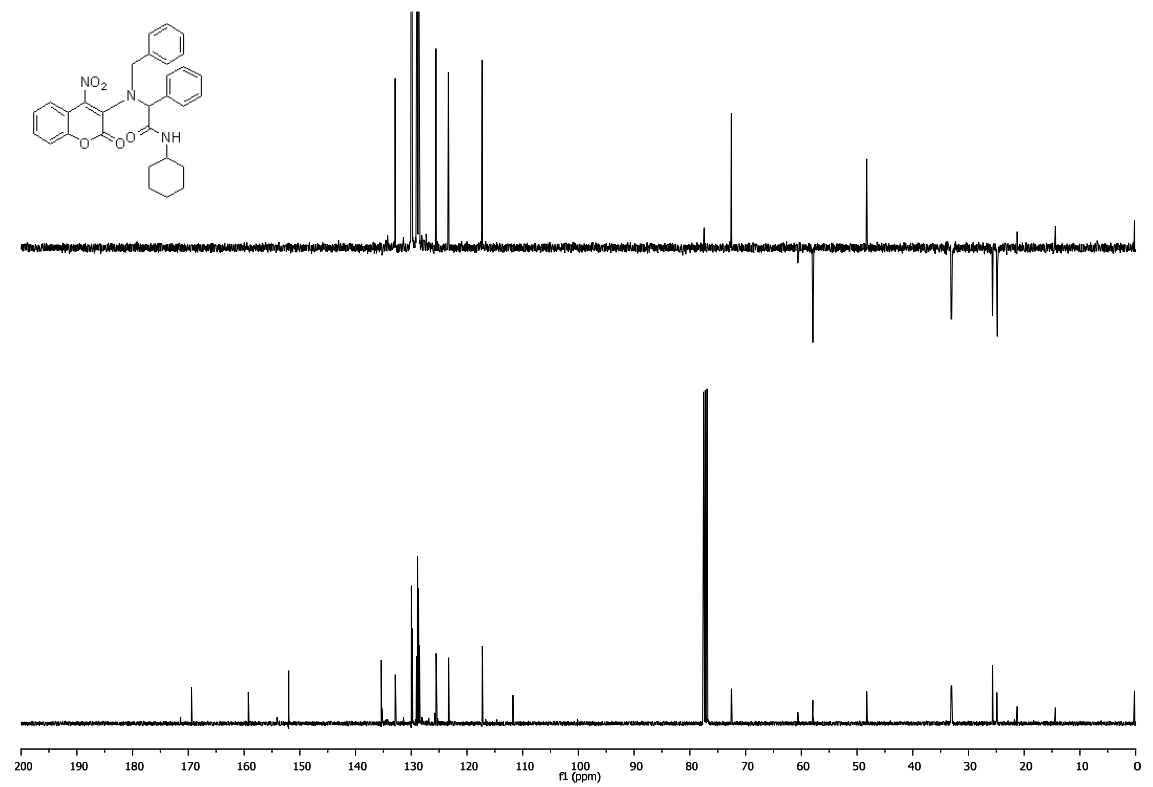
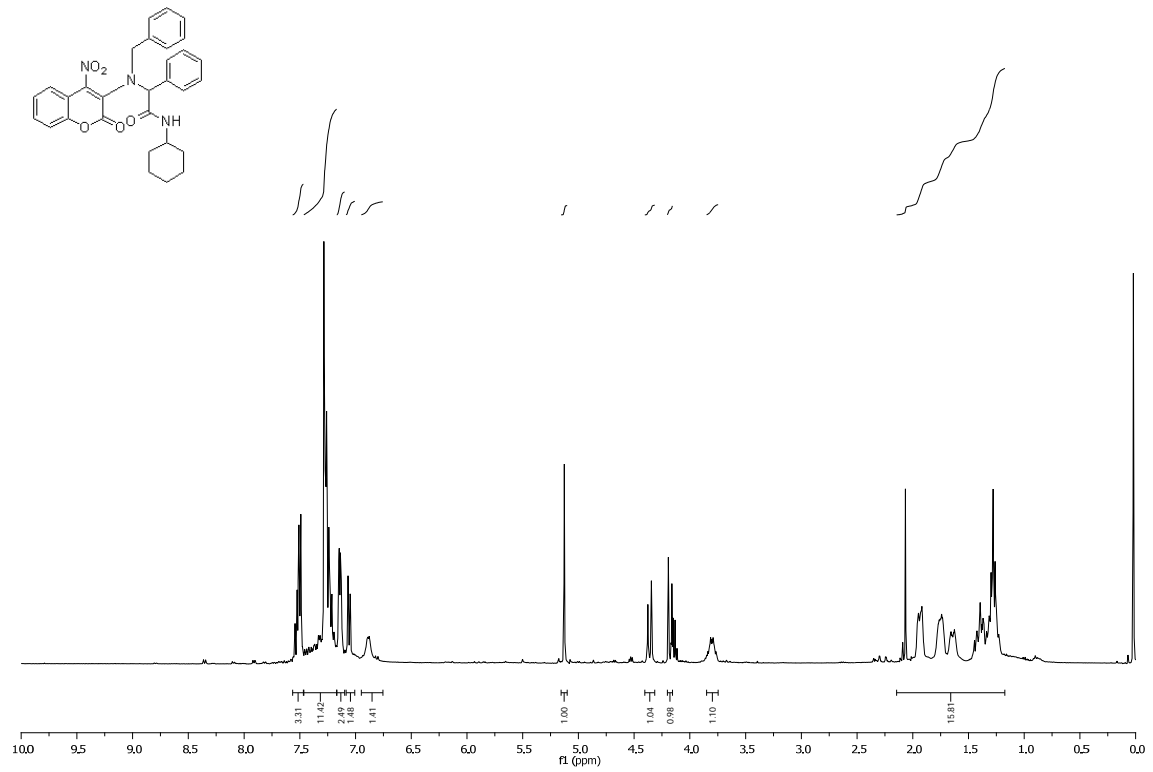


2-((3-Nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-N-pentil-2-fenilacetamida (265e).

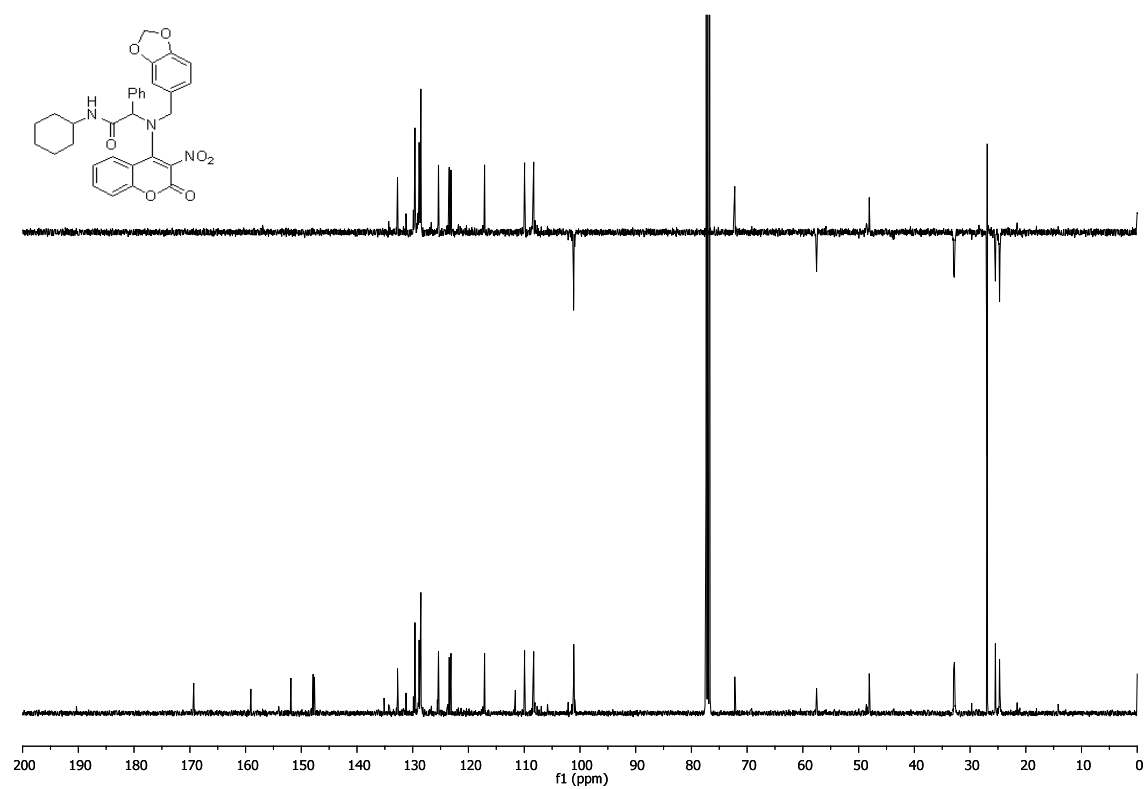
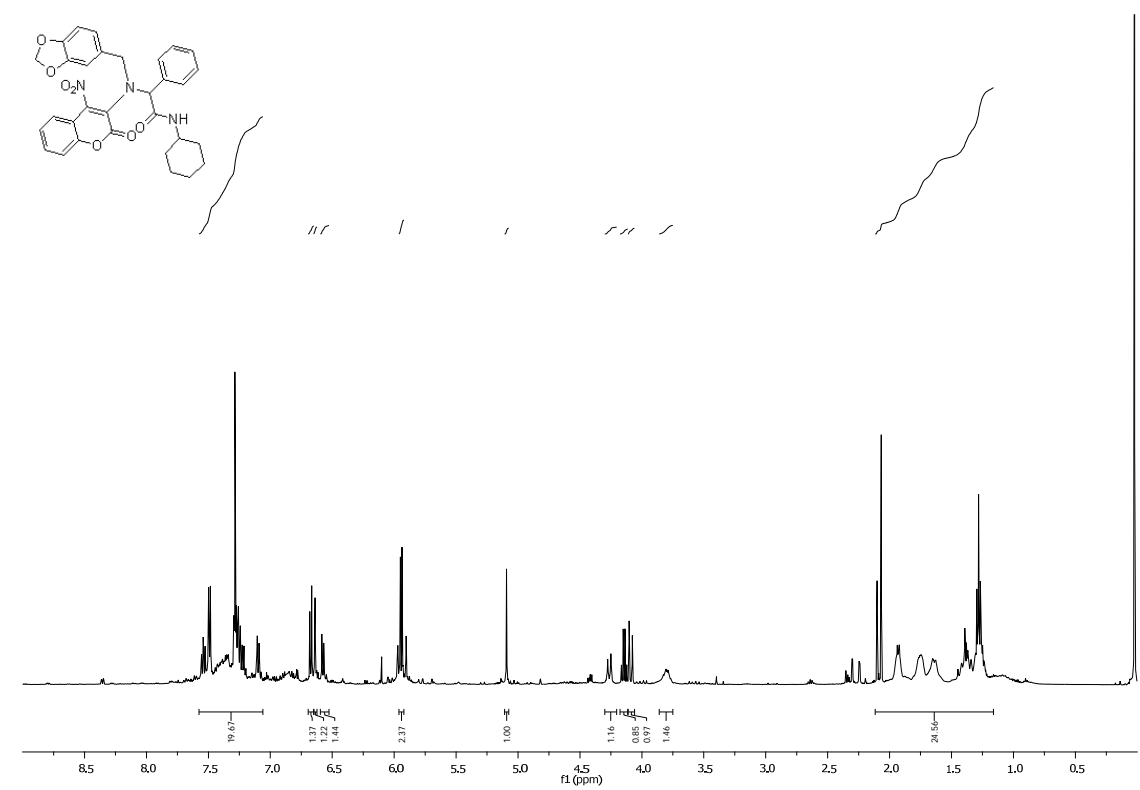


*N*-Ciclohexil-2-((3-nitro-2-oxo-2H-cromen-4-il)(fenil)amino)-2-(*p*-tolil)acetamida  
(265f).

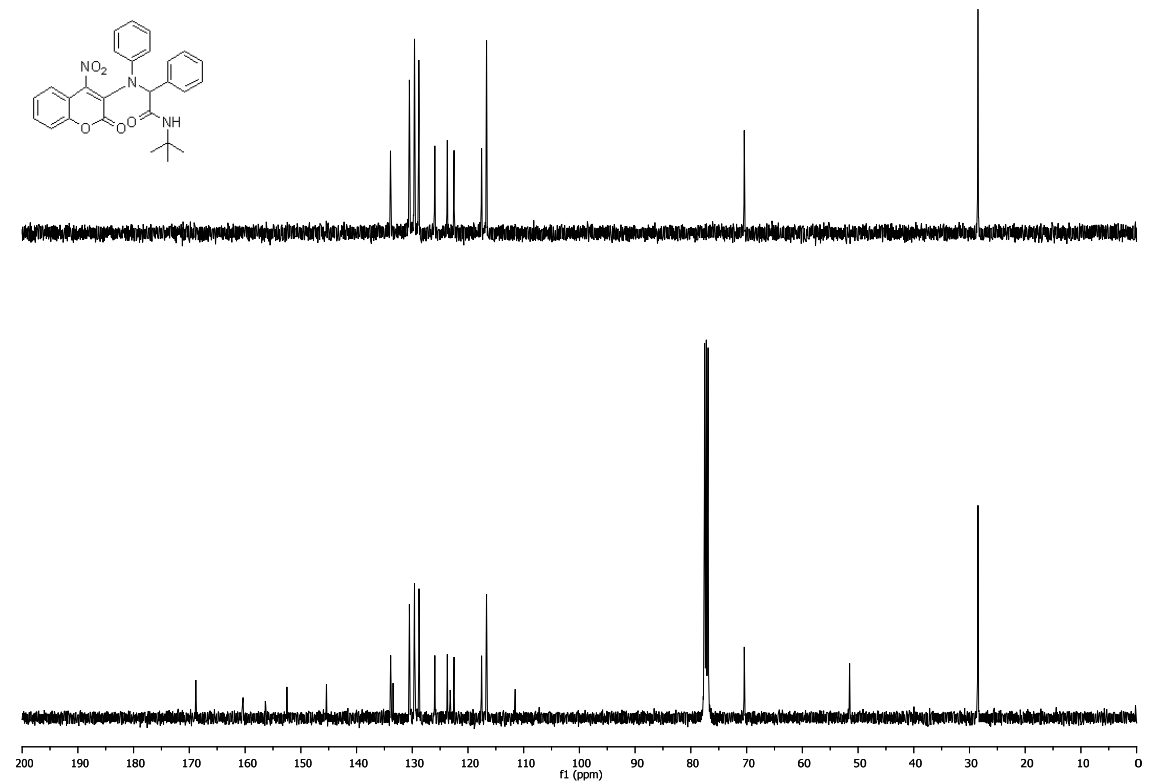
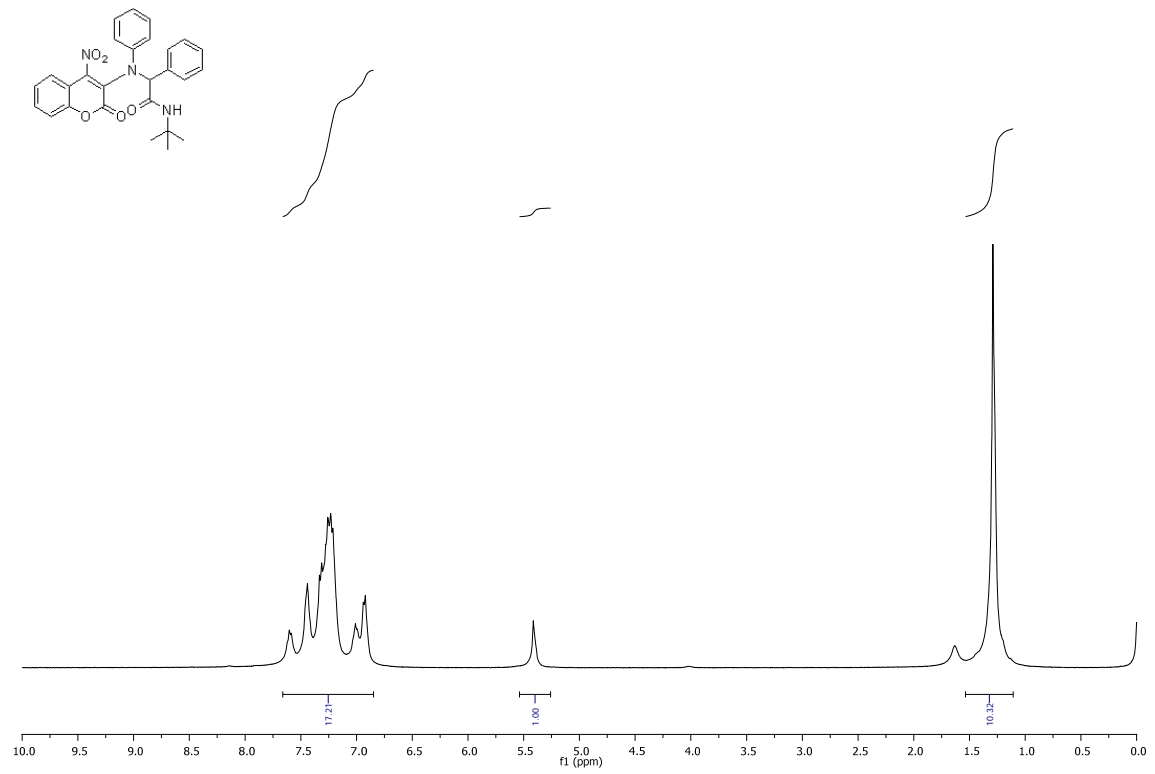


*2-(Bencil(4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)amino)-N-Ciclohexil-2-fenilacetamida (266a).*

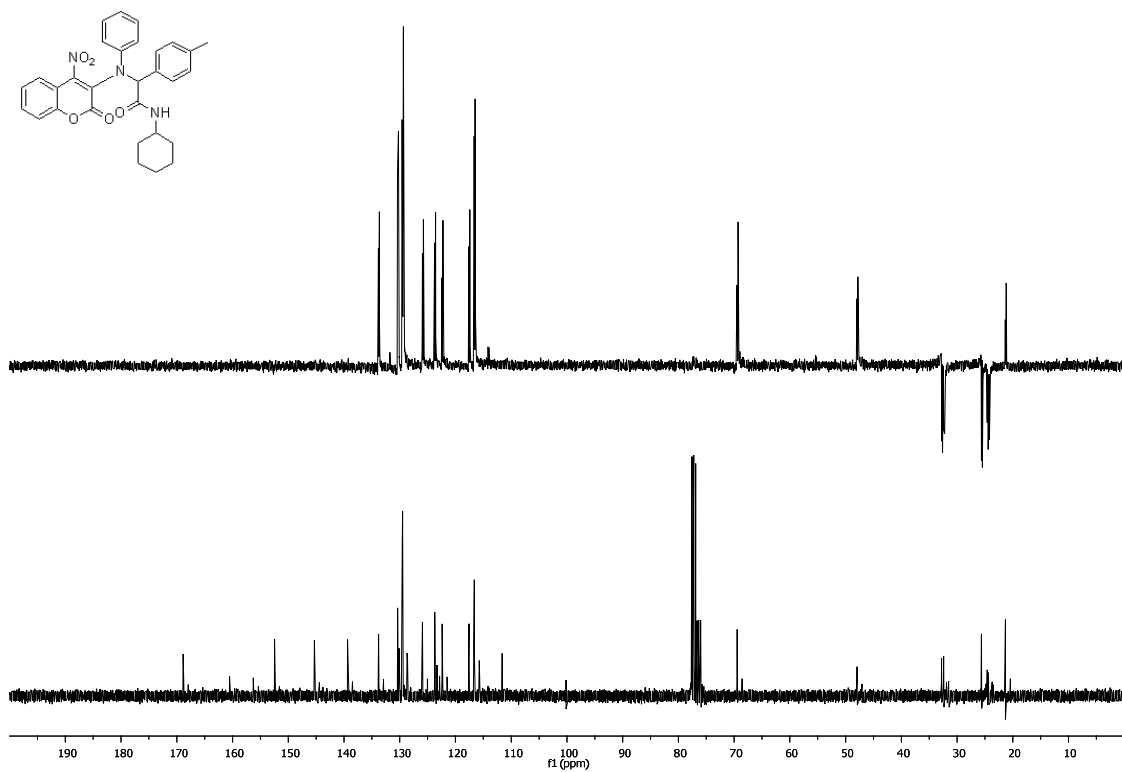
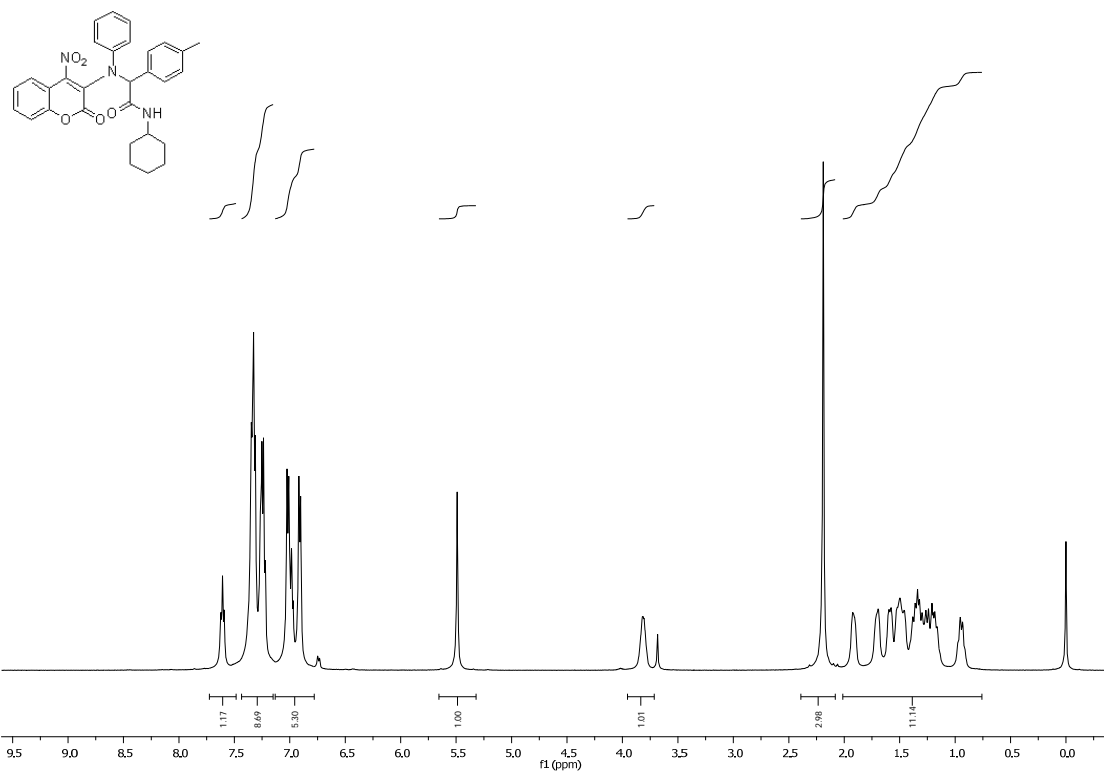
*2-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmethyl)(4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)amino)-N-(tert-butil)-2-fenilacetamida (266b).*



## N-(tert-Butil)-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (266c).

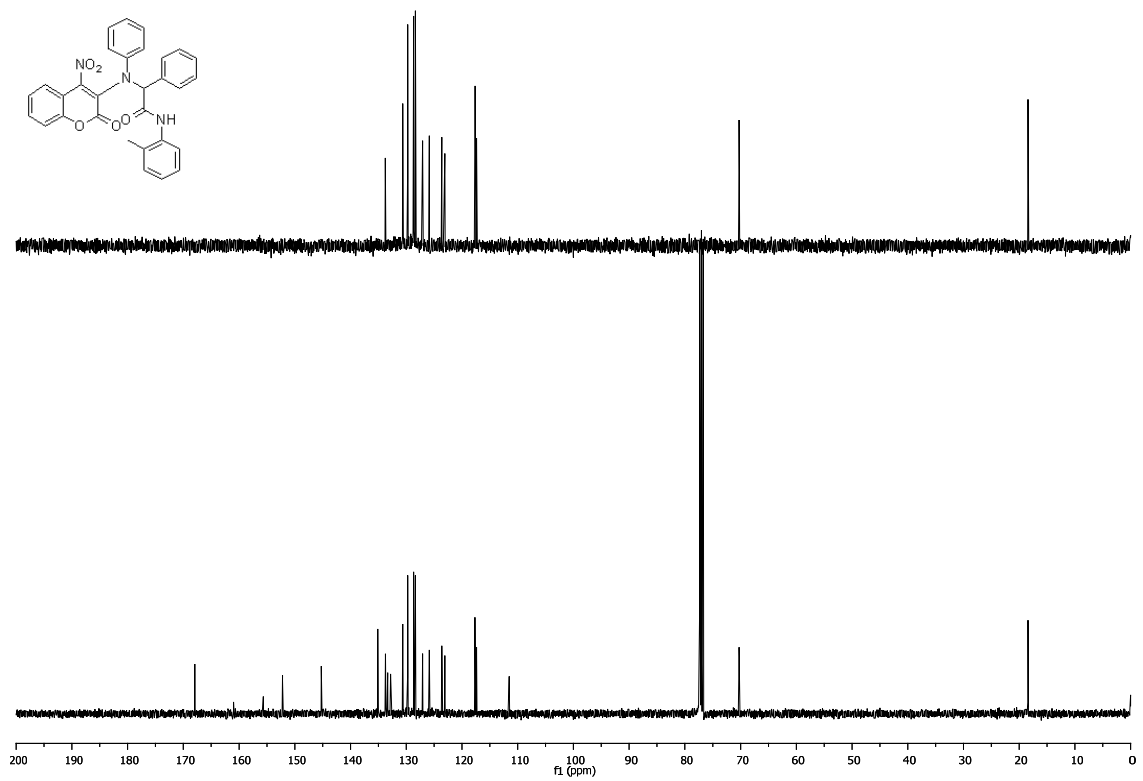
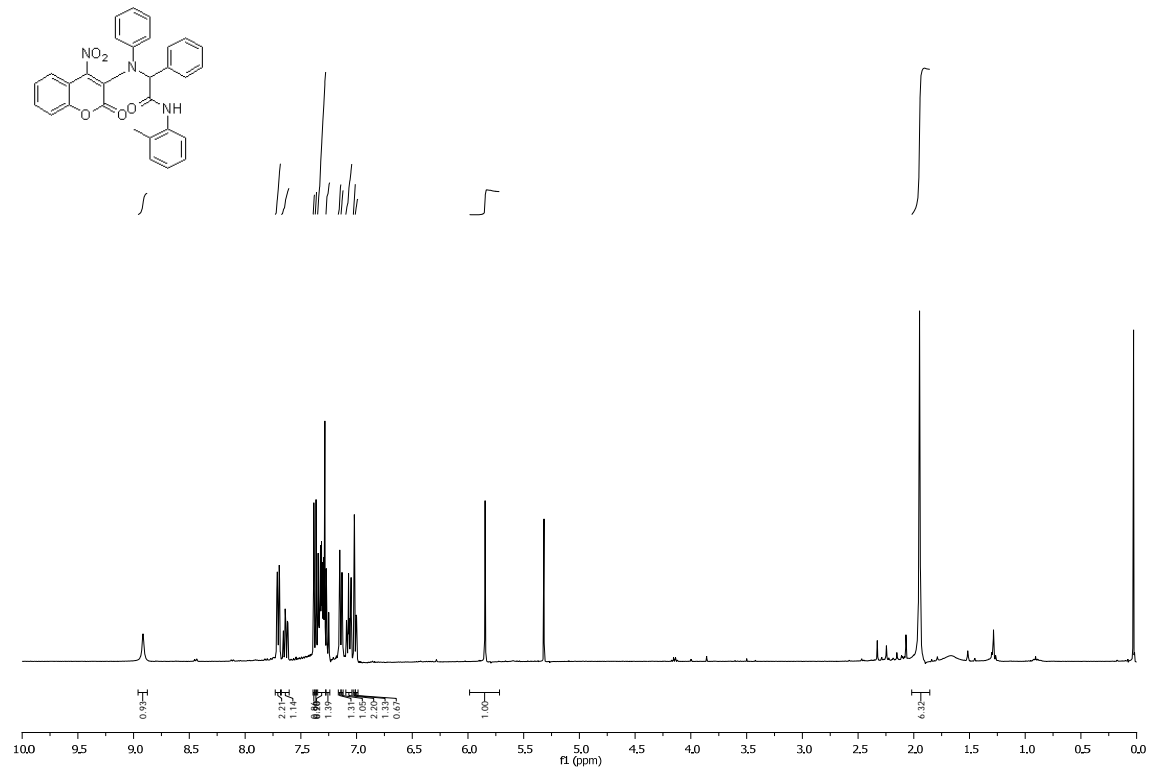


*N*-Ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(*p*-tolil)amino-2-fenilacetamida (**266d**).

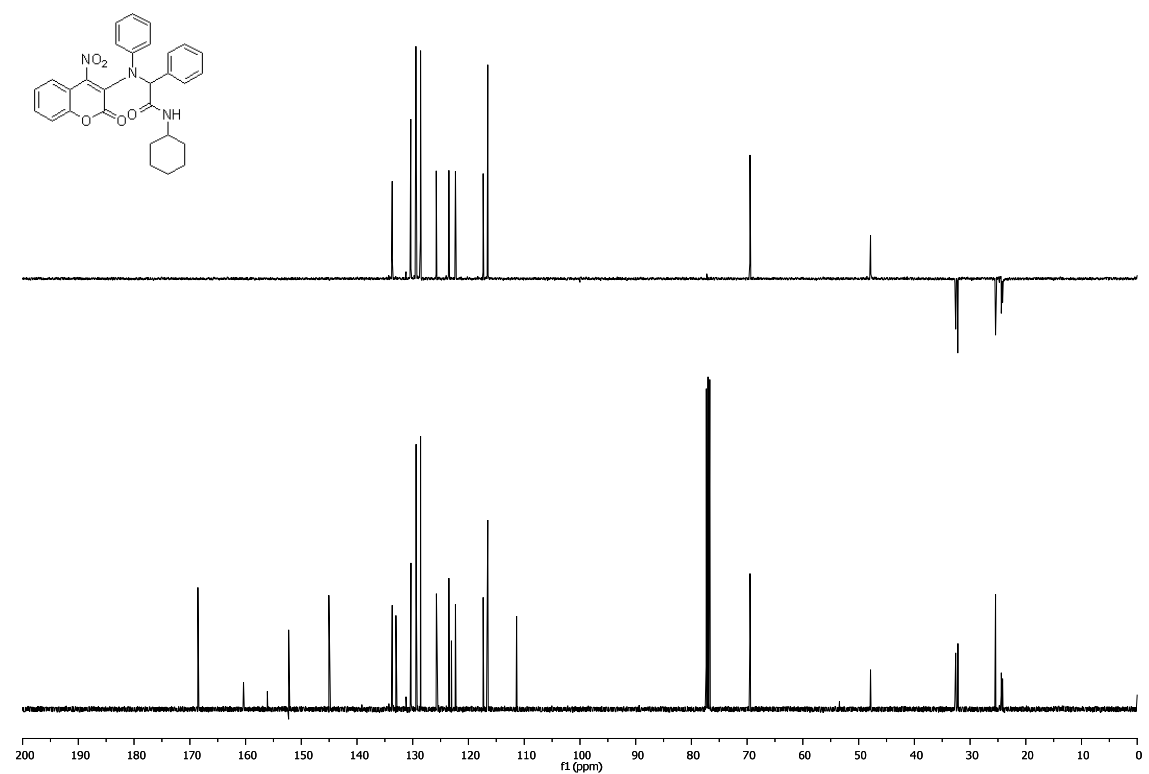
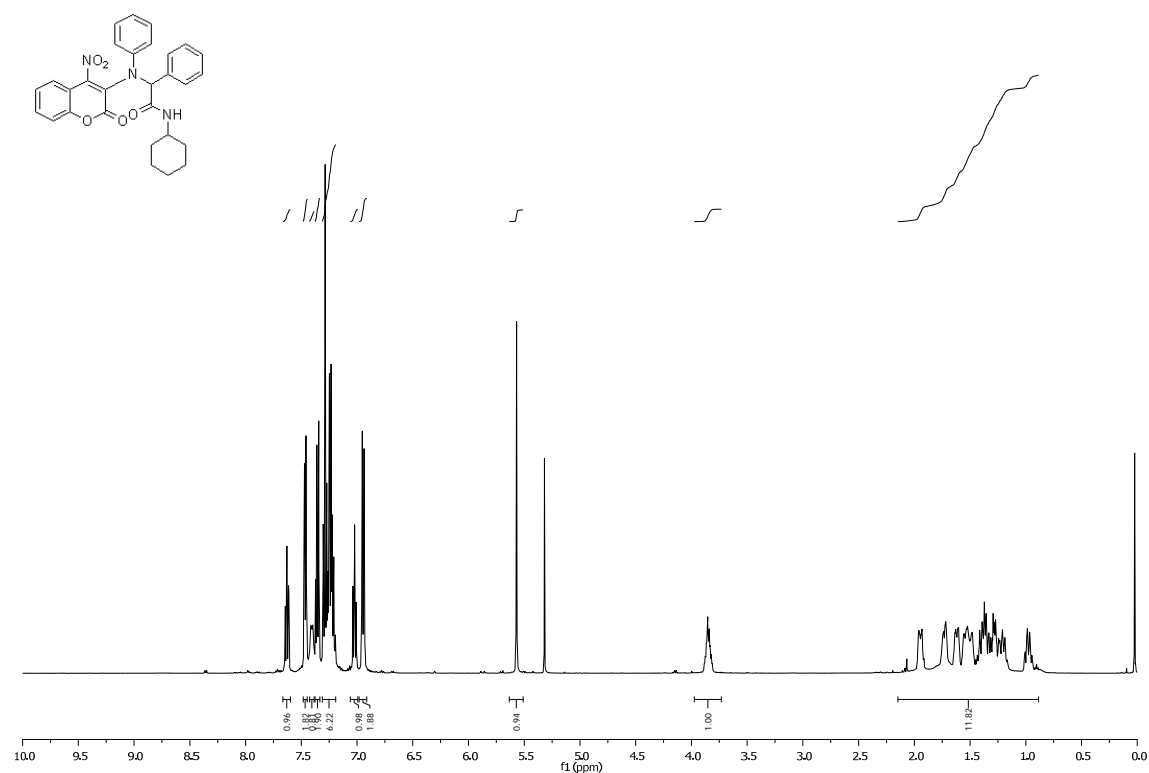




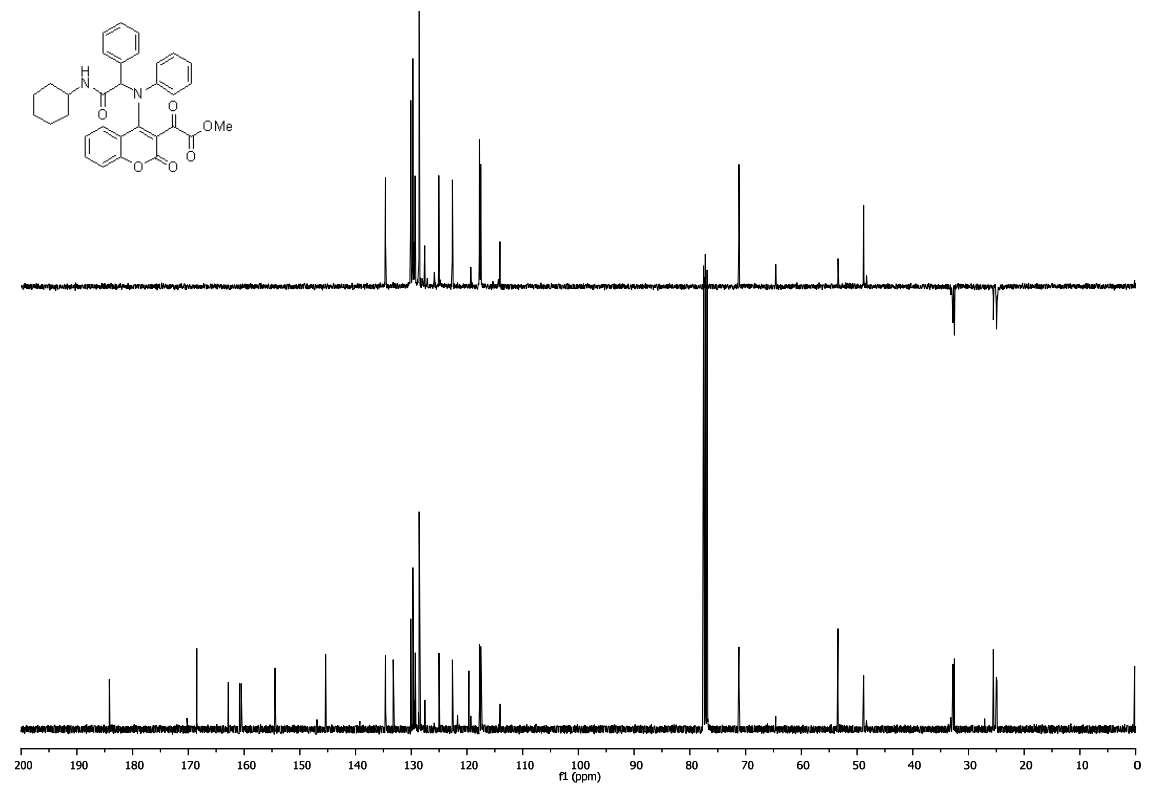
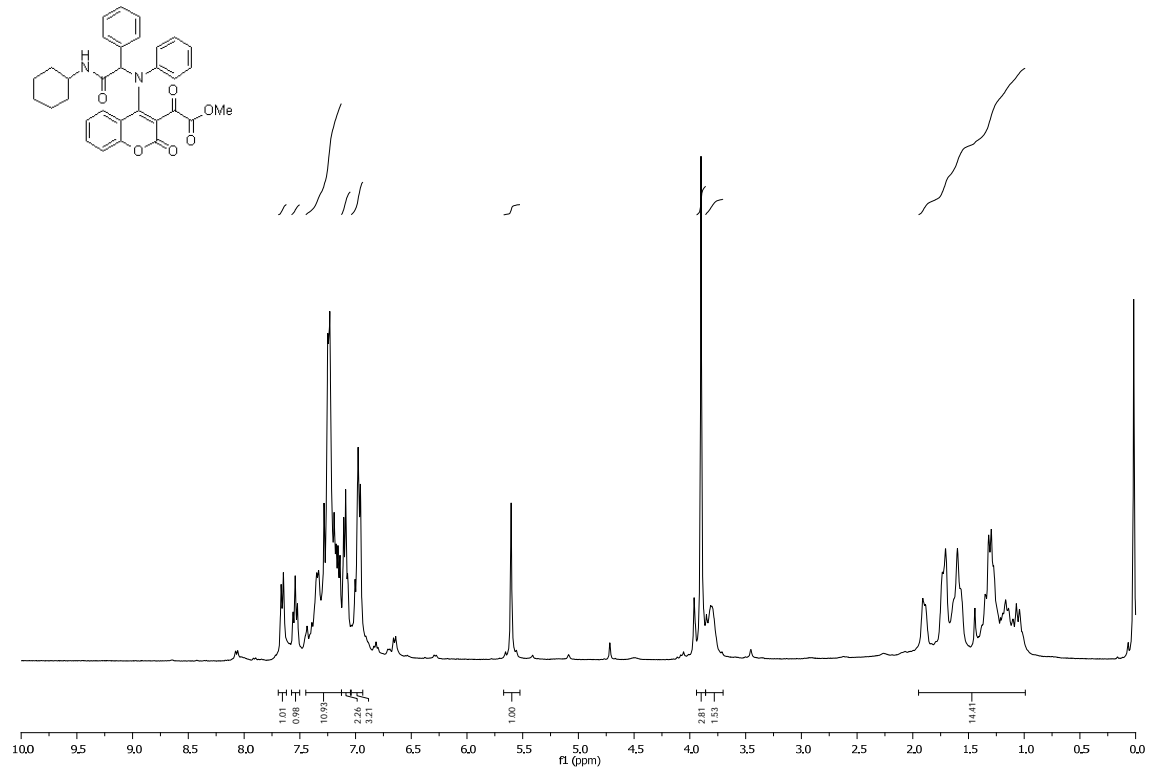
*N*-(2,6-Dimetilfenil)-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida  
(266e).



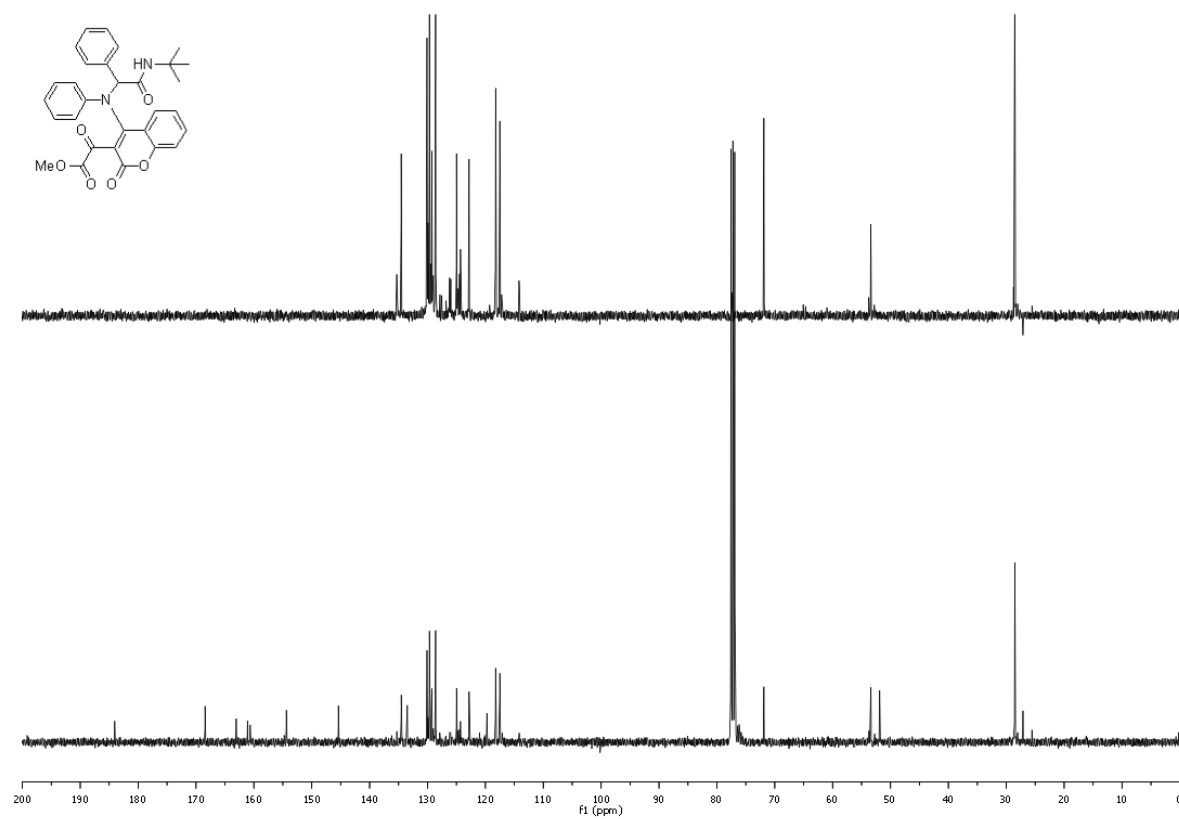
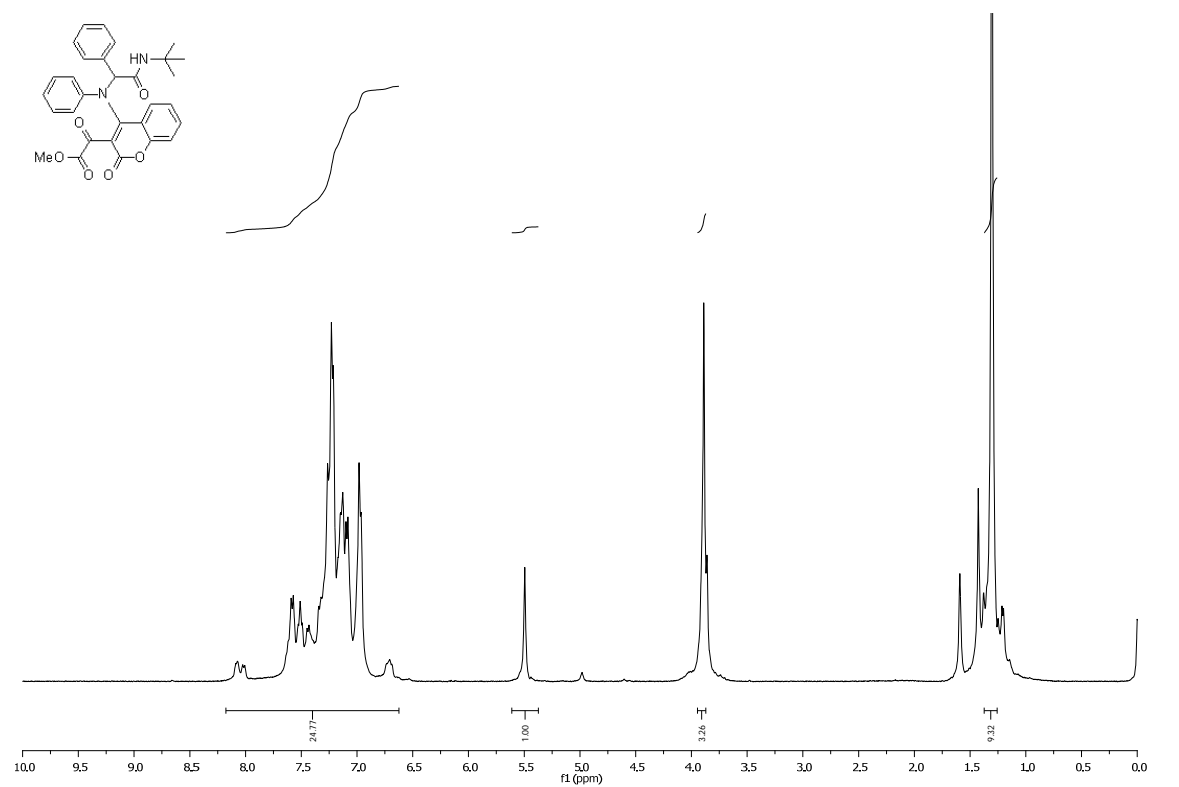
*N*-Ciclohexil-2-((4-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)(fenil)amino)-2-fenilacetamida (**266f**).



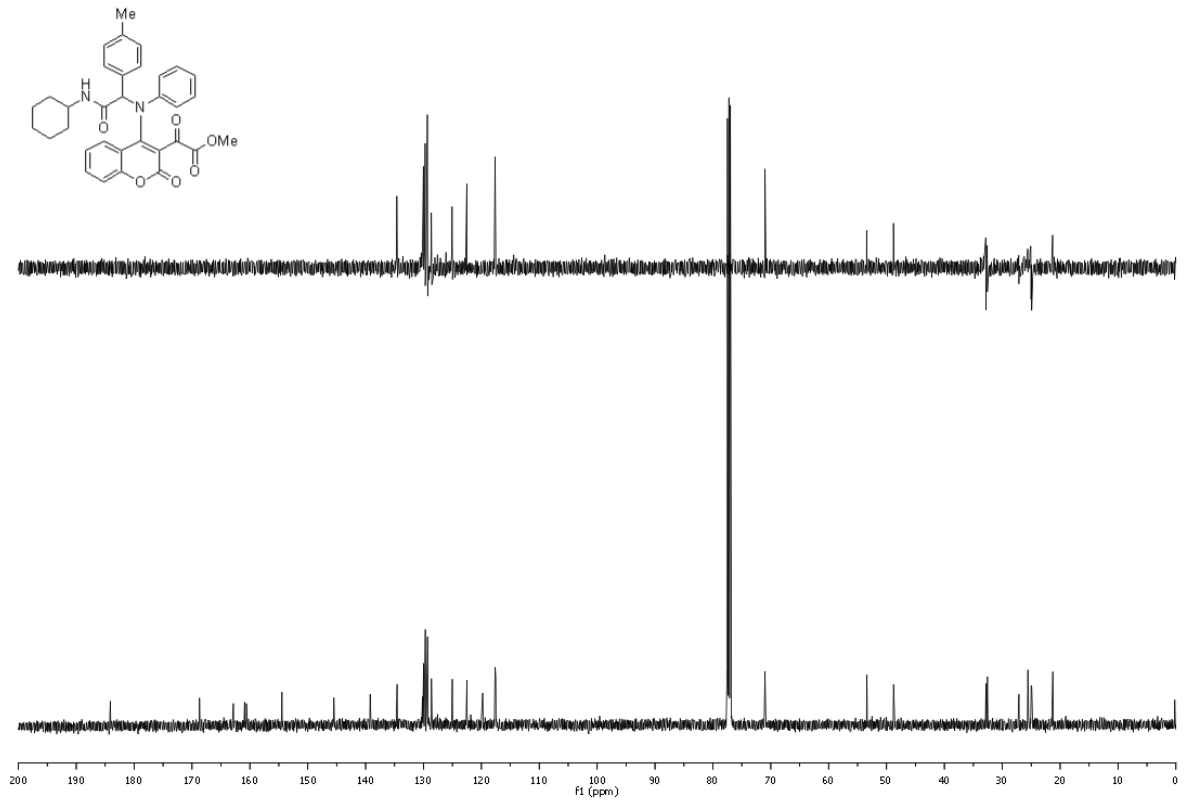
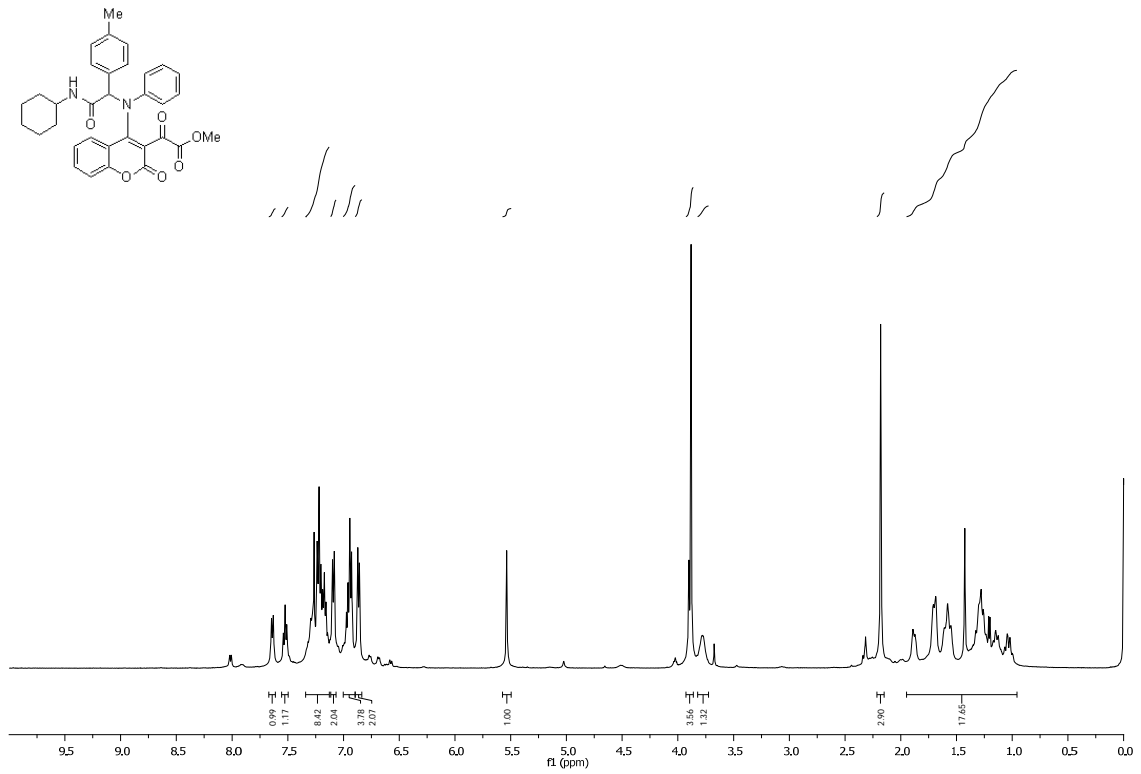
2-(4-((2(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274a).



