

TESIS DOCTORAL

CICLOADICIONES TÁNDEM DE ISONITRILOS PARA LA SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

ANA BORNADIEGO SUÁREZ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

2016

CICLOADICIONES TÁNDEM DE ISONITRILOS PARA LA SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

ANA BORNADIEGO SUÁREZ



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

TESIS DOCTORAL

2016



TESIS DOCTORAL

CICLOADICIONES TÁNDEM DE ISONITRILOS PARA LA SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

ANA BORNADIEGO SUÁREZ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

Conformidad de los directores:

Fdo: Carlos M. Fernández Marcos

Fdo. Jesús Díaz Álvarez

A mi padre, mi tía y mi primo paternos

"A dos hombres venero yo en este mundo: al labrador sufrido de mano callosa y nervuda, en la que permanecerá para siempre una real e indeleble majestad, puesto que en ella está el cetro de este mundo. Y a aquel que trabaja por las imprescindibles necesidades del espíritu; no por el pan cotidiano, sino por el pan de la verdadera vida".

Thomas Carlyle

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Carlos Fernández Marcos y Jesús Díaz Álvarez, por permitirme realizar este trabajo, su dedicación constante y sus enseñanzas. Por creer en las posibilidades de este trabajo, que empezó como un contrato de trabajo de dos meses en verano de 2011..., y acaba con esta Tesis Doctoral. Muchas gracias a ambos no solo por la parte académica, también en la personal. Me habéis apoyado y aconsejado sobre que aristas debo pulir y en qué debo mejorar.

A la Dra. Ana Gómez Neo, por esos años de trabajo de investigación previos antes de incorporarme al grupo. Sin ellos, esta Tesis no hubiese sido posible.

A los técnicos que han compartido espacio de trabajo conmigo durante estos cuatro años. A José Delgado, una de las personas más válidas que he conocido hasta ahora. A Diana Sánchez, por su amabilidad y disposición en el trabajo. Muchas gracias a los dos.

A mi madre y mi hermano, que han sufrido mis alegrías y tristezas, y me han abierto los ojos en muchas ocasiones durante este tiempo. Gracias por todo, por estar ahí, y decirme grandes verdades que no siempre quieres escuchar.

A las personas con las que he convivido al final de esta Tesis en Cáceres, y otras personas que no nombro aquí pero que están en mis pensamientos.

ÍNDICE

INTRO	DDUCCIÓN
1.1.	LAS REACCIONES MULTICOMPONENTE
OBJET	TIVOS
2.1.	OBJETIVOS
DISCU	SIÓN Y RESULTADOS41
Capítul	o 1. Síntesis de 4-aminoxantonas
3.1.	ANTECEDENTES. LAS XANTONAS
3.2.	ANTECEDENTES. LAS CROMONAS
3.3.	PLANTEAMIENTO SINTÉTICO GENERAL
3.4.	SÍNTESIS DE 3-CARBONILCROMONAS62
3.5.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-(2, 2, 2-TRIFLUOROACETIL)-CROMONAS73
3.6.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-NITROBENZOILCROMONAS
3.7.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-ACETILCROMONA
3.8.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-CROMONA-2-OXO-ACETATOS
3.9.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE DERIVADOS DE FORMILCROMONA86
3.10.	REACCIONES DE POST-CONDENSACIÓN. SÍNTESIS DE FENANTRIDINODIONAS92
Capítul	o 2. Síntesis de 4-amino-1-hidroxi-2,9-dihidroxantonas
3.11.	ANTECEDENTES. LAS DIHIDROXANTONAS
3.12.	ENFOQUE DEL TRABAJO109
3.13.	SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE 1-HIDROXI-2,9-DIHIDRO-4-AMINOXANTONAS112
3.14.	DESHIDRATACIÓN DE 2,9-DIHIDRO-4-AMINOXANTONAS119
3.15.	SÍNTESIS "ONE-POT" EN DOS ETAPAS DE 4-AMINOXANTONAS CON DIENÓFILOS
ASIMÉT	TRICOS
3.16.	APLICACIÓN SINTÉTICA. OBTENCIÓN DE DÍMEROS DE HIDROXANTONAS Y XANTONAS
AROMÁ	TTICAS
3.17.	REACCIÓN CON CIANOACRILATO DE ETILO127
Capítul	o 3. Síntesis estereoselectiva de dihidroxantonas131
3.18.	ANTECEDENTES. LOS AZÚCARES
3.19.	PLANTEAMIENTO INICIAL
3.20.	SÍNTESIS DE DERIVADO NITRADO DE MANOSA138
3.21.	REACCIONES CON EL DERIVADO NITRADO DE MANOSA140
Capítul	o 4. Síntesis de 6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromen-6-onas
3.22.	BENZOCUMARINAS. ANTECEDENTES147
3.23.	PLANTEAMIENTO SINTÉTICO160
3.24.	SÍNTESIS DE CUMARINAS161
3.25.	SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE BENZO[C]CUMARINAS162
PARTE	E EXPERIMENTAL
4.1.	PROCEDIMIENTOS GENERALES169
4.2.	SÍNTESIS DE ENAMINONAS
4.3.	SÍNTESIS DE 3-CARBONIL Ó 3-HIDROXICROMONAS
4.4.	SÍNTESIS DE 11-METIL-, 11-(2-NITRO)-, 11-(4-NITRO)- Y 11-TRIFLUOROMETIL-4-
AMINO	XANTONAS
4.5.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-CROMONA-2-OXO-ACETATOS203