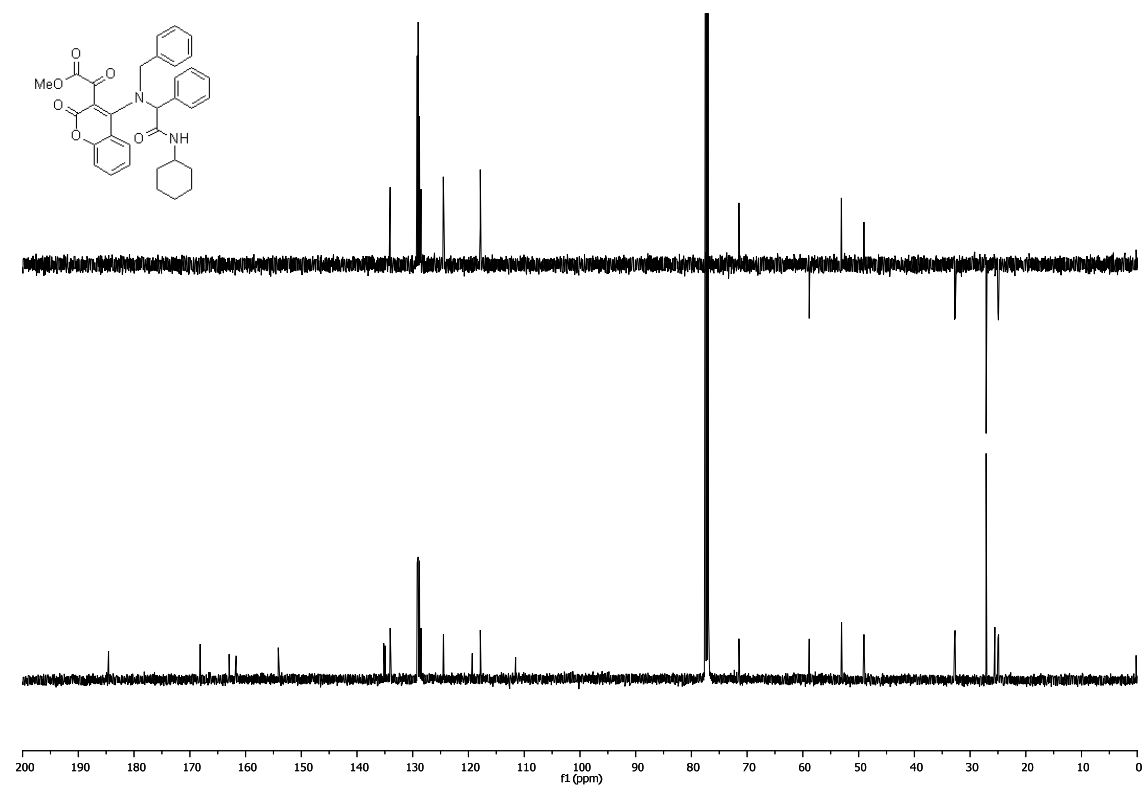
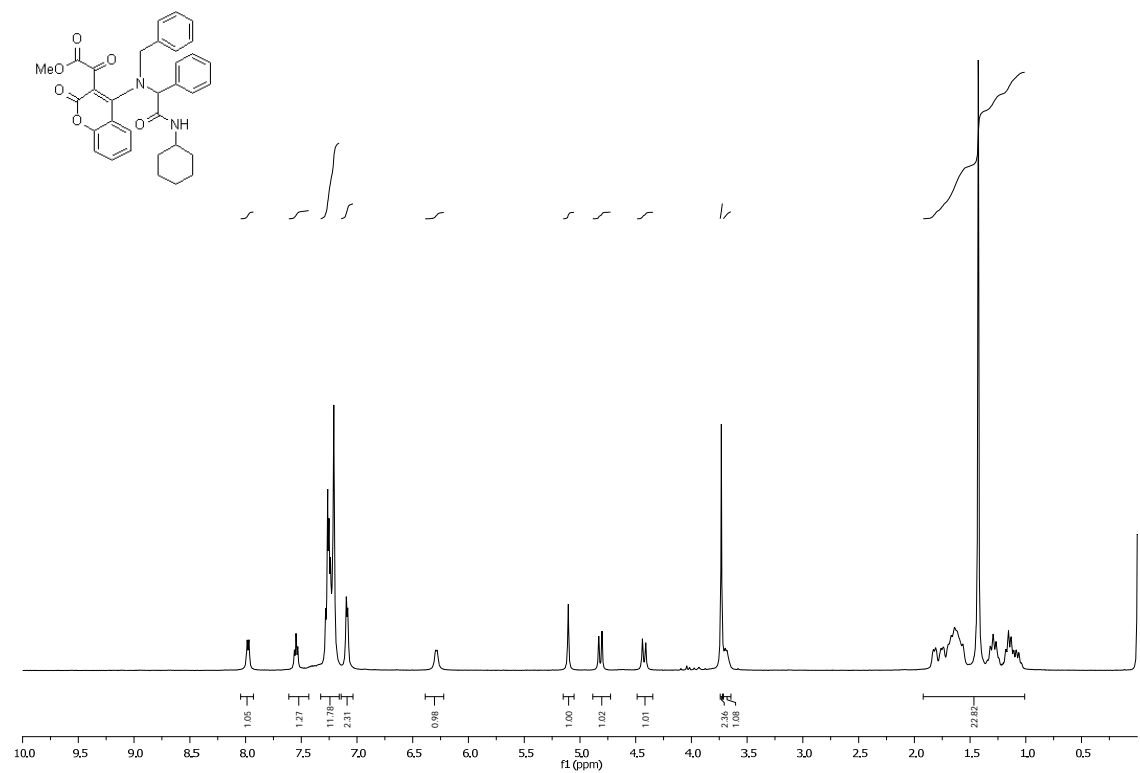
2-(4-((2-*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**274b**).



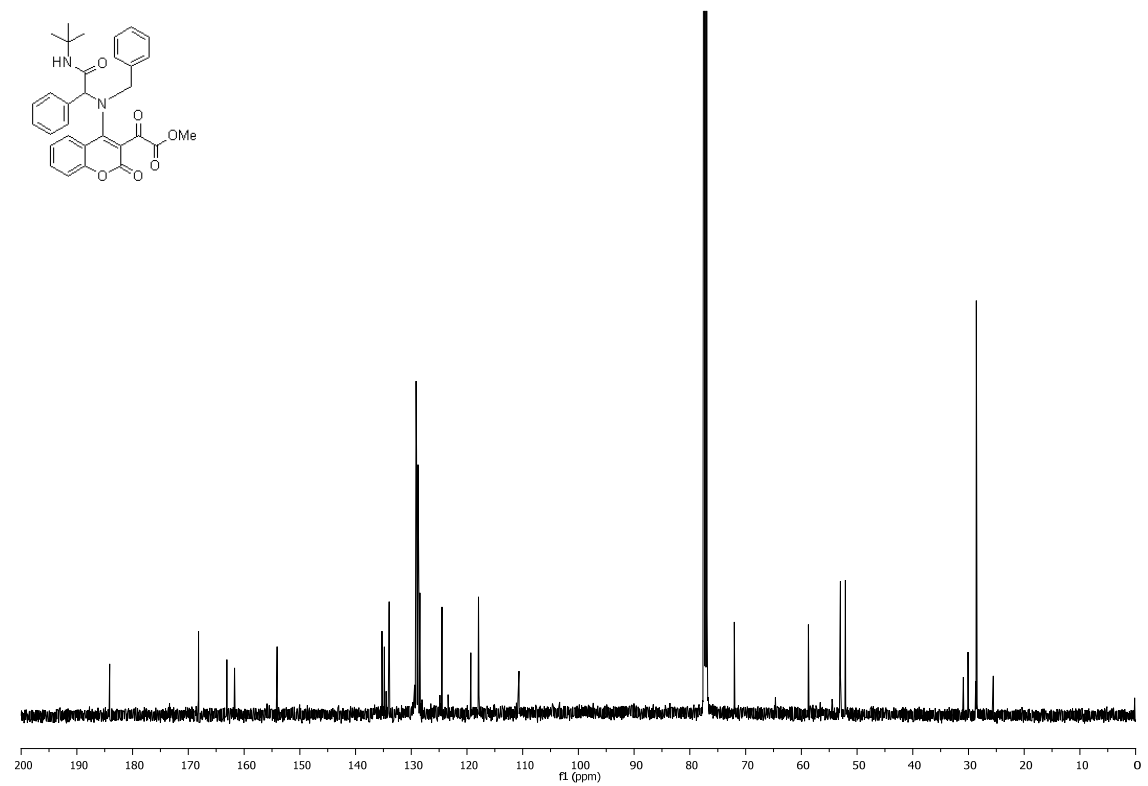
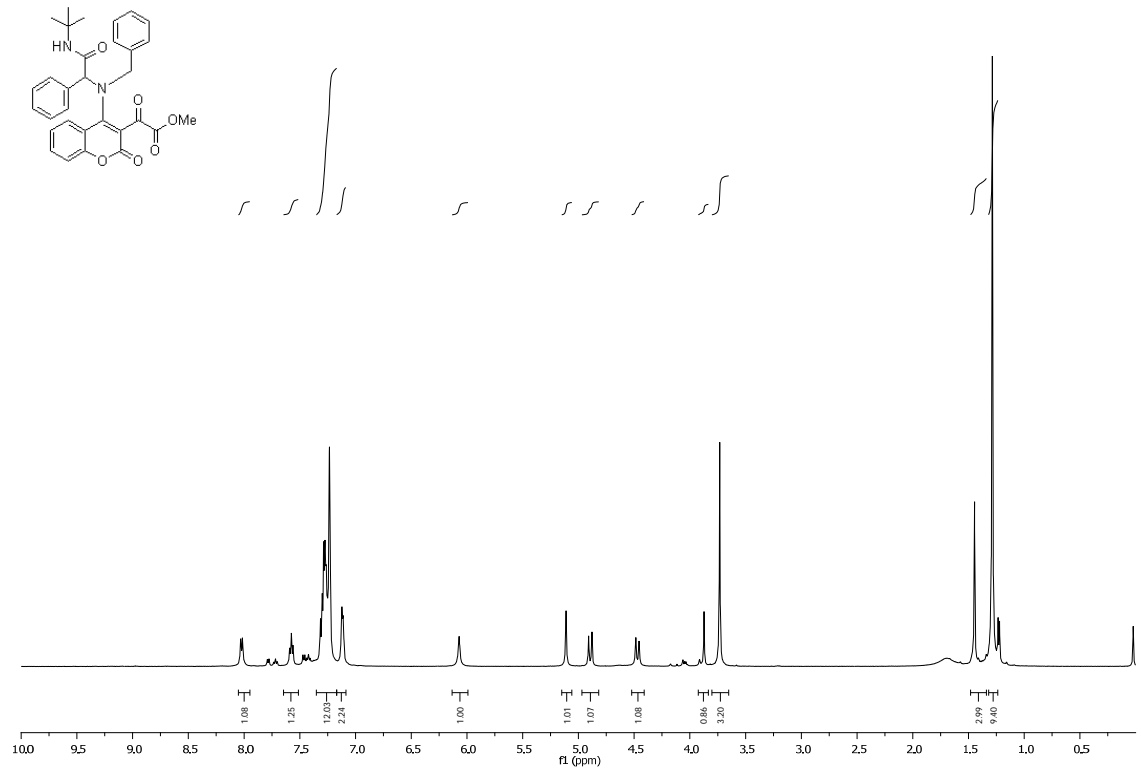
2-(4-((2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(p-tolil)etil)(fenil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274c).



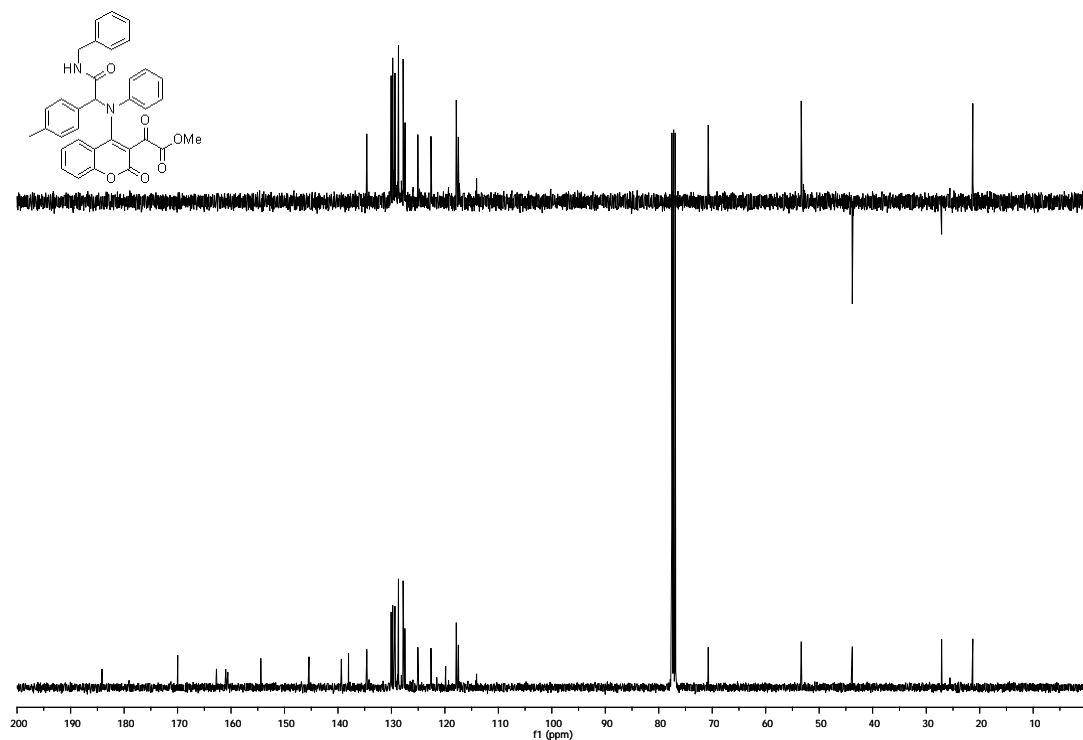
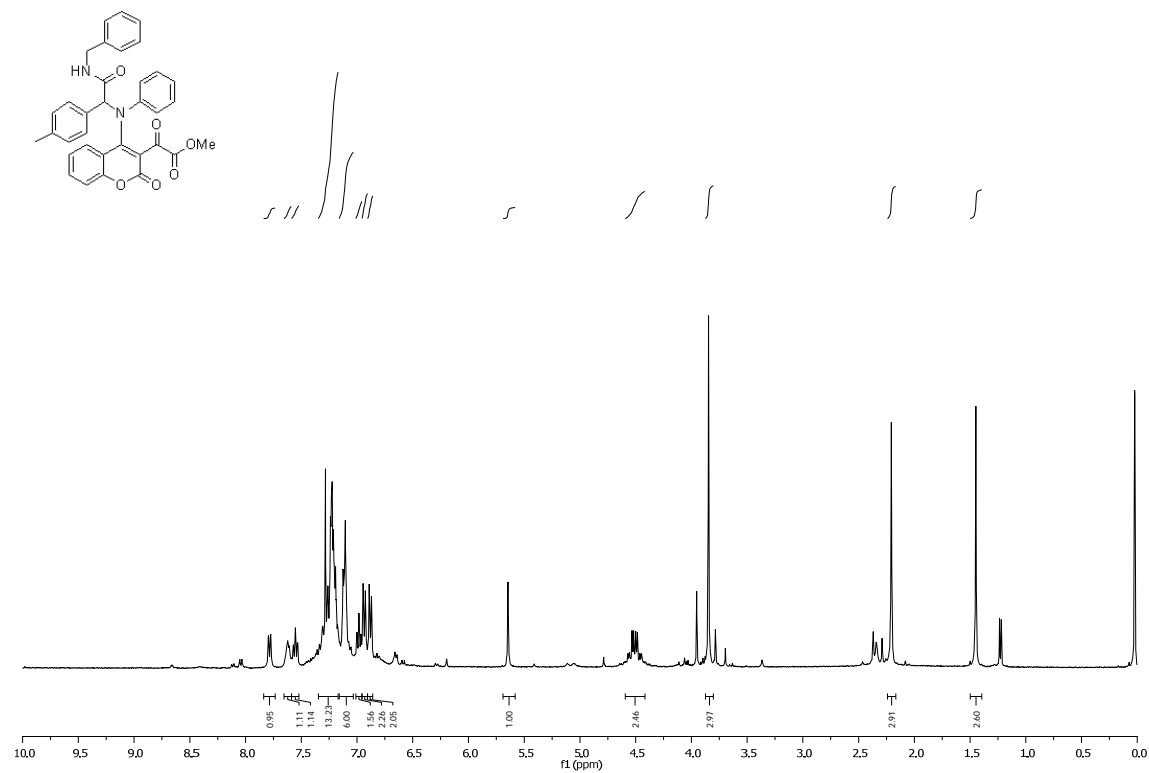
2-(4-(Bencil(2-(ciclohexamino)-2-oxo-1feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274d).



2-(4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274e).

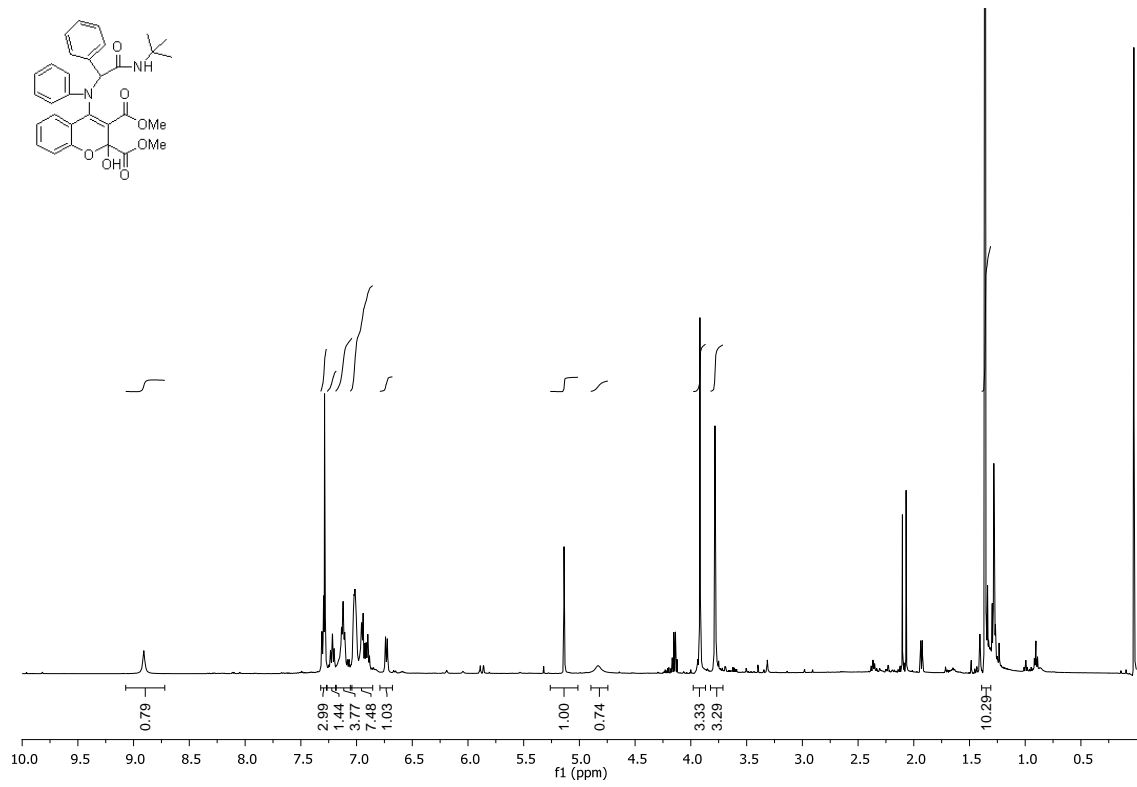


2-(4-((2-(Bencilamino)-2-oxo-1-feniletil)(p-tolil)amino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo (274f).

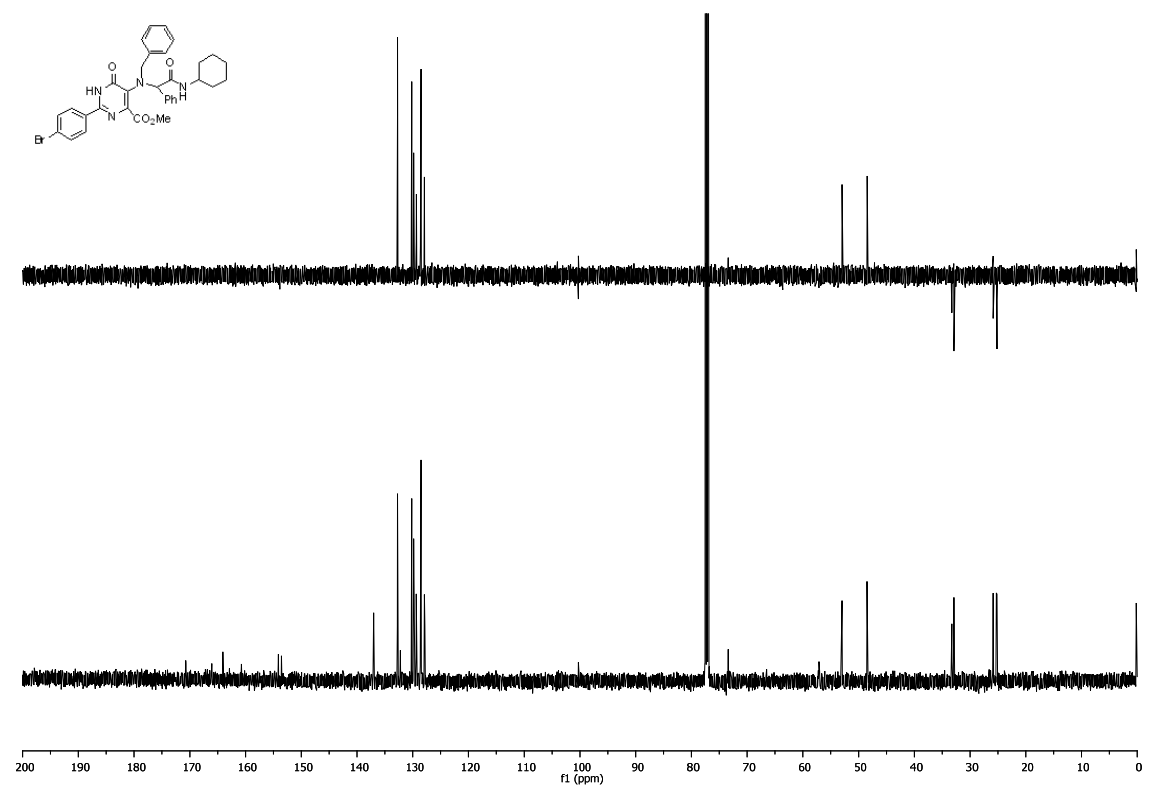
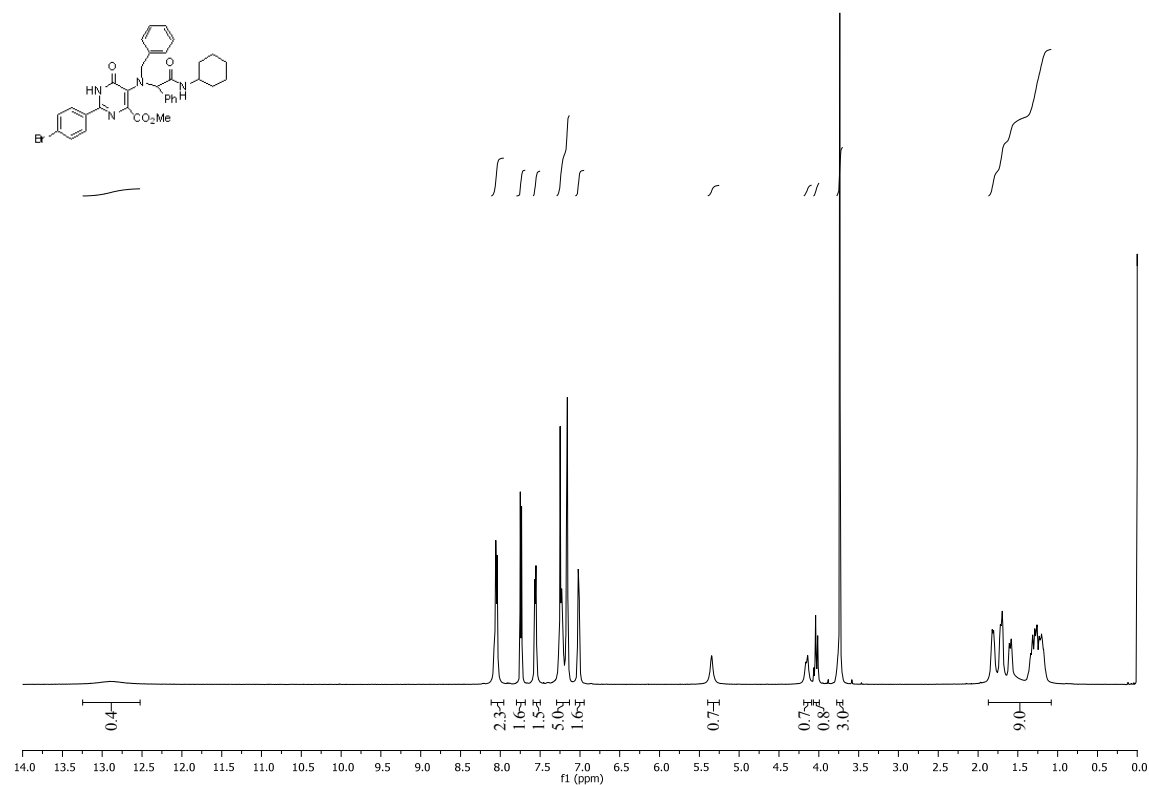




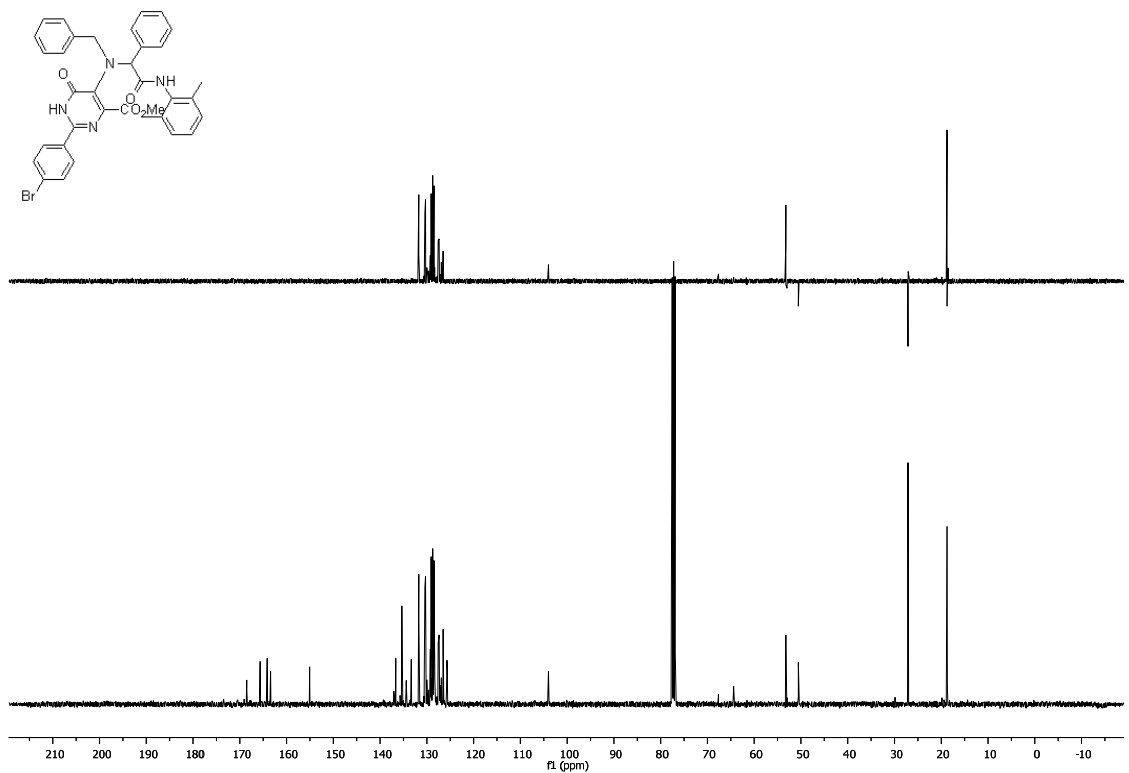
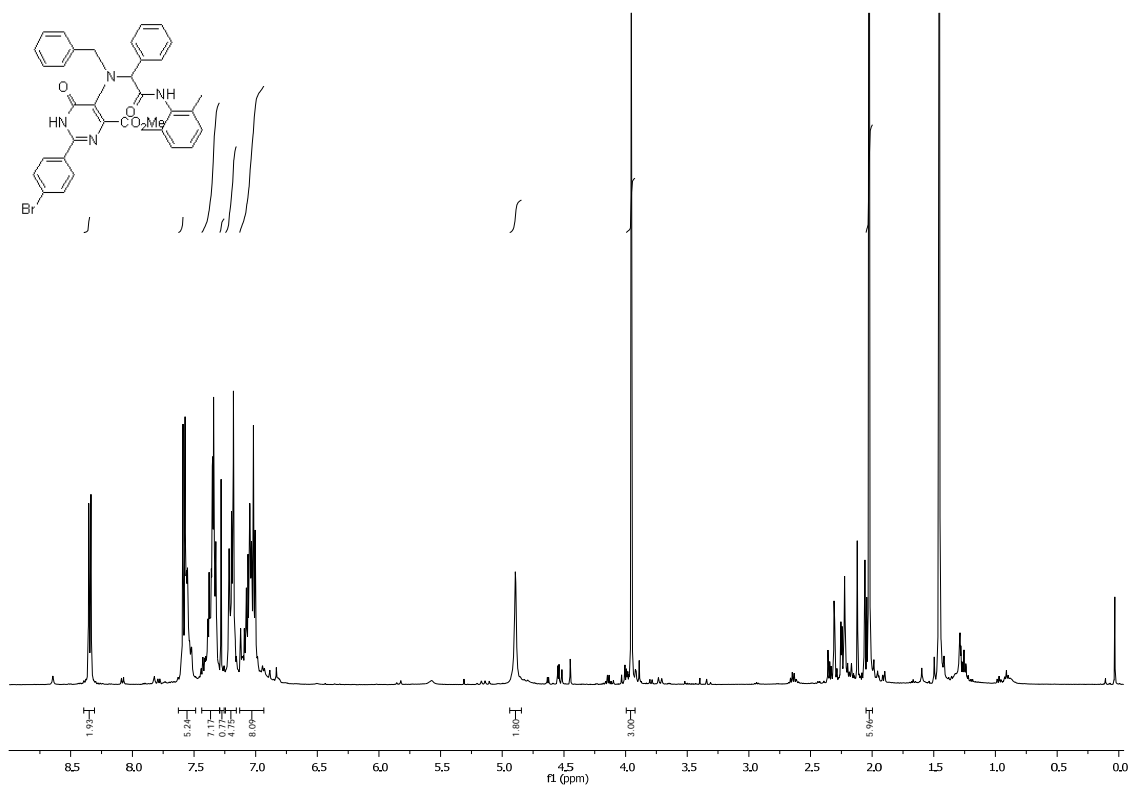
Carboxilato de 4-((2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-fenilettil)(fenil)amino)-2-hidroxi-2-metoxi-2H-cromen de metilo (267).



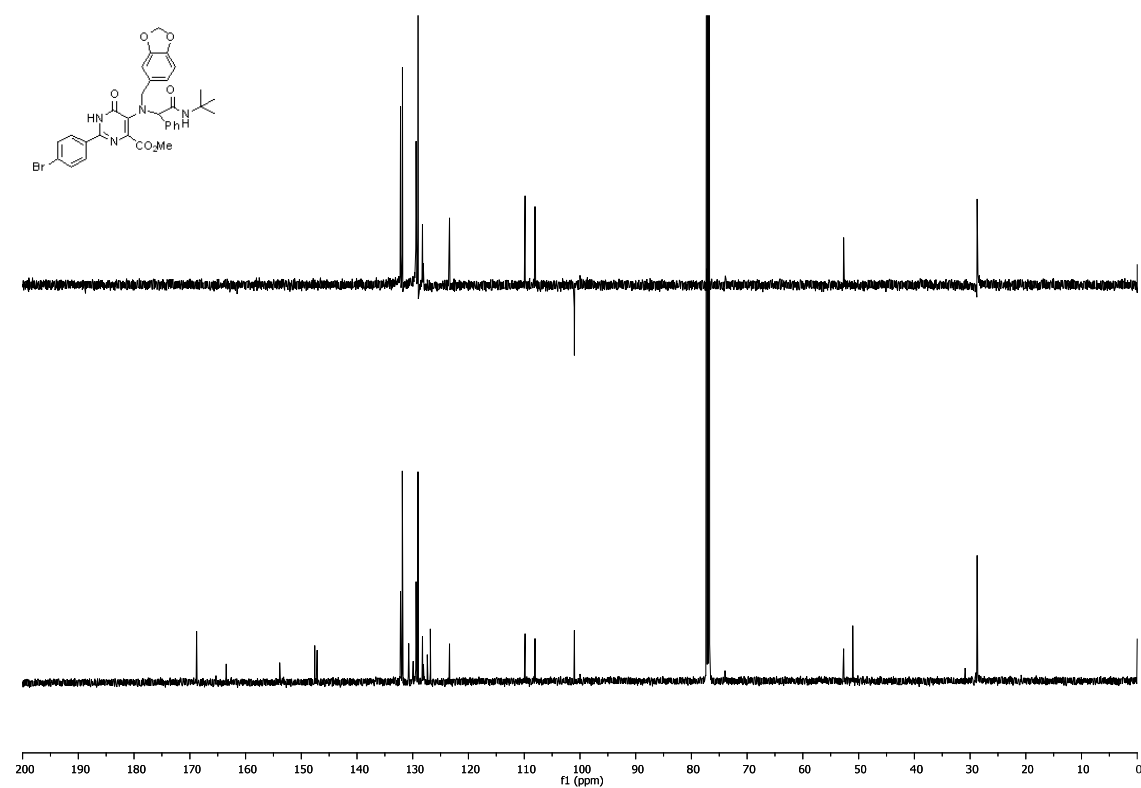
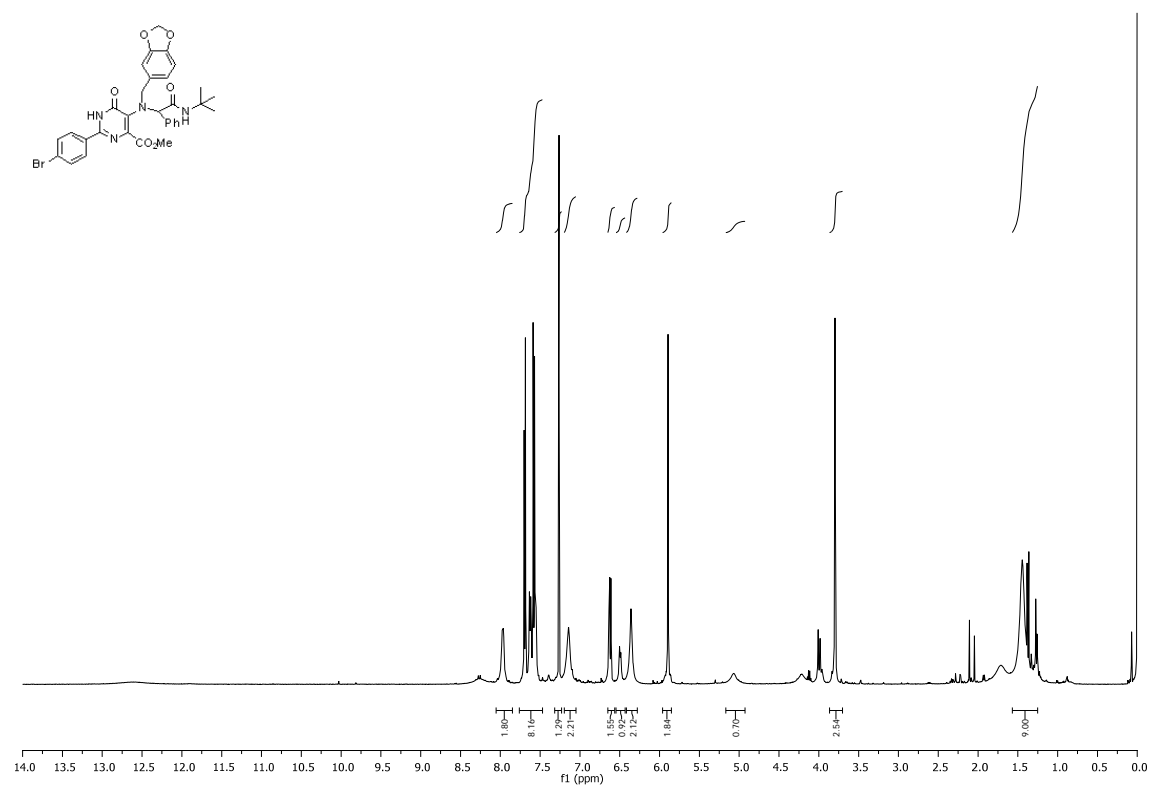
4-(5-(Bencil(2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294a).



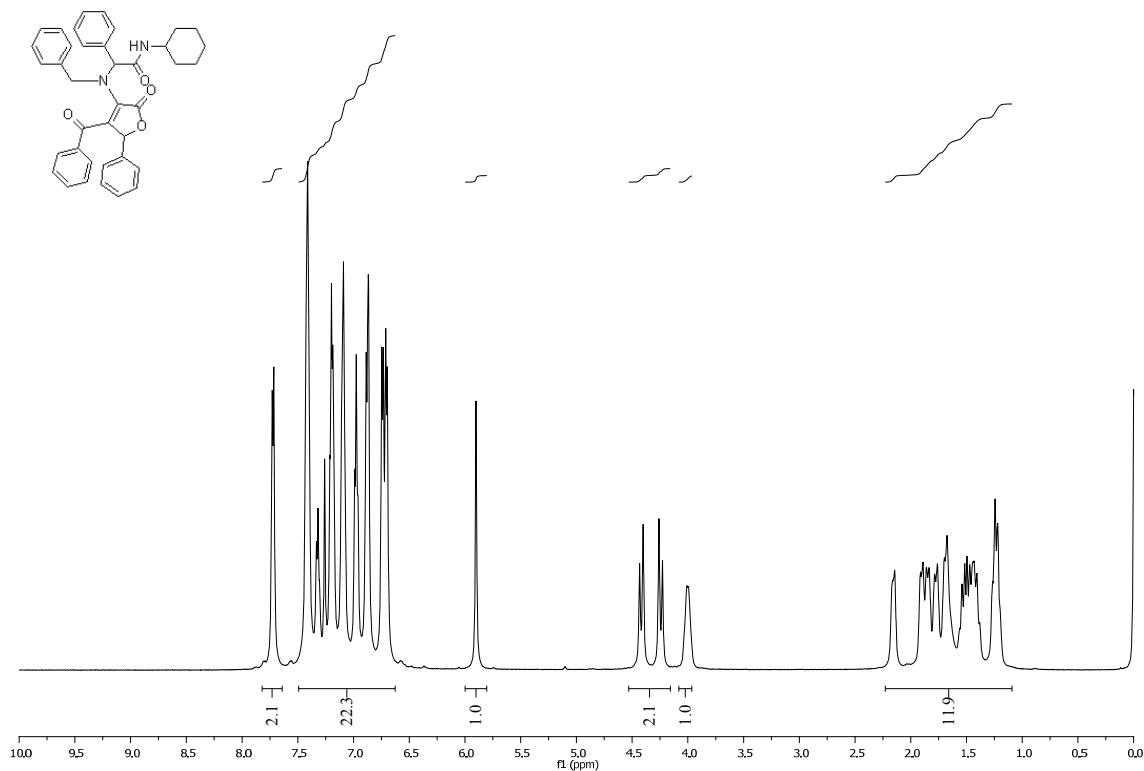
4-(5-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (294b).



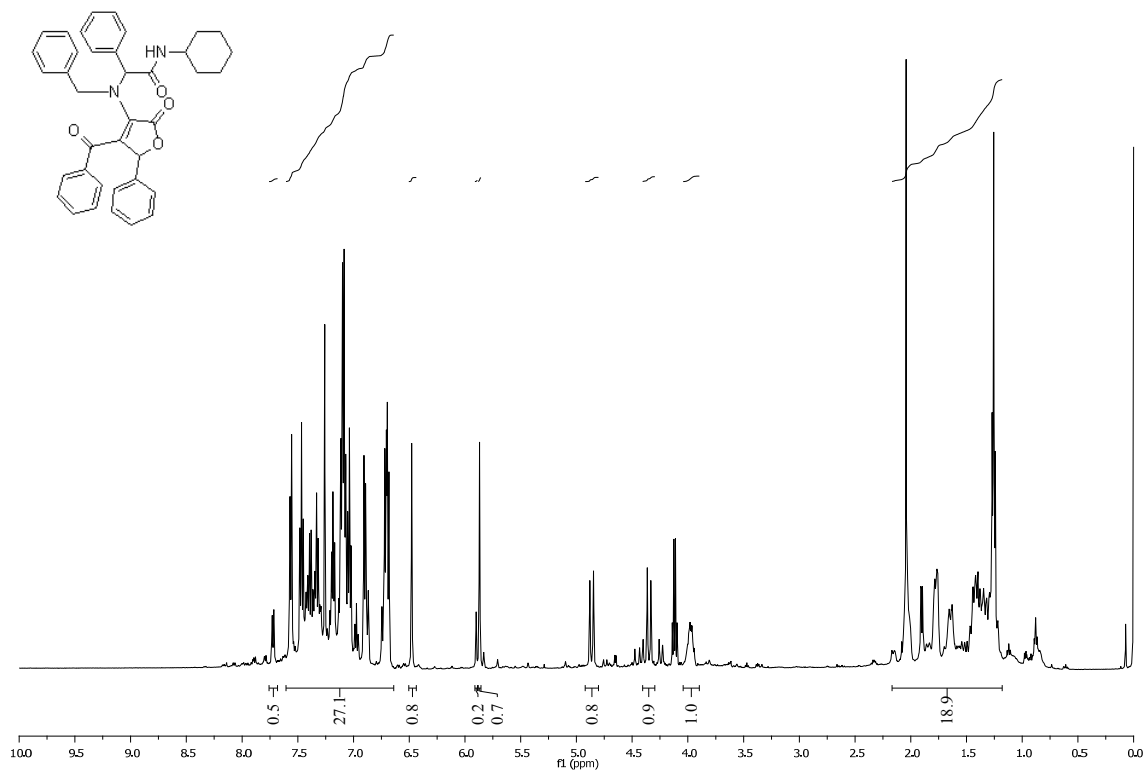
4-5-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmethyl)(2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina)carboxilato de metilo (**294c**).



2-((4-benzoil-2-oxo-5-fenil-2,5-dihidrofuran-3-il)(Bencil)amino)-N-Ciclohexil-2-fenilacetamida (297).

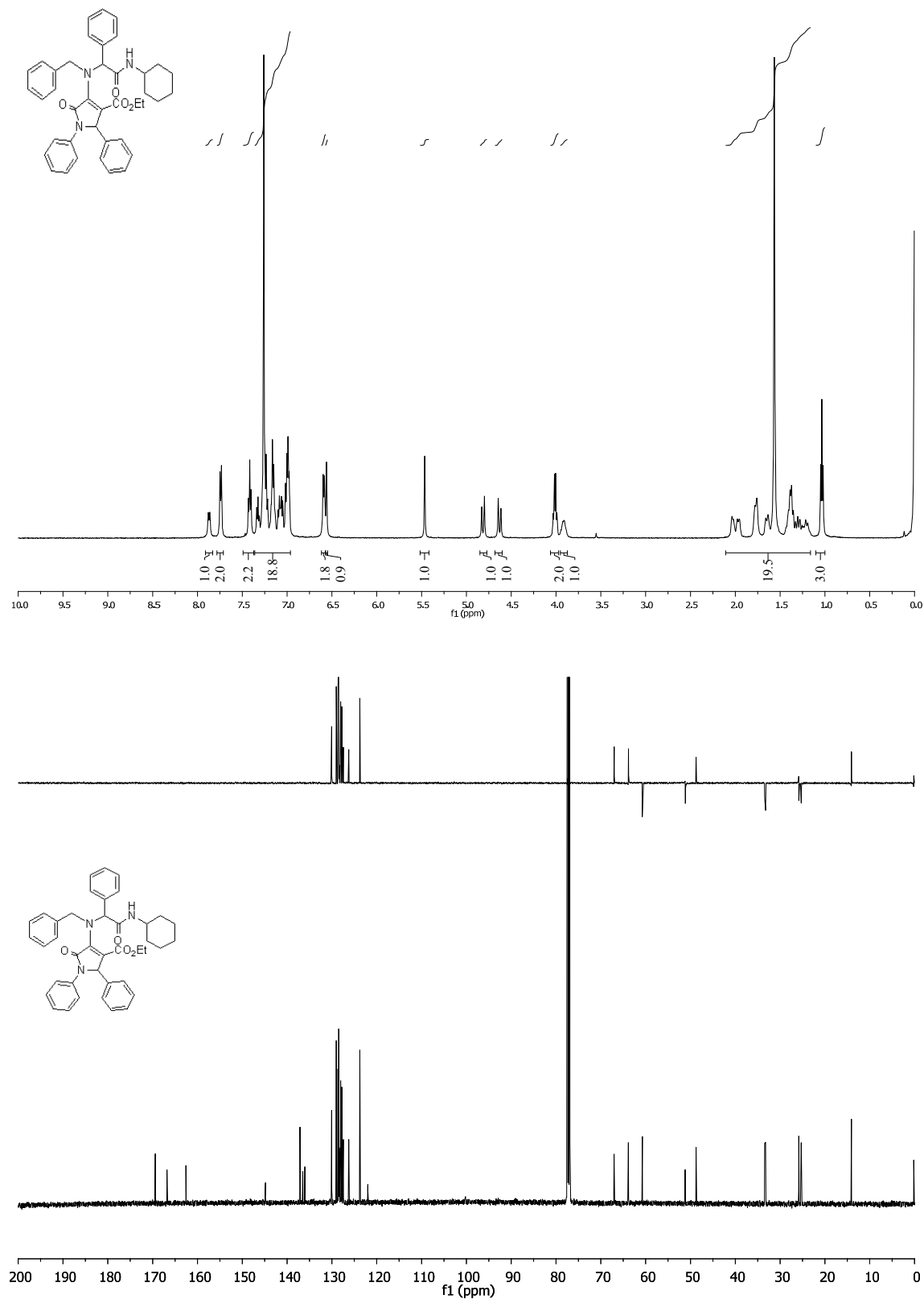


Mezcla de diastereoisómeros

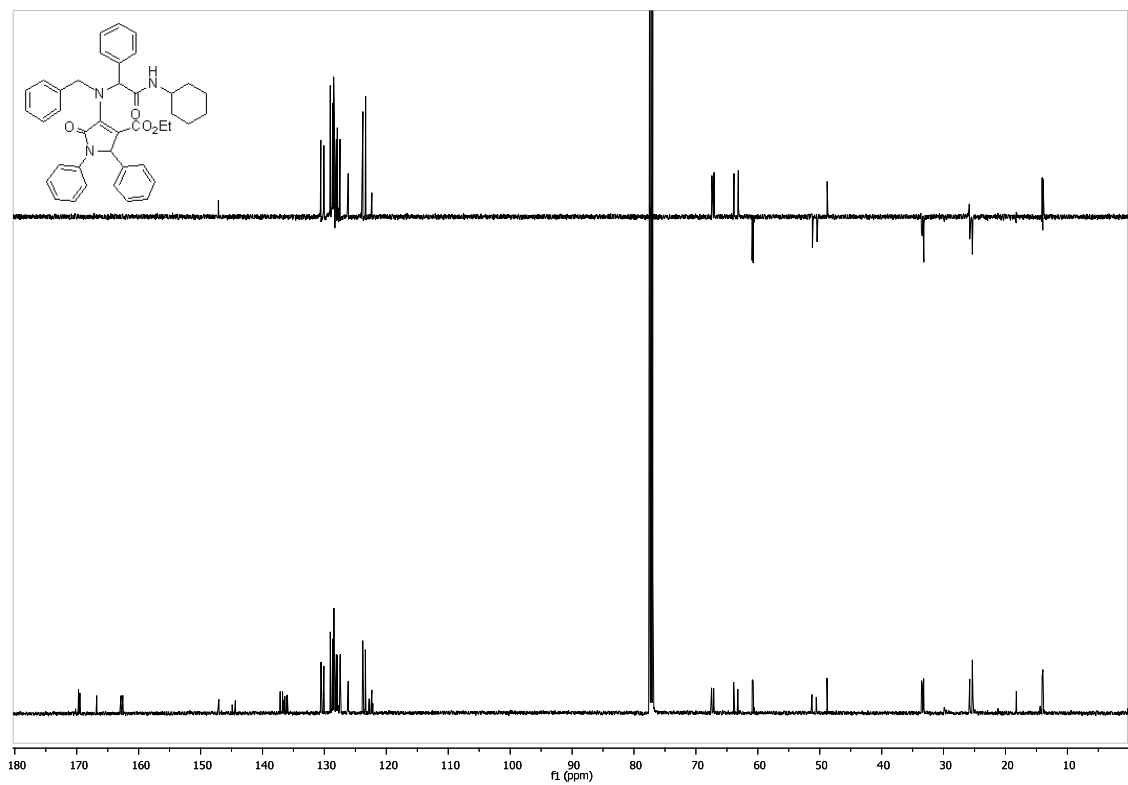
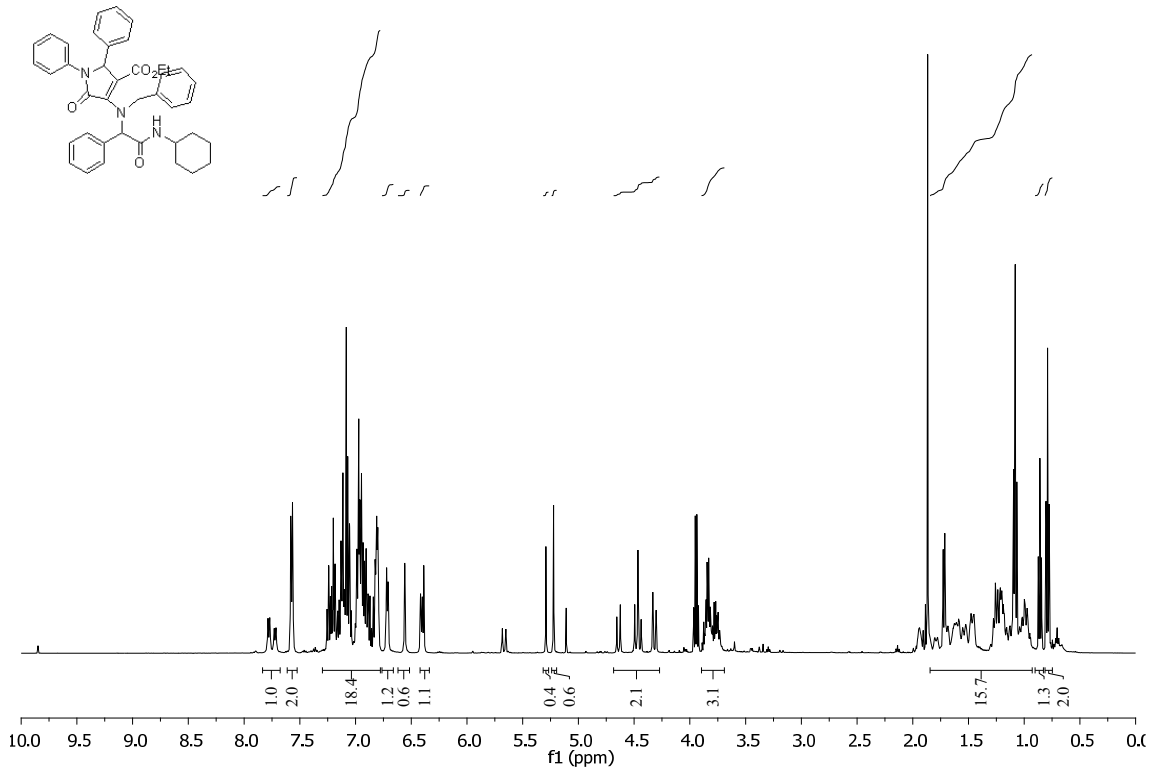


*4-(Bencil(2-(ciclohexilamina)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,2-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313a).*

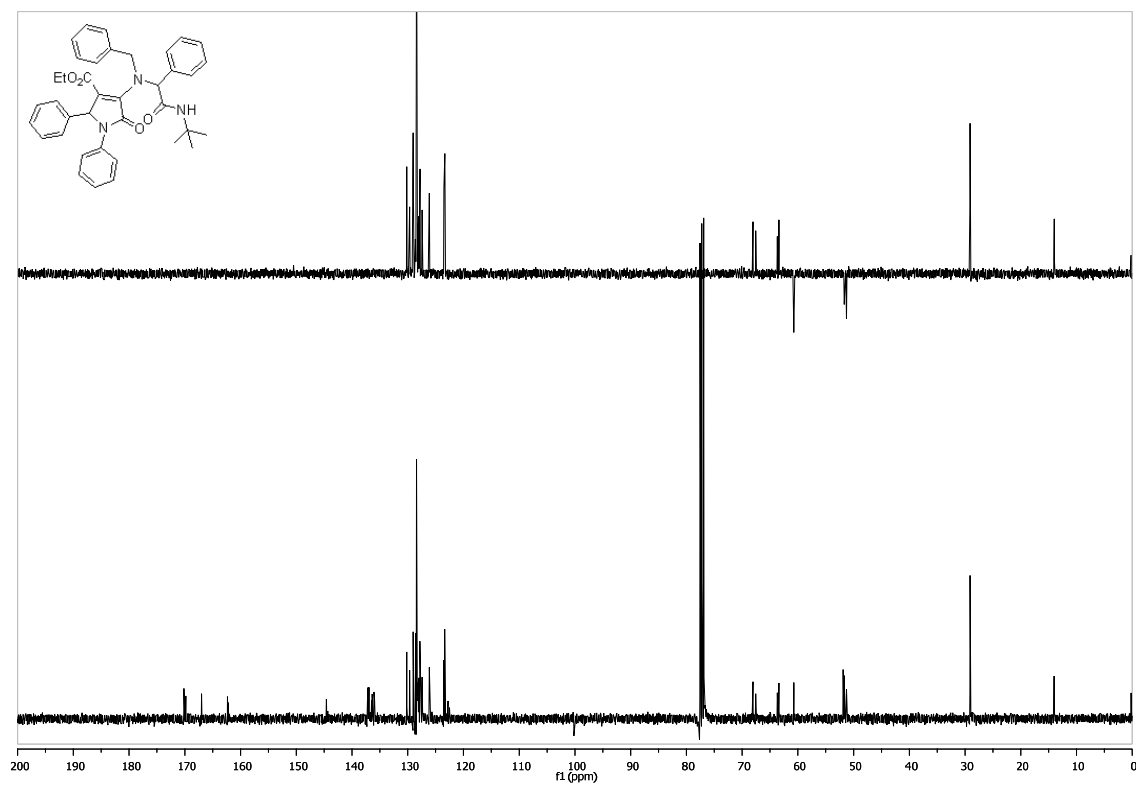
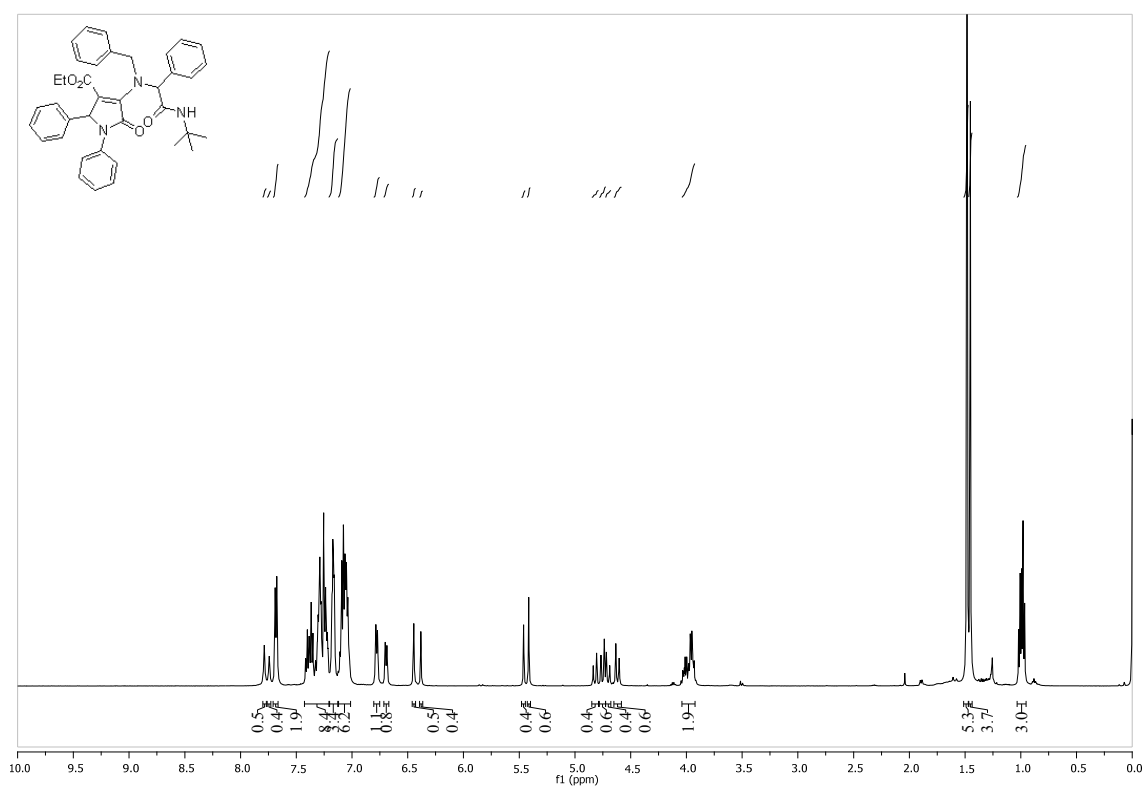
Diastereómero RS



Mezcla de diastereómeros.

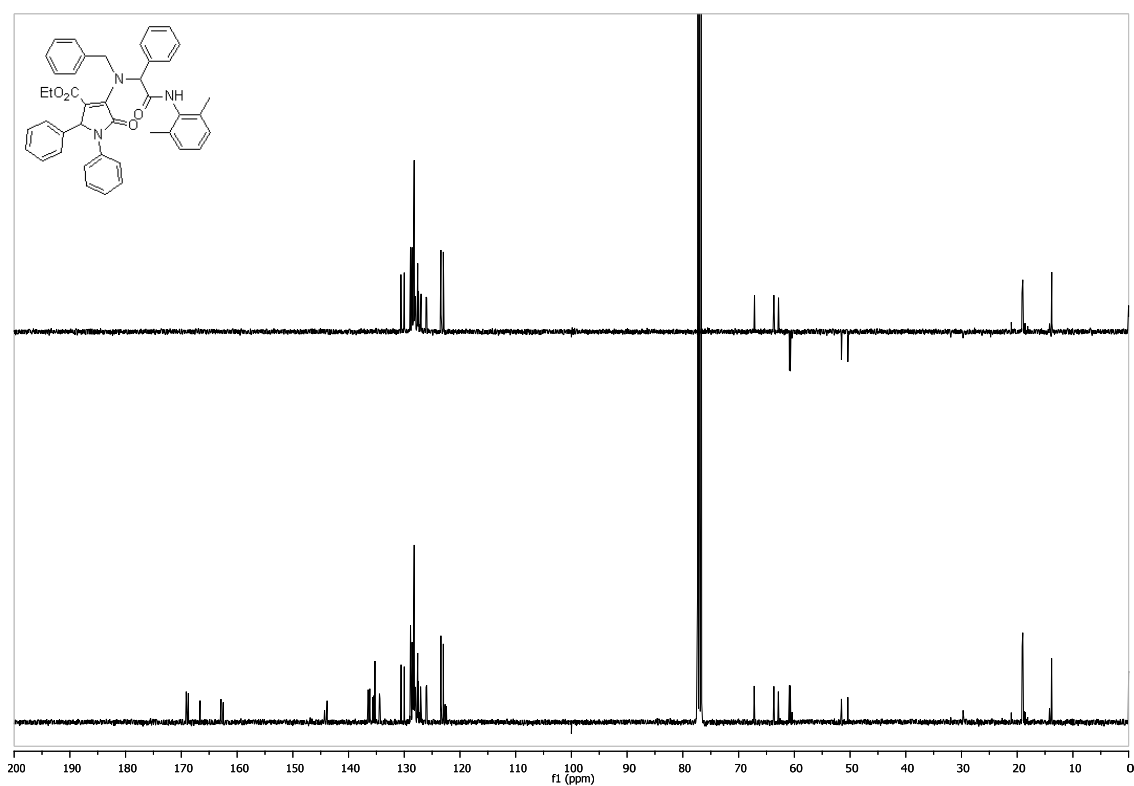
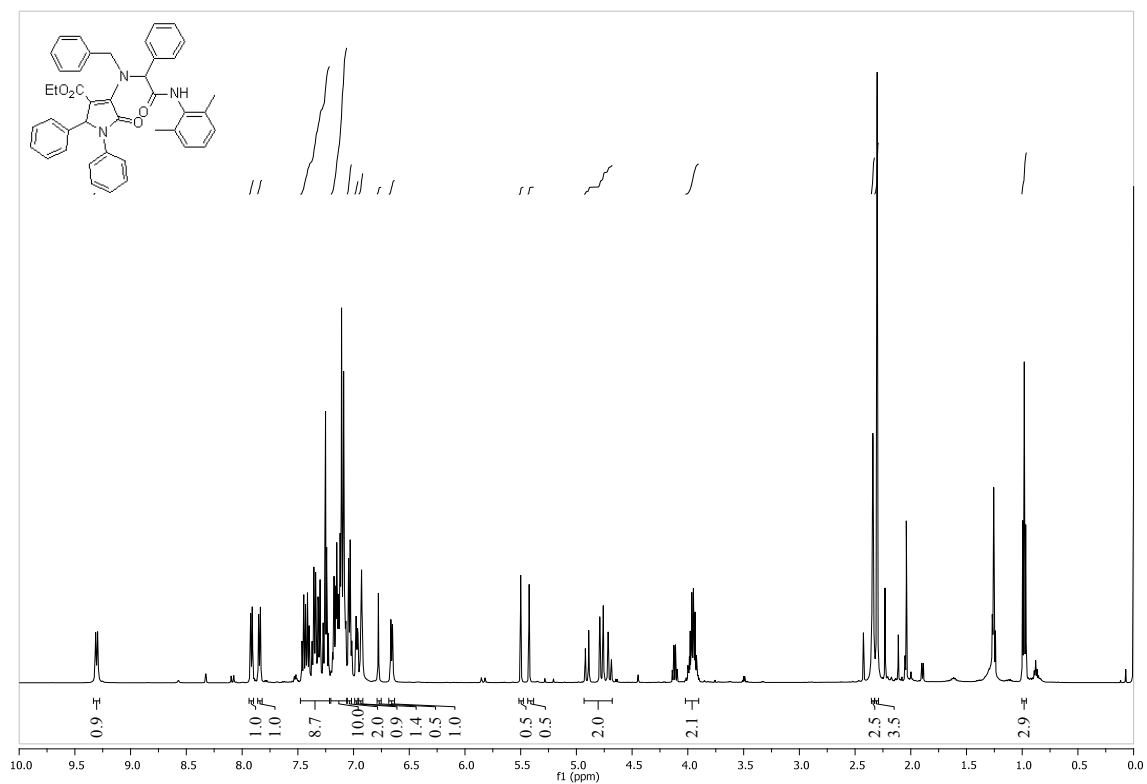


4-(Bencil(2-(*tert*-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo(313b).



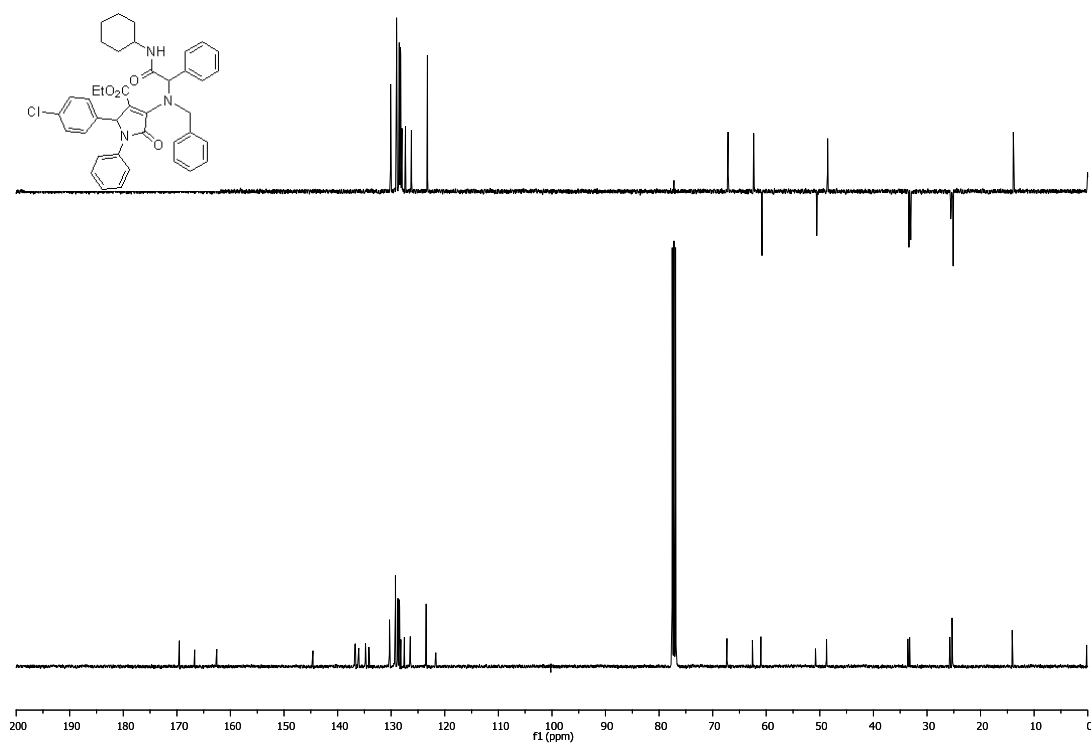
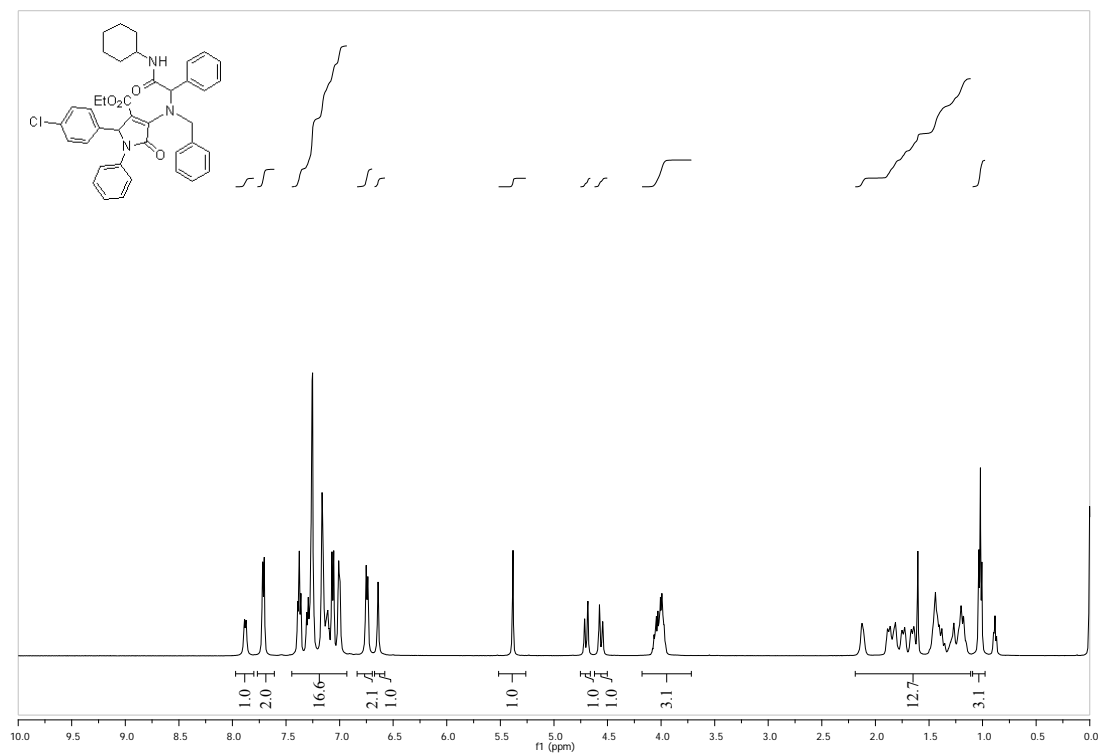


4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313c**).

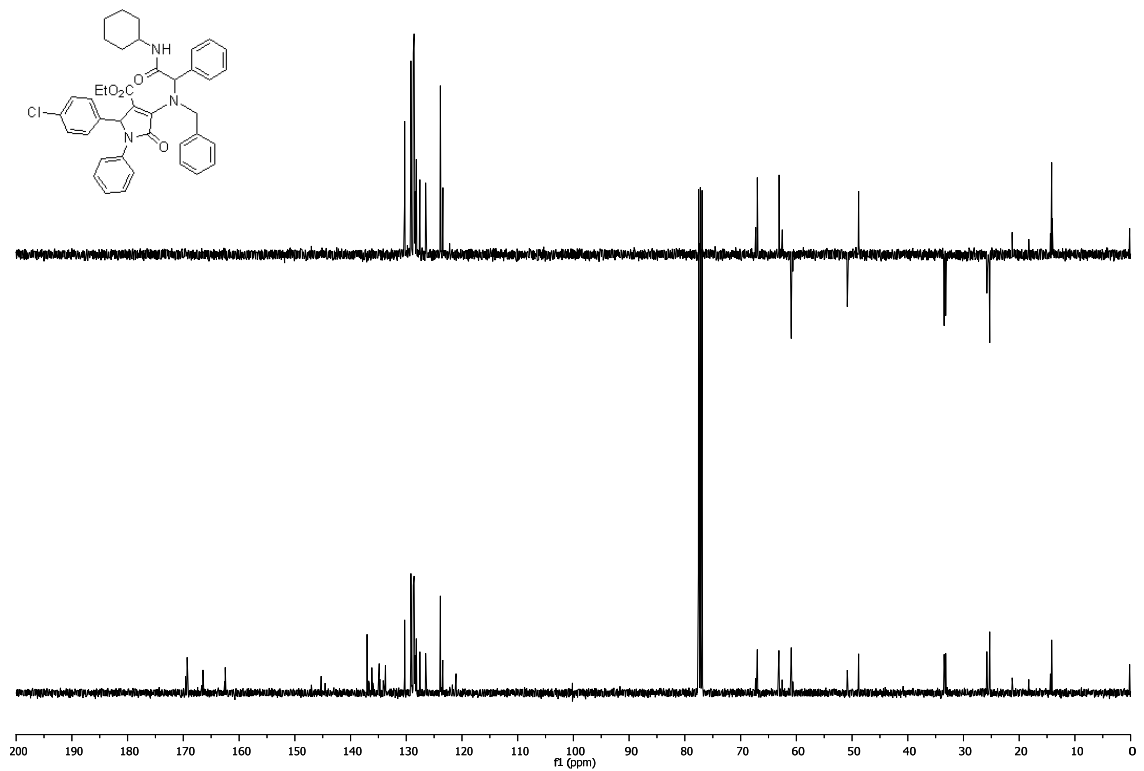
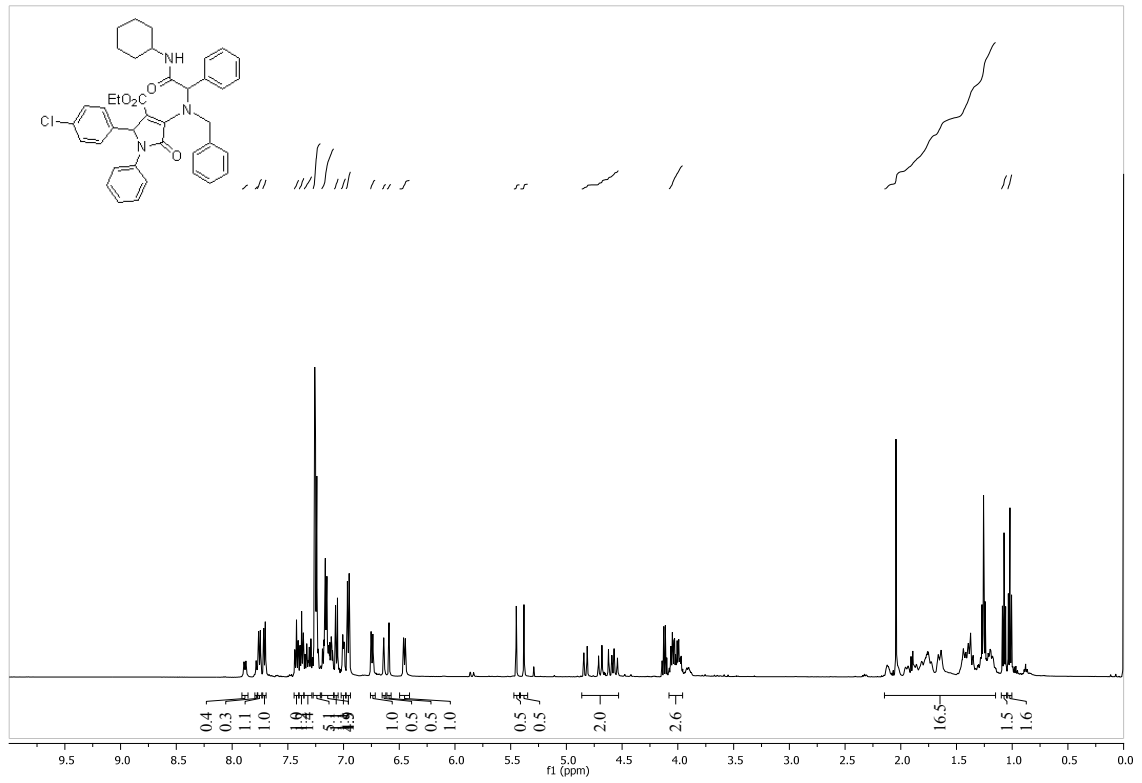


*4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313d).*

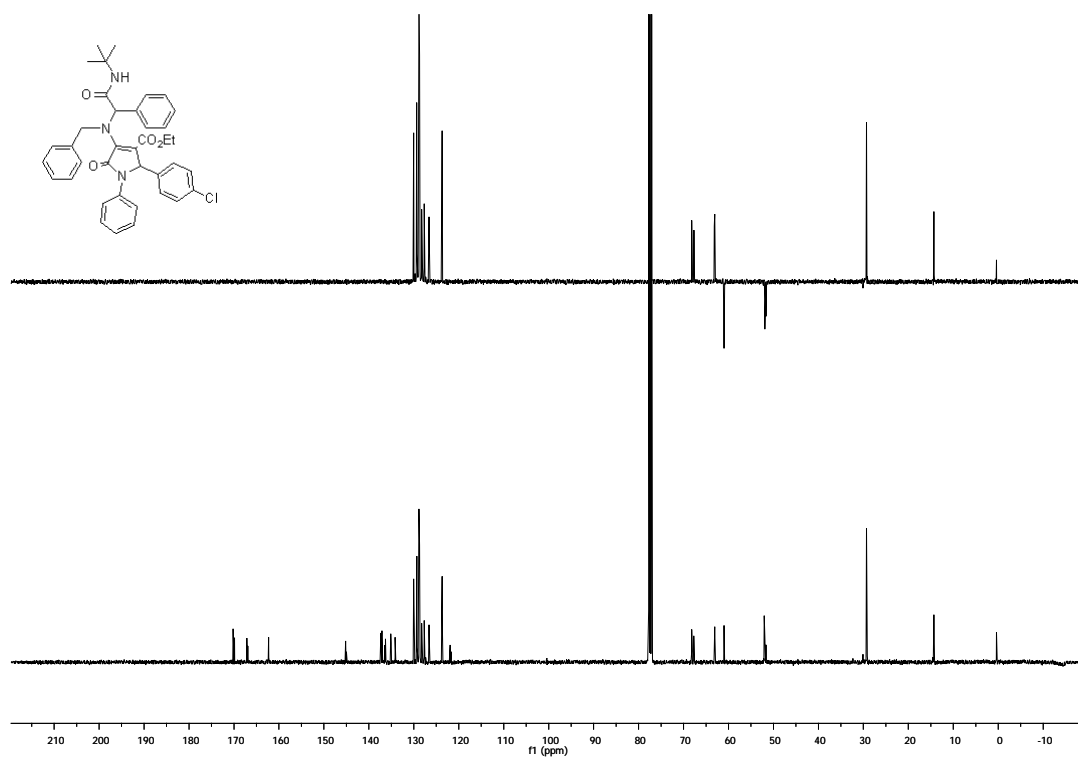
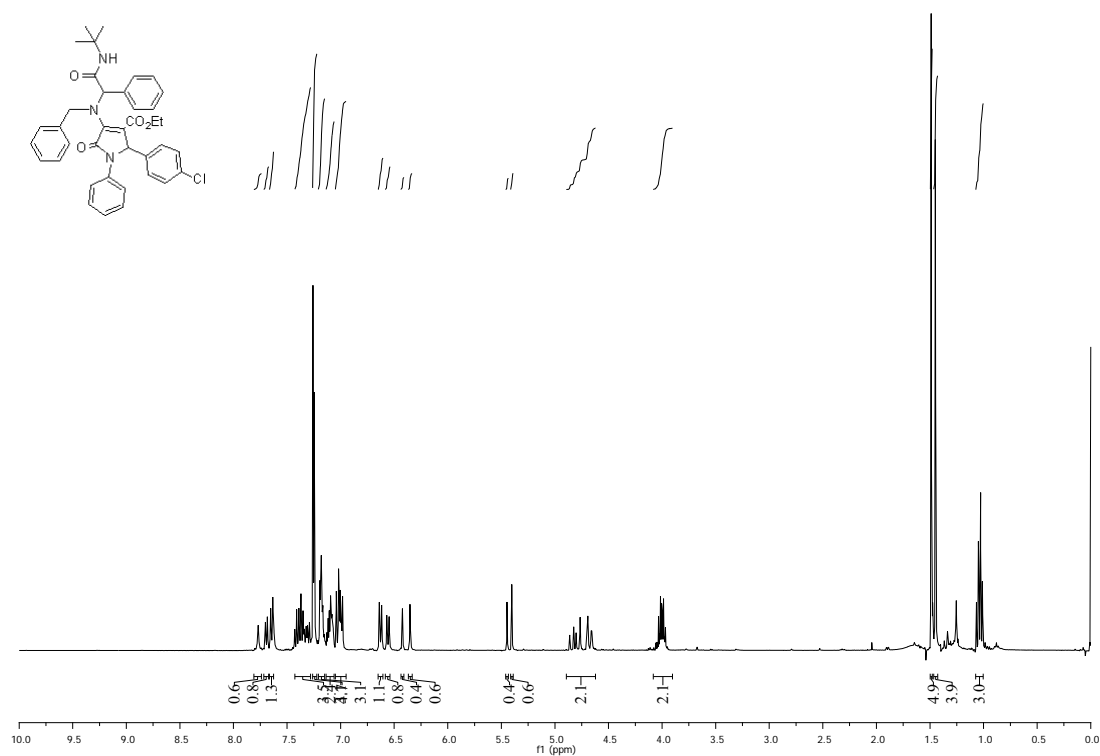
Diastereómero puro:



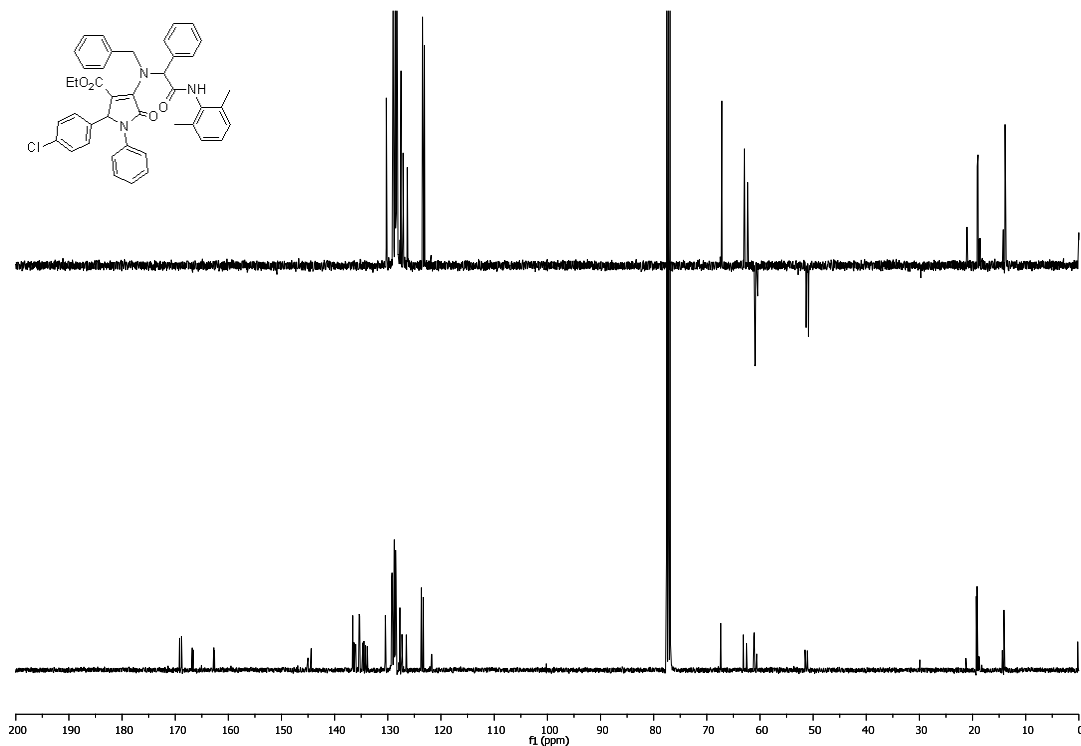
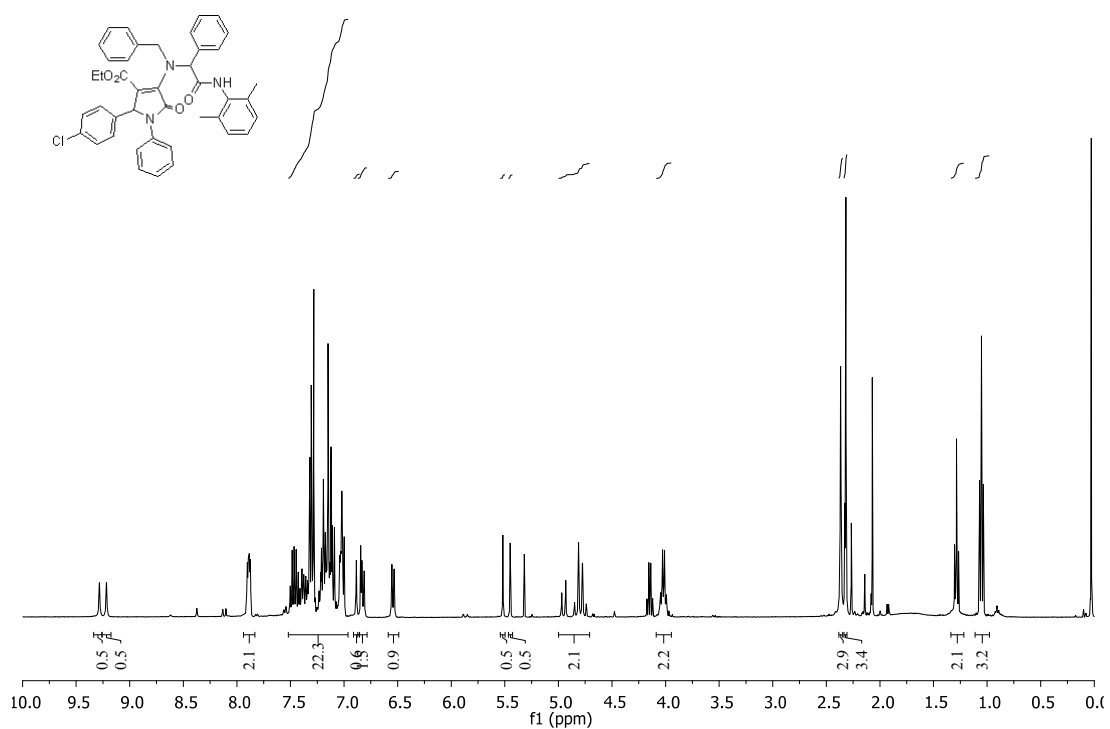
Mezcla de diastereómeros:



*4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313e).*

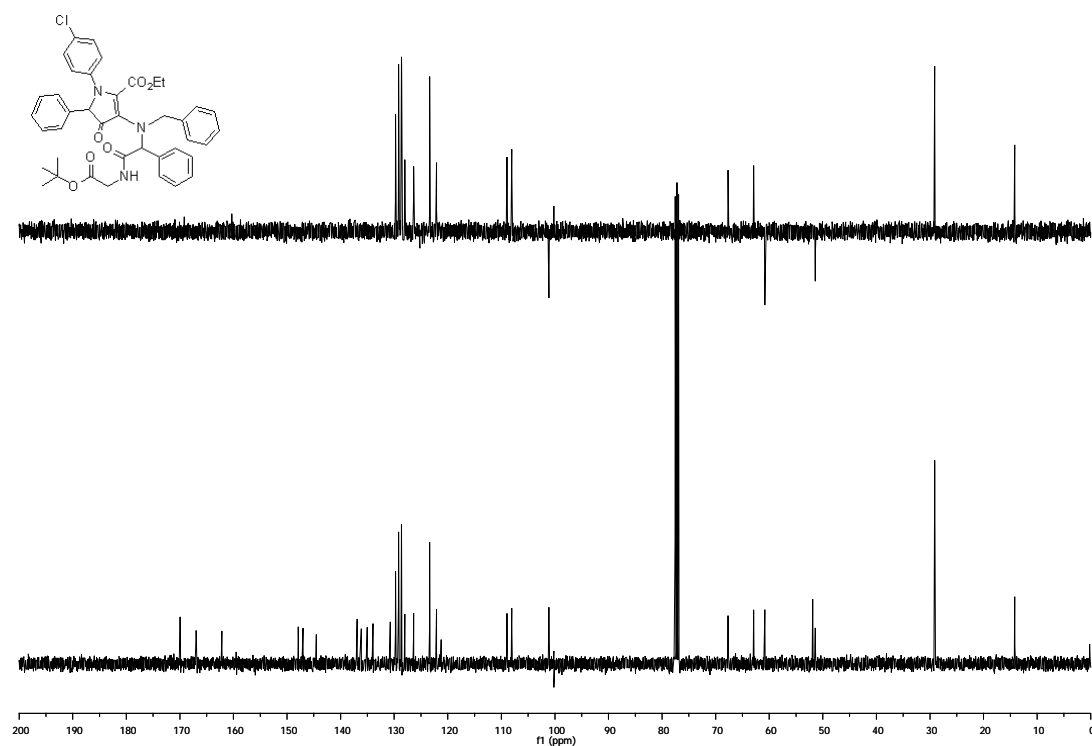
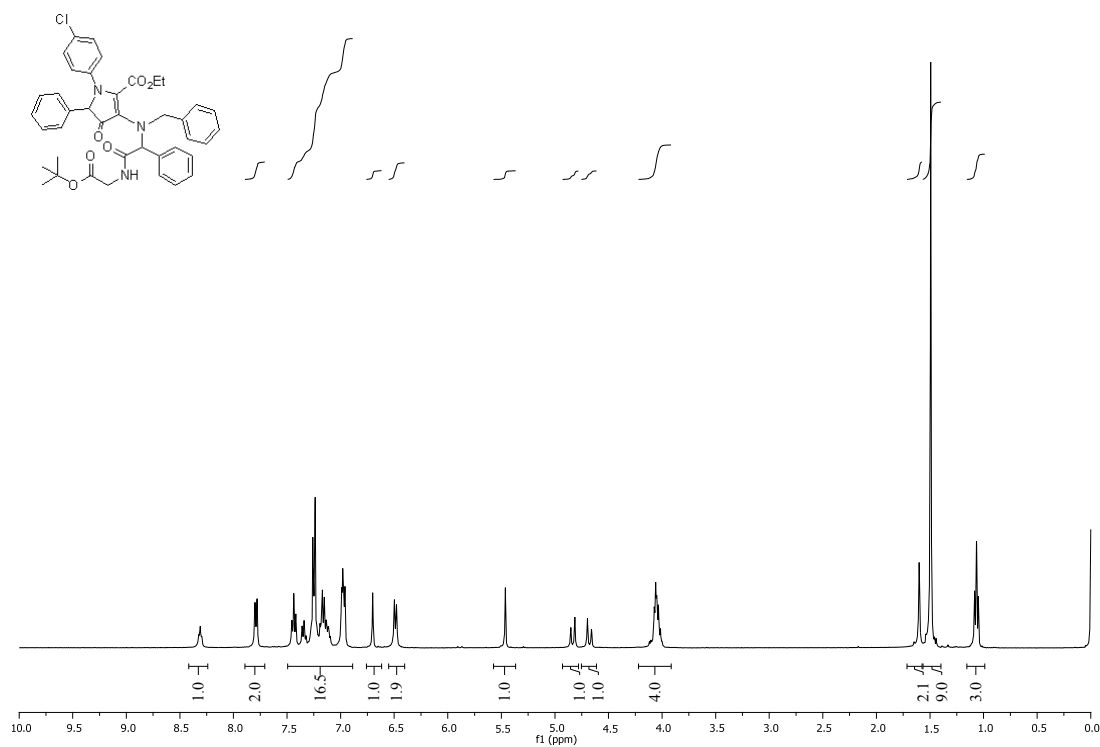


*4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313f).*

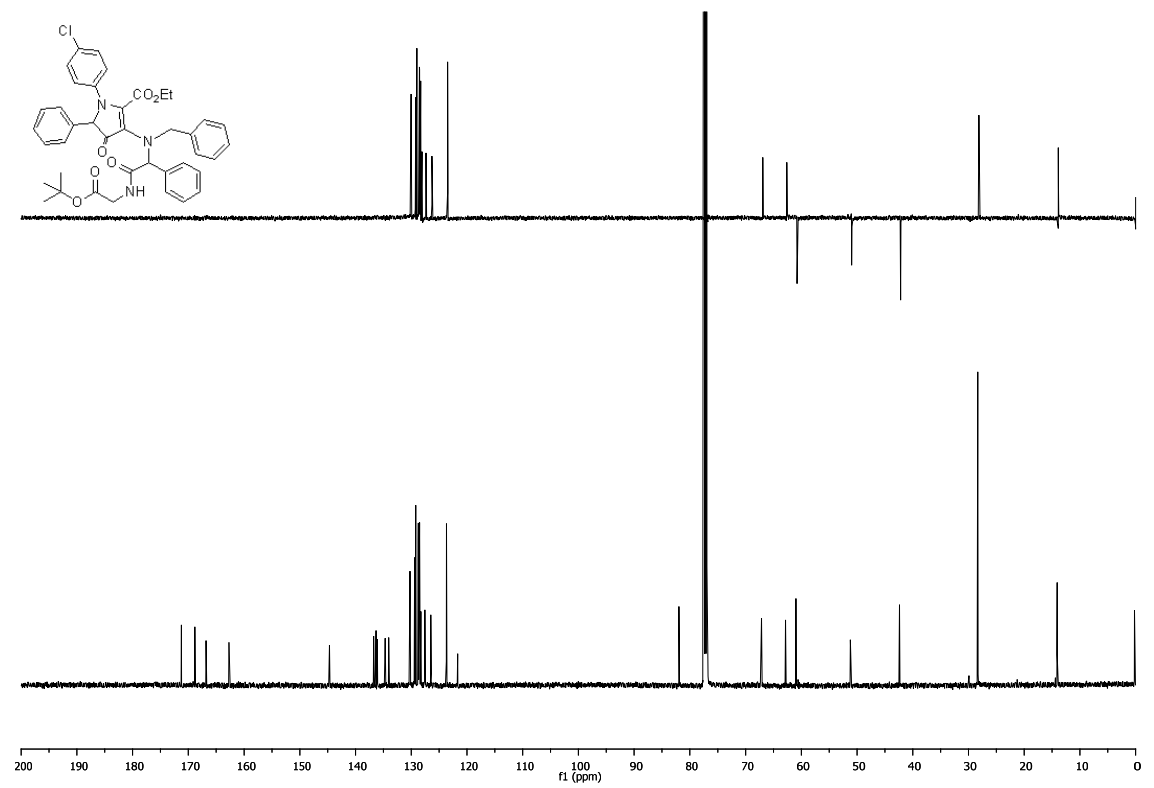
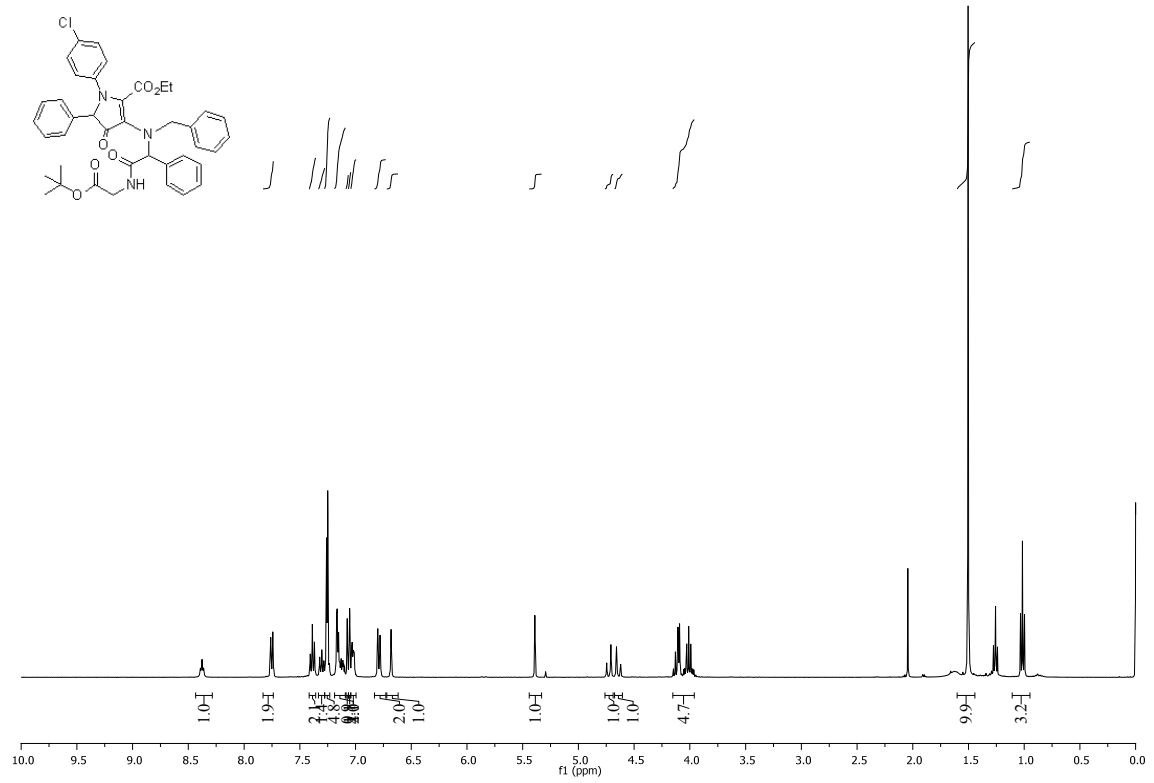


*3-(Bencil(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-(4-clorofenil)-5-fenil-4,5-dihidro-4-oxo -1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (313g).*

Diastereómero A:

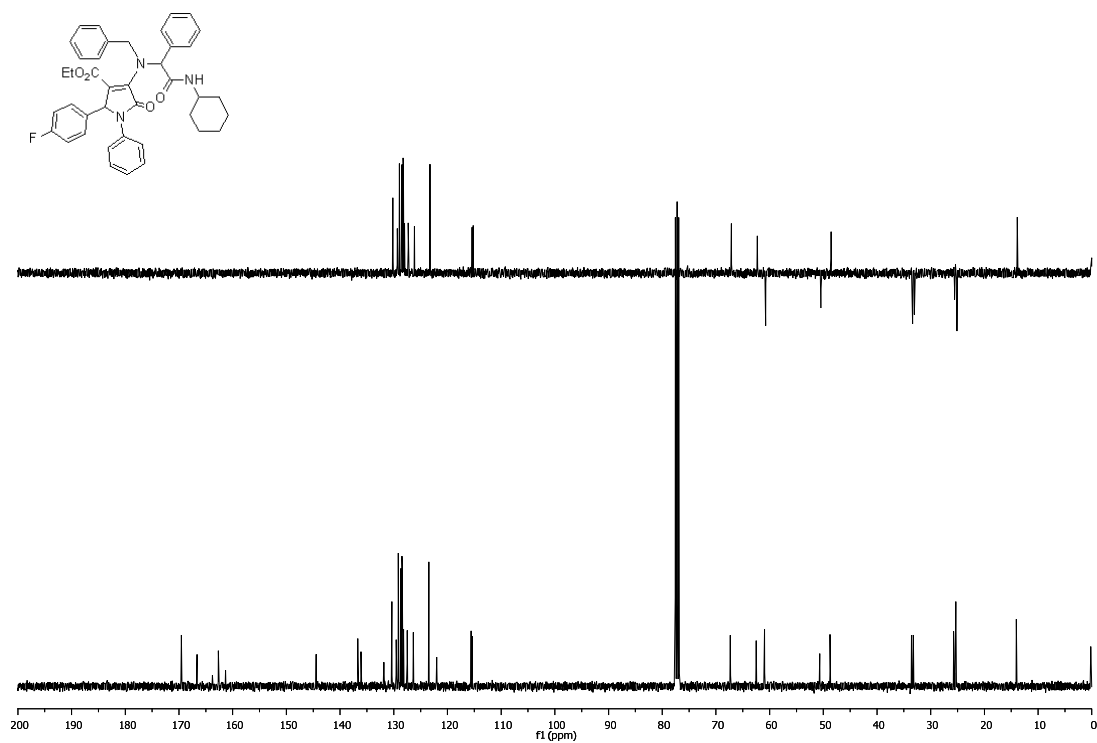
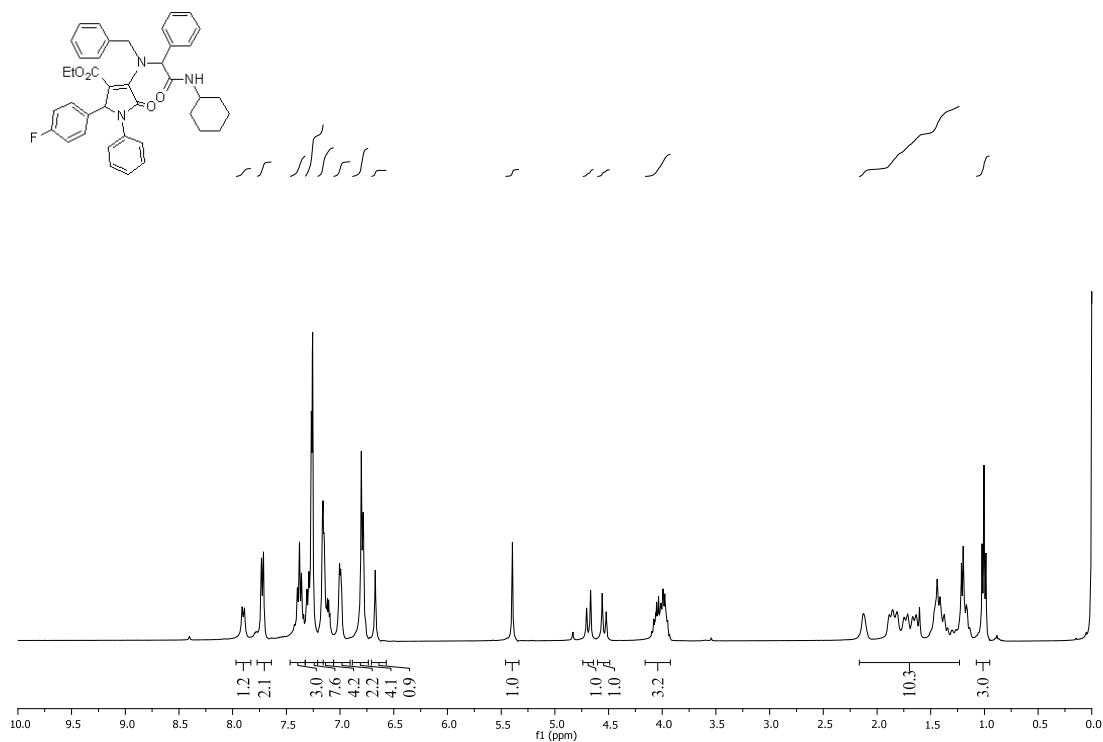


## Diastereómero B:



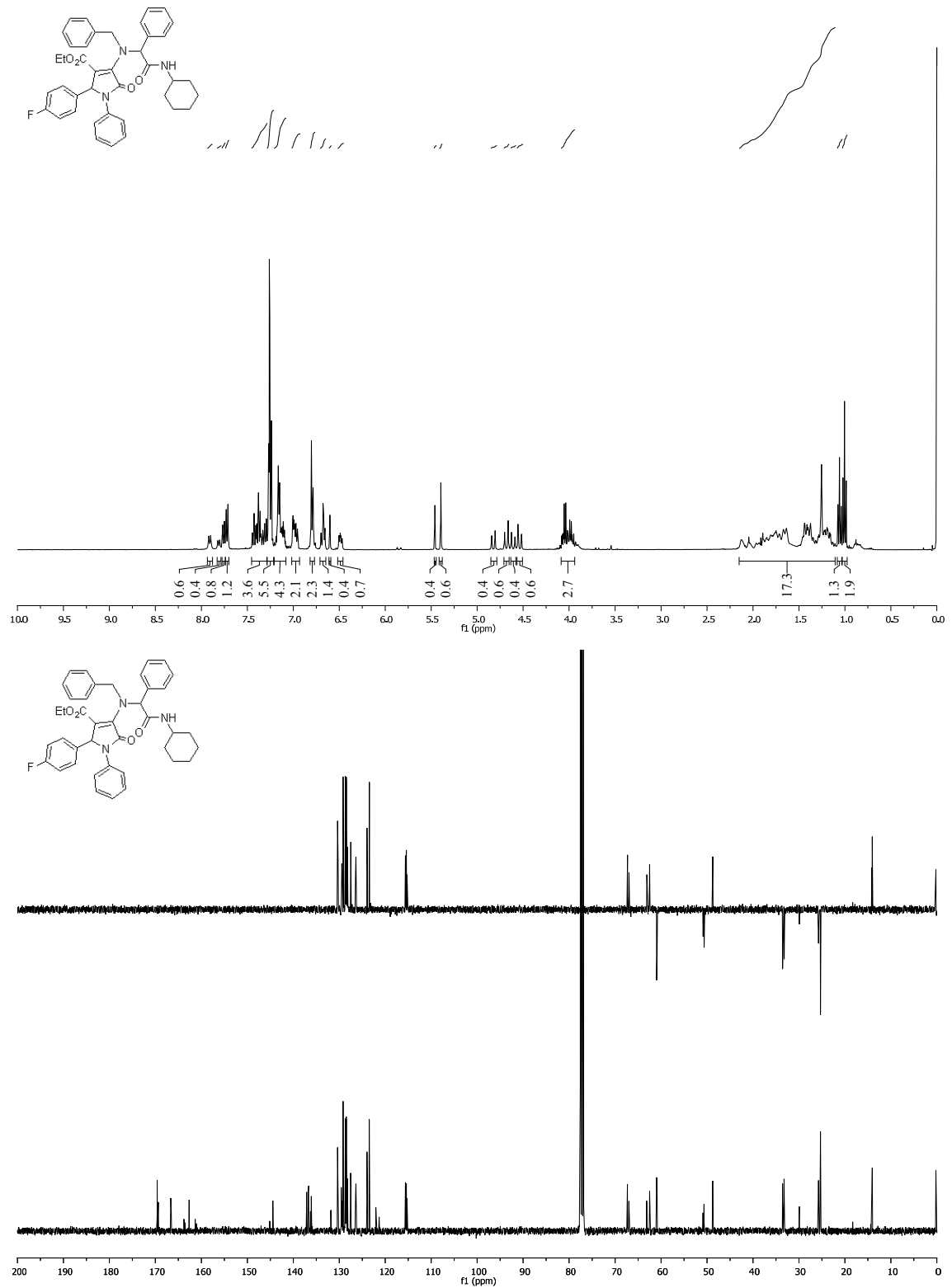
*4-(Bencil(2-(ciclohexylamino)-1-feniletil-2-oxo)amino-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313h).*

Diastereómero puro:

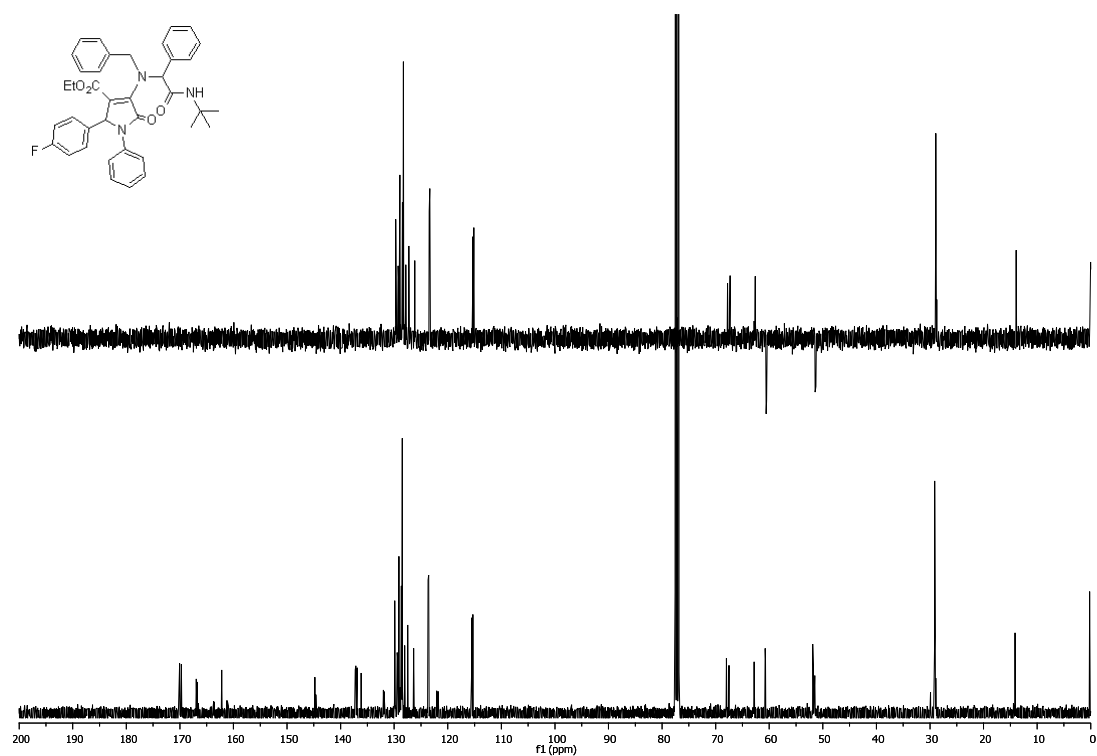
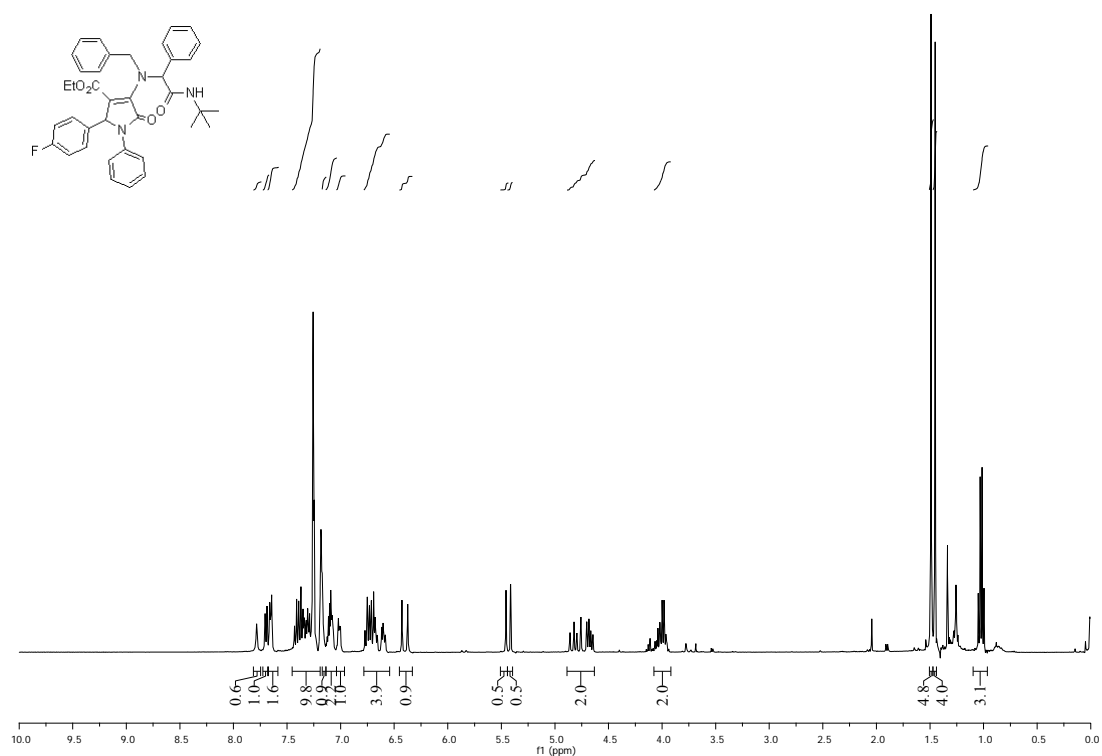




Mezcla de diastereómeros:

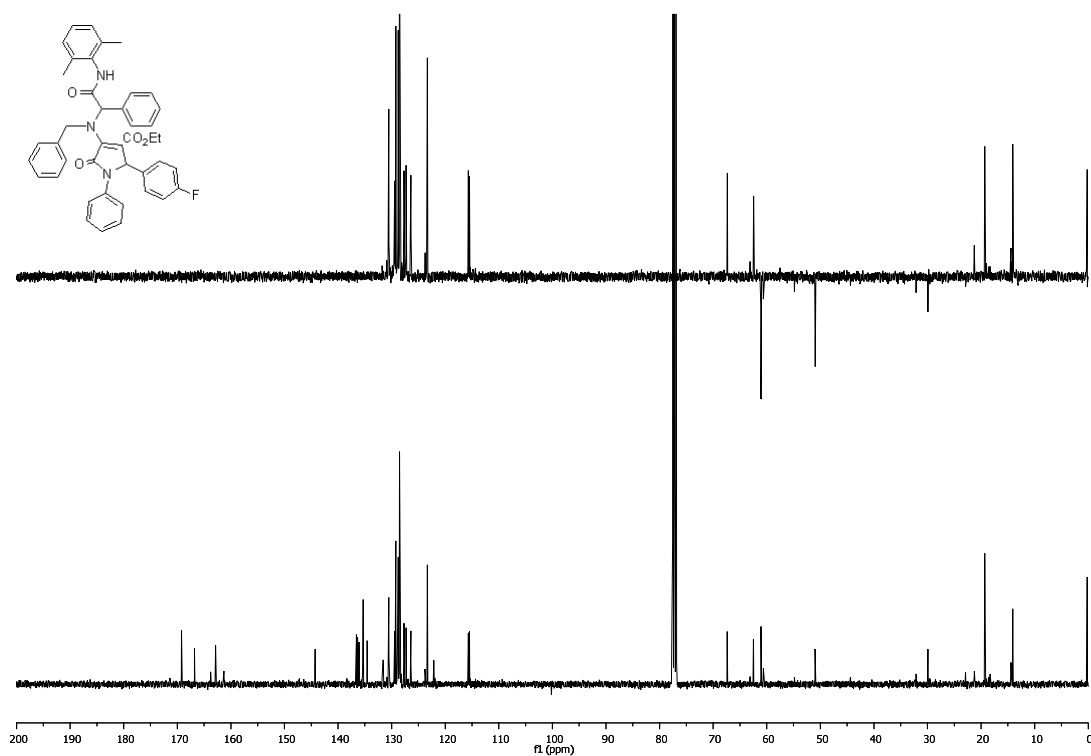
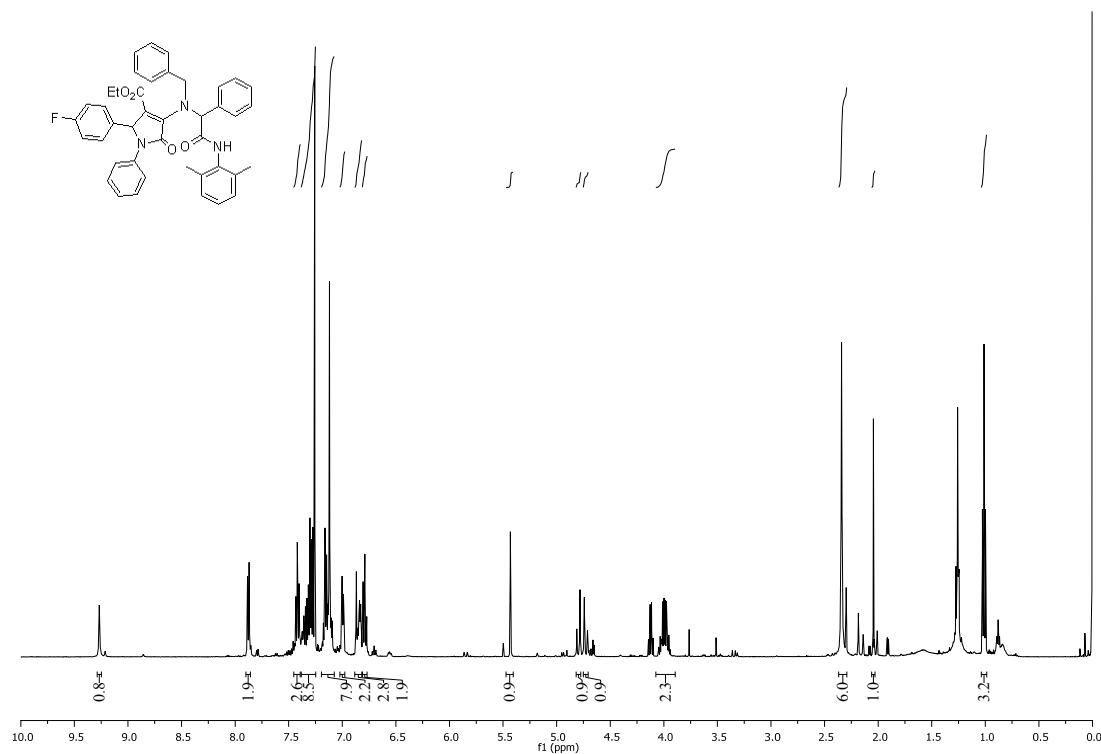


*4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313i).*

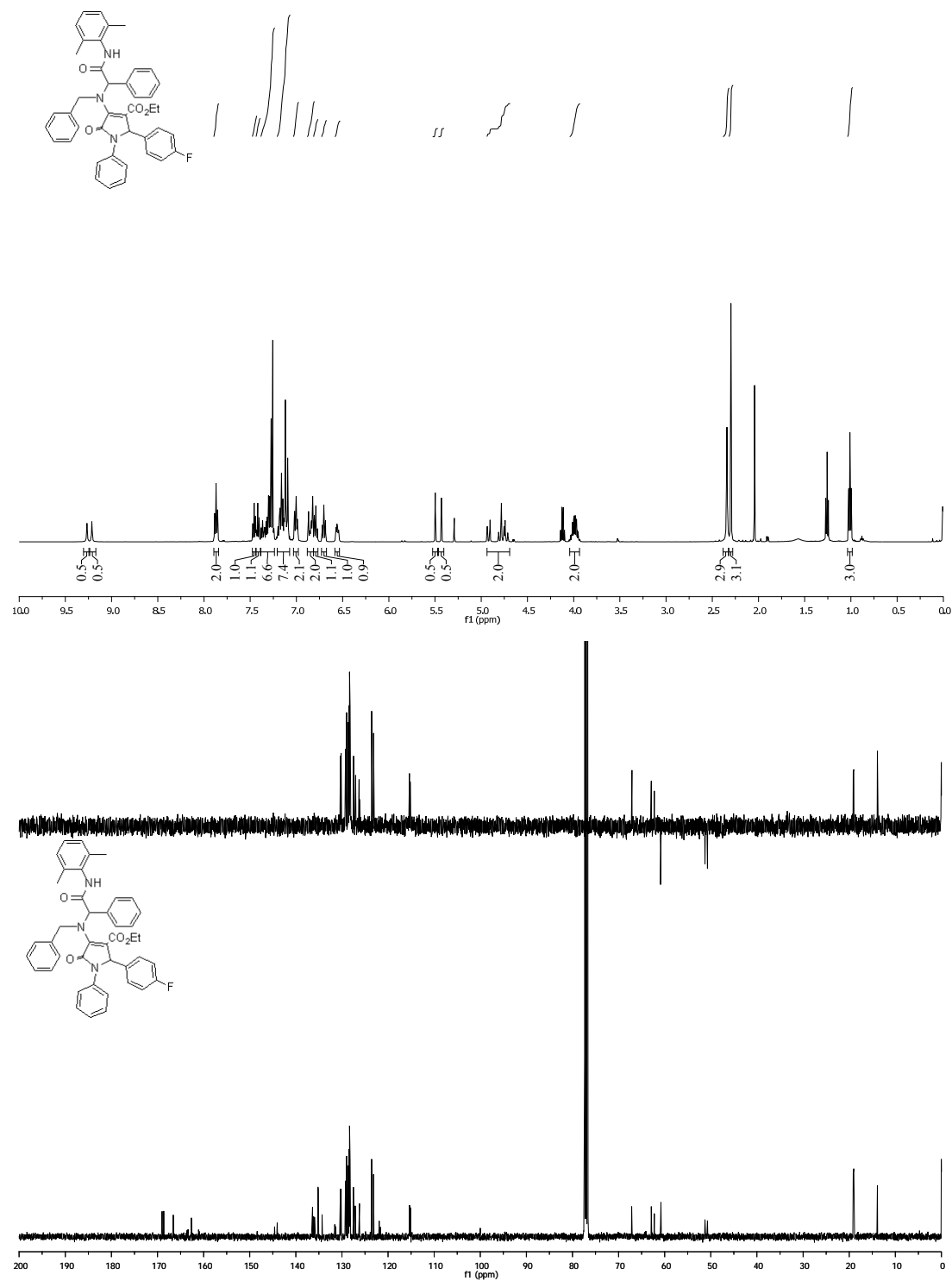


*4-(Bencil(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313j).*

Diastereómero puro:

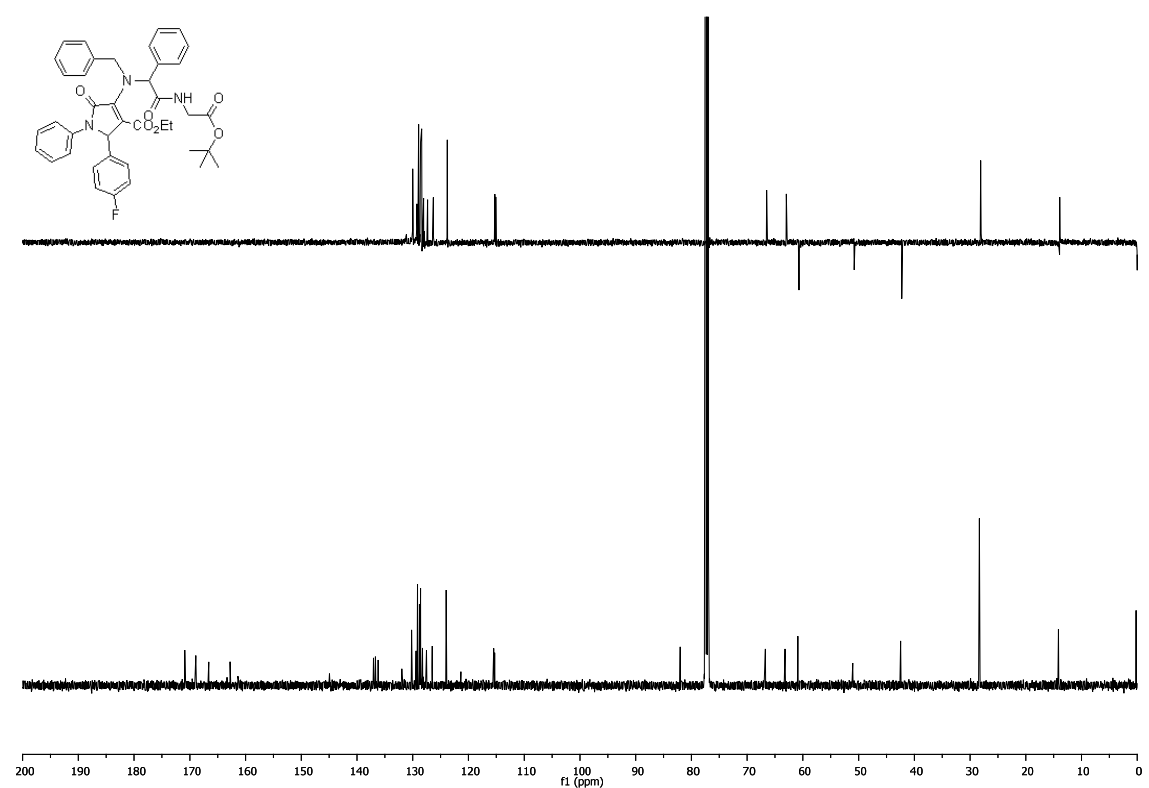
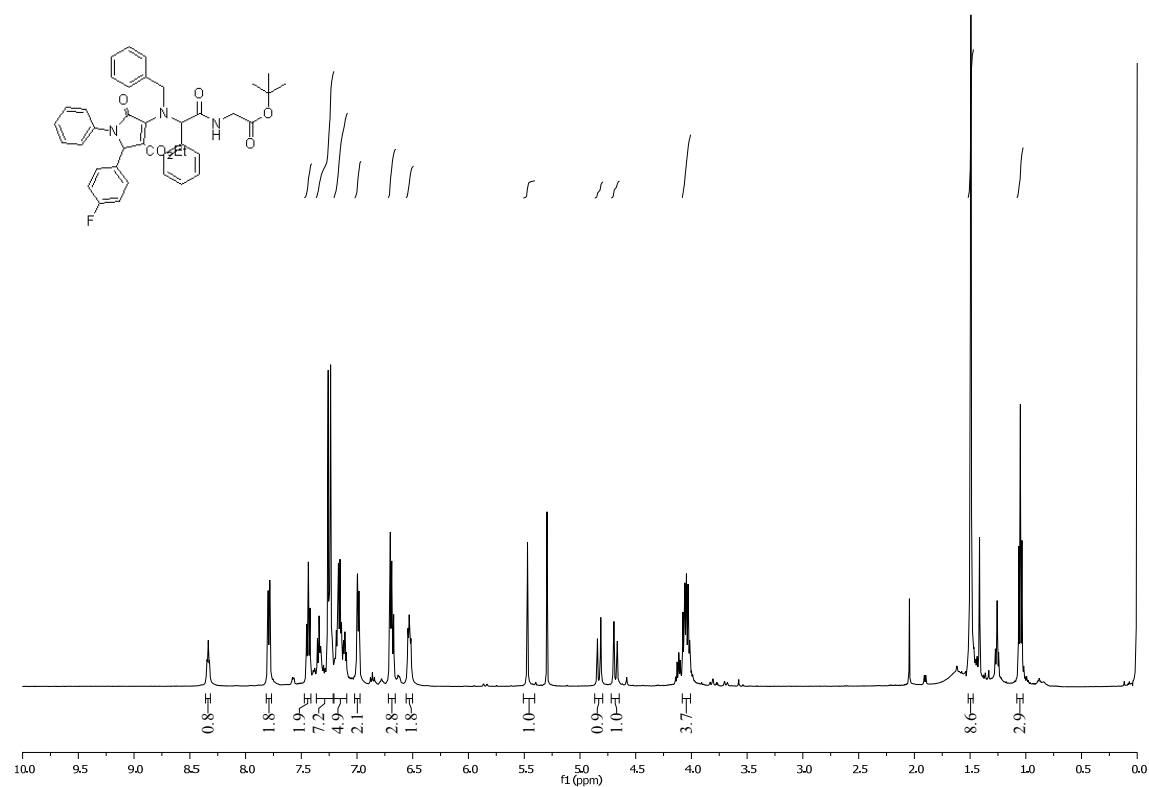


Mezcla de diastereómeros:

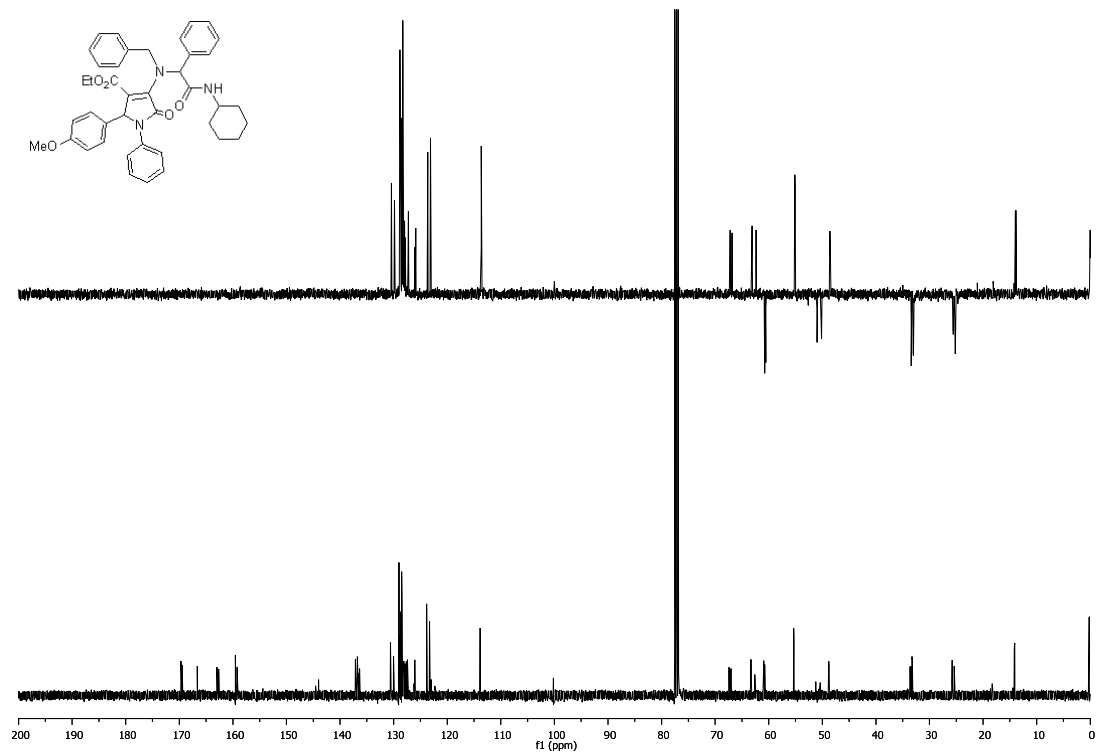
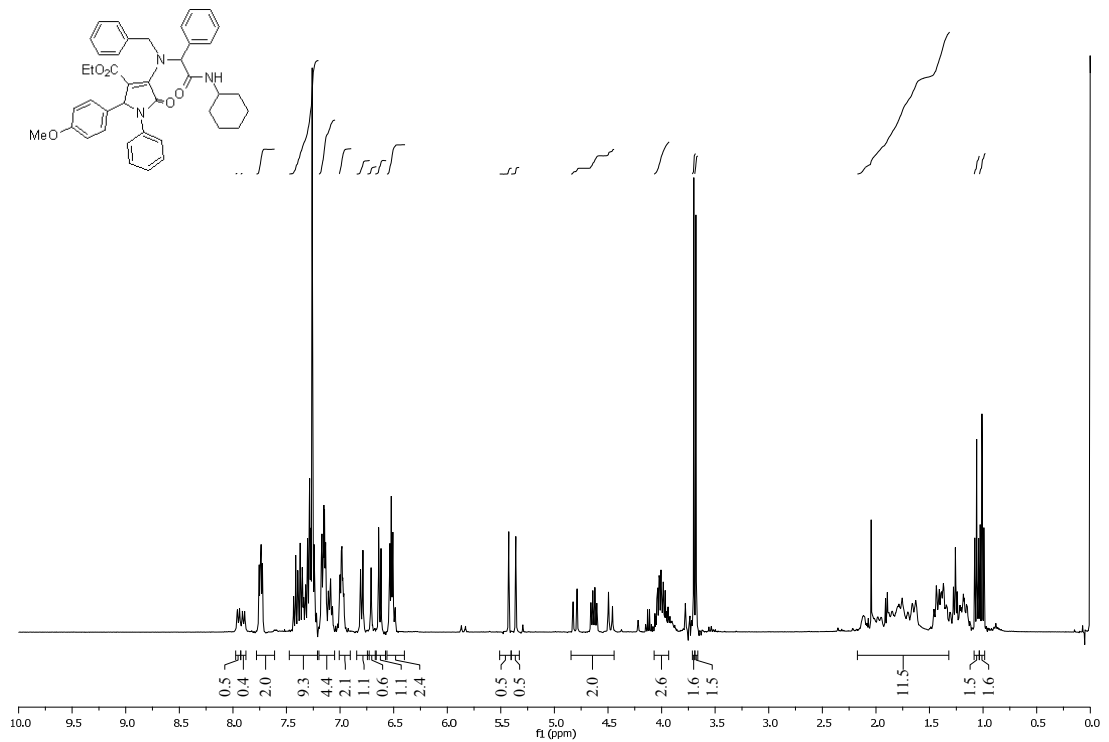




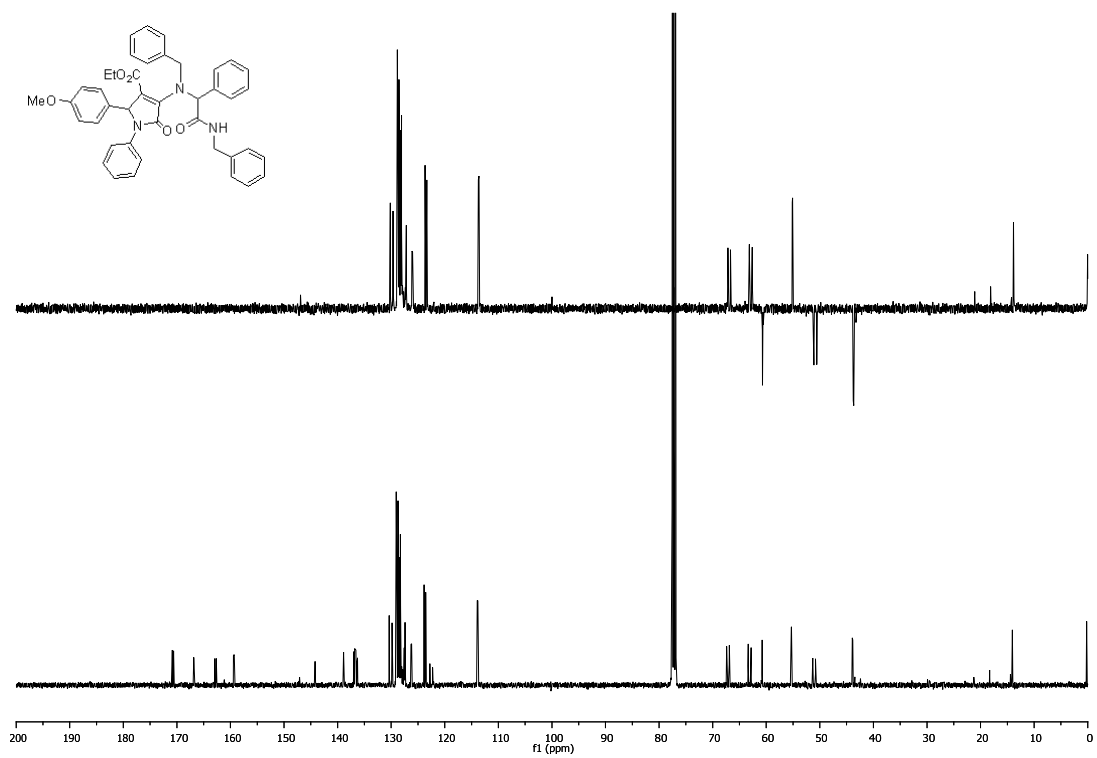
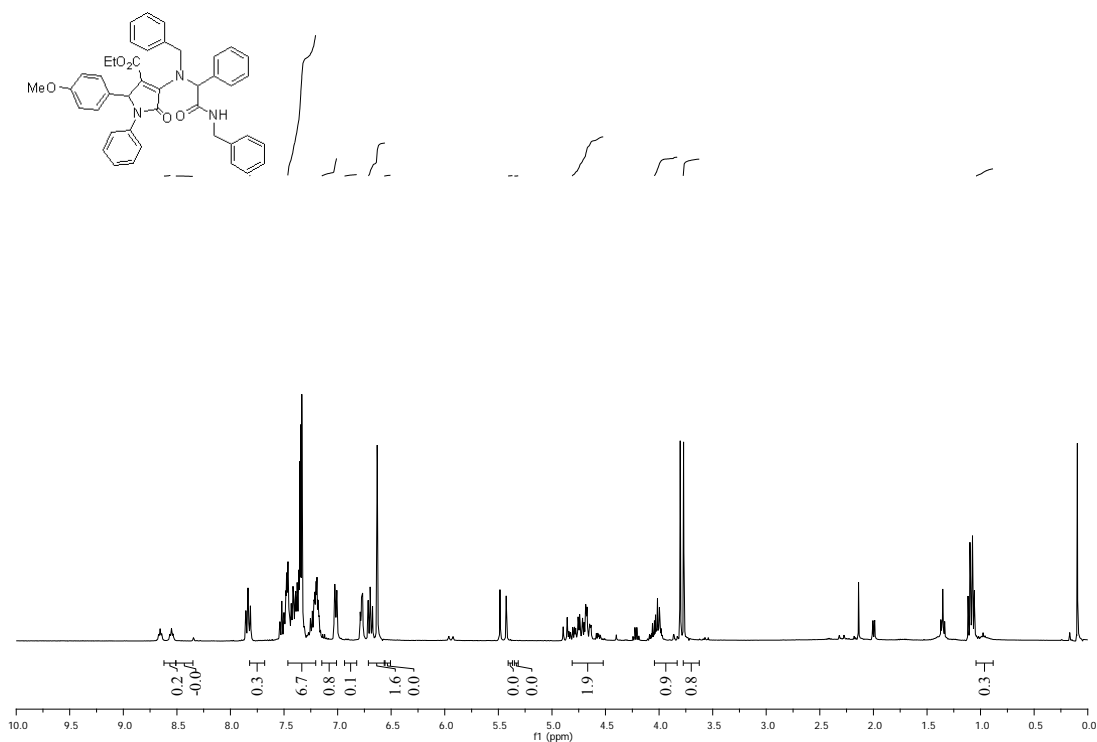
Diastereómero B:



*4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313I).*

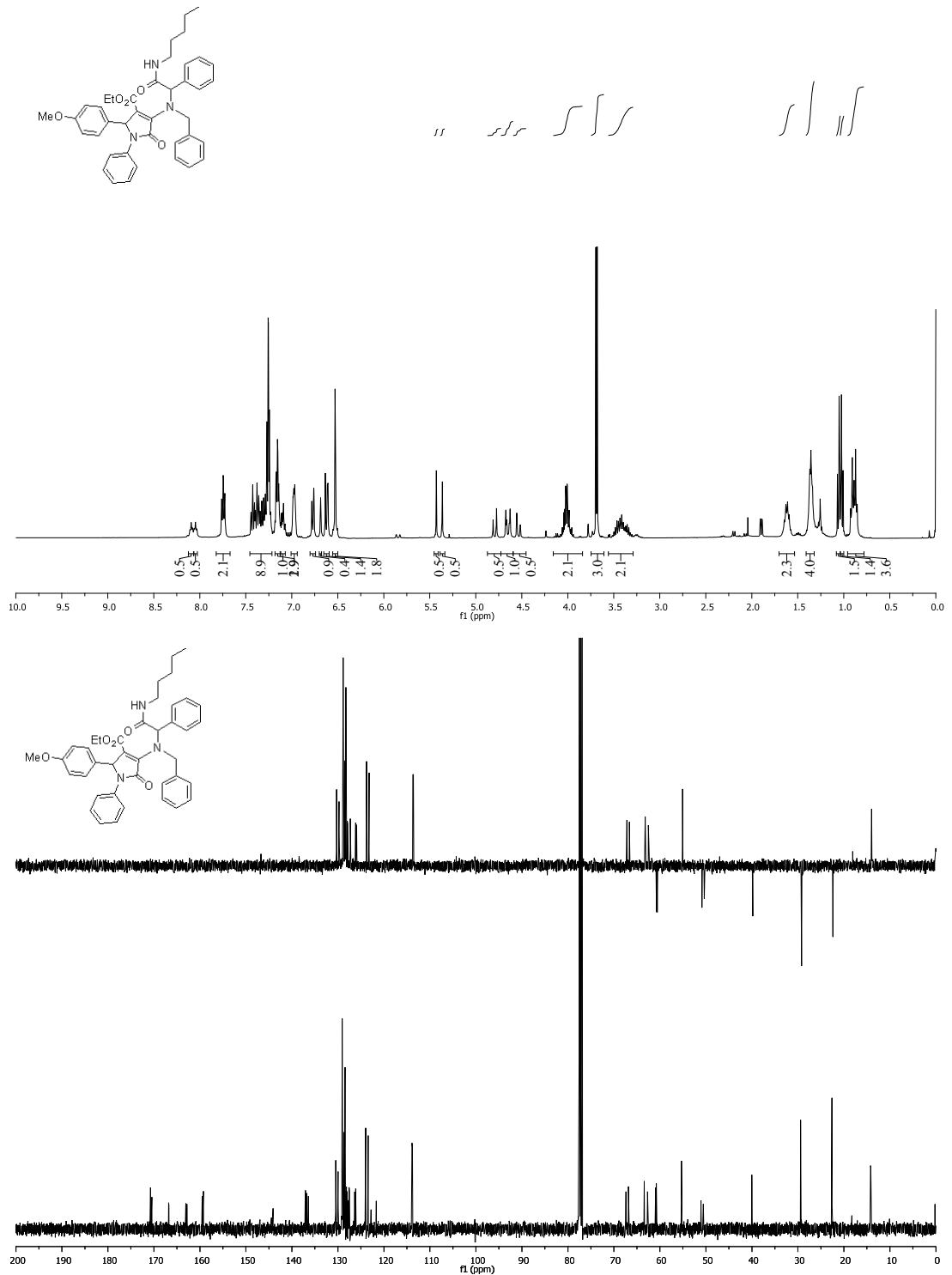


*4-(Bencil(2-(bencilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313m).*

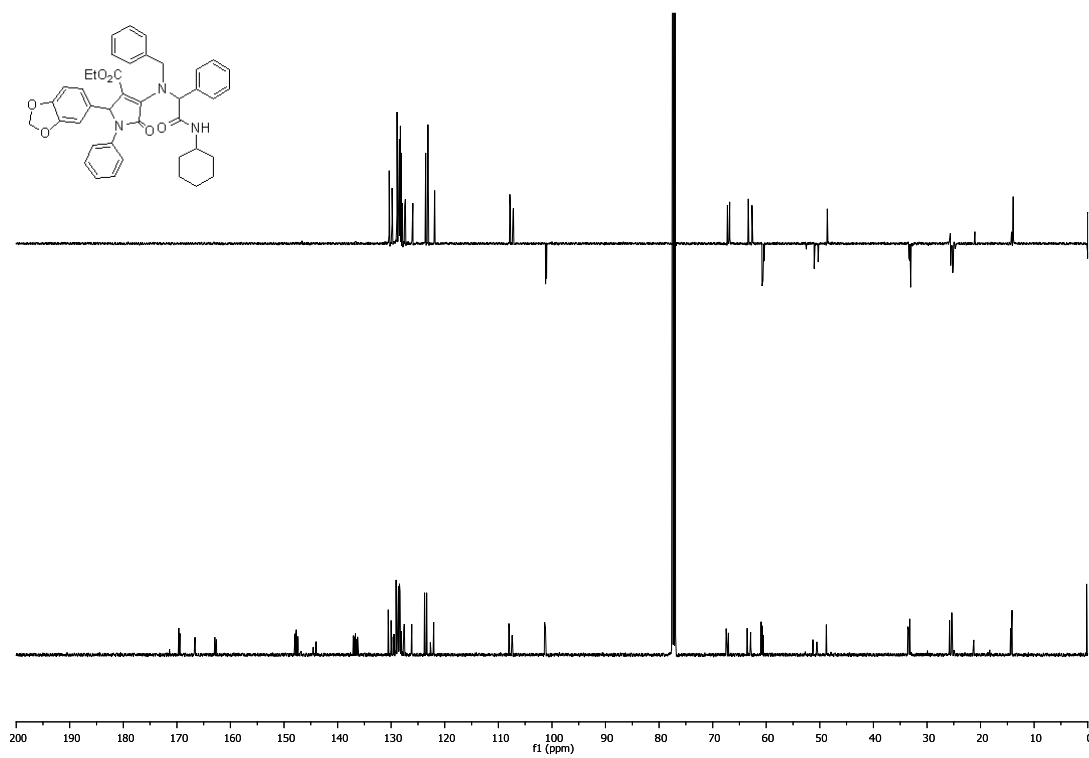
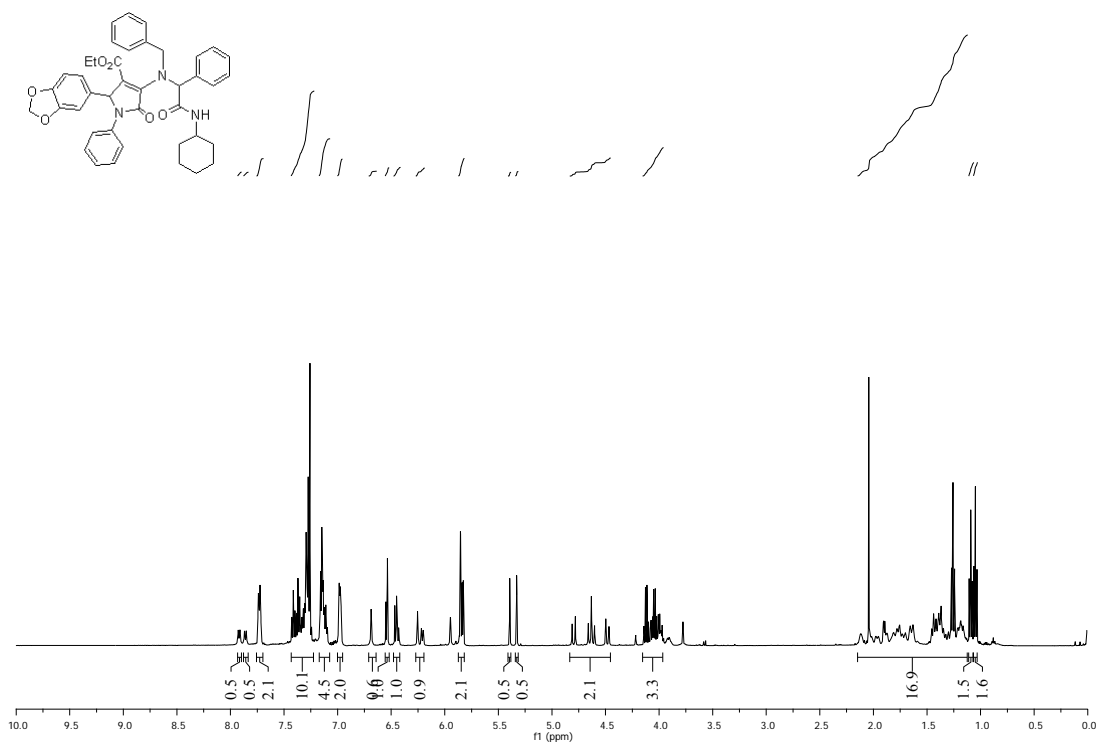




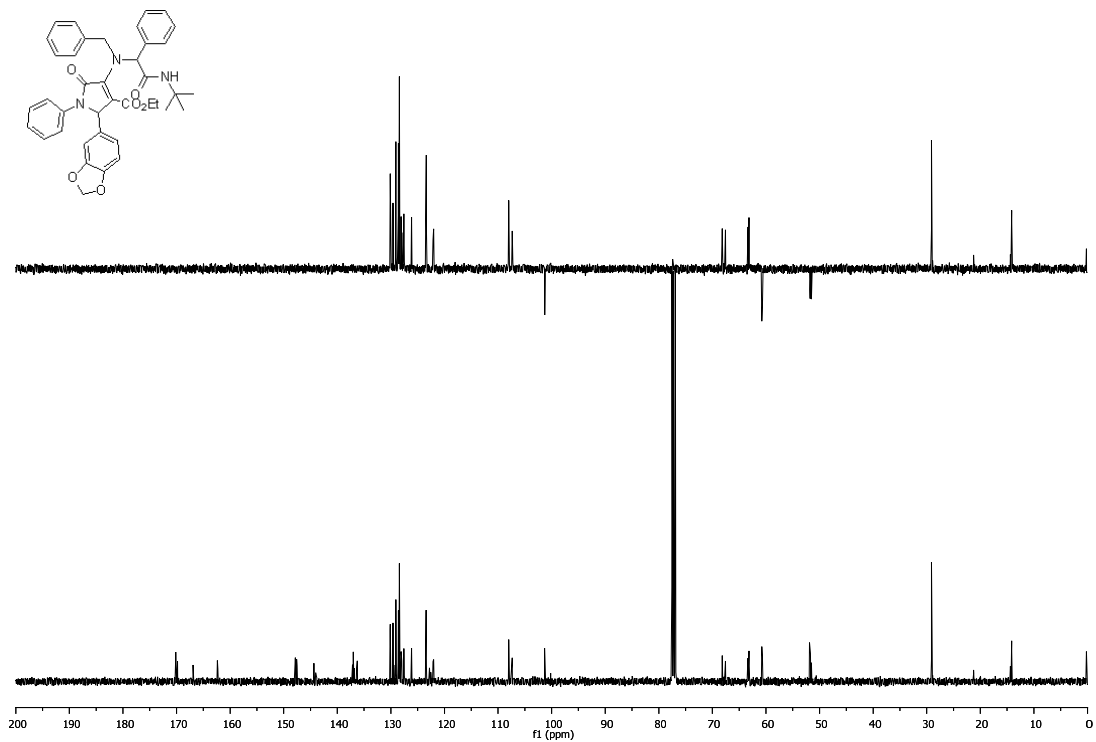
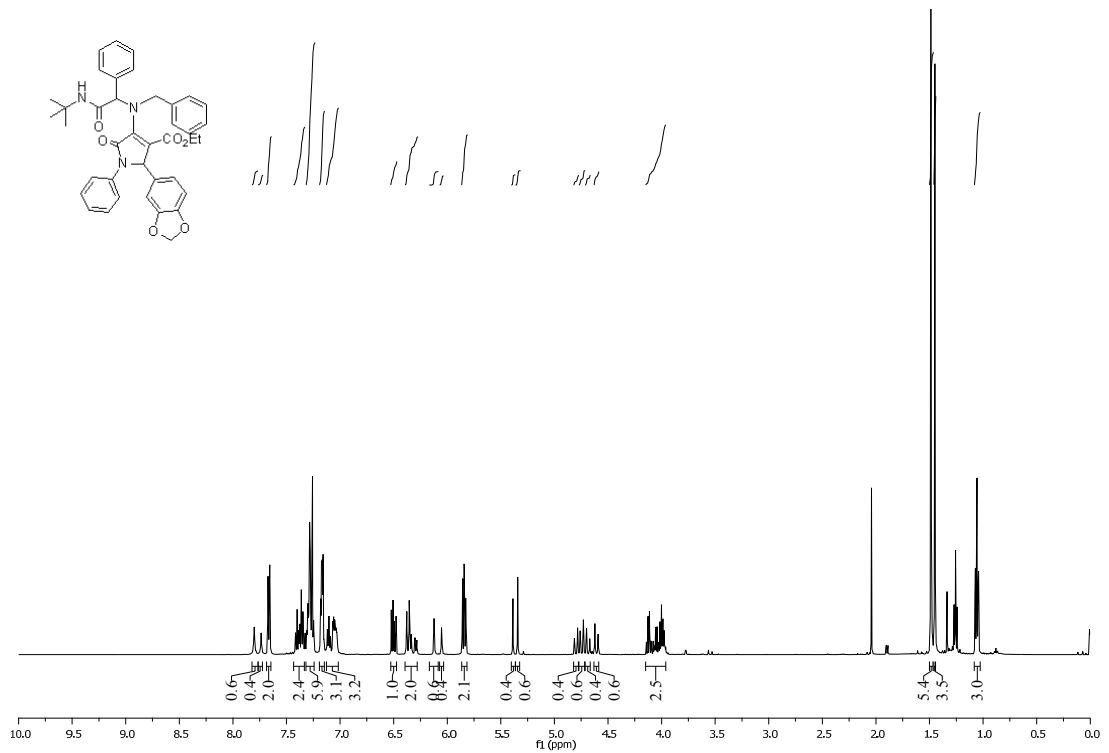
4-(Bencil(1-feniletil-2-oxo-2-(pentilamino))amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313n).



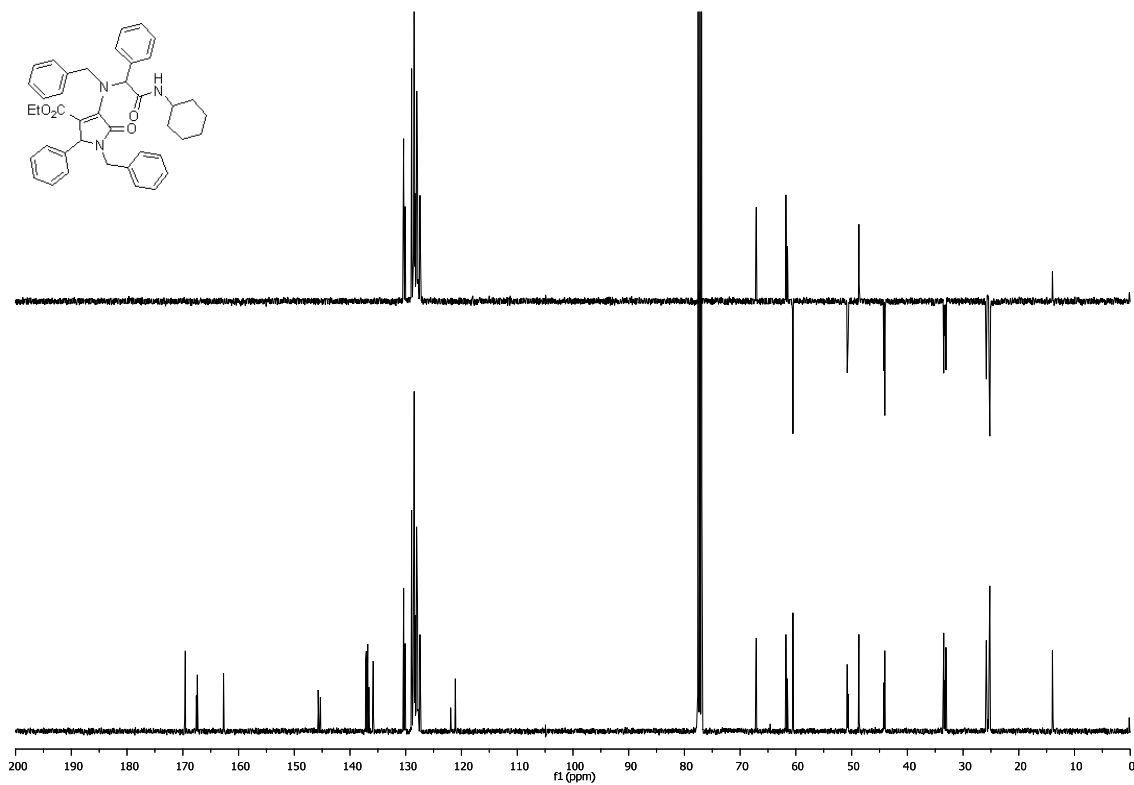
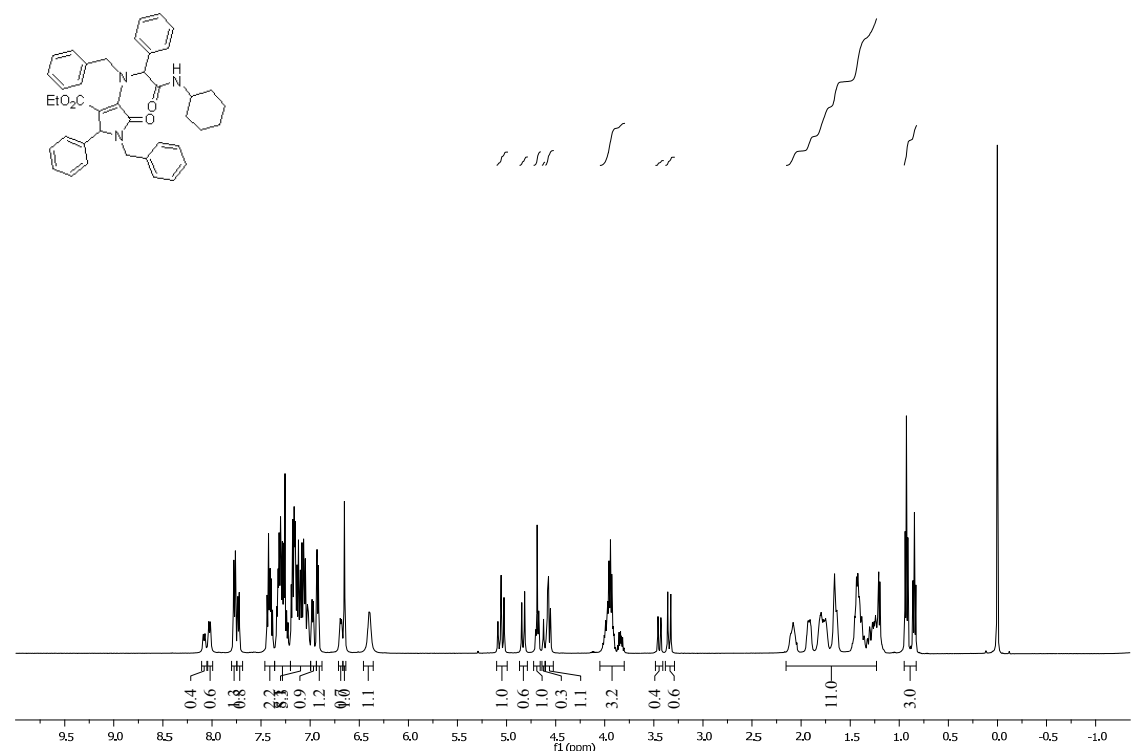
4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ñ).



4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313o).

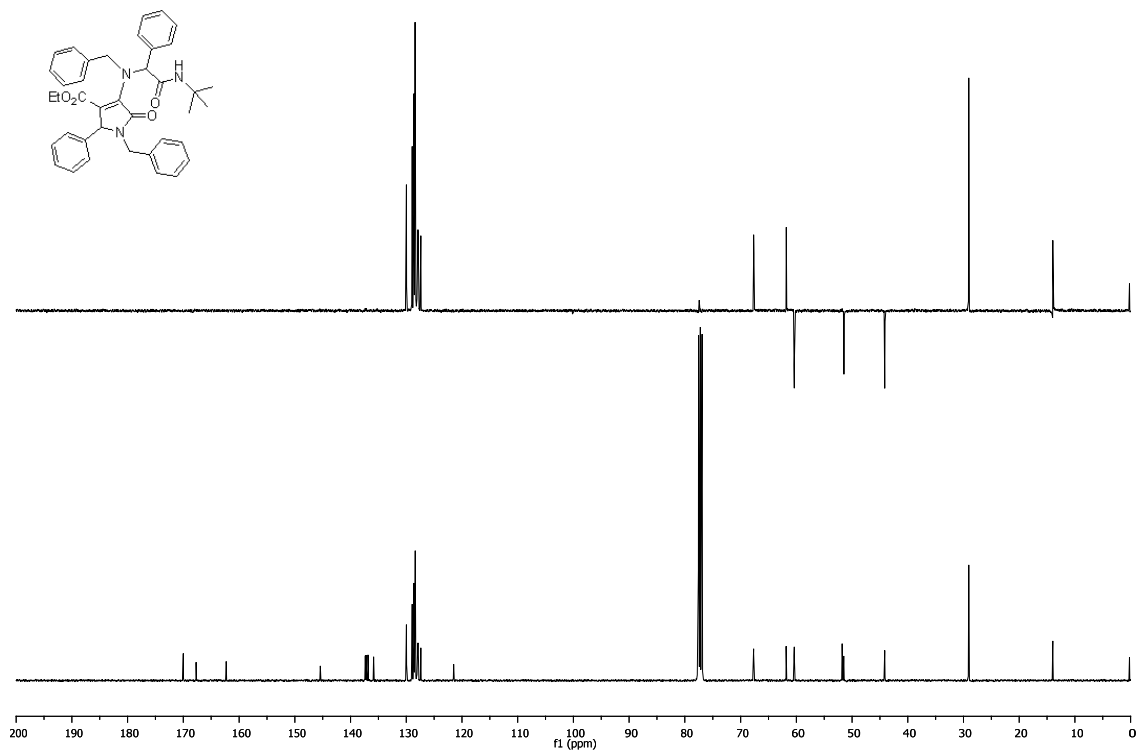
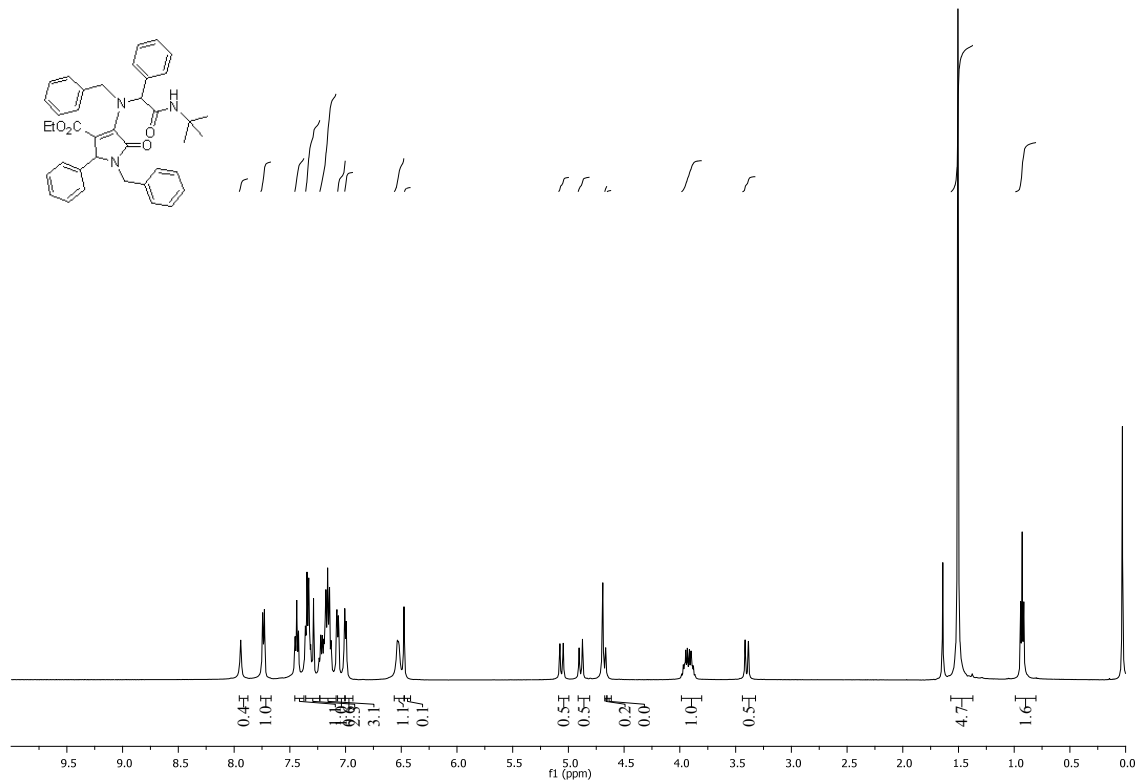


*1-Bencil-4-(bencil(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-5-oxo-3-carboxilato de etilo (313p).*

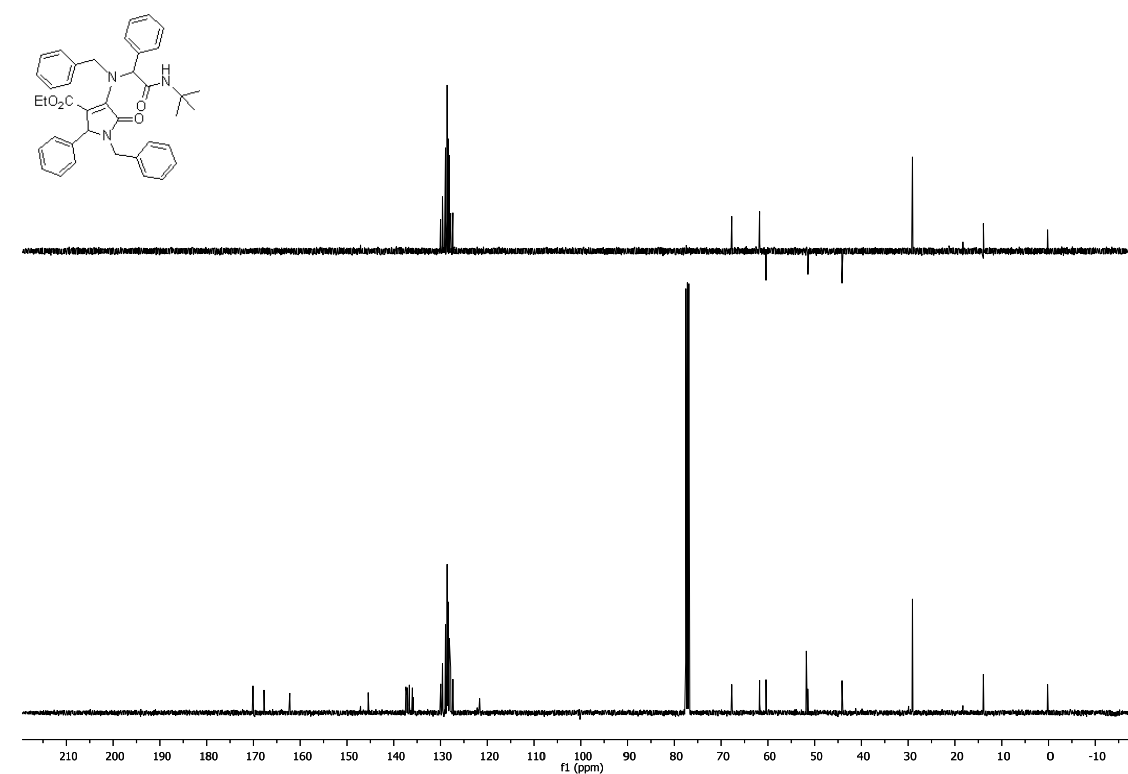
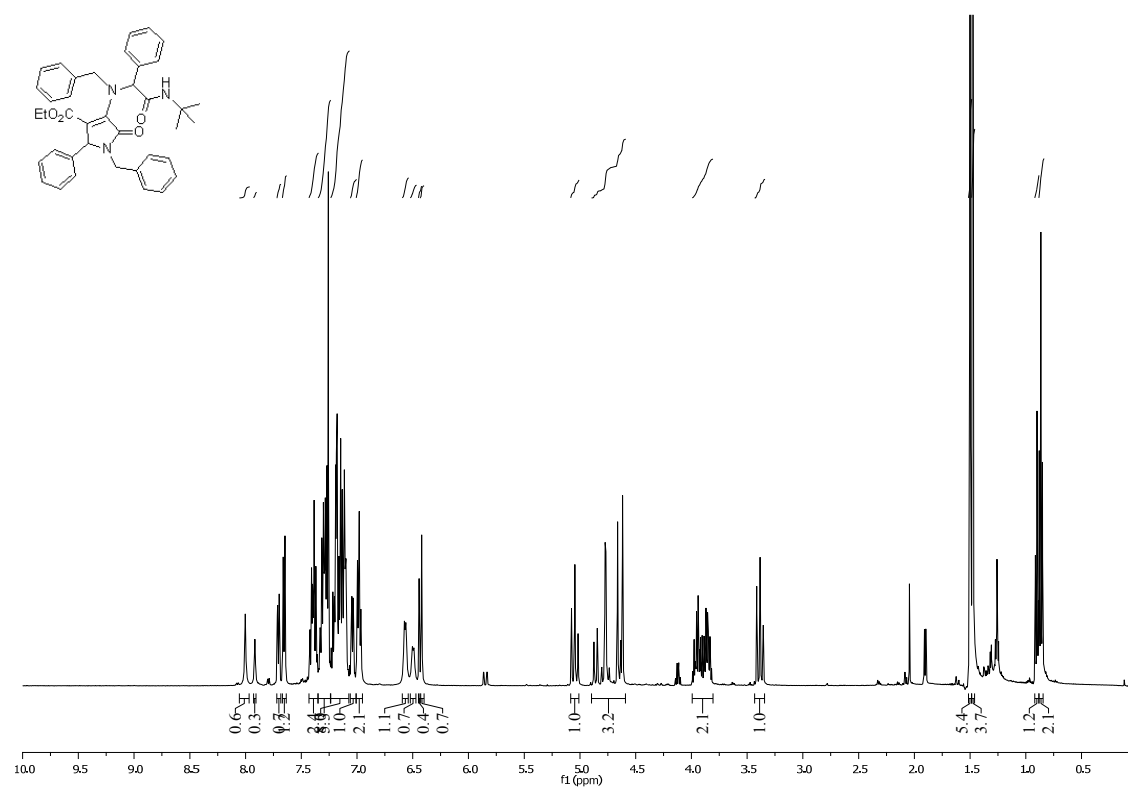


*1-Bencil-4-(bencil(2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-2-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313q).*

Diastereómero puro:

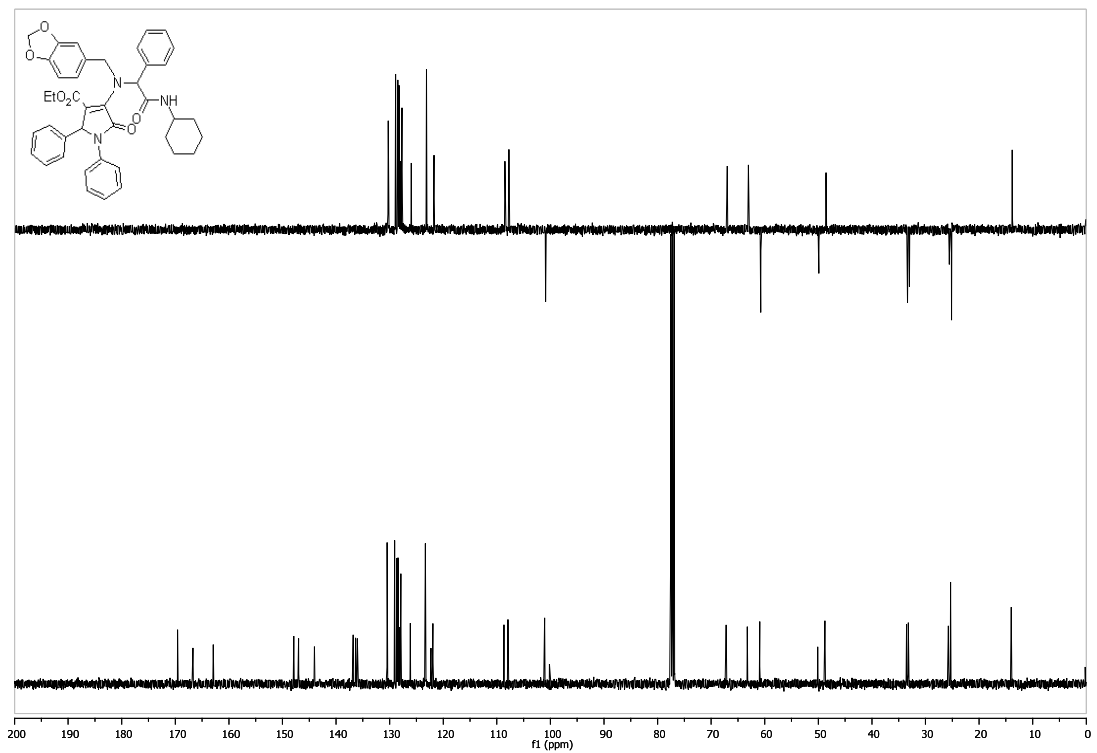
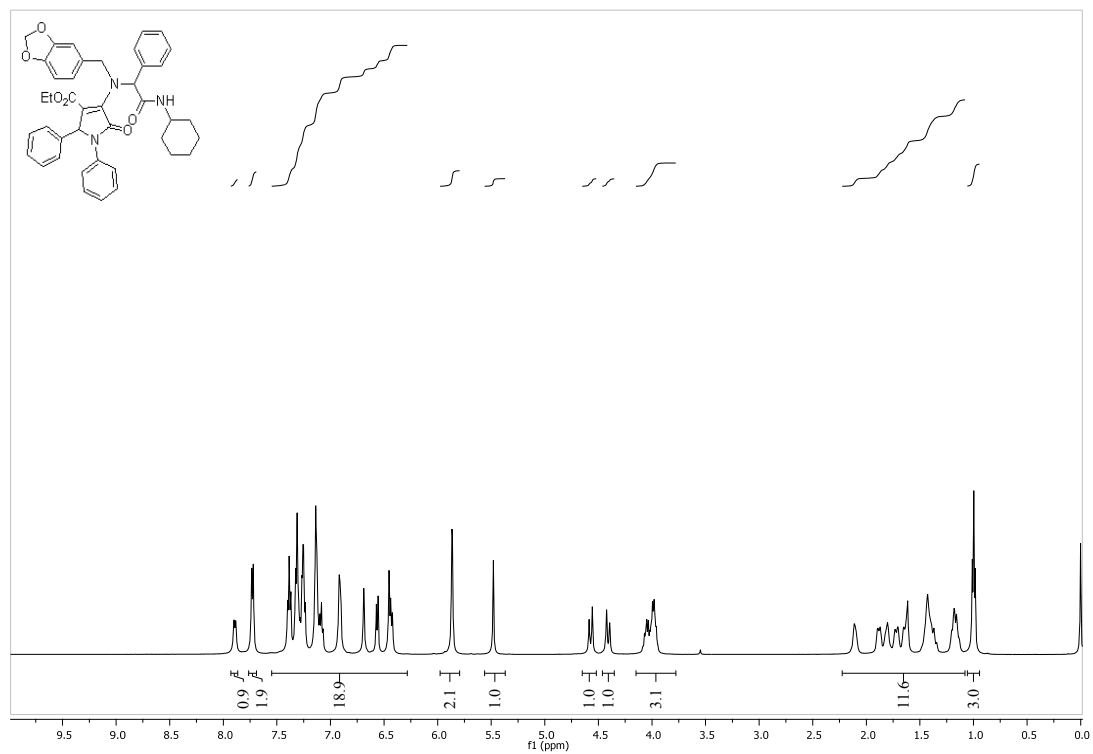


Mezcla de diastereómeros.:

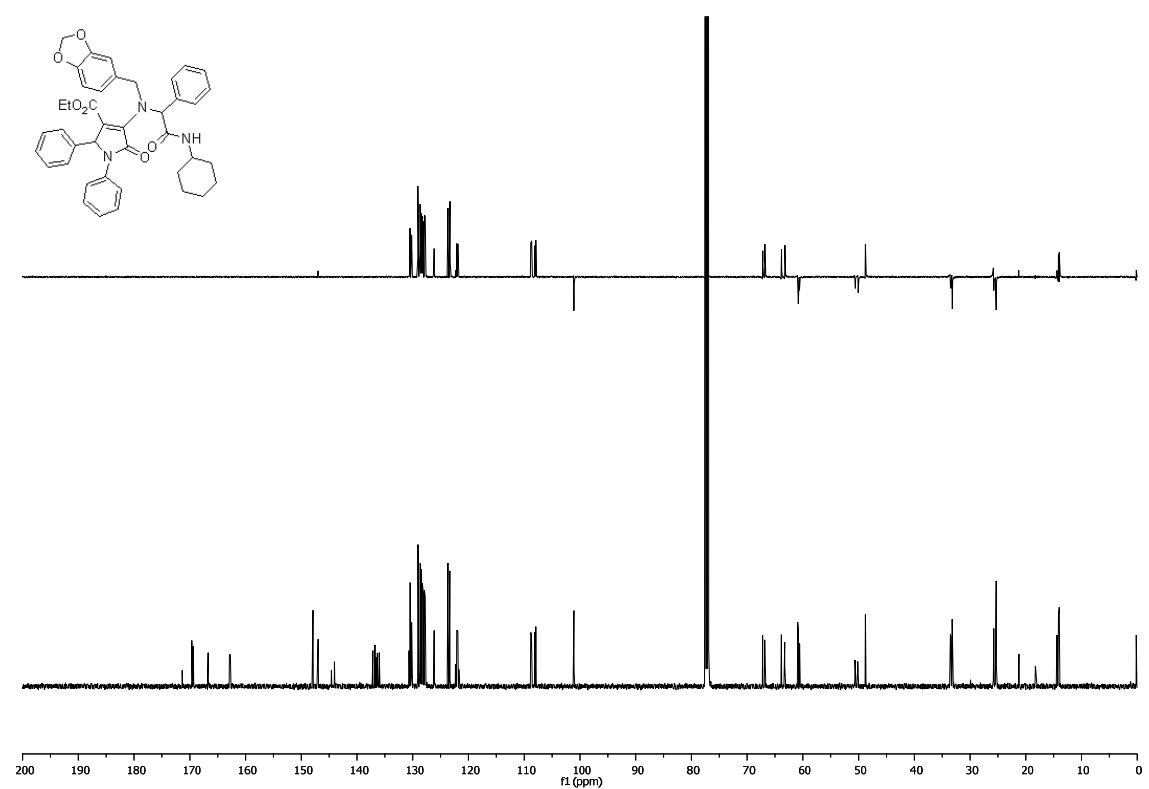
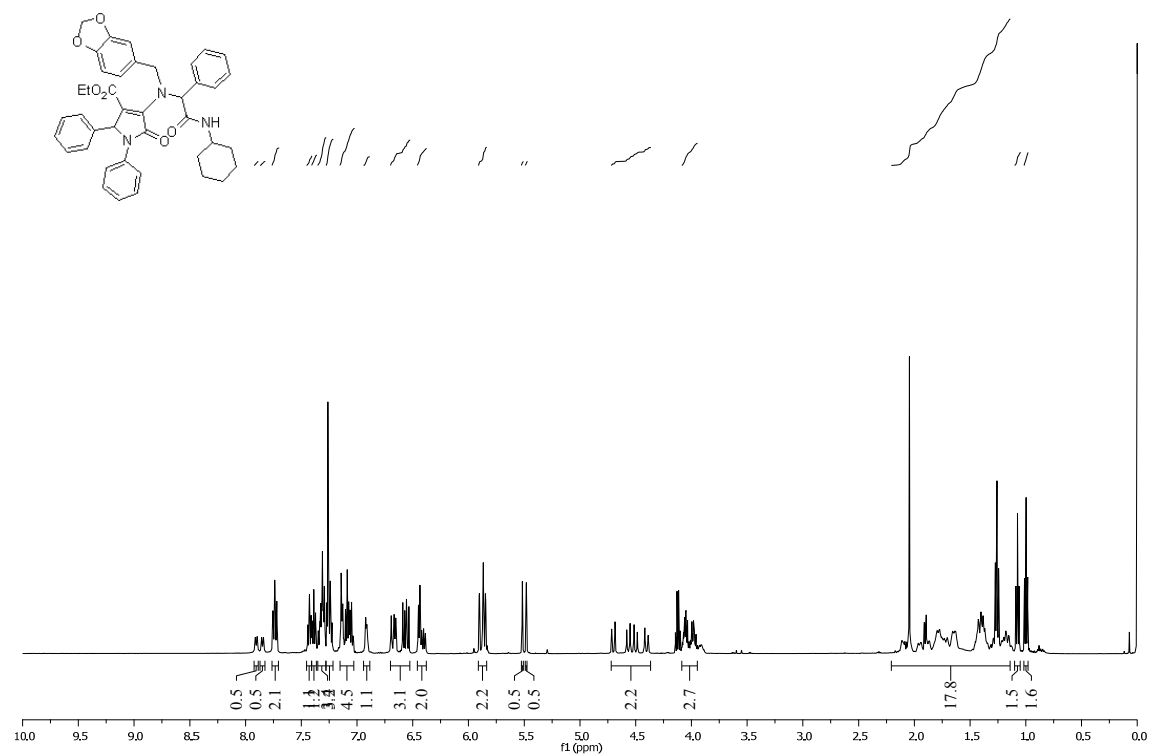


4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(ciclohexilamino)-1-feniletil-2-oxo-)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313r**).

Diastereómero puro:

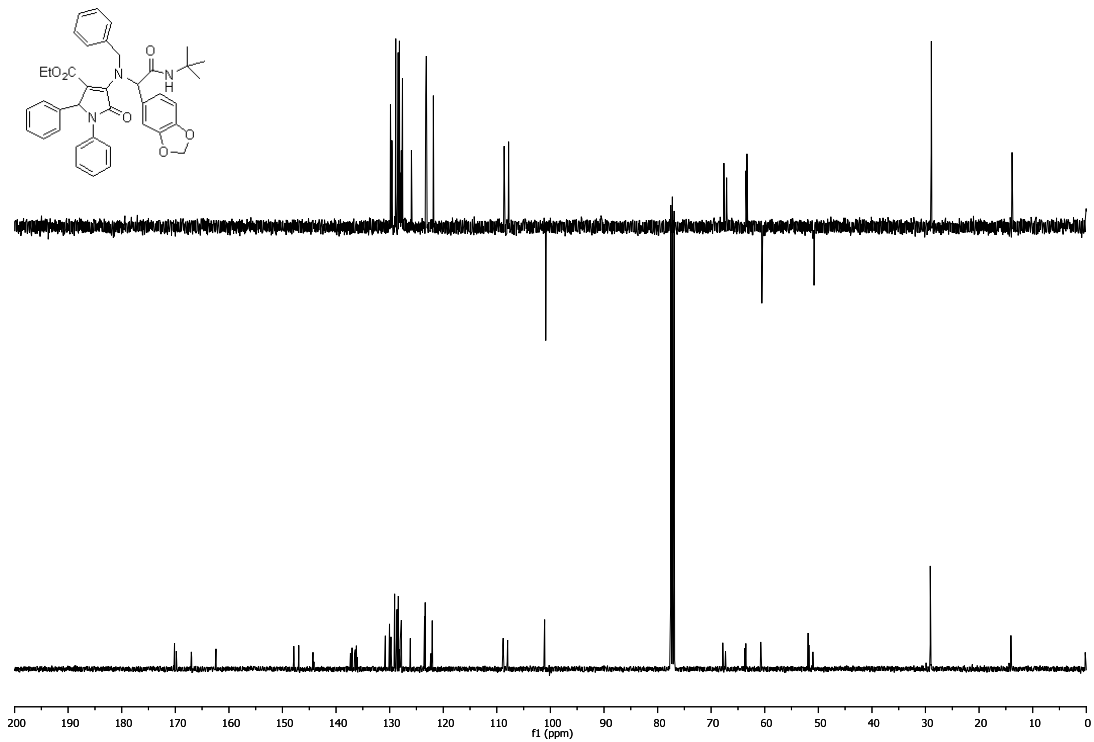
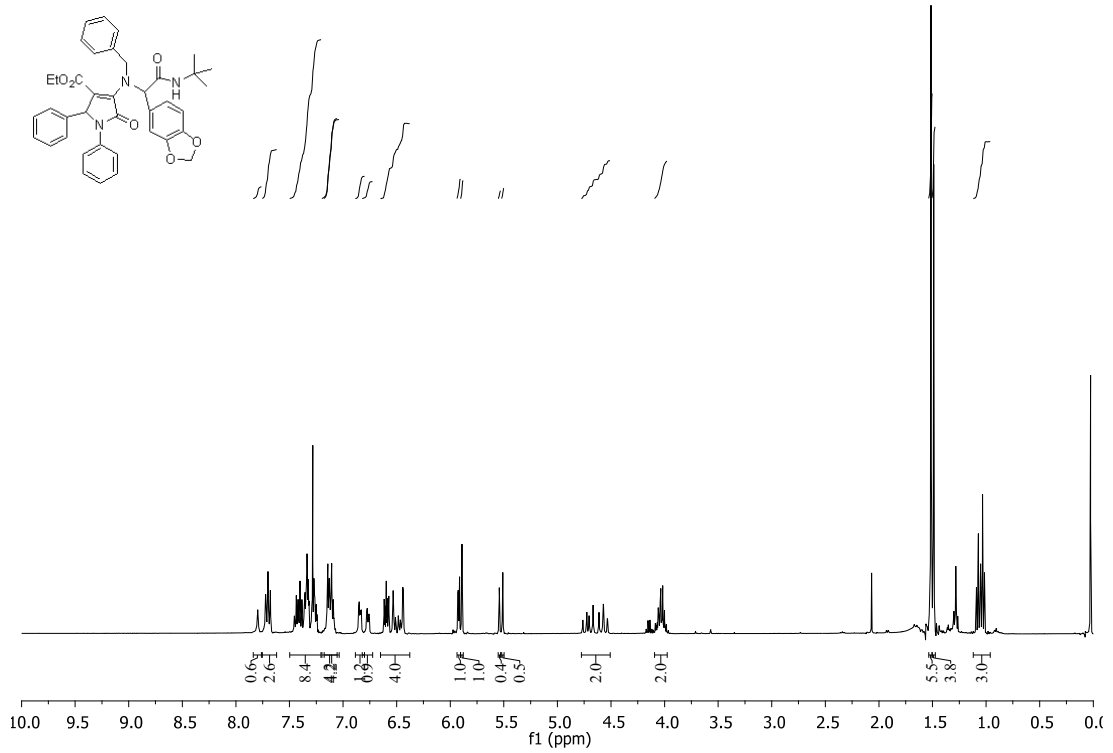


Mezcla de diastereómeros



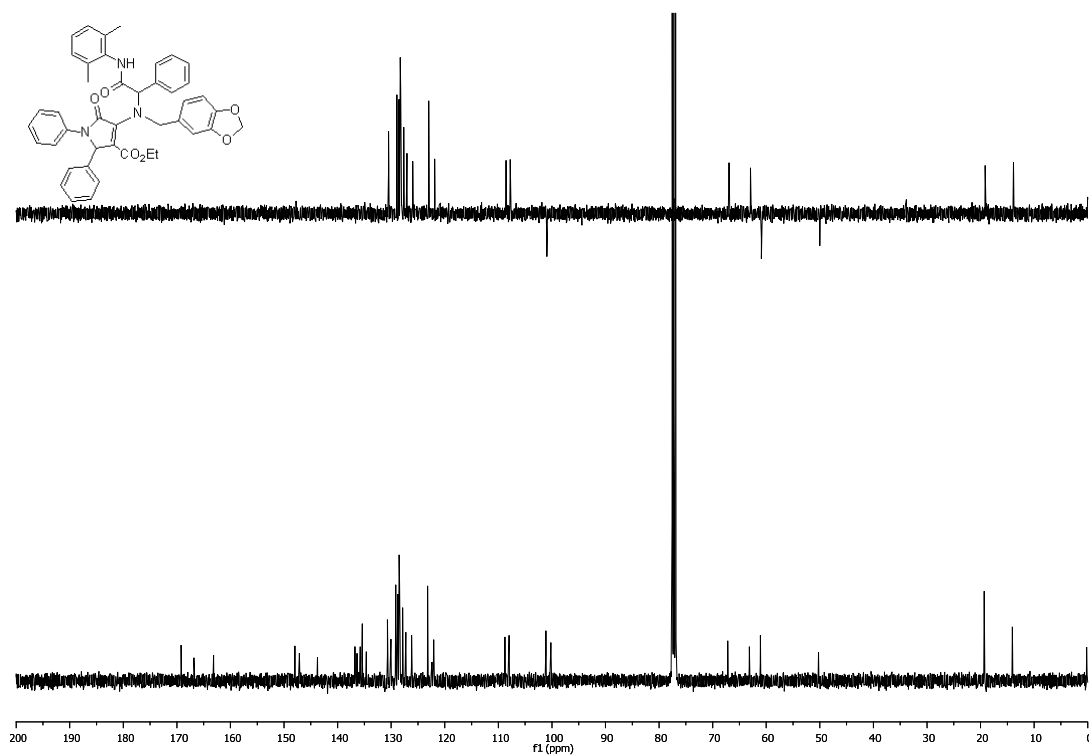
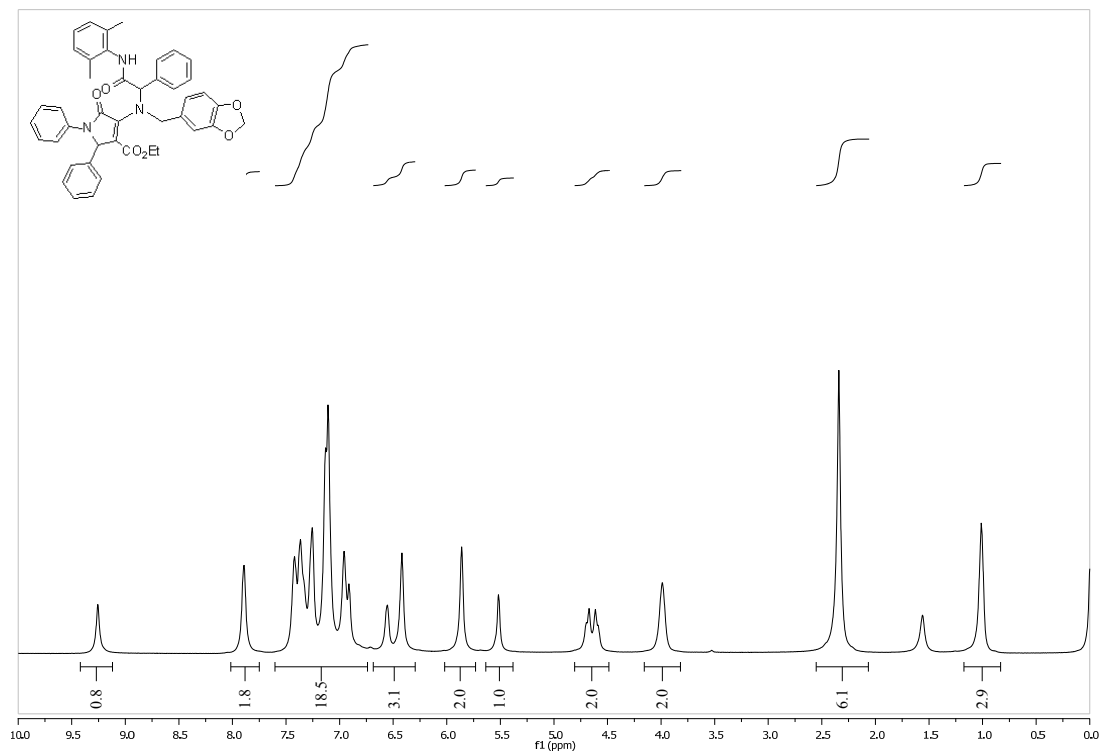


4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetil)-2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)amino)- 1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313s).

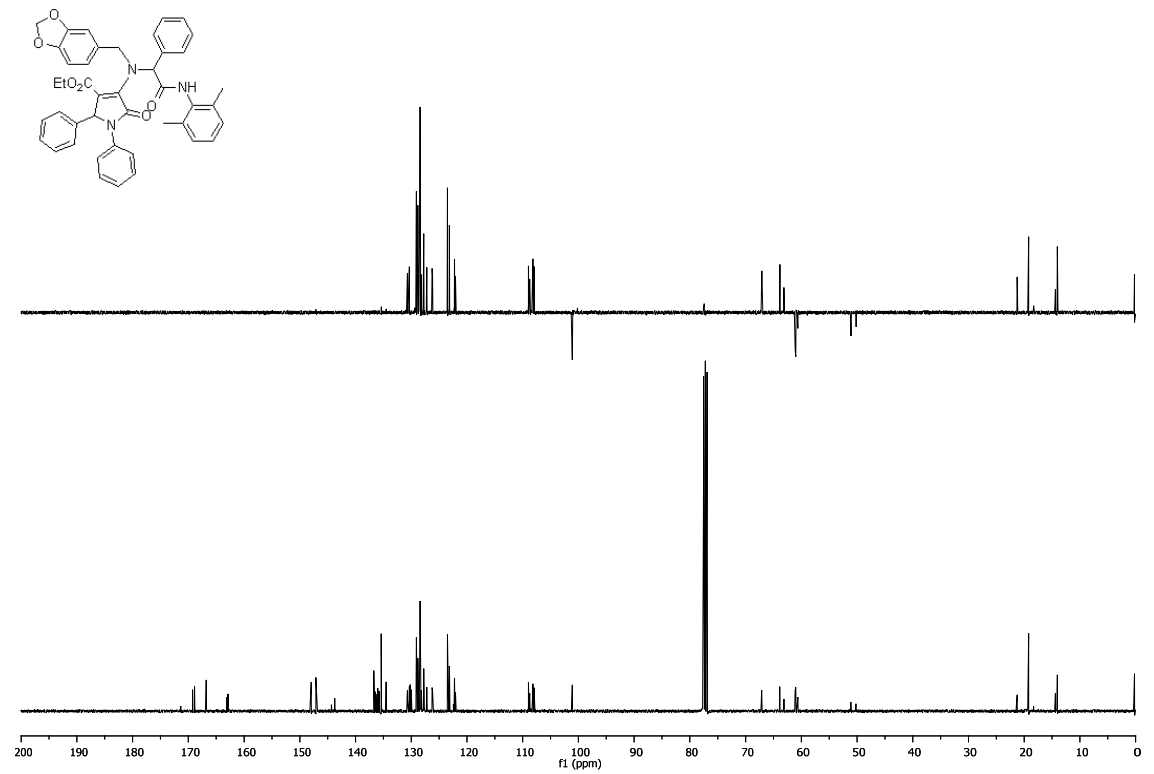
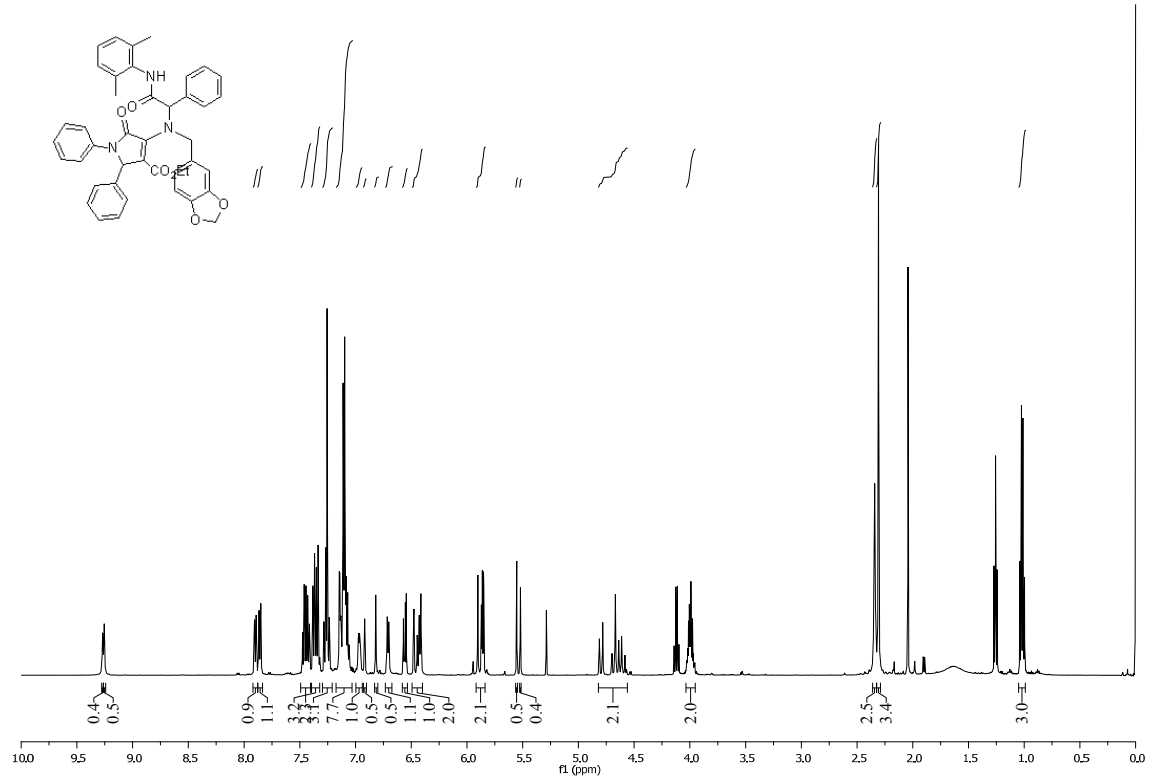


*4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313t).*

Diastereómero puro:

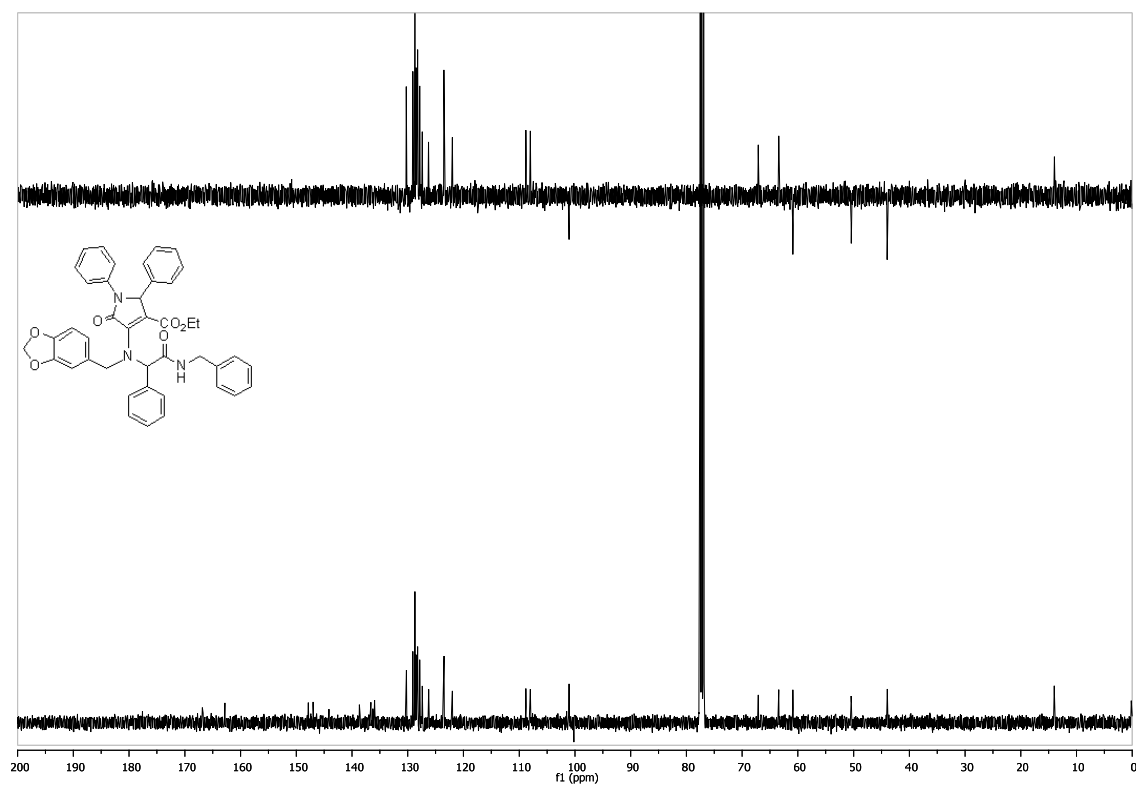
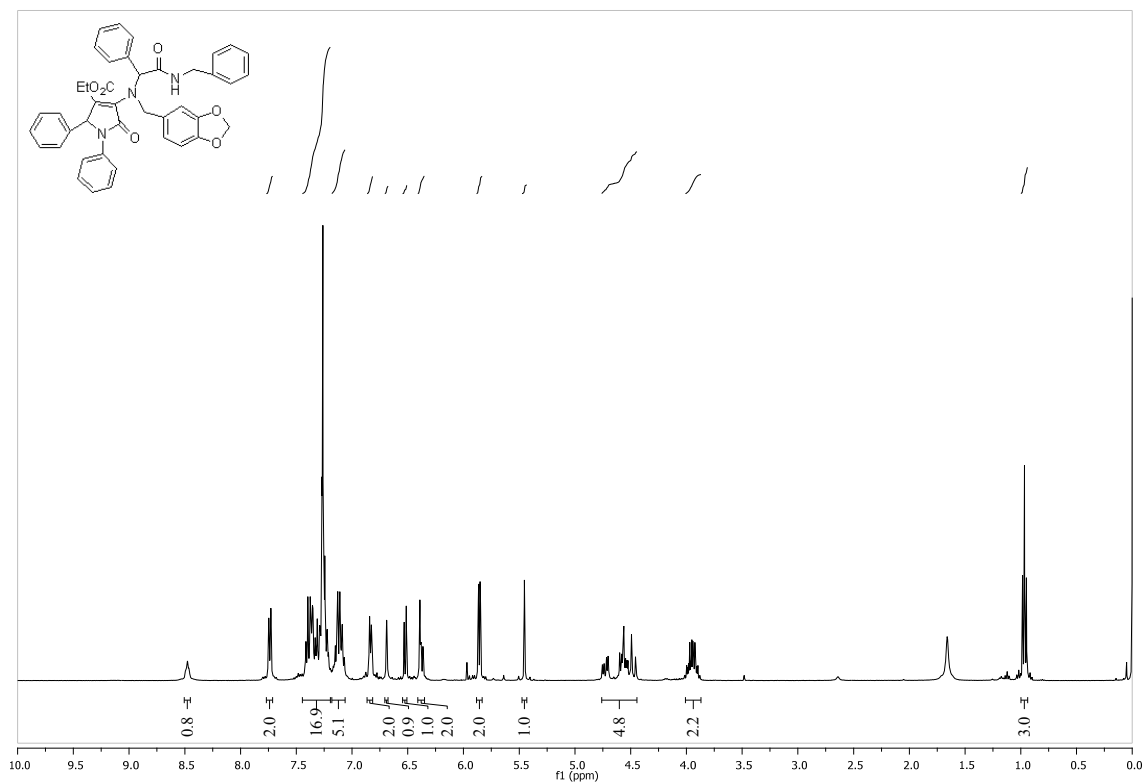


Mezcla de diastereómeros.:

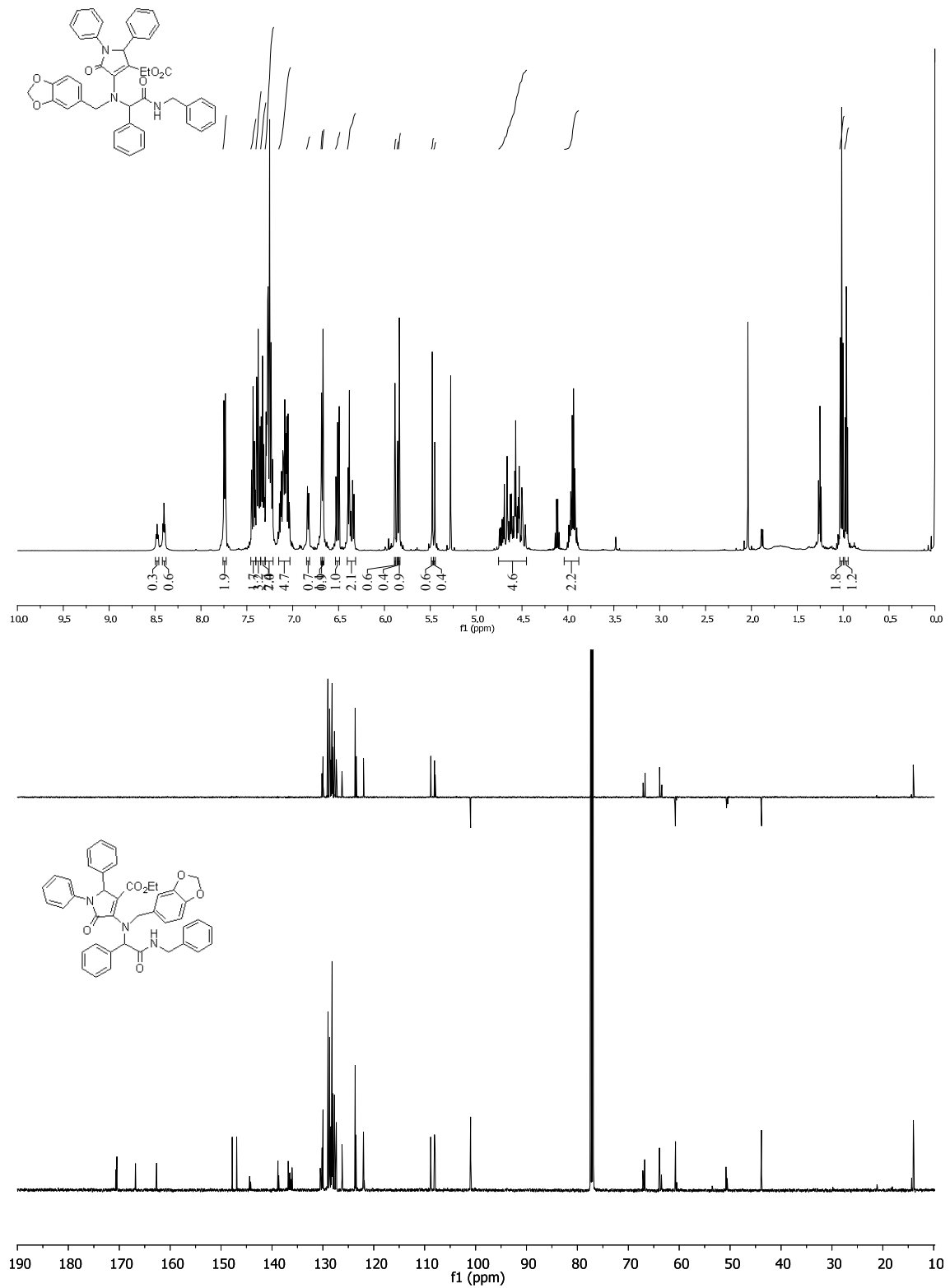


4-(N-(Bencilcarbamoil)(fenil)metil)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-)metil)amino)-2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313u**).

Diastereómero puro:

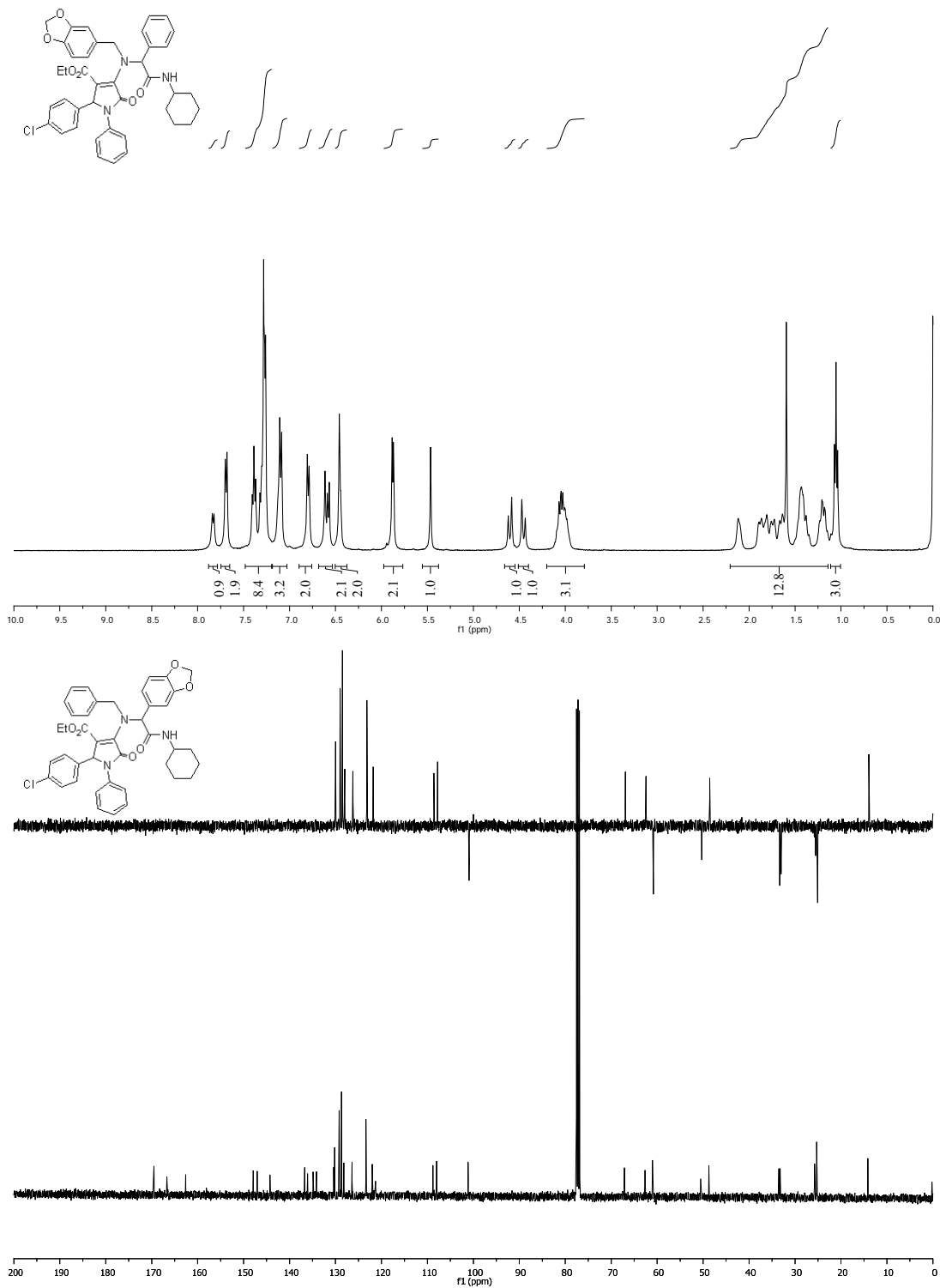


Mezcla de diastereómeros.

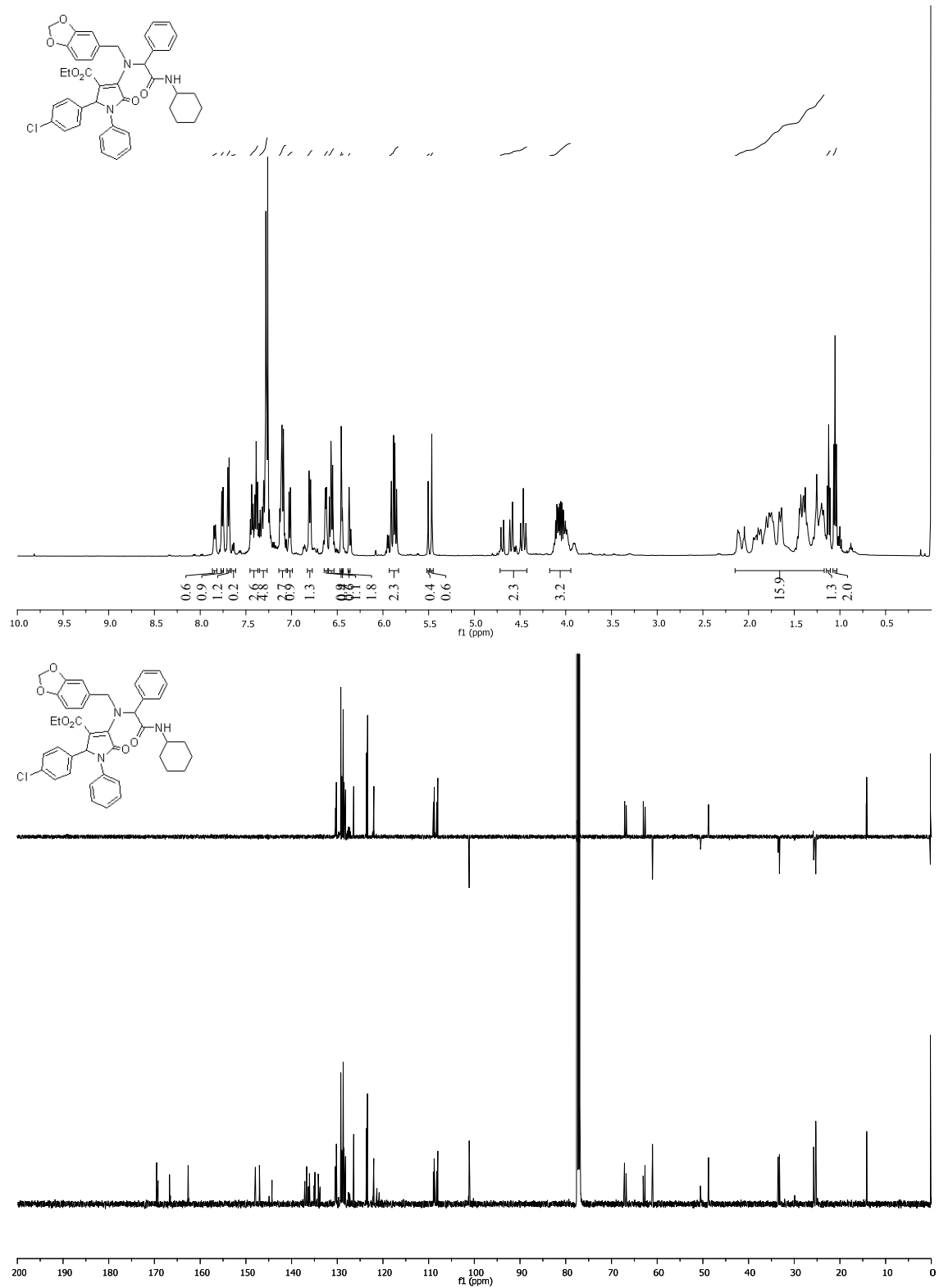


*4-((1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metil)-2-(ciclohexilamino)-1-fenilet-2-oxo)amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313v).*

Diastereómero puro:

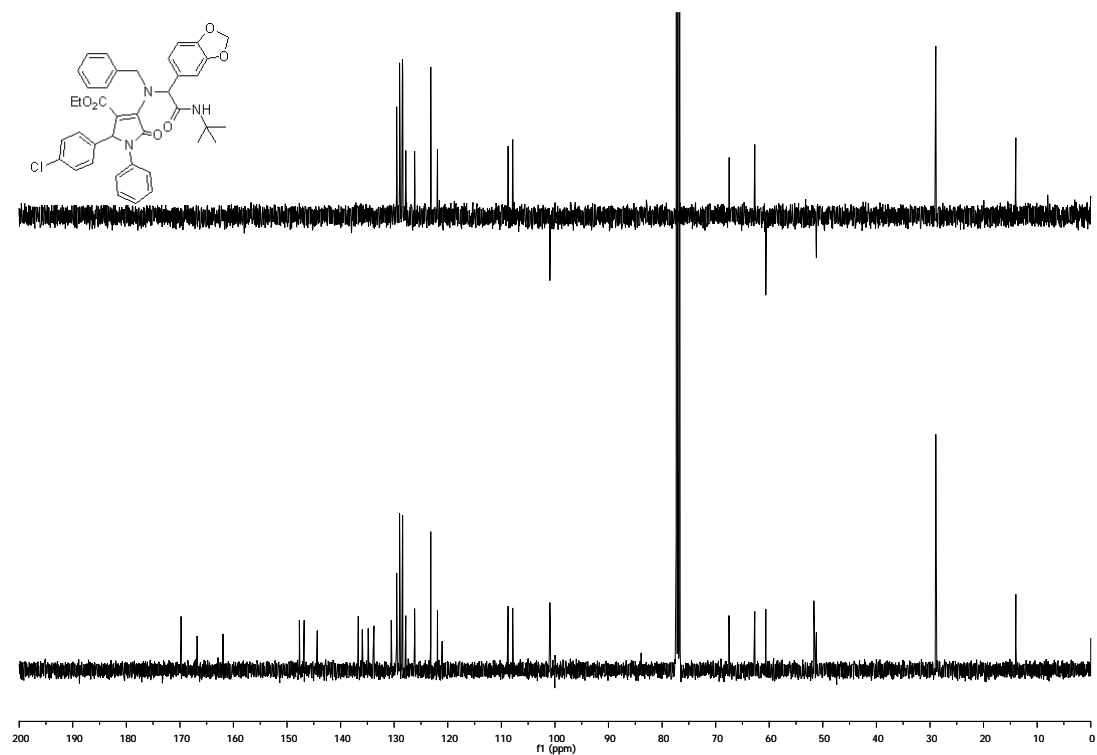
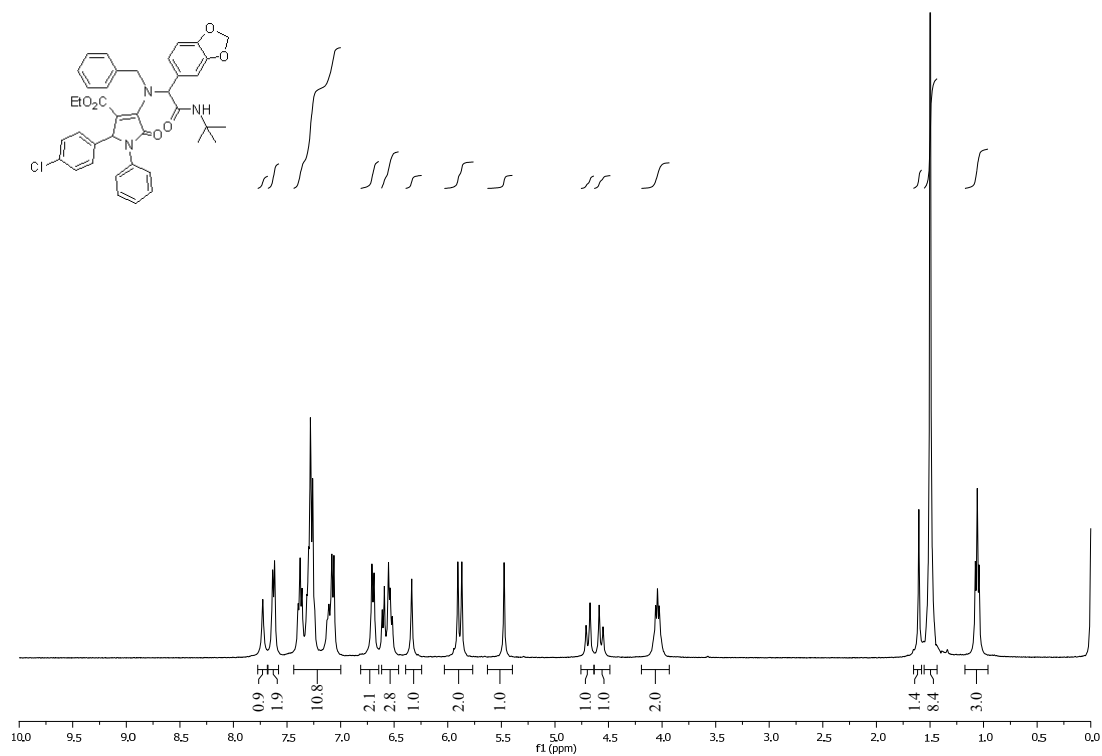


Mezcla de diastereómeros:



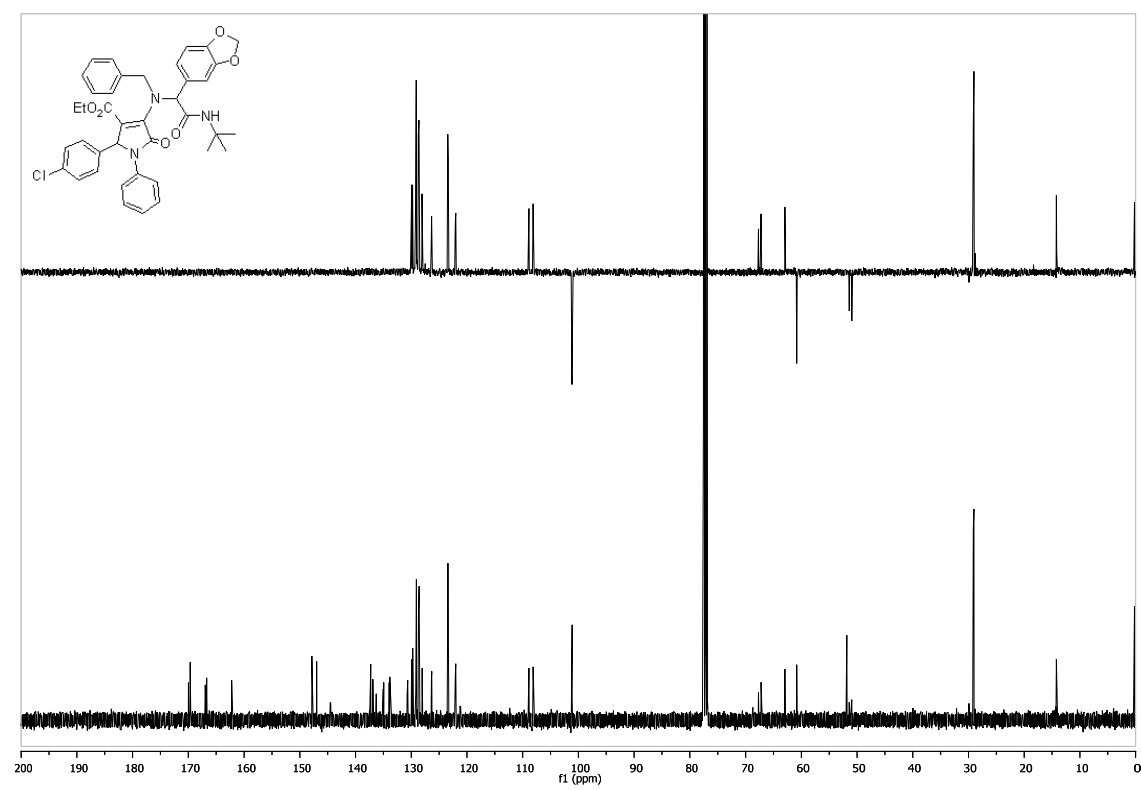
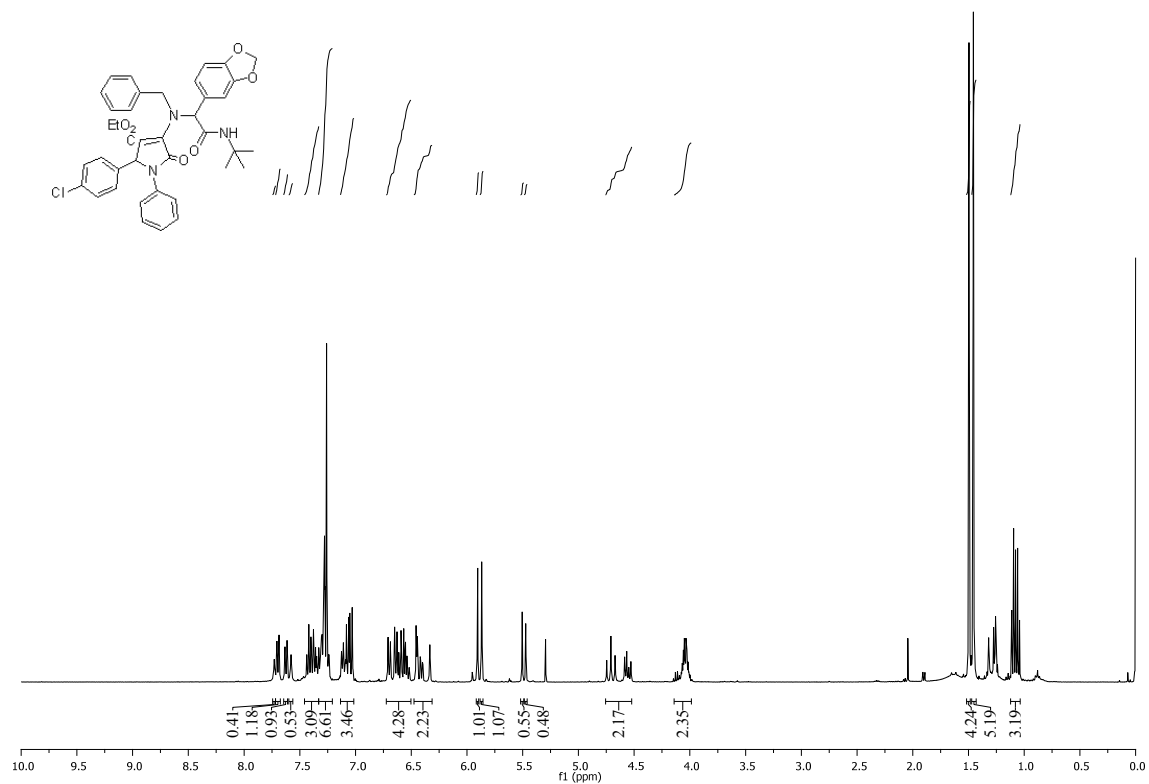
*4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(tert-butilamino)-1-feniletil-2-oxo)-amino)-2-(4-clorofenil)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313w).*

Diastereómero puro:

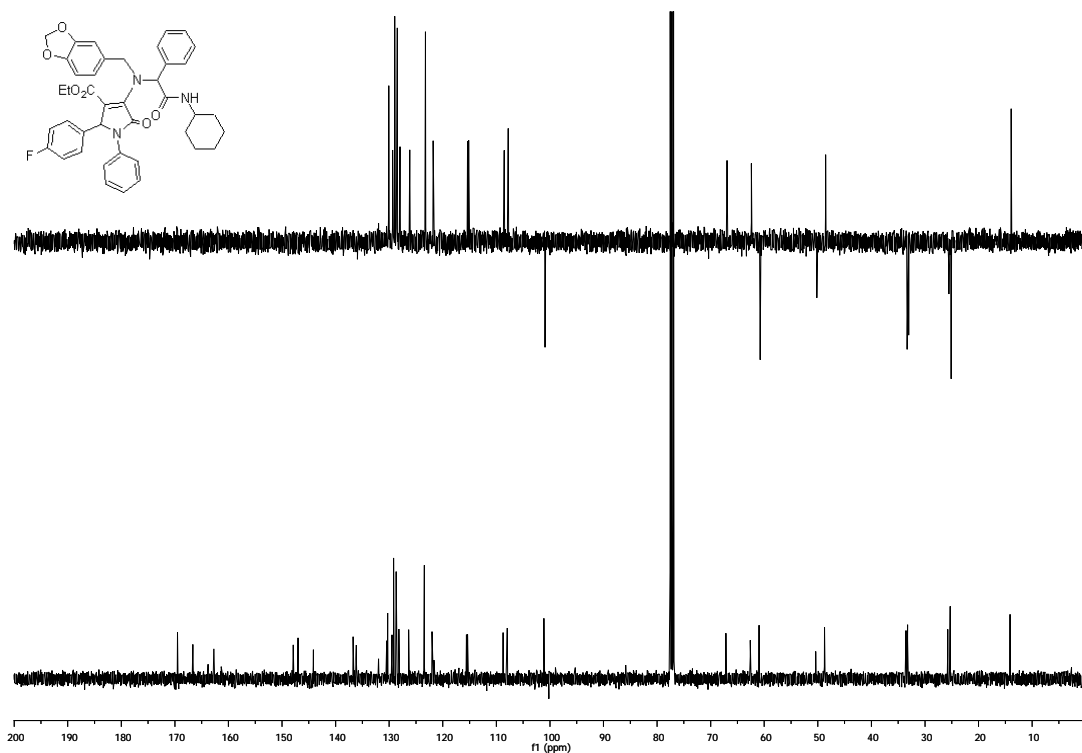
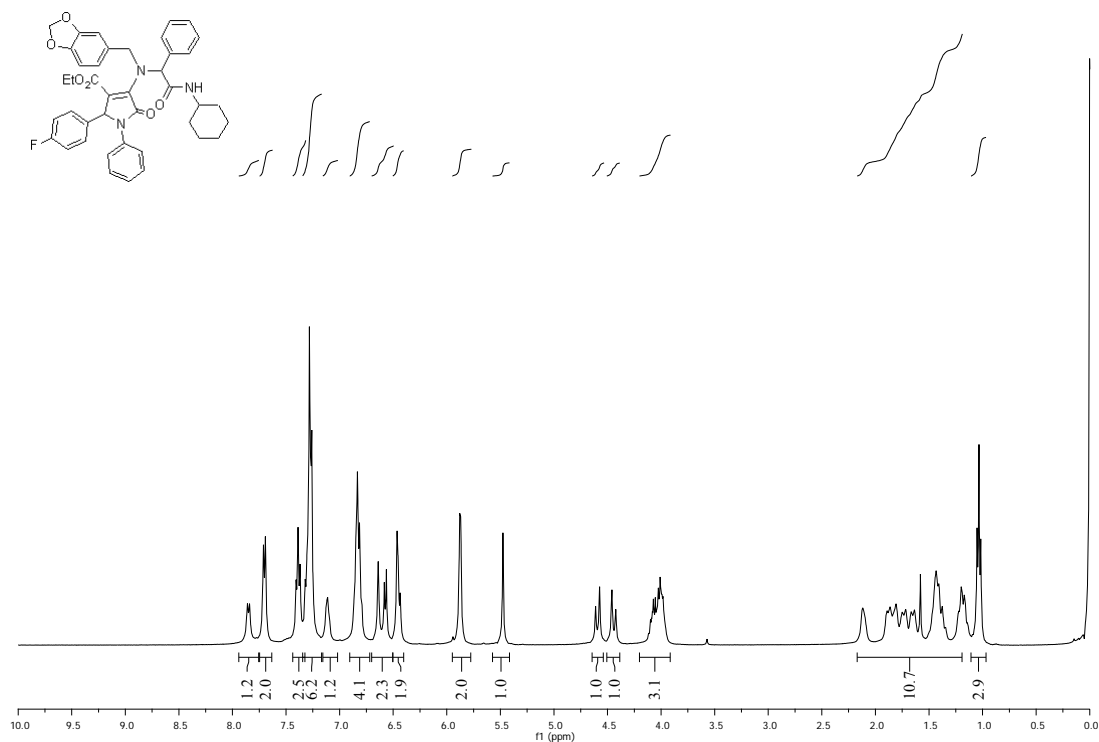




Mezcla de diastereómeros:

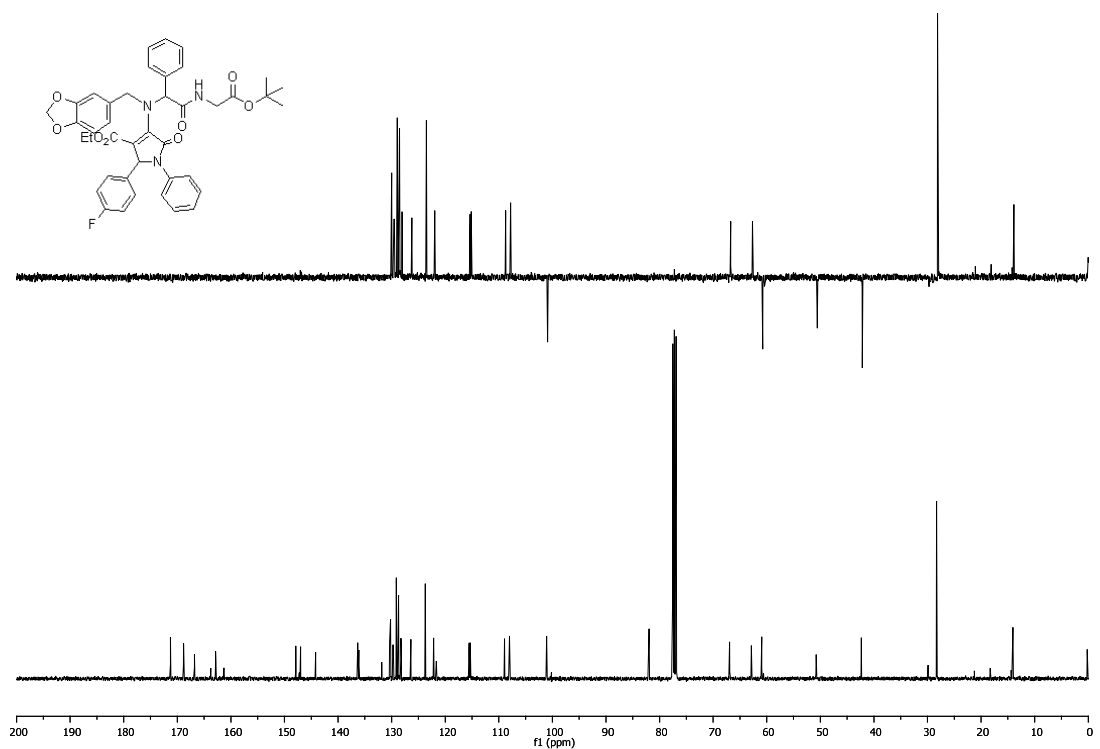
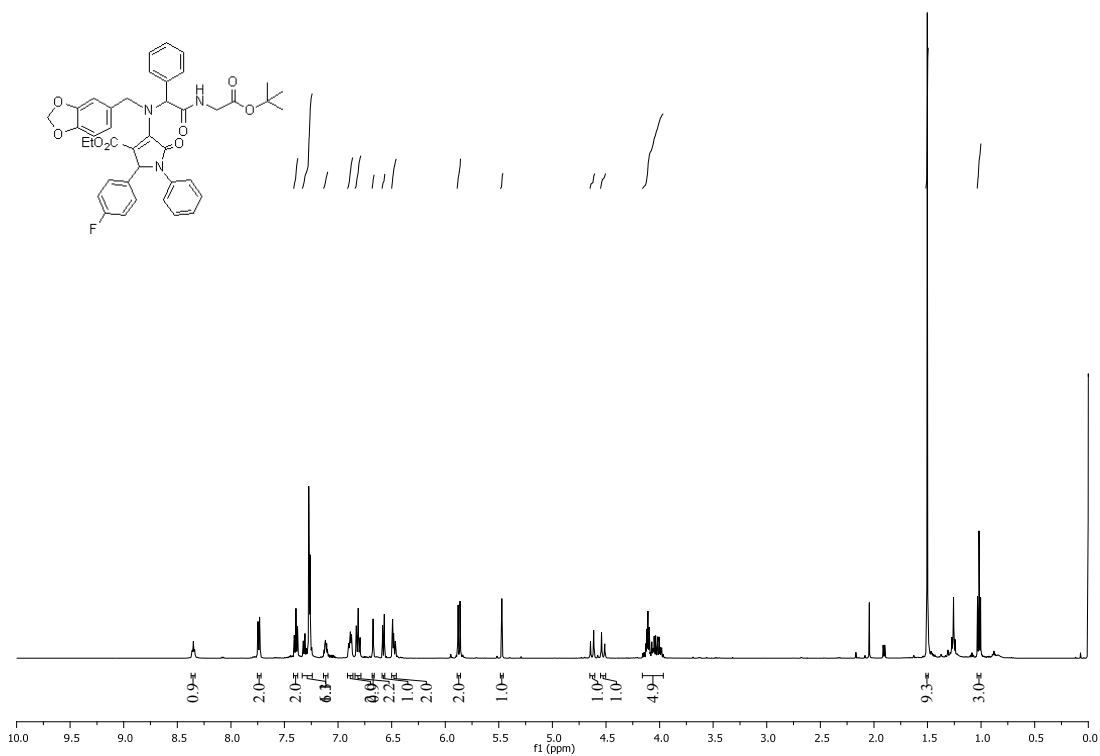


4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-(ciclohexilamino)-1-fenilet-2-oxo)amino-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313x).

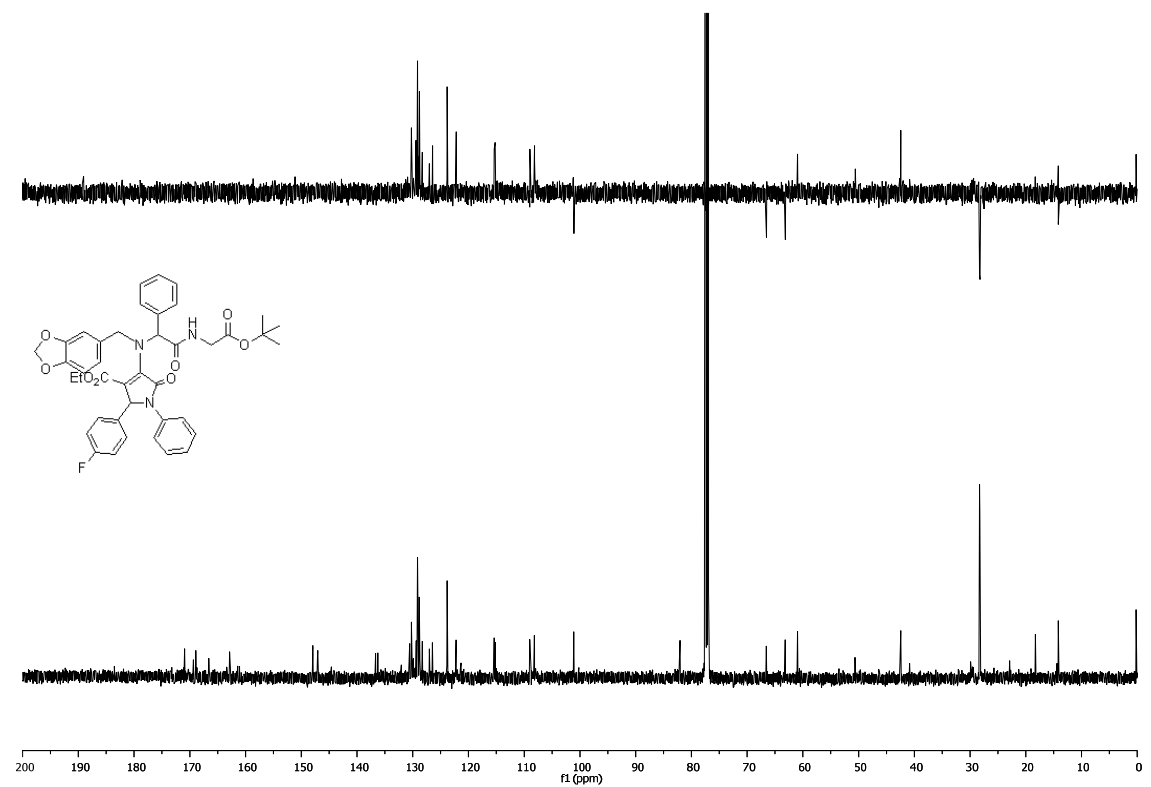
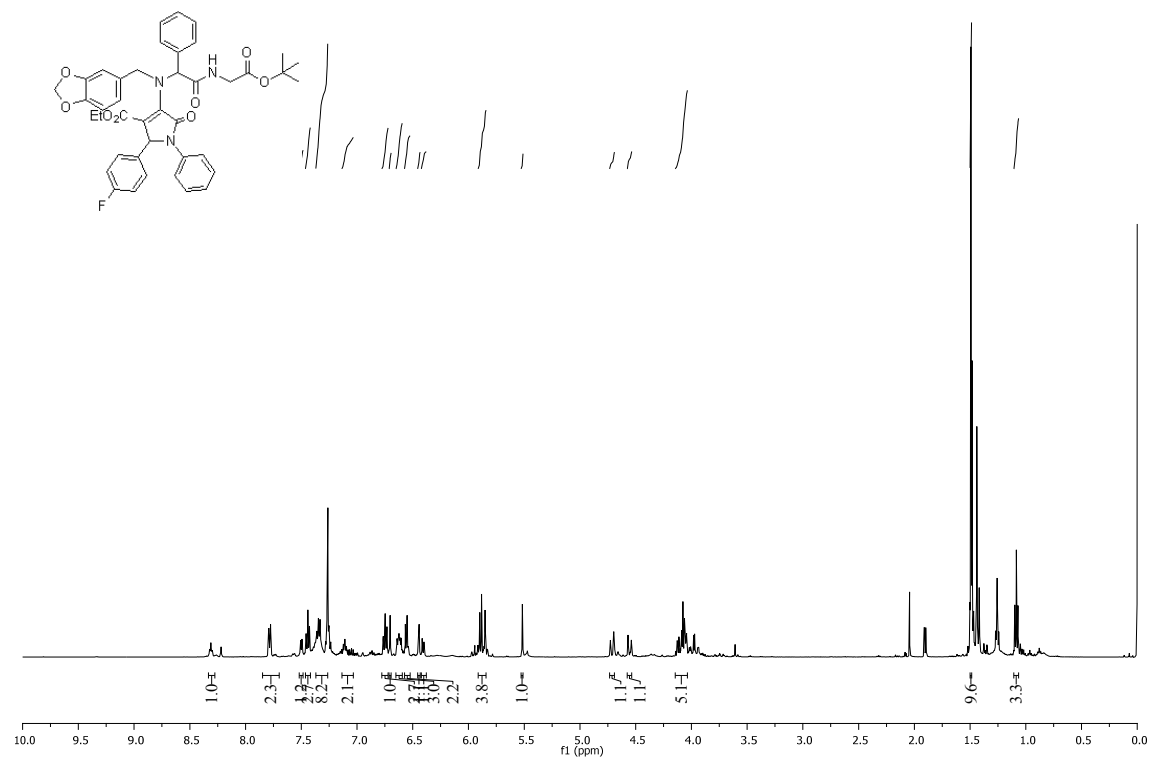


4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313y).

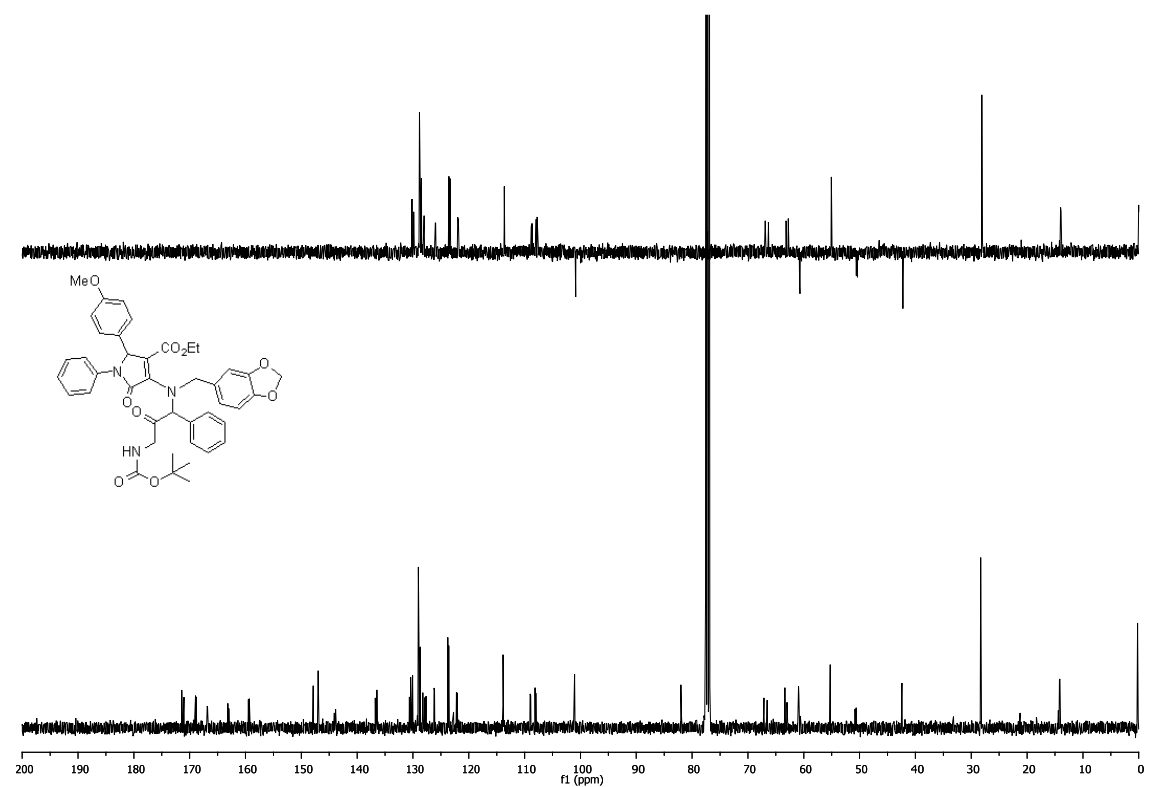
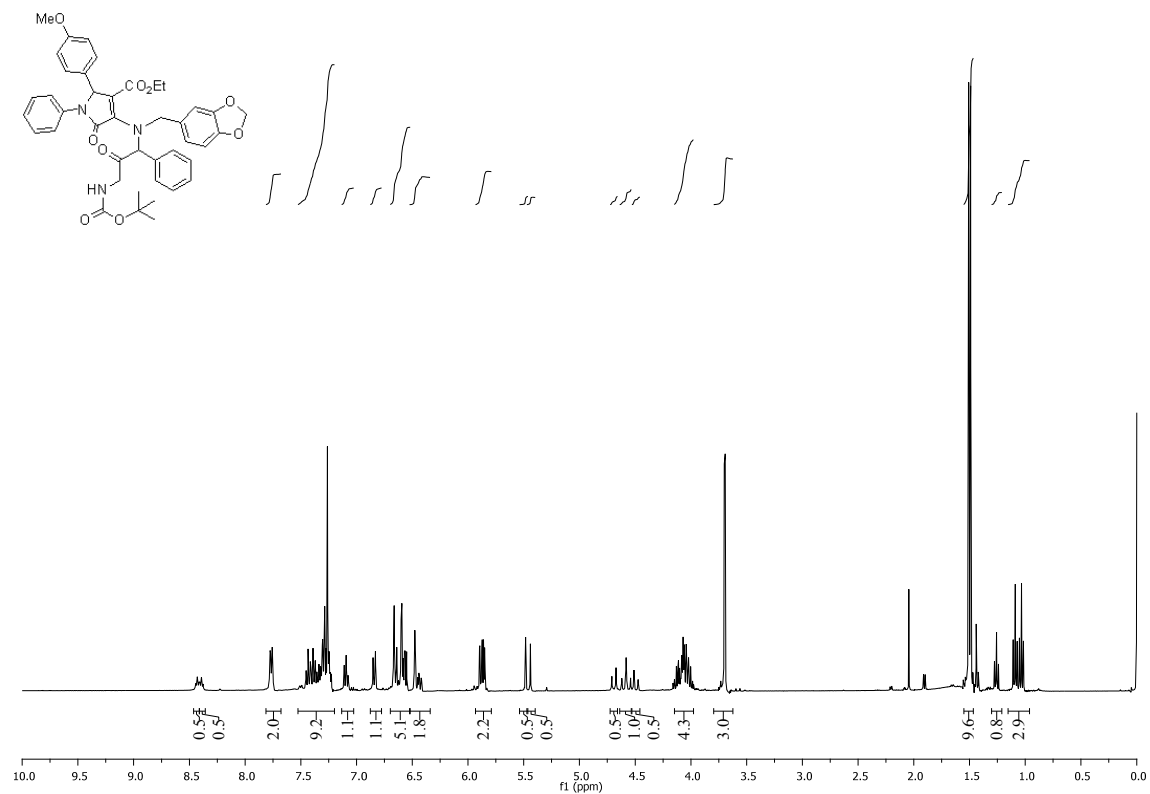
Diastereómero A:



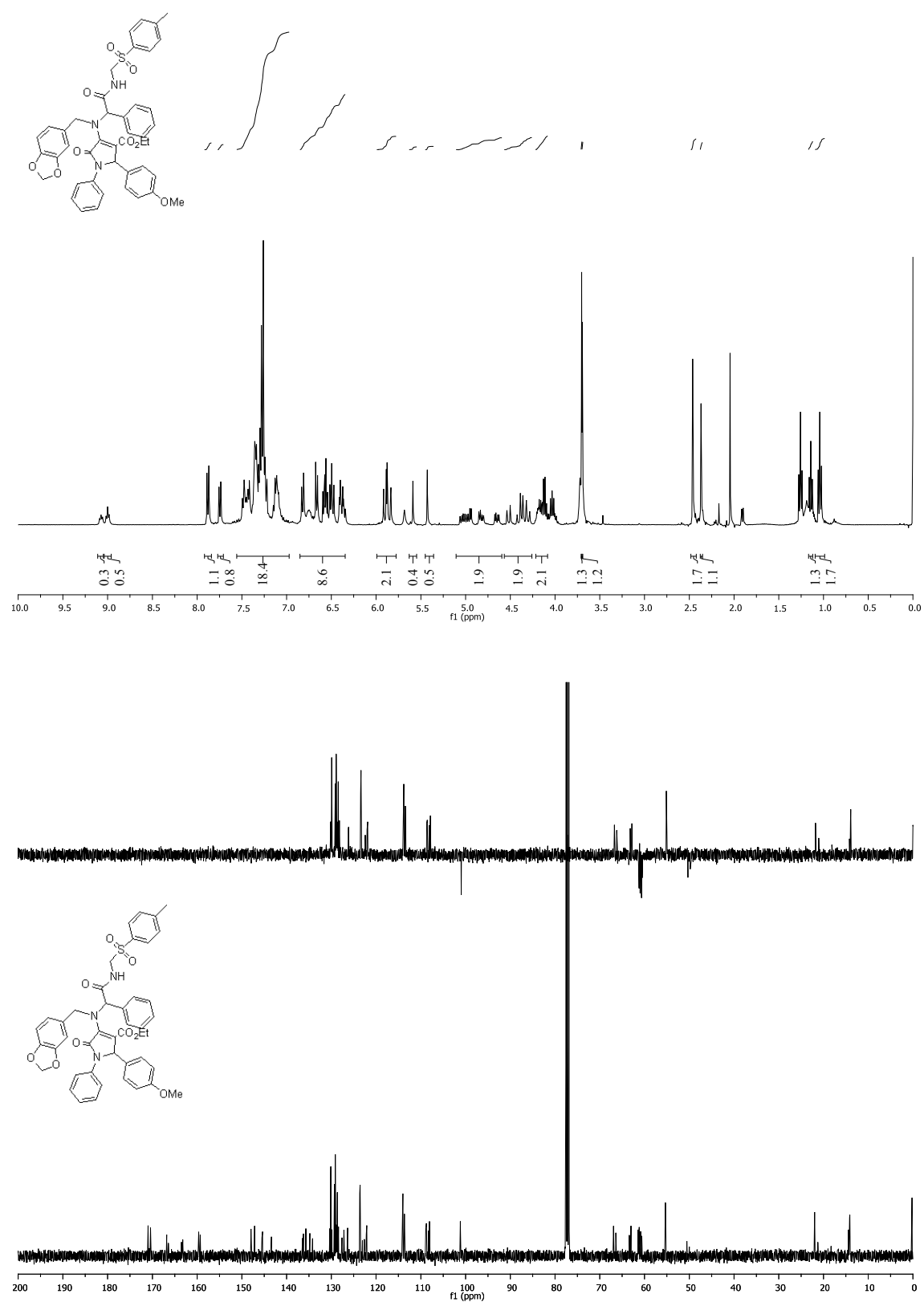
Diastereómero B:



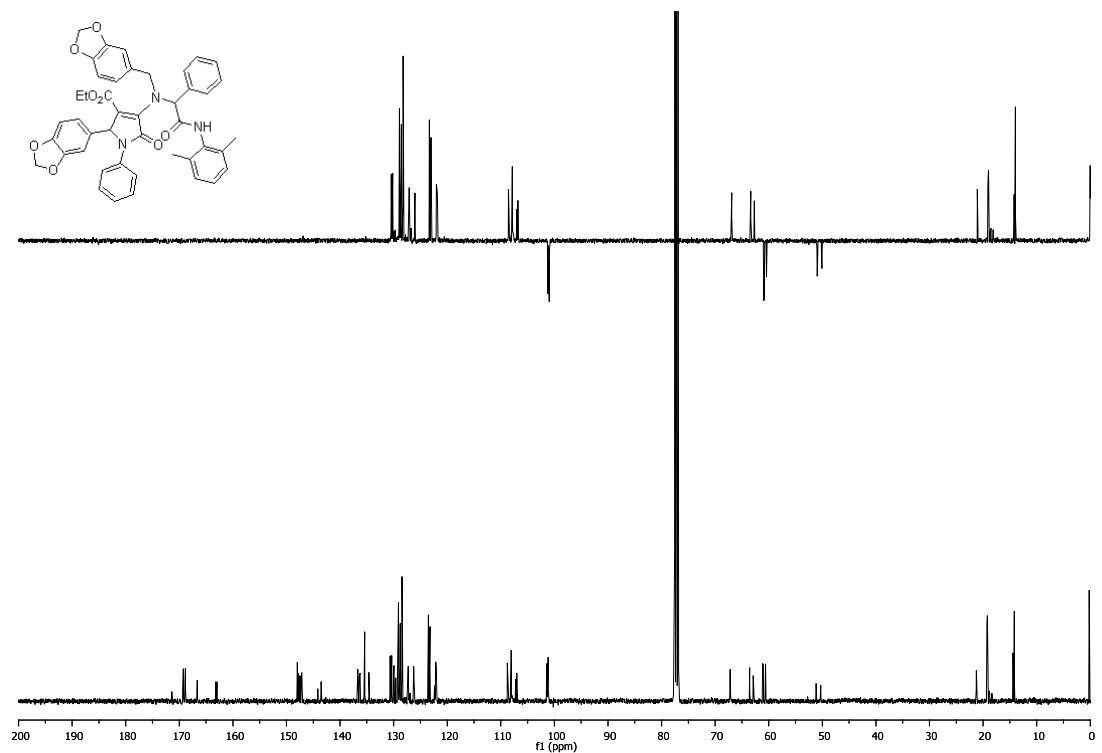
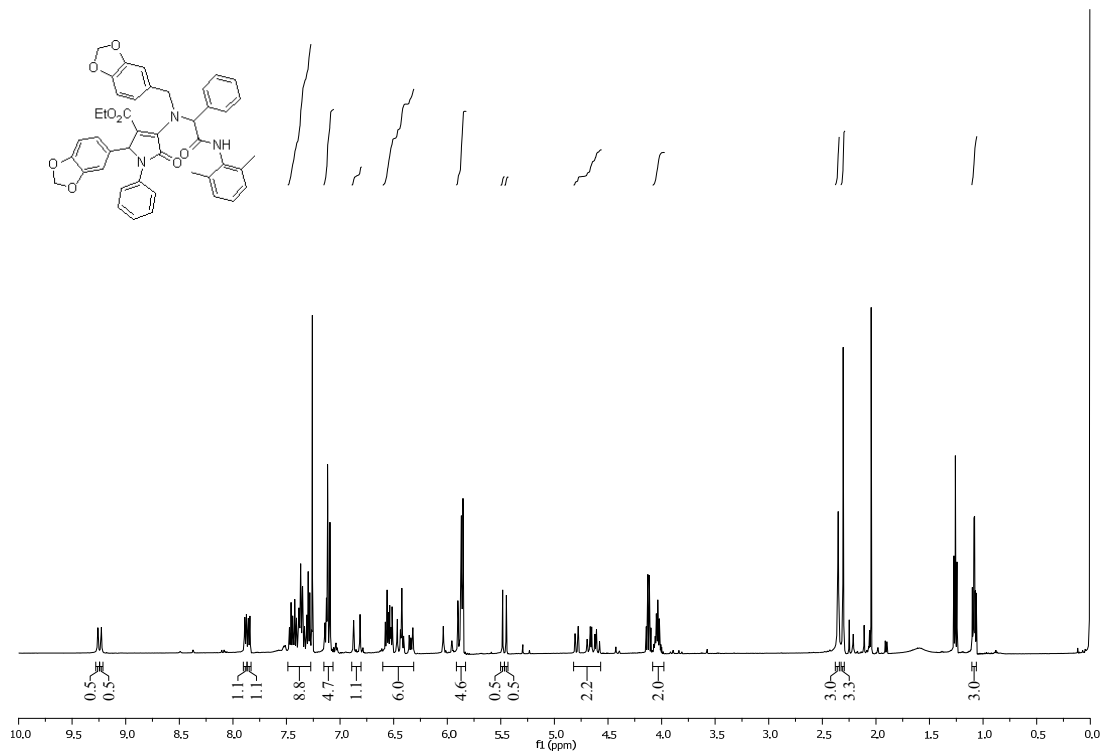
4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metil)(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313z).



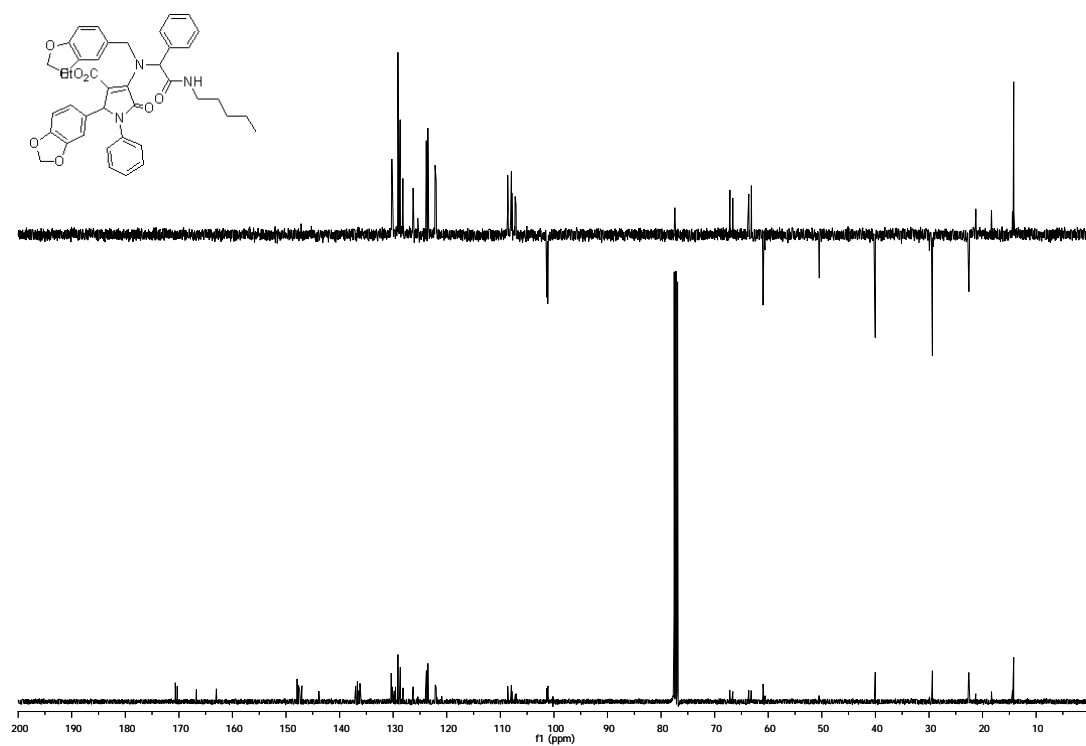
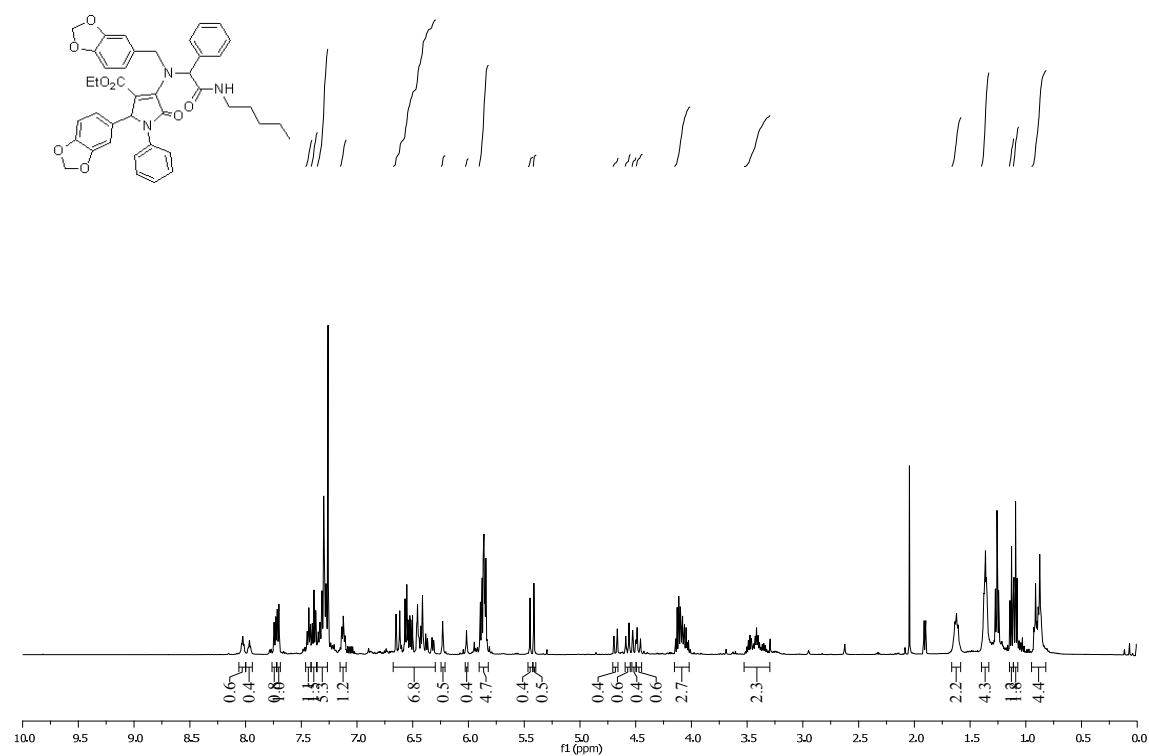
*4-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)(1-fenil-2-oxo-2-((tosilmetil)amino)etil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313aa).*



2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetil)(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-feniletil-2-oxo)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313ab**).

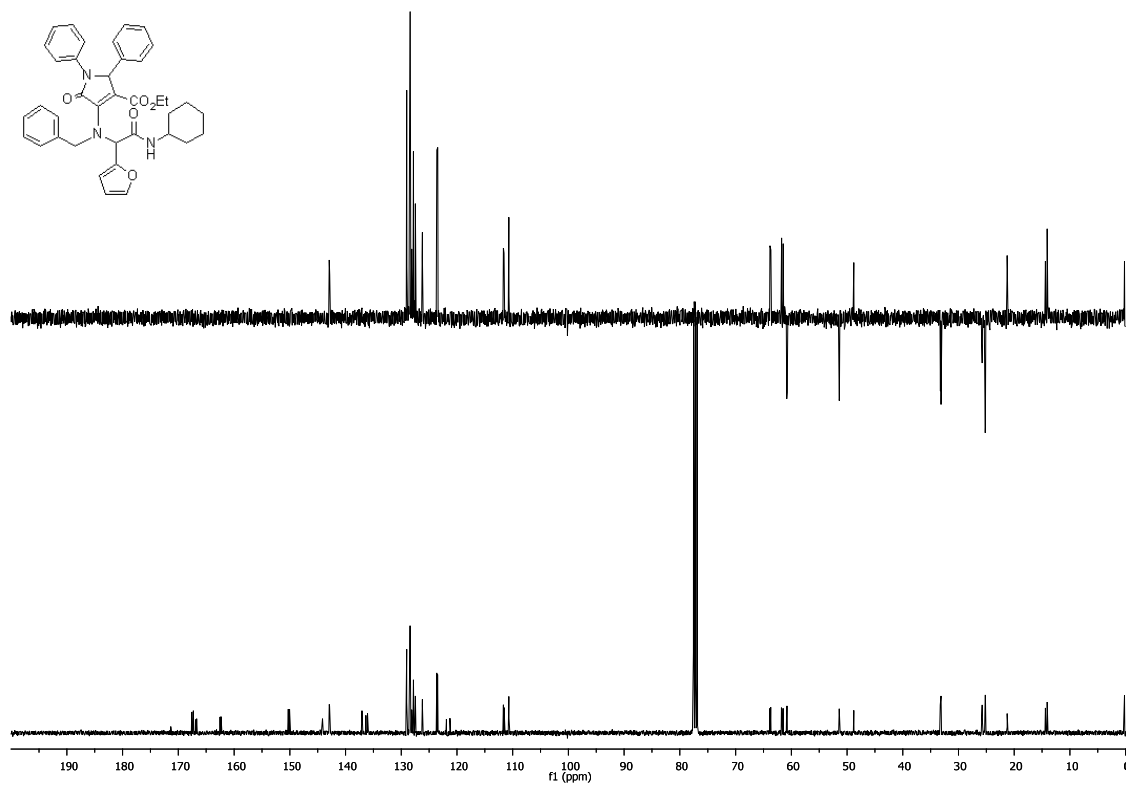
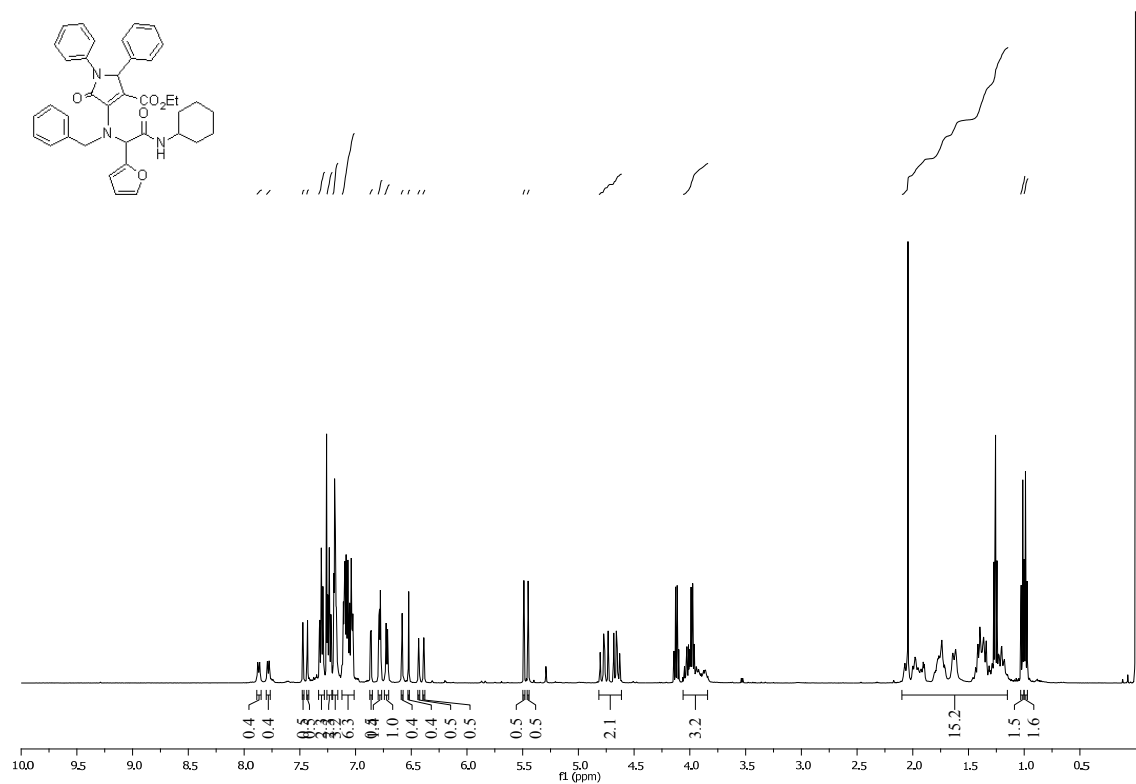


4-(Bencil(1-feniletil-2-oxo-2-(pentilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-amino-1-fenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ac).

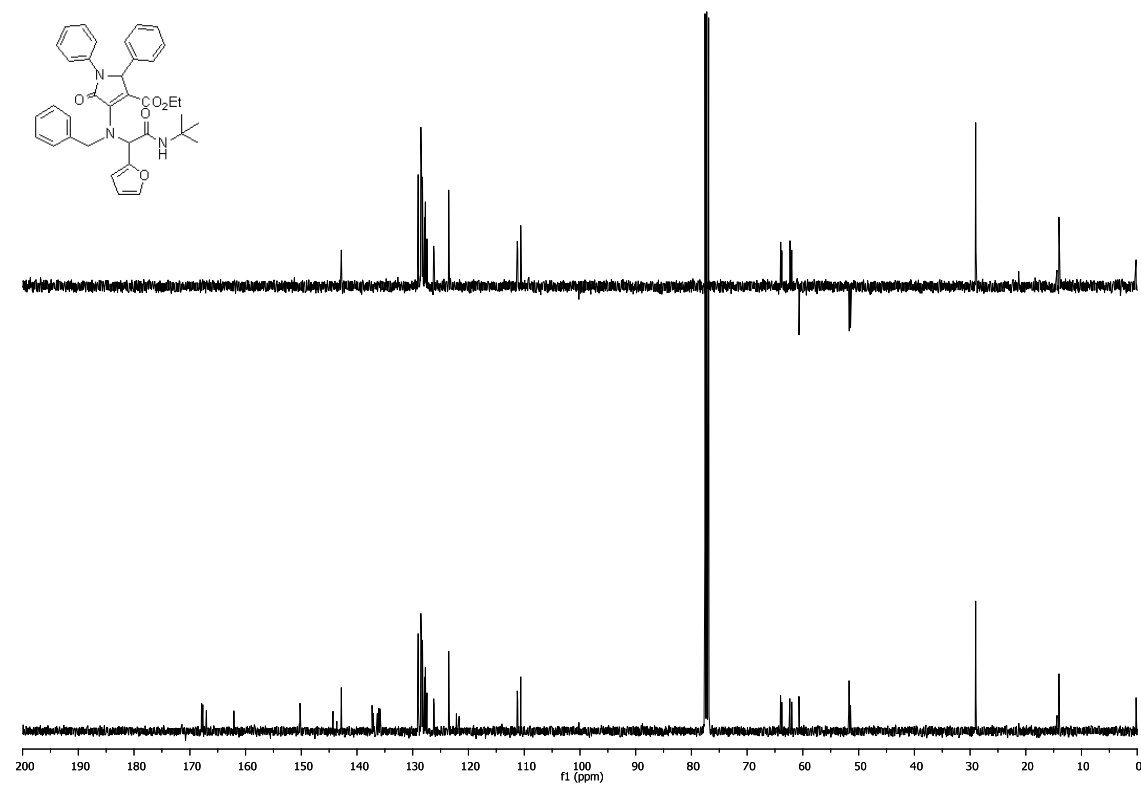
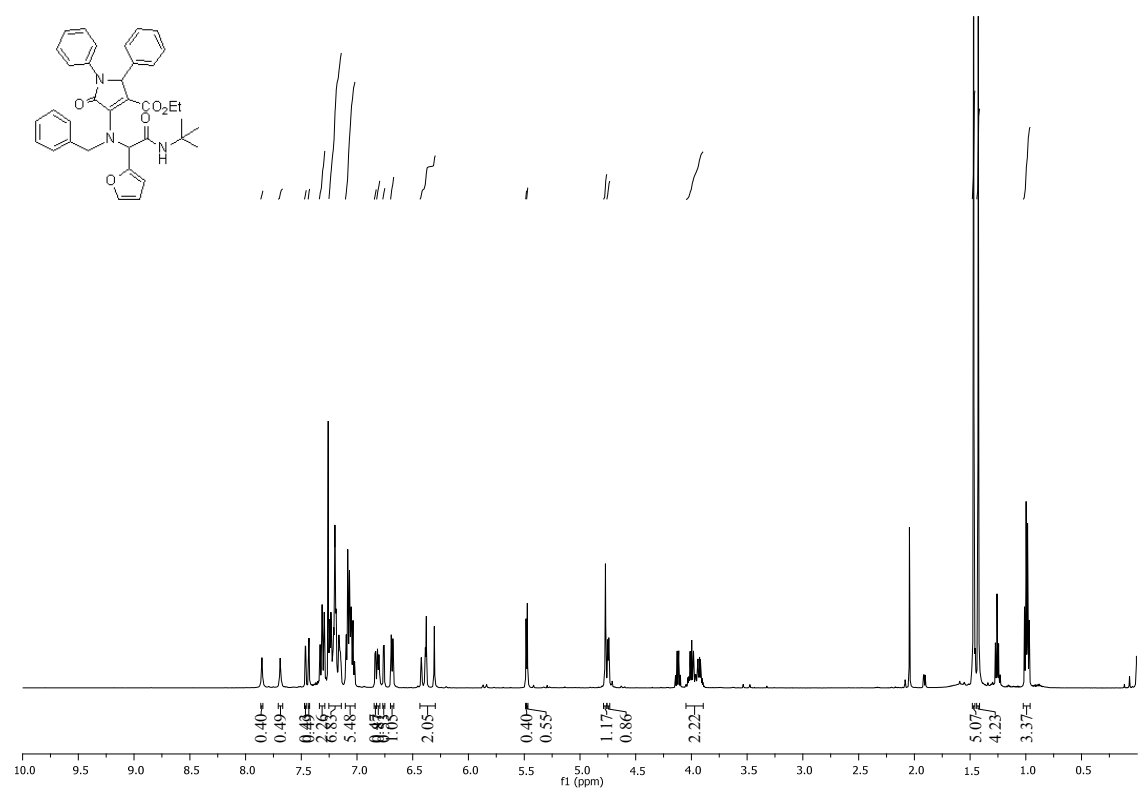




*4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)2-oxoetil)amino)-1,2-difenil-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ad).*

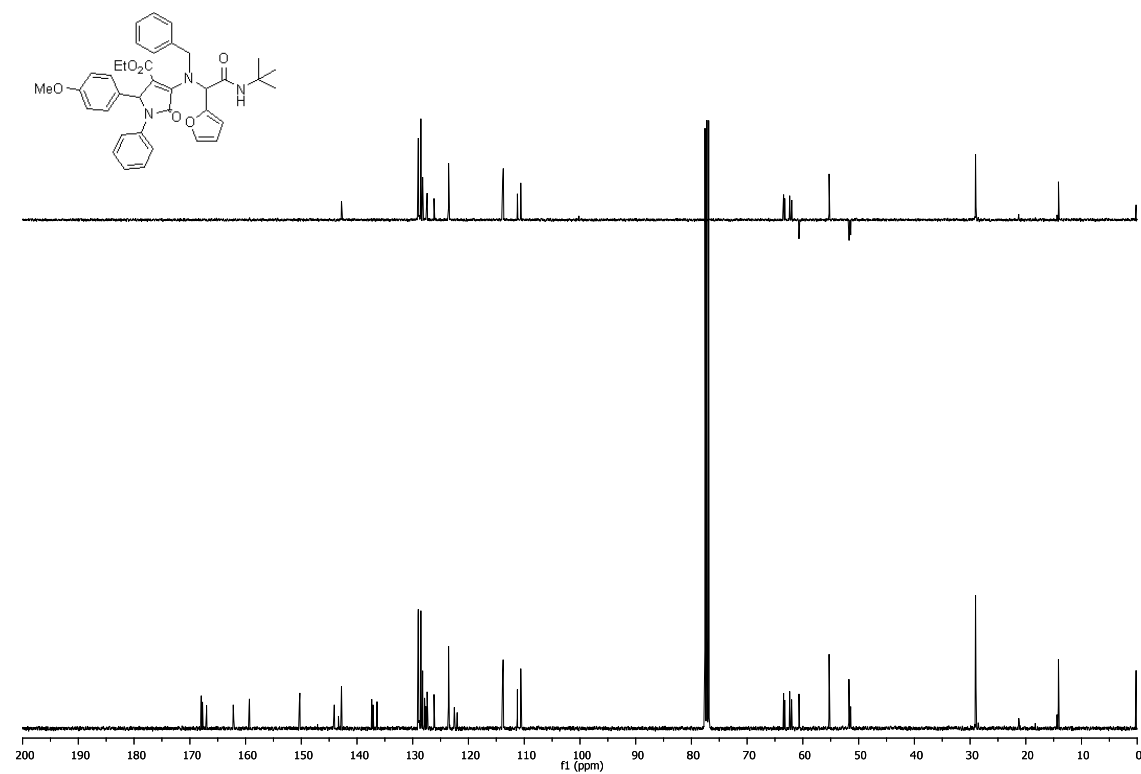
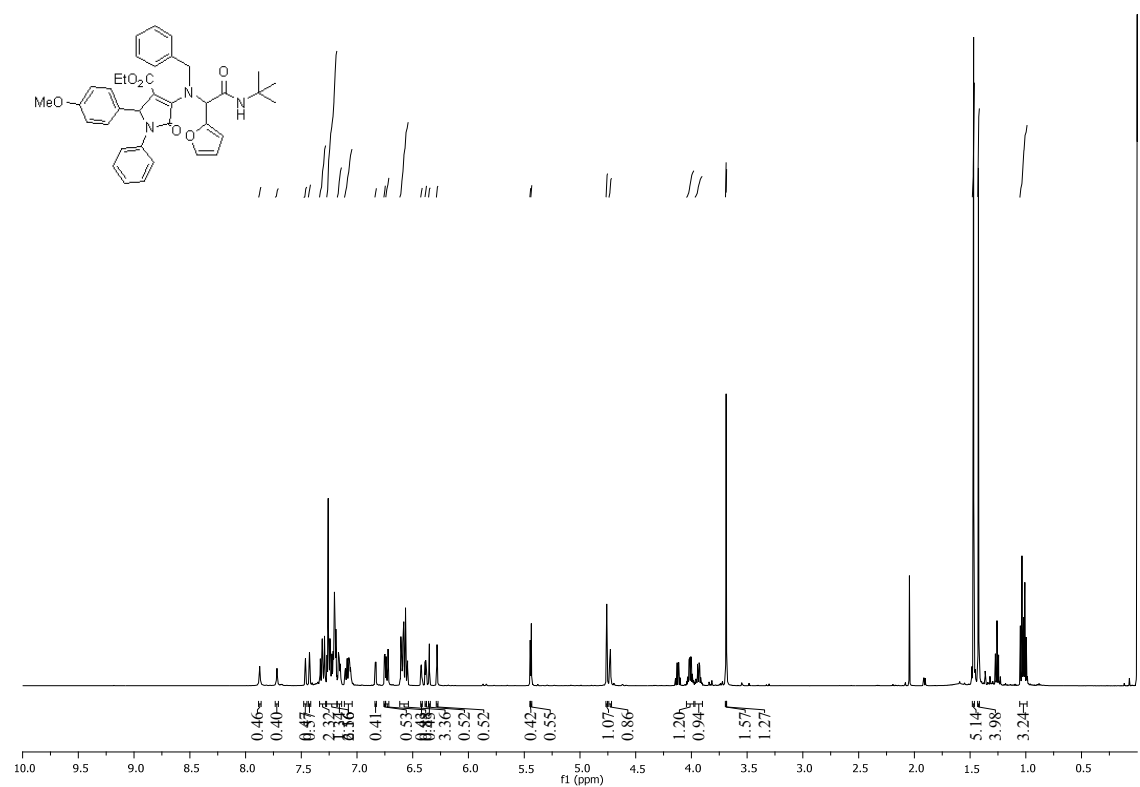


4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)-1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313ae).

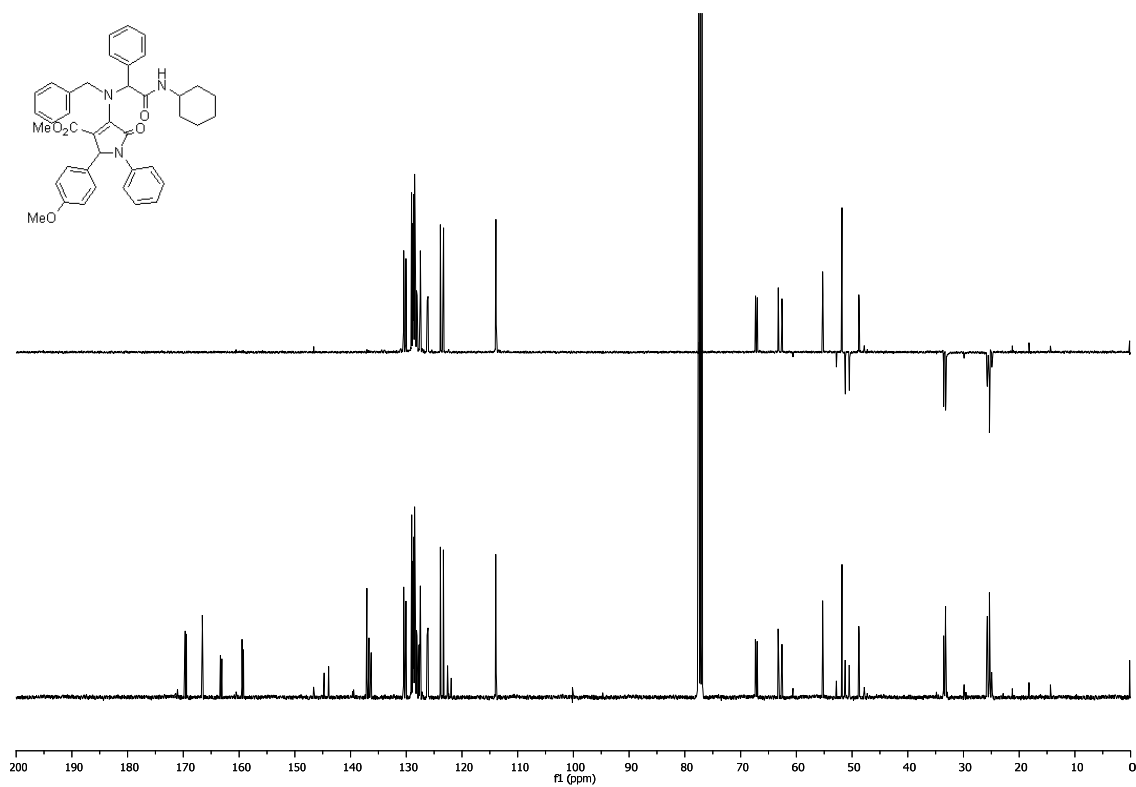
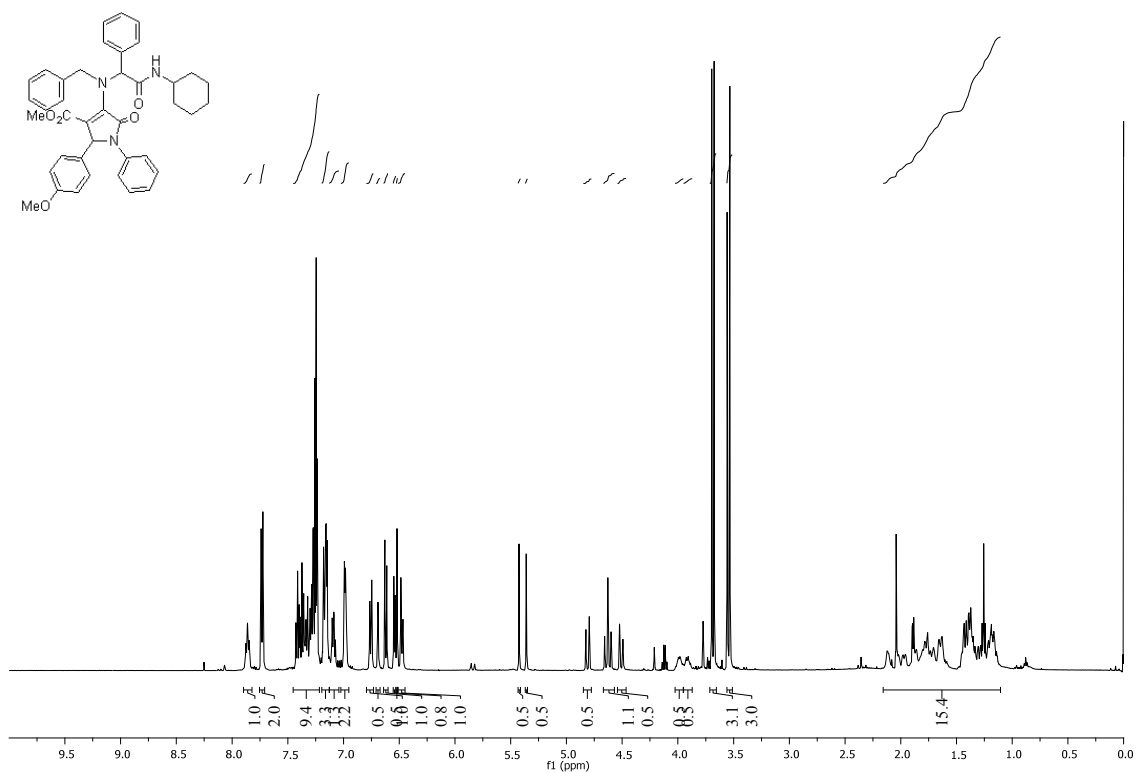




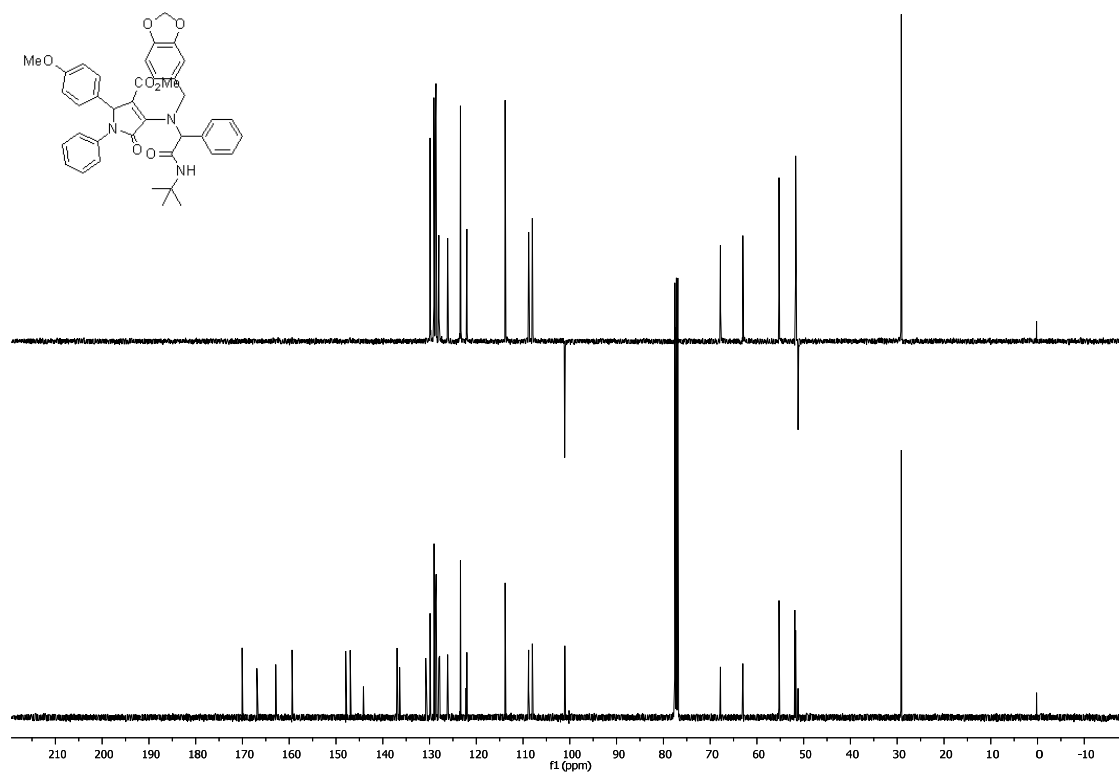
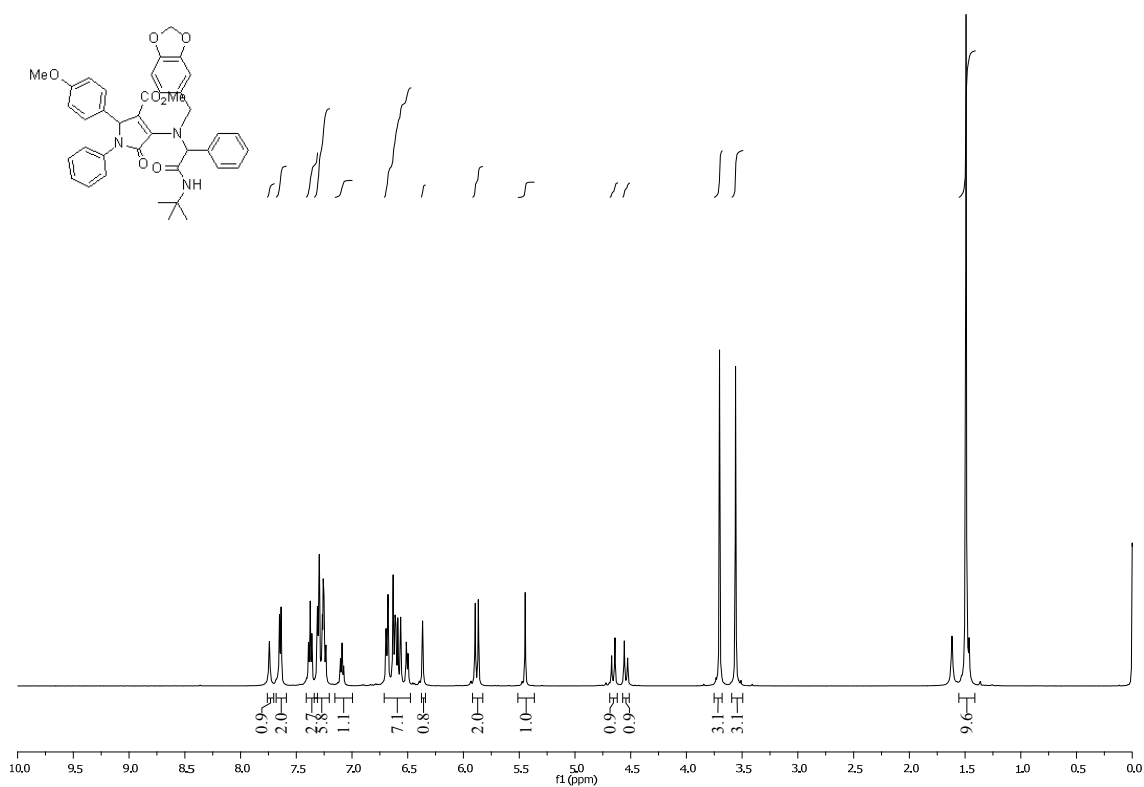
4-(Bencil(2-(tert-butilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil)amino)- 1-fenil-2,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313ag**).



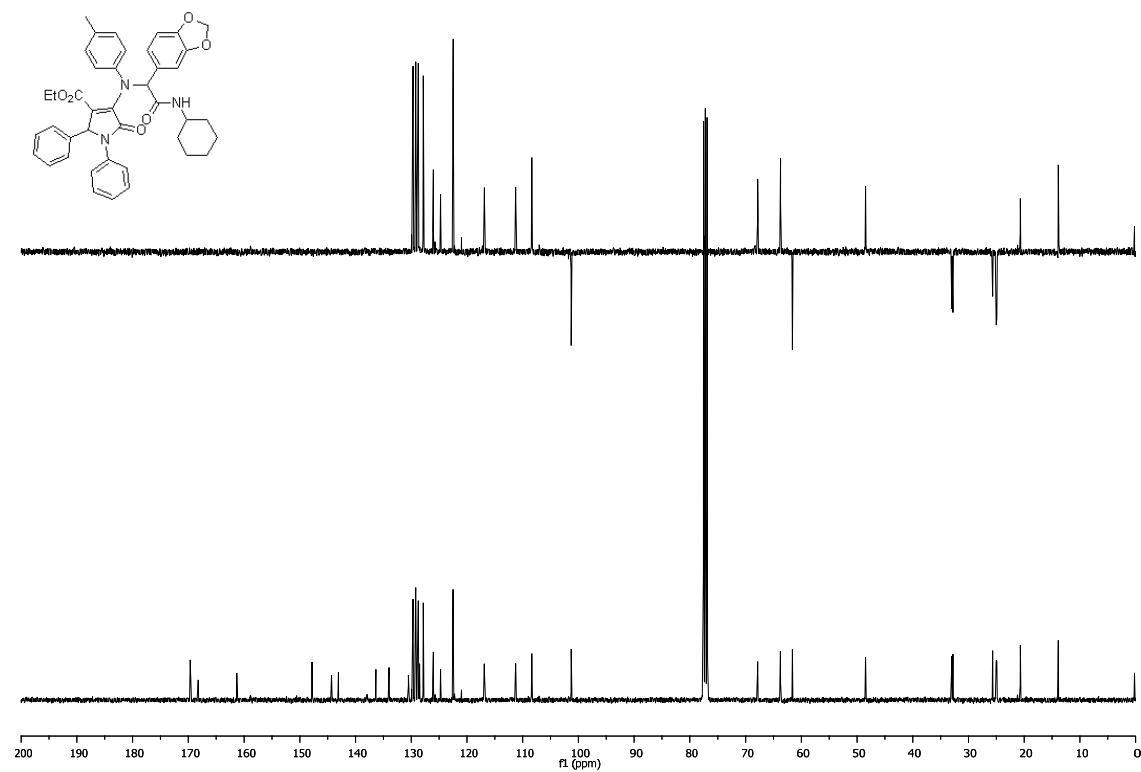
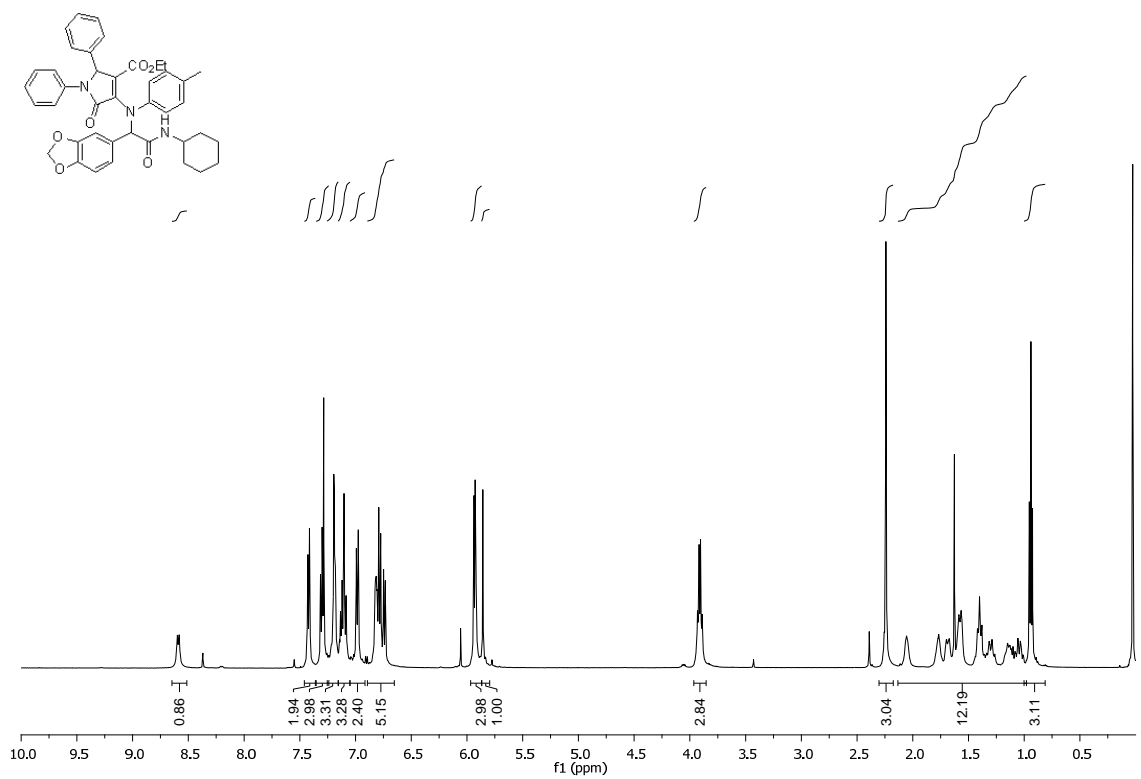
4-(Bencil(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (313ah).



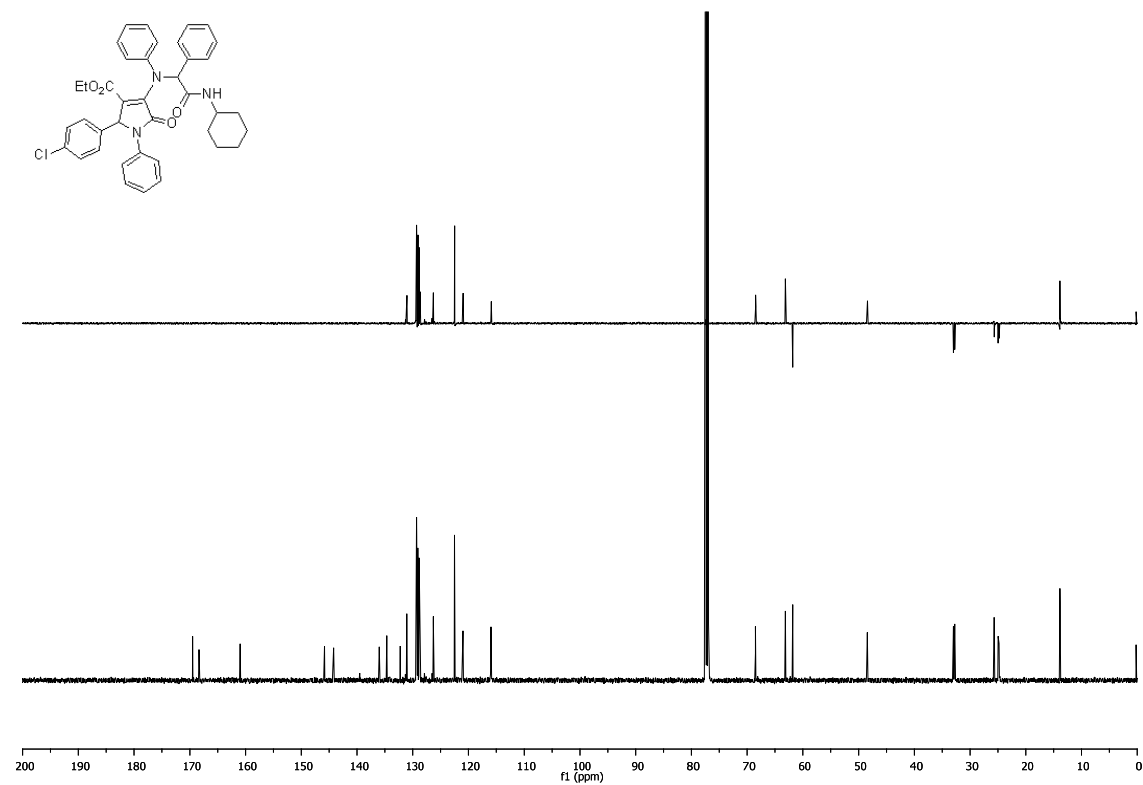
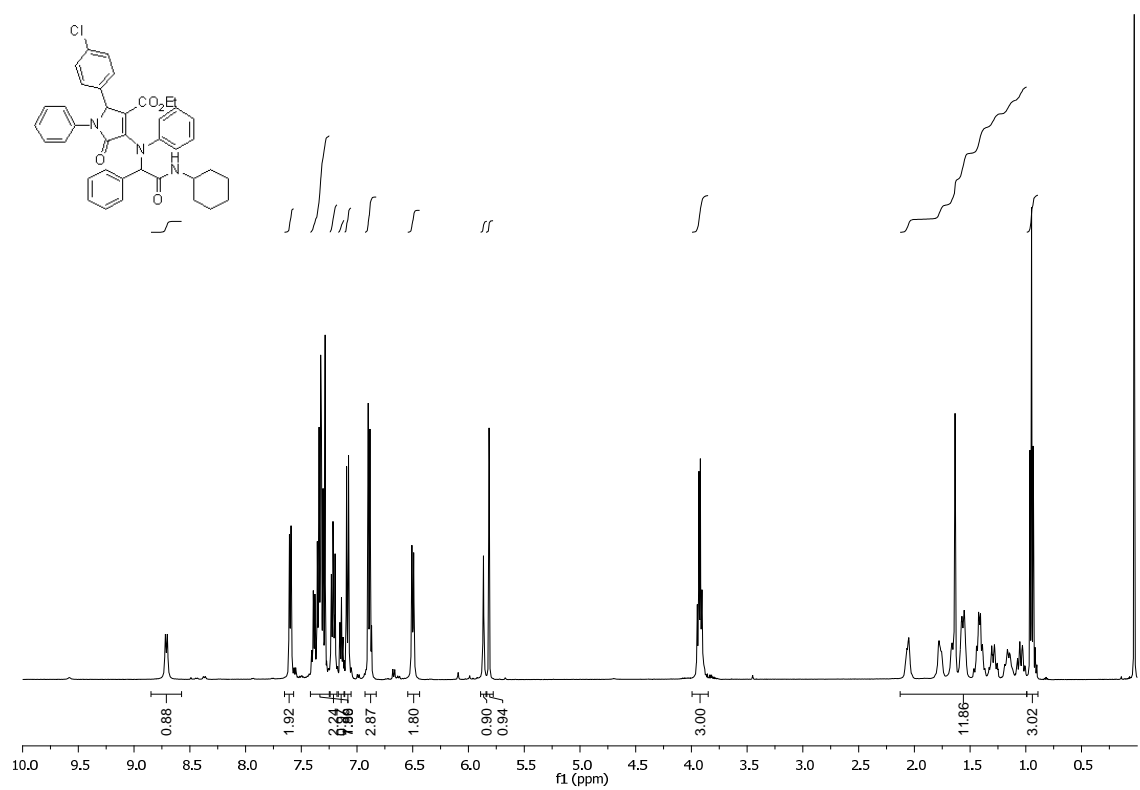
4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmethyl)(2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-1-fenill-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (313ai).



4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)(p-tolil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313aj).

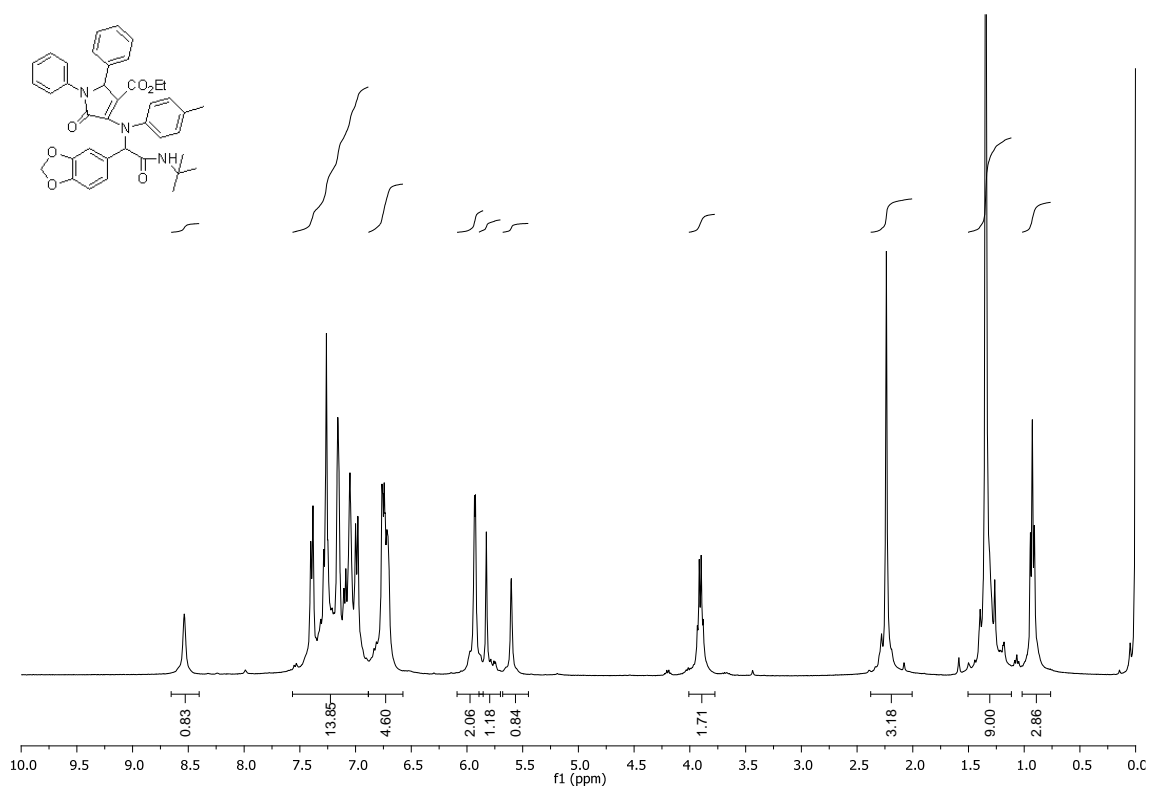


2-(4-clorofenil)-4-((2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenilamino)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313ak**).

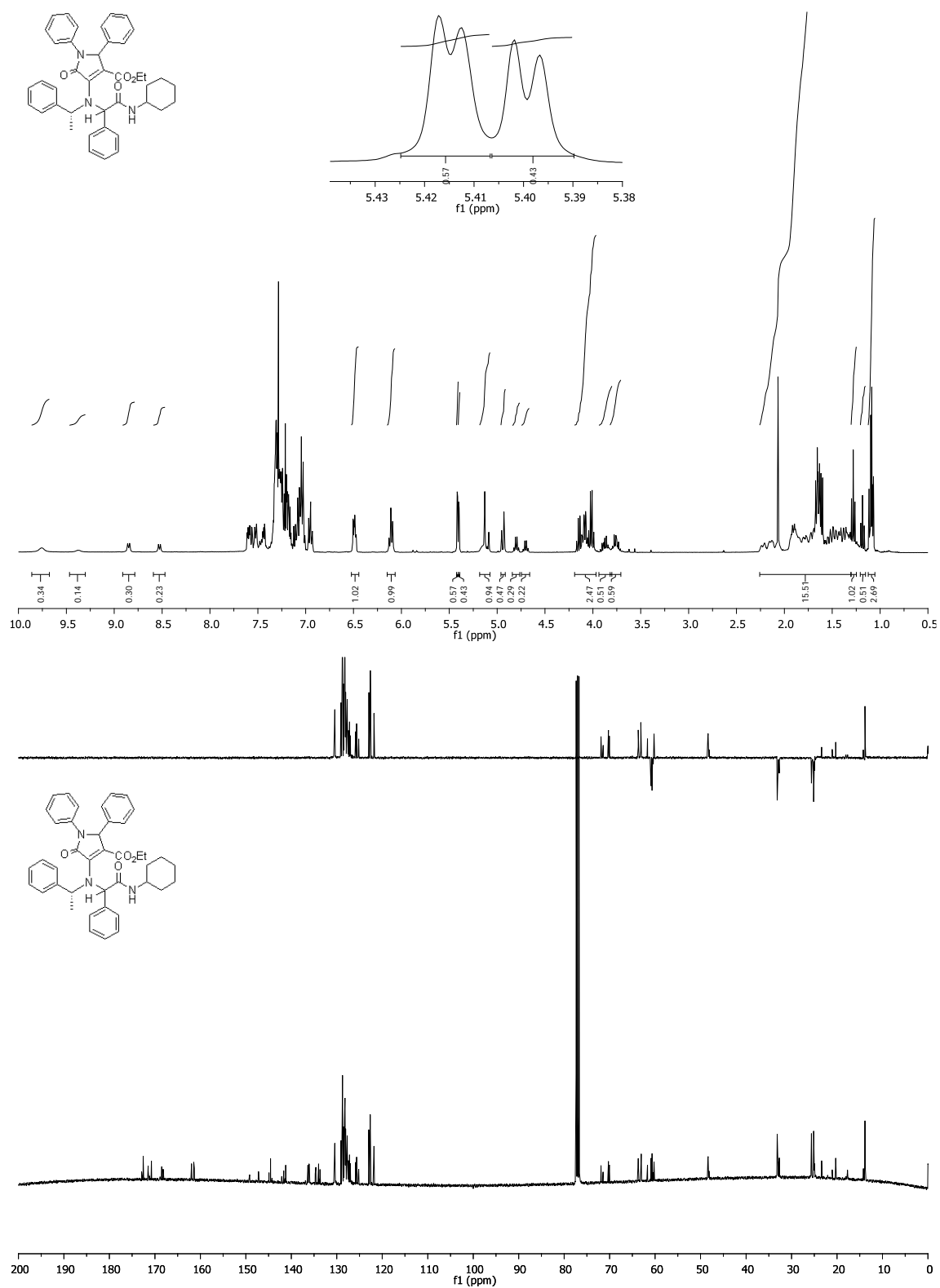




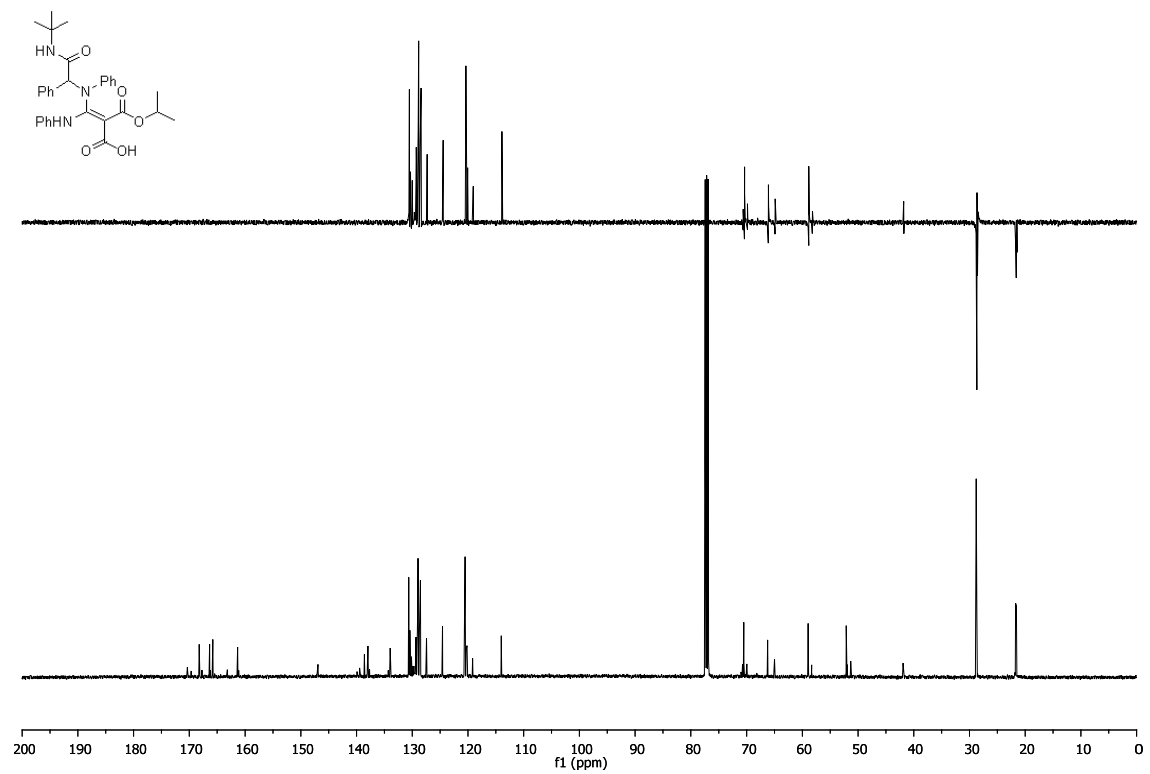
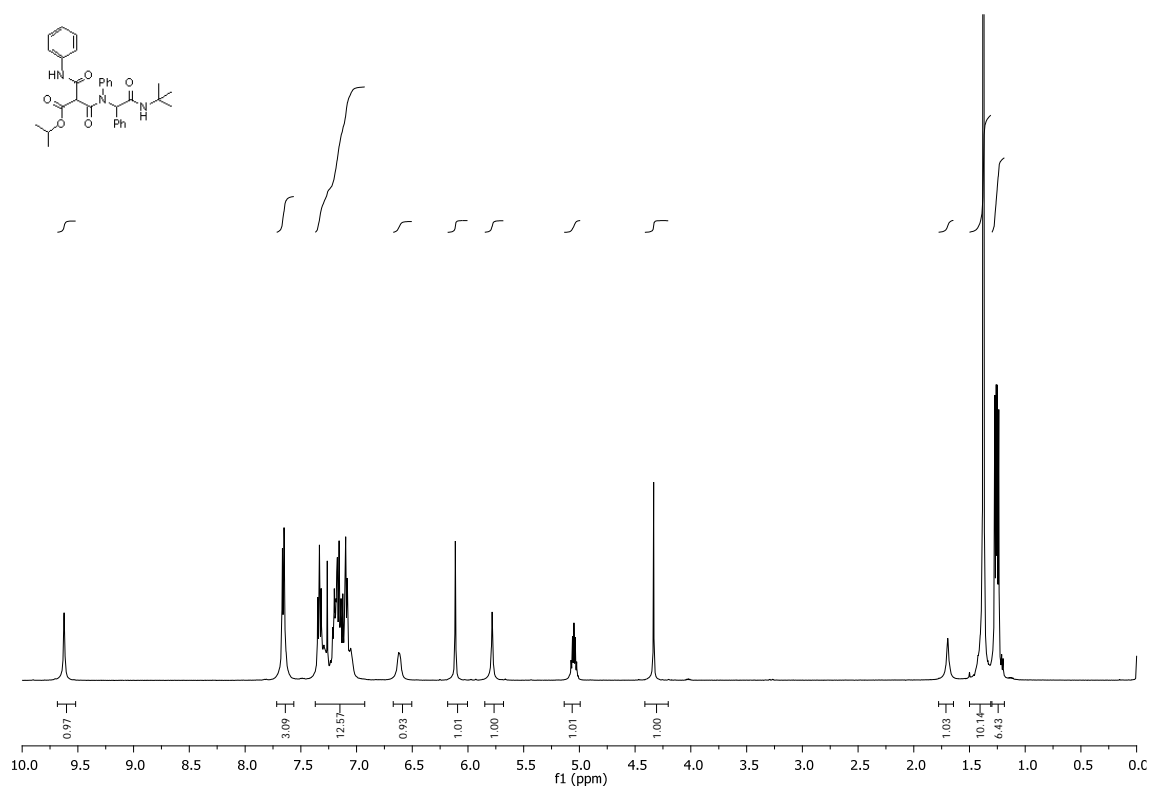
4-((1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(tert-butylamino)-2-oxoetil)(p-tolil)amino)-5-oxo-1,2-difenill-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**313al**).



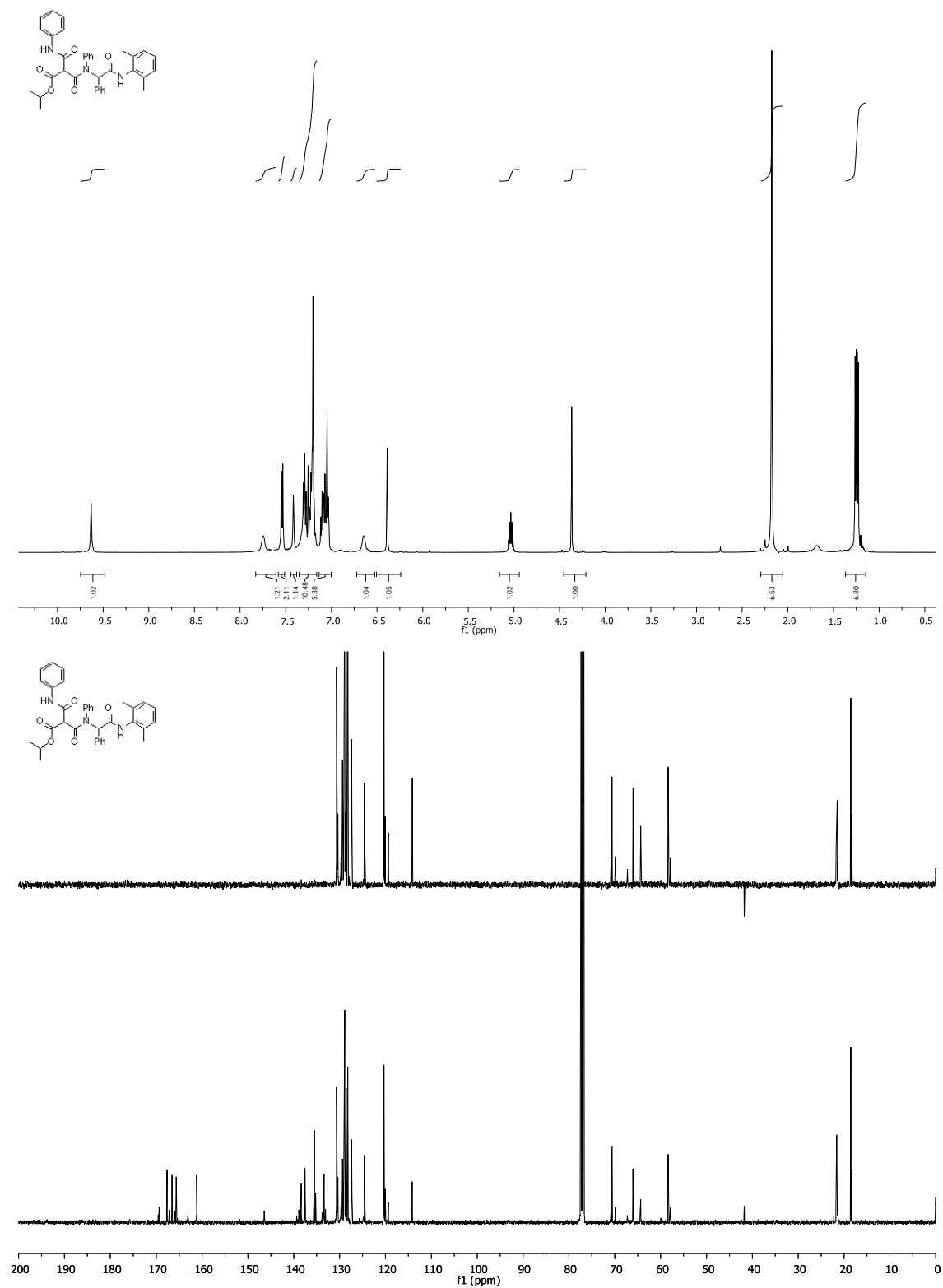
4-((2-(ciclohexilamino)-2-ox-1-feniletil)(R)-1-feniletil)amino)-5-oxo-1,2-difenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (313am).

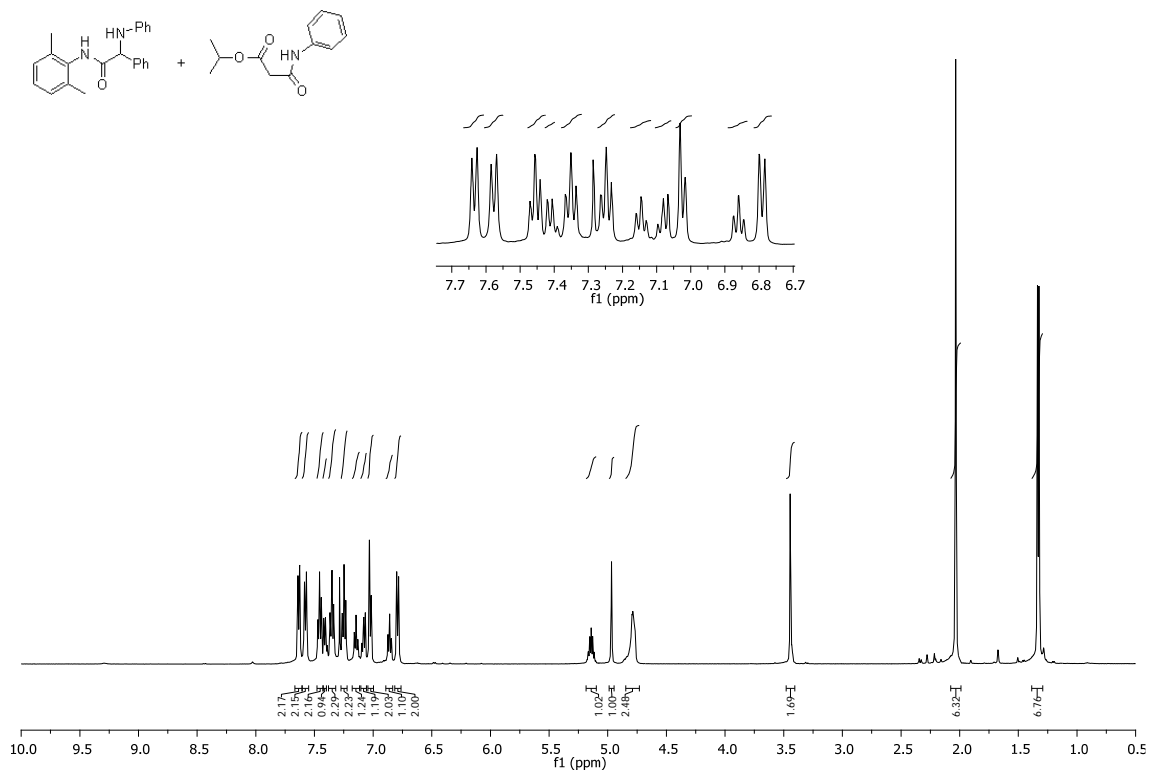


*Propanoato de 3-((2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (322a).*

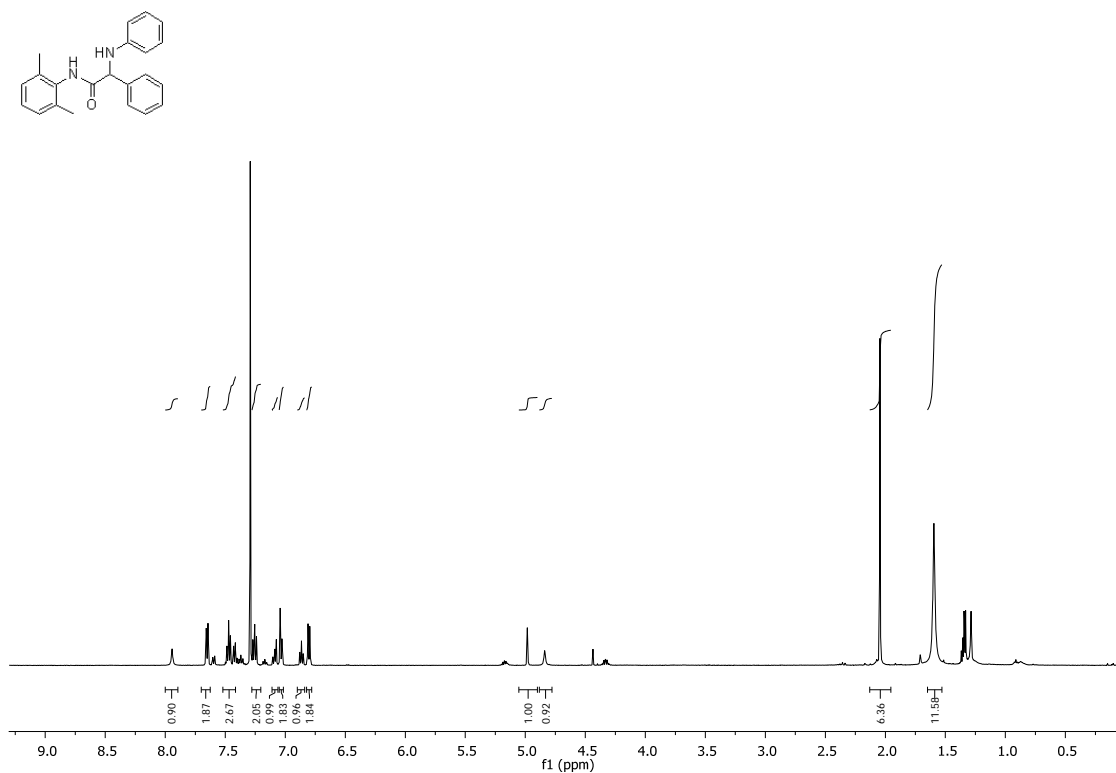


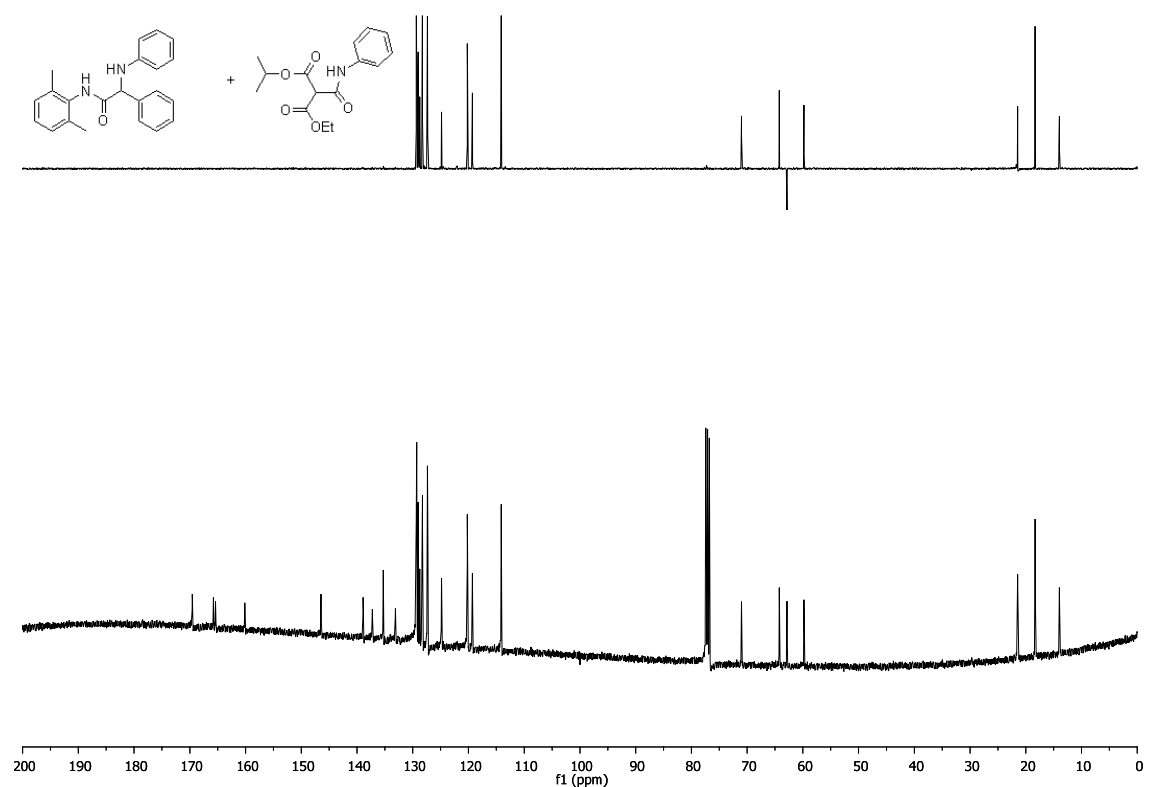
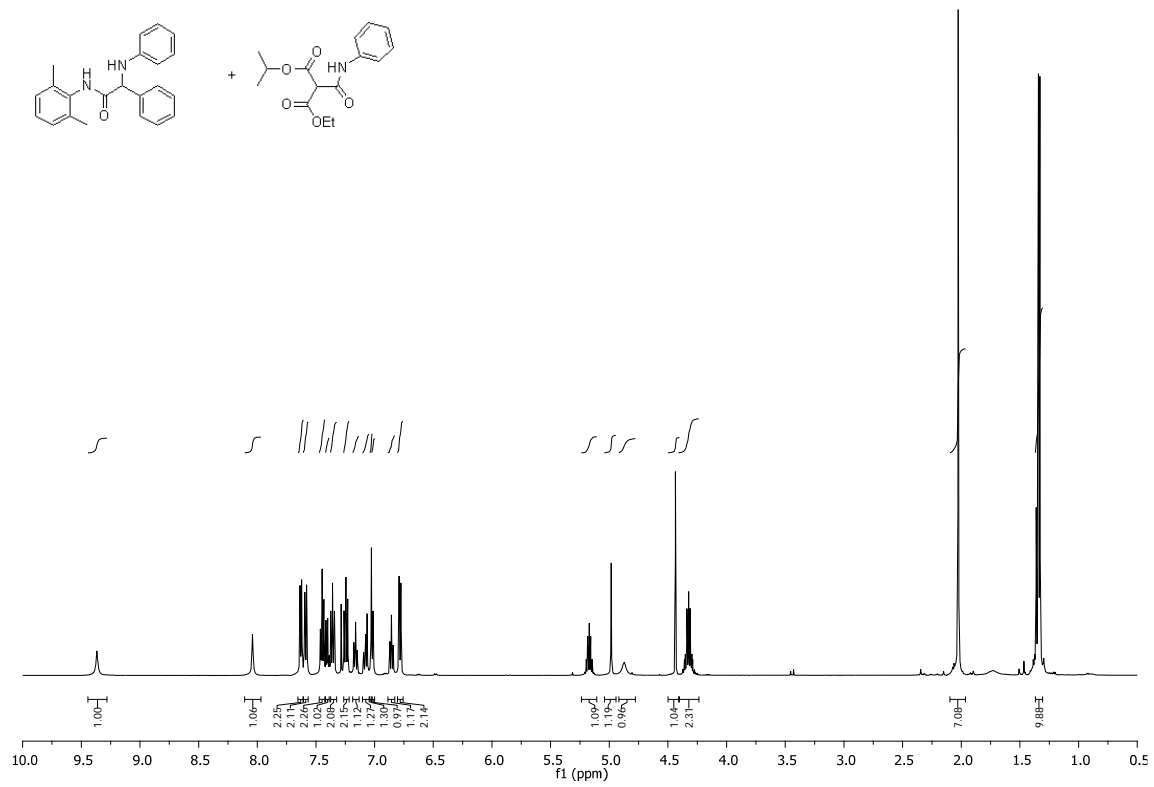
Propanoato 3-((2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (322b).





Propanoato de 3-((2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(fenil)amino)-3-oxo-2-(fenilcarbamoil) de isopropilo (323).





## **9. DATOS CRISTALOGRAFICOS**





**Datos cristalográficos. (313a)**

Table 1. Crystal data and structure refinement for tgc6.

Identification code	tgc6	
Empirical formula	C <sub>40</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	
Formula weight	627.76	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 12.3712(10) Å	a = 102.471(5)°.
	b = 12.5383(9) Å	b = 100.682(5)°.
	c = 13.3489(17) Å	g = 118.295(4)°.
Volume	1677.5(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.243 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.080 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	668	
Crystal size	0.06 x 0.05 x 0.04 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.97 to 30.63°.	
Index ranges	-17<=h<=16, -12<=k<=17, -19<=l<=16	
Reflections collected	20292	
Independent reflections	10153 [R(int) = 0.0575]	
Completeness to theta = 27.00°	99.2 %	

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9968 and 0.9952
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	10153 / 0 / 437
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.898
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0651, wR2 = 0.1358
R indices (all data)	R1 = 0.1934, wR2 = 0.1946
Largest diff. peak and hole	0.267 and -0.270 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

for tgc6. U (eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	10000(2)	-675(2)	1543(2)	33(1)
C(1A)	6847(3)	-3439(3)	-349(3)	49(1)
C(1B)	11834(2)	1740(2)	2497(2)	33(1)
C(1C)	8657(2)	-48(2)	3812(2)	35(1)
C(1D)	6673(2)	1439(2)	-138(2)	34(1)
C(1E)	8006(2)	3676(2)	2138(2)	36(1)
C(1F)	8831(2)	1385(2)	2138(2)	30(1)
C(2)	10397(2)	746(2)	1867(2)	32(1)
C(2A)	6084(3)	-4915(3)	-747(3)	61(1)
C(2B)	12771(3)	1473(2)	2366(2)	42(1)

C(2C)	8509(3)	355(3)	4800(2)	48(1)
C(2D)	7006(3)	1281(2)	-1069(2)	43(1)
C(2E)	7441(3)	4232(3)	2643(3)	60(1)
C(2F)	8154(2)	1006(2)	943(2)	32(1)
C(3)	9843(2)	843(2)	3573(2)	34(1)
C(3A)	6677(3)	-5438(2)	-1441(2)	50(1)
C(3B)	14085(3)	2411(3)	2880(2)	54(1)
C(3C)	7511(3)	-482(3)	5094(3)	57(1)
C(3D)	6157(3)	1031(3)	-2054(2)	54(1)
C(3E)	7936(4)	5542(3)	2915(3)	69(1)
C(3F)	7526(2)	2262(2)	1926(2)	33(1)
C(4)	8842(3)	2751(2)	3866(2)	41(1)
C(4A)	8089(3)	-4879(2)	-822(3)	55(1)
C(4B)	14474(3)	3627(3)	3516(2)	57(1)
C(4C)	6649(3)	-1734(3)	4404(3)	57(1)
C(4D)	4995(3)	948(3)	-2114(2)	55(1)
C(4E)	8991(3)	6300(3)	2663(2)	55(1)
C(4F)	8438(2)	2088(2)	2694(2)	33(1)
C(5)	8136(4)	3437(4)	5272(3)	82(1)
C(5A)	8862(3)	-3404(2)	-425(2)	46(1)
C(5B)	13560(3)	3910(3)	3658(2)	51(1)
C(5C)	6776(3)	-2144(3)	3418(3)	52(1)
C(5D)	4709(3)	1181(2)	-1175(2)	48(1)
C(5E)	9558(3)	5759(3)	2149(2)	55(1)
C(6)	6971(5)	2923(6)	5544(4)	143(2)

C(6A)	8268(2)	-2870(2)	261(2)	38(1)
C(6B)	12239(3)	2972(2)	3159(2)	42(1)
C(6C)	7776(2)	-1310(2)	3124(2)	40(1)
C(6D)	5531(3)	1413(2)	-188(2)	43(1)
C(6E)	9078(3)	4453(3)	1894(2)	47(1)
N(1)	8974(2)	-1452(2)	634(2)	36(1)
N(2)	9560(2)	892(2)	2470(2)	32(1)
N(3)	7491(2)	1608(2)	863(2)	33(1)
O(1)	10544(2)	-1057(2)	2099(1)	43(1)
O(2)	8155(2)	259(2)	183(1)	40(1)
O(3)	9938(2)	3300(2)	4496(2)	54(1)
O(4)	7851(2)	2715(2)	4145(1)	51(1)

Table 3. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for tgc6.

---

C(1)-O(1)	1.228(3)
C(1)-N(1)	1.333(3)
C(1)-C(2)	1.537(3)
C(1A)-C(6A)	1.514(4)
C(1A)-C(2A)	1.526(4)
C(1B)-C(2B)	1.380(4)
C(1B)-C(6B)	1.389(3)
C(1B)-C(2)	1.521(3)
C(1C)-C(6C)	1.378(3)
C(1C)-C(2C)	1.385(3)

---

C(1C)-C(3)	1.509(3)
C(1D)-C(2D)	1.384(3)
C(1D)-C(6D)	1.386(4)
C(1D)-N(3)	1.425(3)
C(1E)-C(2E)	1.365(4)
C(1E)-C(6E)	1.374(3)
C(1E)-C(3F)	1.516(3)
C(1F)-C(4F)	1.349(3)
C(1F)-N(2)	1.374(3)
C(1F)-C(2F)	1.508(3)
C(2)-N(2)	1.476(3)
C(2A)-C(3A)	1.508(4)
C(2B)-C(3B)	1.387(4)
C(2C)-C(3C)	1.382(4)
C(2D)-C(3D)	1.388(4)
C(2E)-C(3E)	1.382(4)
C(2F)-O(2)	1.225(3)
C(2F)-N(3)	1.357(3)
C(3)-N(2)	1.471(3)
C(3A)-C(4A)	1.509(4)
C(3B)-C(4B)	1.368(4)
C(3C)-C(4C)	1.369(4)
C(3D)-C(4D)	1.378(4)
C(3E)-C(4E)	1.358(4)
C(3F)-N(3)	1.459(3)

C(3F)-C(4F)	1.508(3)
C(4)-O(3)	1.209(3)
C(4)-O(4)	1.330(3)
C(4)-C(4F)	1.463(3)
C(4A)-C(5A)	1.527(3)
C(4B)-C(5B)	1.367(4)
C(4C)-C(5C)	1.372(4)
C(4D)-C(5D)	1.372(4)
C(4E)-C(5E)	1.361(4)
C(5)-C(6)	1.428(5)
C(5)-O(4)	1.456(3)
C(5A)-C(6A)	1.509(3)
C(5B)-C(6B)	1.391(4)
C(5C)-C(6C)	1.381(3)
C(5D)-C(6D)	1.383(4)
C(5E)-C(6E)	1.383(4)
C(6A)-N(1)	1.468(3)
O(1)-C(1)-N(1)	123.7(2)
O(1)-C(1)-C(2)	122.7(2)
N(1)-C(1)-C(2)	113.5(2)
C(6A)-C(1A)-C(2A)	111.0(3)
C(2B)-C(1B)-C(6B)	118.4(2)
C(2B)-C(1B)-C(2)	120.9(2)
C(6B)-C(1B)-C(2)	120.5(2)

---

C(6C)-C(1C)-C(2C)	118.2(2)
C(6C)-C(1C)-C(3)	121.9(2)
C(2C)-C(1C)-C(3)	119.6(2)
C(2D)-C(1D)-C(6D)	119.8(2)
C(2D)-C(1D)-N(3)	120.1(2)
C(6D)-C(1D)-N(3)	120.2(2)
C(2E)-C(1E)-C(6E)	118.1(2)
C(2E)-C(1E)-C(3F)	121.0(2)
C(6E)-C(1E)-C(3F)	120.7(2)
C(4F)-C(1F)-N(2)	132.1(2)
C(4F)-C(1F)-C(2F)	107.2(2)
N(2)-C(1F)-C(2F)	120.2(2)
N(2)-C(2)-C(1B)	111.72(18)
N(2)-C(2)-C(1)	107.50(18)
C(1B)-C(2)-C(1)	115.5(2)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	111.1(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	120.9(3)
C(3C)-C(2C)-C(1C)	121.2(3)
C(1D)-C(2D)-C(3D)	119.4(3)
C(1E)-C(2E)-C(3E)	121.3(3)
O(2)-C(2F)-N(3)	125.9(2)
O(2)-C(2F)-C(1F)	126.8(2)
N(3)-C(2F)-C(1F)	107.2(2)
N(2)-C(3)-C(1C)	114.08(19)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	110.6(2)

C(4B)-C(3B)-C(2B)	120.2(3)
C(4C)-C(3C)-C(2C)	119.9(3)
C(4D)-C(3D)-C(2D)	120.8(3)
C(4E)-C(3E)-C(2E)	120.2(3)
N(3)-C(3F)-C(4F)	102.34(19)
N(3)-C(3F)-C(1E)	112.97(18)
C(4F)-C(3F)-C(1E)	112.3(2)
O(3)-C(4)-O(4)	124.1(2)
O(3)-C(4)-C(4F)	124.9(3)
O(4)-C(4)-C(4F)	111.0(2)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	111.0(2)
C(5B)-C(4B)-C(3B)	119.8(3)
C(3C)-C(4C)-C(5C)	119.6(3)
C(5D)-C(4D)-C(3D)	119.2(3)
C(3E)-C(4E)-C(5E)	119.4(3)
C(1F)-C(4F)-C(4)	130.2(2)
C(1F)-C(4F)-C(3F)	110.9(2)
C(4)-C(4F)-C(3F)	118.7(2)
C(6)-C(5)-O(4)	109.5(3)
C(6A)-C(5A)-C(4A)	111.1(2)
C(4B)-C(5B)-C(6B)	120.5(3)
C(4C)-C(5C)-C(6C)	120.5(3)
C(4D)-C(5D)-C(6D)	120.8(3)
C(4E)-C(5E)-C(6E)	120.6(3)
N(1)-C(6A)-C(5A)	112.3(2)



N(1)-C(6A)-C(1A)	109.7(2)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	111.1(2)
C(1B)-C(6B)-C(5B)	120.2(3)
C(1C)-C(6C)-C(5C)	120.7(3)
C(1D)-C(6D)-C(5D)	119.8(3)
C(1E)-C(6E)-C(5E)	120.5(3)
C(1)-N(1)-C(6A)	123.7(2)
C(1F)-N(2)-C(3)	121.7(2)
C(1F)-N(2)-C(2)	120.60(18)
C(3)-N(2)-C(2)	115.43(19)
C(2F)-N(3)-C(1D)	124.1(2)
C(2F)-N(3)-C(3F)	111.93(19)
C(1D)-N(3)-C(3F)	123.2(2)
C(4)-O(4)-C(5)	117.0(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for tgc6. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2p^2 [ h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
C(1)	33(1)	31(1)	34(1)	11(1)	12(1)	15(1)
C(1A)	37(2)	37(2)	59(2)	4(1)	17(2)	15(1)
C(1B)	34(1)	31(1)	28(1)	10(1)	11(1)	13(1)

C(1C)	38(2)	40(1)	31(1)	16(1)	9(1)	23(1)
C(1D)	33(1)	28(1)	35(1)	10(1)	3(1)	16(1)
C(1E)	39(2)	32(1)	33(1)	12(1)	9(1)	17(1)
C(1F)	31(1)	27(1)	29(1)	10(1)	8(1)	12(1)
C(2)	34(1)	30(1)	28(1)	10(1)	9(1)	15(1)
C(2A)	47(2)	39(2)	72(2)	4(2)	26(2)	8(1)
C(2B)	38(2)	37(1)	36(2)	6(1)	11(1)	13(1)
C(2C)	59(2)	55(2)	39(2)	21(1)	21(1)	34(2)
C(2D)	48(2)	44(2)	40(2)	14(1)	10(1)	30(1)
C(2E)	64(2)	42(2)	86(2)	26(2)	42(2)	29(2)
C(2F)	34(1)	28(1)	30(1)	11(1)	9(1)	13(1)
C(3)	37(1)	37(1)	29(1)	13(1)	8(1)	19(1)
C(3A)	49(2)	30(1)	52(2)	5(1)	19(1)	11(1)
C(3B)	39(2)	56(2)	52(2)	8(2)	16(1)	18(2)
C(3C)	66(2)	79(2)	52(2)	39(2)	33(2)	46(2)
C(3D)	73(2)	56(2)	38(2)	17(1)	8(2)	42(2)
C(3E)	89(3)	49(2)	83(3)	22(2)	40(2)	44(2)
C(3F)	33(1)	33(1)	32(1)	11(1)	11(1)	15(1)
C(4)	46(2)	33(1)	37(2)	11(1)	14(1)	18(1)
C(4A)	54(2)	32(1)	70(2)	9(1)	24(2)	20(1)
C(4B)	35(2)	57(2)	46(2)	6(2)	10(1)	7(2)
C(4C)	50(2)	72(2)	73(2)	49(2)	30(2)	37(2)
C(4D)	58(2)	44(2)	46(2)	12(1)	-6(2)	26(2)
C(4E)	72(2)	33(2)	46(2)	14(1)	3(2)	25(2)
C(4F)	33(1)	29(1)	31(1)	11(1)	9(1)	12(1)

---

C(5)	99(3)	94(3)	41(2)	2(2)	30(2)	51(2)
C(5A)	37(2)	32(1)	58(2)	8(1)	15(1)	13(1)
C(5B)	51(2)	35(2)	40(2)	5(1)	12(1)	8(1)
C(5C)	40(2)	47(2)	65(2)	23(2)	12(2)	20(1)
C(5D)	37(2)	38(2)	62(2)	21(1)	5(1)	18(1)
C(5E)	56(2)	39(2)	58(2)	24(2)	14(2)	17(2)
C(6)	132(4)	246(6)	72(3)	32(3)	61(3)	118(5)
C(6A)	42(2)	28(1)	33(1)	12(1)	12(1)	11(1)
C(6B)	41(2)	37(1)	37(2)	9(1)	12(1)	15(1)
C(6C)	40(2)	44(2)	42(2)	18(1)	13(1)	25(1)
C(6D)	41(2)	37(1)	47(2)	18(1)	9(1)	18(1)
C(6E)	49(2)	43(2)	49(2)	19(1)	20(1)	23(1)
N(1)	36(1)	27(1)	35(1)	7(1)	5(1)	14(1)
N(2)	35(1)	34(1)	29(1)	13(1)	11(1)	19(1)
N(3)	37(1)	32(1)	31(1)	12(1)	8(1)	20(1)
O(1)	41(1)	36(1)	46(1)	17(1)	7(1)	18(1)
O(2)	53(1)	40(1)	29(1)	9(1)	7(1)	30(1)
O(3)	53(1)	51(1)	40(1)	3(1)	4(1)	24(1)
O(4)	57(1)	58(1)	37(1)	10(1)	21(1)	30(1)

---

–

**Datos cristalográficos. (265a)**

# ml01zla1n

**Table 1 Crystal data and structure refinement for ml01zla1n.**

Identification code	ml01zla1n
Empirical formula	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight	582.70
Temperature/K	99.99
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	13.290(2)
b/Å	13.342(2)
c/Å	21.532(3)
α/°	75.016(10)
β/°	89.33(1)
γ/°	60.243(9)
Volume/Å <sup>3</sup>	3170.7(10)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /mg/mm <sup>3</sup>	1.2206
m/mm <sup>-1</sup>	0.083
F(000)	1240.6
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.45 × 0.2 × 0.06
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection	1.98 to 52.74°
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -16 ≤ k ≤ 16, -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	69357

Independent reflections	12960 [ $R_{\text{int}} = 0.0697$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0670$ ]
Data/restraints/parameters	12960/0/778
Goodness-of-fit on $F^2$	0.954
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0488$ , $wR_2 = 0.1270$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0910$ , $wR_2 = 0.1620$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.46/-0.46

**Table 2 Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for ml01zla1n.  $U_{\text{eq}}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$  tensor.**

Atom	$x$	$y$	$z$	$U(\text{eq})$
O	2006.0(12)	2398.6(13)	1138.4(7)	22.1(3)
O1	2292.5(12)	7625.0(13)	6800.2(7)	21.6(3)
O2	5519.0(12)	2513.0(13)	6188.5(7)	21.5(3)
O3	261.9(13)	7373.7(13)	1849.6(7)	23.8(4)
O4	1288.5(13)	7391.0(14)	7583.2(7)	26.4(4)
O5	2598.2(13)	3851.4(14)	3292.1(7)	25.9(4)
O6	3413.4(12)	4165.9(13)	8303.4(7)	23.4(4)
O7	3715.0(14)	4670.6(15)	2980.5(7)	31.0(4)
O8	1491.1(14)	7085.2(15)	2639.9(8)	30.6(4)
O9	1498.5(13)	4947.0(14)	7980.1(7)	29.6(4)
N	2080.0(14)	3712.4(15)	1939.1(8)	16.8(4)
N1	4129.7(14)	3929.6(15)	6958.4(8)	17.5(4)
N2	7133.5(15)	2469.5(18)	6569.8(9)	25.6(4)

Datos cristalográficos

---

C	1996.8(17)	6898.2(19)	7241.5(10)	18.6(5)
O10	3218.3(15)	285.3(17)	6669.8(9)	41.5(5)
N3	547.9(16)	2204.2(18)	1606.6(9)	24.9(4)
C1	1554.3(17)	2415.4(19)	2761(1)	17.1(4)
C2	3031.4(17)	7196.3(19)	6359.0(9)	18.0(5)
C3	5940.3(17)	2607.9(19)	7763.5(10)	18.1(5)
C4	1345.3(17)	2540.2(18)	1557(1)	16.7(4)
C5	3603.7(17)	5983.6(19)	6385.9(9)	16.8(4)
C6	4240.4(18)	5651(2)	5875.7(10)	19.9(5)
C7	2861.9(19)	4607(2)	2885.9(10)	20.6(5)
C8	1279.6(18)	6625(2)	2279.3(10)	20.9(5)
C9	1563.3(17)	4914.8(19)	1918.4(10)	17.3(5)
C10	2621.9(17)	5622.4(19)	7300(1)	18.0(5)
C11	5190.9(19)	2925(2)	2037.8(11)	27.0(5)
C12	576.8(17)	5777.4(19)	1403.5(9)	17.8(5)
C13	1923.9(18)	5365.0(19)	2309.8(10)	18.8(5)
C14	6253.1(18)	1404(2)	7958.2(10)	22.3(5)
C15	6021.7(17)	2732.0(18)	6563.7(10)	16.3(4)
O11	3890(2)	302(2)	7607.1(10)	63.2(6)
C16	-60.0(18)	6974.8(19)	1400.9(10)	19.3(5)
C17	2445.8(18)	1211.3(19)	2963.8(10)	21.1(5)
C18	2419.2(18)	4890.2(19)	7889.8(10)	19.3(5)
C19	882.2(19)	2928(2)	3213.4(10)	21.1(5)
C1a	7911.5(17)	1961.6(19)	6111.3(10)	19.6(5)
C1b	265.4(18)	5480(2)	885.8(10)	20.6(5)

C1c	5411.4(17)	3395.4(18)	7066.8(10)	16.8(4)
C1d	3453.2(17)	5142.7(19)	6915.5(10)	17.1(4)
C1e	-1020.7(19)	7839(2)	940.3(10)	23.0(5)
C1f	3129.7(18)	8055(2)	5880.6(10)	21.7(5)
C1g	2539.0(17)	3535.3(19)	6759.4(10)	18.9(5)
C1h	-665.2(19)	6333(2)	414.7(10)	24.1(5)
C1i	194(2)	623(2)	1481(1)	23.0(5)
C1j	4330.8(19)	6494(2)	5389.3(10)	23.1(5)
C1k	1313.9(18)	3187.8(19)	2058(1)	17.2(5)
C1l	4080.8(18)	3325.9(19)	1747.5(10)	18.9(5)
C1m	1115(2)	2251(2)	3860.7(11)	25.2(5)
C1n	3716(2)	4072(2)	1113.4(11)	26.7(5)
C1o	6091.4(18)	3112(2)	8220.3(10)	23.9(5)
C1p	234.6(18)	1750.7(19)	1139(1)	18.8(5)
C1q	2306(2)	4124(2)	6100.2(11)	32.2(6)
C1r	2014.8(19)	1060(2)	4057.6(11)	26.1(5)
C1s	3343.3(17)	2862(2)	2112.5(10)	20.4(5)
C1t	9054.6(18)	841(2)	6464.6(10)	23.6(5)
C1u	3789.4(19)	7689(2)	5395.6(10)	23.7(5)
C1v	3406(2)	3305(2)	8877.2(10)	26.7(5)
C1w	-937.3(19)	2735(2)	731.3(11)	25.4(5)
C1x	3682.3(17)	3104.9(19)	7153.2(10)	19.1(5)
C1y	2681.8(19)	538(2)	3610.2(10)	24.4(5)
C1z	6548(2)	2408(2)	8860.6(11)	30.7(6)
C20	6703.6(19)	708(2)	8600.6(11)	27.7(5)

C21	10109(2)	1288(2)	5547.8(12)	34.4(6)
C22	-1327.2(19)	7513(2)	448.8(10)	23.8(5)
C23	8131.9(19)	2911(2)	5676.3(11)	25.3(5)
C24	-1353(2)	1162(2)	586.1(12)	33.6(6)
C25	3426(2)	3028(2)	3876.7(10)	28.3(5)
C26	1723(2)	3271(2)	7041.8(11)	29.3(6)
C27	-181(2)	185(2)	990.8(12)	31.9(6)
C28	4455(2)	4408(2)	781.2(11)	33.9(6)
C29	8963(2)	2411(2)	5196.4(11)	33.1(6)
C2a	3020(2)	3542(2)	4433.3(11)	36.7(6)
C2b	6837.8(19)	1219(2)	9050.6(11)	31.0(6)
C2c	5941(2)	3231(2)	1703.6(12)	32.3(6)
C2d	489(2)	4148(3)	6027.2(13)	40.9(7)
C2e	3233(3)	3787(3)	9449.2(11)	40.5(7)
C2f	723(2)	3554(3)	6678.7(13)	40.7(7)
C2g	1280(2)	4436(3)	5738.9(12)	42.7(7)
C2h	-1323(2)	2294(2)	248.2(11)	31.6(6)
C2i	9882(2)	345(2)	5979.6(12)	32.1(6)
C2j	5566(2)	3981(2)	1074.5(12)	33.0(6)
C2k	3184(3)	242(3)	7293.7(15)	46.0(7)
C2l	4139(2)	460(3)	6375.6(14)	45.9(7)
C2n	4040(3)	469(3)	5687.2(14)	56.6(9)
C2o	2176(3)	119(3)	7534.2(15)	62.9(9)

**Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for ml01zla1n. The**



**Anisotropic displacement factor exponent takes the form: -  $2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .**

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O	23.4(8)	29.4(9)	22.4(8)	-17.8(7)	10.4(6)	-12.0(7)
O1	19.7(8)	17.7(8)	23.8(8)	-6.8(7)	8.1(6)	-6.7(6)
O2	18.4(8)	27.0(9)	24.4(8)	-12.4(7)	4.5(6)	-14.0(7)
O3	25.0(9)	20.0(8)	28.3(8)	-12.0(7)	-0.1(7)	-9.0(7)
O4	21.7(8)	26.8(9)	30.5(9)	-9.4(7)	13.7(7)	-14.9(7)
O5	26.5(9)	29.9(9)	23.5(8)	-18.9(8)	-0.3(7)	-1.0(7)
O6	19.4(8)	26.6(9)	20.8(8)	-12.5(7)	2.4(6)	0.1(7)
O7	29.9(9)	38.4(10)	33.1(9)	-26.2(8)	-2.8(7)	-4.3(8)
O8	32.4(10)	32.3(10)	37.7(9)	-20.3(8)	4.0(7)	-18.3(8)
O9	18.3(8)	33.8(10)	31.0(9)	-11.9(8)	8.1(7)	-3.8(7)
N	14.0(9)	15.7(9)	22.1(9)	-9.0(8)	2.4(7)	-4.8(7)
N1	12.5(9)	16.3(9)	24.4(9)	-6.8(8)	5.0(7)	-8.0(8)
N2	16.7(10)	42.4(12)	29(1)	-16.6(9)	8.9(8)	-24.7(9)
C	15.1(11)	21.2(12)	16.7(10)	-7.7(9)	0.9(8)	-4.5(9)
O10	37.4(11)	47.5(12)	43.7(11)	-23.6(9)	6.8(8)	-15.3(9)
N3	29.4(11)	41.0(12)	25.4(10)	-28(1)	16.3(8)	-21.1(9)
C1	17.0(11)	21.0(12)	20.2(11)	-13.9(10)	3.8(8)	-7.9(9)
C2	12.9(10)	20.0(12)	17.2(10)	-5.4(9)	2.7(8)	-6.0(9)
C3	9.4(10)	22.8(12)	22.8(11)	-6.8(9)	3.5(8)	-10.9(9)
C4	14.9(11)	16.1(11)	18.3(10)	-7.9(9)	3.3(8)	-4.0(9)
C5	12.3(10)	19.4(11)	15.7(10)	-6.5(9)	-0.2(8)	-3.7(9)
C6	18.5(11)	20.4(12)	20.7(11)	-9.3(10)	4.5(9)	-7.1(9)
C7	23.6(12)	22.7(12)	21.5(11)	-15.3(10)	3.0(9)	-8.2(9)

Datos cristalográficos

---

C8	21.1(12)	21.2(12)	24.8(12)	-13.4(10)	3.4(9)	-7.8(10)
C9	17.0(11)	19.4(11)	18.1(10)	-11.4(9)	4.6(8)	-5.1(9)
C10	13.1(11)	21.8(12)	17.5(10)	-7.8(9)	3.2(8)	-5.4(9)
C11	23.5(12)	36.6(14)	24.0(12)	-18.1(11)	3.1(10)	-7.4(10)
C12	17.7(11)	20.8(12)	17.6(10)	-12.7(10)	3.8(8)	-3.9(9)
C13	19.9(11)	22.4(12)	17.9(10)	-14.1(10)	2.5(9)	-4.6(9)
C14	16.7(11)	22.3(12)	26.6(12)	-7.9(10)	2.2(9)	-9.4(10)
C15	13.9(11)	14.4(11)	19.9(11)	-6.7(9)	2.1(8)	-4.9(9)
O11	78.8(16)	65.9(16)	46.0(12)	-39.6(14)	-4.5(12)	-12.1(11)
C16	23.7(12)	20.7(12)	20.5(11)	-16.3(10)	3.9(9)	-6.3(9)
C17	21.4(12)	20.0(12)	27.5(12)	-13.5(10)	8.2(9)	-9.2(9)
C18	17.1(11)	20.0(12)	20.3(11)	-7.8(10)	6.8(9)	-8.7(9)
C19	19.7(12)	22.6(12)	24.3(11)	-12.3(10)	5.7(9)	-9.1(10)
C1a	14.9(11)	27.3(13)	20.4(11)	-10.4(10)	6.5(9)	-13.5(9)
C1b	23.4(12)	24.0(12)	19.6(11)	-15.2(10)	5.0(9)	-7.9(9)
C1c	13.2(10)	16.7(11)	21.2(11)	-6.9(9)	4.4(8)	-8.2(9)
C1d	10.7(10)	20.3(12)	18.3(10)	-6.2(9)	-0.6(8)	-6.2(9)
C1e	21.4(12)	19.2(12)	27.3(12)	-11.6(10)	3.2(9)	-2.5(10)
C1f	19.0(11)	16.6(12)	24.2(11)	-6.9(10)	2.3(9)	-2.4(9)
C1g	15.0(11)	16.5(11)	24.0(11)	-6.1(9)	2.2(9)	-8.2(9)
C1h	27.5(13)	31.4(14)	17.4(11)	-18.9(11)	1.6(9)	-4.7(10)
C1i	23.6(12)	23.6(12)	23.5(11)	-14(1)	2.6(9)	-5.5(10)
C1j	20.4(12)	30.6(13)	17.8(11)	-13.0(11)	4.2(9)	-6.3(10)
C1k	13.9(11)	18.4(11)	22.4(11)	-9.9(9)	5.3(8)	-7.3(9)
C1l	17.6(11)	20.1(12)	23.4(11)	-11.8(10)	6.4(9)	-8.7(9)

---

C1m	27.3(13)	31.7(14)	23.8(12)	-18.3(11)	10.7(10)	-12.4(10)
C1n	21.8(12)	34.2(14)	25.3(12)	-16.1(11)	4(1)	-6.9(10)
C1o	18.6(12)	26.3(13)	29.0(12)	-11.2(10)	4.7(9)	-12(1)
C1p	19.7(11)	25.5(12)	21.0(11)	-16.5(10)	7.1(9)	-11.5(9)
C1q	36.0(14)	45.7(16)	22.0(12)	-28.0(13)	2.3(10)	-5.6(11)
C1r	28.8(13)	30.5(14)	21.2(12)	-19.2(11)	5.1(10)	-2.5(10)
C1s	16.8(11)	21.3(12)	23.8(11)	-10.7(10)	5.1(9)	-5.6(9)
C1t	20.6(12)	24.9(13)	22.2(11)	-10(1)	5.4(9)	-5.6(10)
C1u	23.1(12)	27.1(13)	17.9(11)	-14.3(11)	1.3(9)	1.2(9)
C1v	27.1(13)	25.2(13)	22.9(12)	-13.6(11)	4.2(10)	1(1)
C1w	24.7(12)	24.1(13)	28.2(12)	-13.5(11)	6(1)	-6.8(10)
C1x	16.1(11)	18.3(11)	24.5(11)	-10(1)	3.2(9)	-6.1(9)
C1y	23.8(12)	21.7(12)	28.5(12)	-13.5(10)	3.7(10)	-4.7(10)
C1z	26.6(13)	44.9(16)	25.3(12)	-19.6(12)	1.7(10)	-14.5(12)
C20	16.9(12)	24.0(13)	32.4(13)	-5.5(10)	0.4(10)	-3.7(10)
C21	22.6(13)	44.1(16)	34.8(14)	-14.8(12)	15.1(11)	-14.2(12)
C22	19.7(12)	28.7(13)	20.8(11)	-14.6(11)	-0.2(9)	1.1(10)
C23	18.9(12)	22.0(12)	30.9(12)	-8.5(10)	2.9(10)	-5.5(10)
C24	34.2(14)	51.6(17)	33.4(13)	-31.7(14)	6.2(11)	-19.6(12)
C25	28.1(13)	28.4(13)	23.9(12)	-15.3(11)	-4.8(10)	1.6(10)
C26	25.4(13)	42.3(15)	25.1(12)	-21.3(12)	4(1)	-8.9(11)
C27	40.6(15)	31.4(14)	37.6(14)	-26.1(13)	8.4(11)	-15.1(12)
C28	33.6(14)	38.7(15)	26.8(13)	-20.2(12)	9.8(11)	-2.2(11)
C29	31.6(14)	38.2(15)	30.5(13)	-20.9(12)	11.5(11)	-5.1(11)
C2a	34.6(15)	37.9(16)	28.7(13)	-15.0(13)	1.6(11)	-3.5(11)

C2b	21.4(13)	39.6(15)	24.0(12)	-12.6(12)	-1.3(10)	-3.2(11)
C2c	23.7(13)	47.4(16)	33.5(14)	-24.4(13)	2.8(10)	-10.0(12)
C2d	20.3(14)	57.8(19)	40.5(15)	-15.3(13)	-6.6(11)	-17.7(14)
C2e	60.9(19)	44.3(17)	26.0(13)	-36.4(15)	5.2(12)	-4.9(12)
C2f	26.5(14)	66(2)	39.6(15)	-29.3(14)	9.7(11)	-19.2(14)
C2g	47.6(17)	53.3(18)	23.9(13)	-28.2(15)	-8.7(12)	-0.6(12)
C2h	23.1(13)	41.8(16)	26.9(13)	-15.9(12)	-0.5(10)	-6.8(11)
C2i	22.4(13)	27.1(14)	34.2(13)	-4.0(11)	8.5(10)	-8.3(11)
C2j	29.8(14)	43.7(16)	36.4(14)	-27.2(13)	11.7(11)	-10.8(12)
C2k	49.6(19)	37.2(17)	48.2(18)	-19.7(15)	2.8(15)	-12.9(14)
C2l	42.4(17)	51.3(19)	56.6(18)	-29.6(15)	11.1(14)	-22.9(15)
C2n	77(2)	59(2)	52.6(19)	-46.5(19)	18.1(17)	-19.0(16)
C2o	69(2)	59(2)	57(2)	-30.5(19)	26.2(17)	-17.1(17)

**Table 4 Bond Lengths for ml01zla1n.**

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O	C4	1.234(2)	C12	C16	1.386(3)
O1	C	1.375(2)	C12	C1b	1.405(3)
O1	C2	1.377(2)	C14	C20	1.392(3)
O2	C15	1.230(2)	C15	C1c	1.542(3)
O3	C8	1.376(3)	O11	C2k	1.208(3)
O3	C16	1.379(3)	C16	C1e	1.386(3)
O4	C	1.216(2)	C17	C1y	1.388(3)
O5	C7	1.338(2)	C19	C1m	1.391(3)
O5	C25	1.456(3)	C1a	C1t	1.518(3)

O6	C18	1.337(3)	C1a	C23	1.522(3)
O6	C1v	1.457(2)	C1b	C1h	1.374(3)
O7	C7	1.202(2)	C1e	C22	1.378(3)
O8	C8	1.217(3)	C1f	C1u	1.384(3)
O9	C18	1.204(2)	C1g	C1q	1.386(3)
N	C9	1.385(3)	C1g	C1x	1.506(3)
N	C1k	1.483(2)	C1g	C26	1.387(3)
N	C1s	1.466(3)	C1h	C22	1.394(3)
N1	C1c	1.477(2)	C1i	C1p	1.521(3)
N1	C1d	1.384(3)	C1i	C27	1.525(3)
N1	C1x	1.465(2)	C1j	C1u	1.390(3)
N2	C15	1.338(3)	C1l	C1n	1.387(3)
N2	C1a	1.459(3)	C1l	C1s	1.514(3)
C	C10	1.446(3)	C1m	C1r	1.383(3)
O10	C2k	1.331(3)	C1n	C28	1.390(3)
O10	C2l	1.463(3)	C1o	C1z	1.391(3)
N3	C4	1.334(3)	C1p	C1w	1.525(3)
N3	C1p	1.459(3)	C1q	C2g	1.389(3)
C1	C17	1.391(3)	C1r	C1y	1.383(3)
C1	C19	1.390(3)	C1t	C2i	1.532(3)
C1	C1k	1.527(3)	C1v	C2e	1.497(3)
C2	C5	1.390(3)	C1w	C2h	1.523(3)
C2	C1f	1.388(3)	C1z	C2b	1.376(4)
C3	C14	1.387(3)	C20	C2b	1.379(3)
C3	C1c	1.525(3)	C21	C29	1.521(3)

C3	C1o	1.393(3)	C21	C2i	1.518(3)
C4	C1k	1.535(3)	C23	C29	1.526(3)
C5	C6	1.406(3)	C24	C27	1.521(3)
C5	C1d	1.468(3)	C24	C2h	1.518(3)
C6	C1j	1.378(3)	C25	C2a	1.497(3)
C7	C13	1.500(3)	C26	C2f	1.376(3)
C8	C13	1.442(3)	C28	C2j	1.380(3)
C9	C12	1.466(3)	C2c	C2j	1.380(3)
C9	C13	1.363(3)	C2d	C2f	1.372(4)
C10	C18	1.501(3)	C2d	C2g	1.379(4)
C10	C1d	1.366(3)	C2k	C2o	1.499(4)
C11	C11	1.385(3)	C2l	C2n	1.486(4)
C11	C2c	1.384(3)			

**Table 5 Bond Angles for ml01zla1n.**

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2	O1	C	121.24(16)	C1t	C1a	N2	111.00(17)
C16	O3	C8	121.23(17)	C23	C1a	N2	109.65(18)
C25	O5	C7	117.27(16)	C23	C1a	C1t	110.94(17)
C1v	O6	C18	117.34(16)	C1h	C1b	C12	121.1(2)
C1k	N	C9	115.81(16)	C3	C1c	N1	112.20(15)
C1s	N	C9	122.86(17)	C15	C1c	N1	111.94(16)
C1s	N	C1k	116.54(16)	C15	C1c	C3	112.52(16)
C1d	N1	C1c	116.42(16)	C5	C1d	N1	116.58(17)
C1x	N1	C1c	117.16(16)	C10	C1d	N1	125.69(18)

C1x	N1	C1d	121.97(16)	C10	C1d	C5	117.64(19)
C1a	N2	C15	125.92(18)	C22	C1e	C16	119.0(2)
O4	C	O1	115.47(19)	C1u	C1f	C2	118.2(2)
C10	C	O1	118.05(17)	C1x	C1g	C1q	121.47(18)
C10	C	O4	126.19(18)	C26	C1g	C1q	118.1(2)
C2l	O10	C2k	115.9(2)	C26	C1g	C1x	120.30(19)
C1p	N3	C4	125.42(17)	C22	C1h	C1b	120.1(2)
C19	C1	C17	118.94(19)	C27	C1i	C1p	110.52(18)
C1k	C1	C17	121.55(18)	C1u	C1j	C6	120.32(19)
C1k	C1	C19	119.51(19)	C1	C1k	N	111.61(16)
C5	C2	O1	121.31(17)	C4	C1k	N	112.16(15)
C1f	C2	O1	115.78(18)	C4	C1k	C1	113.67(17)
C1f	C2	C5	122.88(18)	C1n	C1l	C11	118.68(19)
C1c	C3	C14	121.53(19)	C1s	C1l	C11	119.05(19)
C1o	C3	C14	119.0(2)	C1s	C1l	C1n	122.11(19)
C1o	C3	C1c	119.47(19)	C1r	C1m	C19	120.1(2)
N3	C4	O	124.24(19)	C28	C1n	C1l	120.2(2)
C1k	C4	O	123.07(18)	C1z	C1o	C3	119.9(2)
C1k	C4	N3	112.62(16)	C1i	C1p	N3	110.91(17)
C6	C5	C2	117.24(18)	C1w	C1p	N3	109.75(18)
C1d	C5	C2	118.79(17)	C1w	C1p	C1i	111.01(17)
C1d	C5	C6	123.85(19)	C2g	C1q	C1g	120.3(2)
C1j	C6	C5	120.7(2)	C1y	C1r	C1m	120.0(2)
O7	C7	O5	124.5(2)	C1l	C1s	N	113.72(17)
C13	C7	O5	109.66(17)	C2i	C1t	C1a	110.53(17)

C13	C7	O7	125.87(19)	C1j	C1u	C1f	120.57(19)
O8	C8	O3	115.45(19)	C2e	C1v	O6	110.06(19)
C13	C8	O3	118.16(19)	C2h	C1w	C1p	111.82(19)
C13	C8	O8	126.1(2)	C1g	C1x	N1	113.46(17)
C12	C9	N	116.20(18)	C1r	C1y	C17	119.9(2)
C13	C9	N	126.01(19)	C2b	C1z	C1o	120.6(2)
C13	C9	C12	117.71(19)	C2b	C20	C14	119.8(2)
C18	C10	C	112.92(17)	C2i	C21	C29	110.55(19)
C1d	C10	C	121.86(18)	C1h	C22	C1e	120.0(2)
C1d	C10	C18	124.33(19)	C29	C23	C1a	111.51(19)
C2c	C11	C11	121.4(2)	C2h	C24	C27	110.93(19)
C16	C12	C9	118.92(19)	C2a	C25	O5	109.28(19)
C1b	C12	C9	123.9(2)	C2f	C26	C1g	121.3(2)
C1b	C12	C16	117.12(19)	C24	C27	C1i	111.8(2)
C8	C13	C7	112.75(18)	C2j	C28	C1n	120.3(2)
C9	C13	C7	124.47(19)	C23	C29	C21	111.08(19)
C9	C13	C8	121.82(19)	C20	C2b	C1z	119.9(2)
C20	C14	C3	120.7(2)	C2j	C2c	C11	119.5(2)
N2	C15	O2	124.65(18)	C2g	C2d	C2f	119.1(2)
C1c	C15	O2	123.09(17)	C2d	C2f	C26	120.4(2)
C1c	C15	N2	112.22(18)	C2d	C2g	C1q	120.6(2)
C12	C16	O3	121.10(19)	C24	C2h	C1w	111.32(18)
C1e	C16	O3	116.43(19)	C21	C2i	C1t	111.7(2)
C1e	C16	C12	122.4(2)	C2c	C2j	C28	120.0(2)
C1y	C17	C1	120.7(2)	O11	C2k	O10	122.4(3)



O9	C18	O6	124.89(19)	C2o	C2k	O10	111.3(3)
C10	C18	O6	109.88(16)	C2o	C2k	O11	126.3(3)
C10	C18	O9	125.2(2)	C2n	C2l	O10	107.7(2)
C1m	C19	C1	120.3(2)				

**Table 6 Hydrogen Atom Coordinates ( $\text{\AA}\times 10^4$ ) and Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2\times 10^3$ ) for ml01zla1n.**

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)
H19	260.3(19)	3744(2)	3079.9(10)	25.3(6)
H1m	656(2)	2608(2)	4168.1(11)	30.3(6)
H1r	2174.4(19)	600(2)	4500.1(11)	31.3(6)
H1y	3300.5(19)	-280(2)	3745.1(10)	29.3(6)
H17	2897.8(18)	846.1(19)	2656.6(10)	25.3(6)
H1b	705.5(18)	4676(2)	861(1)	24.7(6)
H1h	-857.5(19)	6118(2)	65.4(10)	28.9(6)
H22	-1990.1(19)	8093(2)	133(1)	28.6(6)
H1e	-1461.7(19)	8645(2)	963(1)	27.6(6)
H1n	2958(2)	4354(2)	905.5(11)	32.0(6)
H28	4193(2)	4935(2)	350.5(11)	40.7(7)
H2j	6072(2)	4204(2)	843.4(12)	39.6(7)
H2c	6709(2)	2927(2)	1905.6(12)	38.8(7)
H11	5442.3(19)	2429(2)	2475.4(11)	32.5(6)
H1f	2754.5(18)	8871(2)	5885.8(10)	26.1(6)
H1u	3873.0(19)	8259(2)	5064(1)	28.4(6)
H1j	4765.2(19)	6257(2)	5047.9(10)	27.8(6)

Datos cristalográficos

---

H6	4612.1(18)	4837(2)	5866.4(10)	23.8(6)
H1o	5882.6(18)	3935(2)	8094.8(10)	28.7(6)
H1z	6662(2)	2751(2)	9169.5(11)	36.8(7)
H2b	7129.7(19)	751(2)	9491.2(11)	37.2(7)
H20	6918.1(19)	-117(2)	8728.7(11)	33.2(7)
H14	6158.9(18)	1050(2)	7649.8(10)	26.8(6)
H26	1857(2)	2887(2)	7495.3(11)	35.2(7)
H2f	191(2)	3338(3)	6880.2(13)	48.9(8)
H2d	-208(2)	4358(3)	5778.0(13)	49.1(8)
H2g	1122(2)	4853(3)	5288.9(12)	51.2(8)
H1q	2851(2)	4315(2)	5894.2(11)	38.6(7)
H2	7421.7(15)	2616.4(18)	6878.4(9)	30.7(5)
H3	180.4(16)	2260.9(18)	1949.8(9)	29.9(5)
H1a	7516.0(17)	1728.0(19)	5832.7(10)	23.6(6)
H1c	5552.8(17)	4083.4(18)	6997.9(10)	20.1(5)
H1ia	977(2)	-20(2)	1718.6(10)	27.6(6)
H1ib	-366(2)	804(2)	1800.4(10)	27.6(6)
H1k	495.3(18)	3884.1(19)	1994.6(10)	20.6(5)
H1p	846.5(18)	1535.2(19)	843.3(10)	22.5(6)
H1sa	3556.0(17)	2679(2)	2584(1)	24.4(6)
H1sb	3530.7(17)	2100(2)	2024.9(10)	24.4(6)
H1ta	9431.5(18)	1043(2)	6767.2(10)	28.3(6)
H1tb	8894.4(18)	218(2)	6722.4(10)	28.3(6)
H1va	2767(2)	3155(2)	8797.1(10)	32.0(6)
H1vb	4157(2)	2529(2)	8969(1)	32.0(6)

---

H1wa	-1539.5(19)	3005(2)	1021.8(11)	30.4(6)
H1wb	-870.6(19)	3436(2)	492.8(11)	30.4(6)
H1xa	4272.2(17)	2306.2(19)	7109.4(10)	22.9(6)
H1xb	3575.0(17)	3000.3(19)	7616.6(10)	22.9(6)
H21a	10611(2)	952(2)	5225.9(12)	41.3(7)
H21b	10528(2)	1506(2)	5815.2(12)	41.3(7)
H23a	7378.4(19)	3612(2)	5433.8(11)	30.4(6)
H23b	8472.2(19)	3194(2)	5948.3(11)	30.4(6)
H24a	-1544(2)	860(2)	257.5(12)	40.3(7)
H24b	-1974(2)	1357(2)	870.3(12)	40.3(7)
H25a	3484(2)	2233(2)	3972.9(10)	34.0(7)
H25b	4211(2)	2912(2)	3810.3(10)	34.0(7)
H27a	422(2)	-72(2)	699.4(12)	38.2(7)
H27b	-238(2)	-525(2)	1224.5(12)	38.2(7)
H29a	9123(2)	3035(2)	4939.2(11)	39.7(7)
H29b	8586(2)	2211(2)	4892.8(11)	39.7(7)
H2aa	2965(14)	4329(7)	4336(4)	55.0(9)
H2ab	2249(7)	3642(14)	4502(5)	55.0(9)
H2ac	3579(8)	2993(7)	4827(2)	55.0(9)
H2ea	2488(7)	4553(8)	9358(3)	60.7(10)
H2eb	3224(15)	3205(7)	9832(2)	60.7(10)
H2ec	3875(8)	3919(15)	9533(5)	60.7(10)
H2ha	-2111(2)	2936(2)	16.9(11)	37.9(7)
H2hb	-774(2)	2122(2)	-77.4(11)	37.9(7)
H2ia	10635(2)	-361(2)	6219.9(12)	38.5(7)

H2ib	9536(2)	70(2)	5705.9(12)	38.5(7)
H2la	4042(2)	1234(3)	6398.9(14)	55.1(9)
H2lb	4918(2)	-202(3)	6609.4(14)	55.1(9)
H2na	3259(7)	1115(12)	5463(3)	84.9(13)
H2nb	4634(12)	606(19)	5474(3)	84.9(13)
H2nc	4160(19)	-310(7)	5670.2(14)	84.9(13)
H2oa	1446(4)	896(6)	7370(9)	94.4(14)
H2ob	2135(12)	-491(14)	7380(9)	94.4(14)
H2oc	2288(10)	-130(20)	8009.9(15)	94.4(14)

Table 7 Solvent masks information for ml01zla1n.

Number	X	Y	Z	Volume	Electron count	Content
1	0.500	0.000	0.000	187.4	47.6?	

### Experimental

Single crystals of  $C_{33}H_{34}N_2O_5$  [ml01zla1n] were [ ]. A suitable crystal was selected and [ ] on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer. The crystal was kept at 99.99 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the olex2.solve [2] structure solution program using Charge Flipping and refined with the olex2.refine [3] refinement package using Gauss-Newton minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Bourhis, L.J., Dolomanov, O.V., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H. (2013). in preparation.
3. Bourhis, L.J., Dolomanov, O.V., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H. (2013). in preparation.

### Crystal structure determination of [ml01zla1n]

**Crystal Data** for  $C_{33}H_{34}N_2O_5$  ( $M=582.70$ ): triclinic, space group P-1 (no. 2),  $a = 13.290(2)$  Å,  $b = 13.342(2)$  Å,  $c = 21.532(3)$  Å,  $\alpha = 75.016(10)^\circ$ ,  $\beta = 89.33(1)^\circ$ ,  $\gamma = 60.243(9)^\circ$ ,  $V = 3170.7(10)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $T = 99.99$  K,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.083$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1.2206$  g/mm<sup>3</sup>, 69357 reflections measured ( $1.98 \leq 2\theta \leq 52.74$ ), 12960 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0697$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0.0670$ ) which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0488 ( $I >= 2u(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.1620 (all data).

**Refinement model description**

Number of restraints - 0, number of constraints - 129.

Details:

**1. Fixed Uiso**

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups, All N(H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups

**2.a Ternary CH refined with riding coordinates:**

C1a(H1a), C1c(H1c), C1k(H1k), C1p(H1p)

**2.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:**

C1i(H1ia,H1ib), C1s(H1sa,H1sb), C1t(H1ta,H1tb), C1v(H1va,H1vb), C1w(H1wa,H1wb), C1x(H1xa,H1xb), C21(H21a,H21b), C23(H23a,H23b), C24(H24a,H24b), C25(H25a,H25b), C27(H27a,H27b), C29(H29a,H29b), C2h(H2ha,H2hb),

C2i(H2ia,H2ib),

C2l(H2la,H2lb)

**2.c Aromatic/amide H refined with riding coordinates:**

N2(H2), N3(H3), C6(H6), C11(H11), C14(H14), C17(H17), C19(H19), C1b(H1b), C1e(H1e), C1f(H1f), C1h(H1h), C1j(H1j), C1m(H1m), C1n(H1n), C1o(H1o),

C1q(H1q),

C1r(H1r), C1u(H1u), C1y(H1y), C1z(H1z), C20(H20), C22(H22), C26(H26), C28(H28), C2b(H2b), C2c(H2c), C2d(H2d), C2f(H2f), C2g(H2g), C2j(H2j)

**2.d Idealised Me refined as rotating group:**

C2a(H2aa,H2ab,H2ac), C2e(H2ea,H2eb,H2ec), C2n(H2na,H2nb,H2nc),

C2o(H2oa,H2ob,

H2oc)

This report has been created with Olex2, compiled on 2014.03.20 svn.r2914 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