4.6.	SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE DERIVADOS DE FORMILCROMONA224		
4.7.	SÍNTESIS DE FENANTRIDINODIONAS235		
4.8.	SÍNTESIS DE 4-AMINO-1-HIDROXI-1 <i>H</i> -XANTEN-9(2 <i>H</i>)-ONAS239		
4.9.	DESHIDRATACIÓN DE 1-HIDROXI-4-AMINOXANTONAS251		
4.10.	SÍNTESIS "ONE-POT" SECUENCIAL DE 4-AMINOXANTONAS CON DIENÓFILOS		
ASIMÉT	'RICOS		
4.11.	SÍNTESIS DE ENAMINONA DOBLE		
4.12.	SÍNTESIS DE CROMONA DOBLE		
4.13.	SÍNTESIS DE DÍMEROS DE XANTONAS		
4.14.	SÍNTESIS CON CIANOACRILATO DE ETILO		
4.15.	SÍNTESIS CON TRANS-NITROESTIRENO		
4.16.	SÍNTESIS DE 1-DESOXI-1-NITRO-D-GLICERO-D-GALACTO-HEPTITOL Y 1-DESOXI-1-NITRO-D-		
GLICER	282-2- <i>TALO</i> -HEPTITOL		
4.17.	SÍNTESIS DE 2,3,4,5,6,7-HEXA-O-ACETIL-DESOXI-1-NITRO-D-GLICERO-D-GALACTO-HEPTITOL		
Y 2,3,4,	5,6,7 - HEXA - O - ACETIL - 1 - DESOXI - 1 - NITRO - D - GLICERO - D - TALO -		
HEPTIT	'OL		
4.18.	SÍNTESIS DE (E)-3,4,5,6,7-PENTA-O-ACETIL-D- <i>MANO</i> -1-NITROHEPT-1-ENITOL283		
4.19.	SÍNTESIS DE 3-NITRO-1-HIDROXANTONAS Y 3-NITRO-1,4-EPOXIXANTONAS		
4.20.	SÍNTESIS DE CUMARINAS		
4.21.	SÍNTESIS DE 1,3-BIS(3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL)TIOUREA293		
4.22.	SÍNTESIS DE 6H-BENZO[C]CROMEN-6-ONAS		
CONC	LUSIONES		
5.1.	CONCLUSIONES		
RESUM	IEN		
6.1.	RESUMEN		
ÍNDICE DE ESTRUCTURAS			
ESPECTROS			

ABREVIATURAS

Ac	Grupo acetilo
Bn	Grupo bencilo
<i>t</i> -BOC	Grupo ten-butiloxicarbonilo
(nBu)N+Br ₃ -	Tribromuro de N-n-butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
<i>t</i> -BuLi	ter-Butil litio
<i>t</i> -BuOOH	Hidroperóxido de ten-butilo
c	Cuadruplete
CAN	Nitrato cérico-amónico (NH4)2Ce(NO3)6
4CC	Condensación de cuatro componentes
CCF	Cromatografía en capa fina
C_6D_6	Benceno deuterado
CDC	Acoplamiento cruzado deshidrogenerativo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CD_2Cl_2	Diclorometano deuterado
$(CD_3)_2CO$	Acetona deuterada
$C_2D_4O_2$	Ácido acético deuterado
1-CR	Reacción de un solo componente
2-CR	Reacción de dos componentes
6-CR	Reacción de seis componentes
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
DABCO	1,4-Diazabiciclo[2.2.2.]octano
DADEI	Reacción Diels-Alder con demanda electrónica inversa
DAIM	Reacción Diels-Alder intramolecular
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0.]undec-7-ene
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEAD	Azocarboxilato de dietilo
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	Diisobutilaluminio
DIP	Sonda de inyección directa
DIPA	Bis(2-hidroxipropil)amina
DMA	N, N-Dimetilacetamida
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMDO	Dimetildioxirano
DME	Dimetil éter

DMF	N, N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
D_2O	Agua deuterada
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EM	Espectrometría de masas
EM-AR	Espectro de masas de alta resolución
Eq	Equivalentes
ESI	Ionización mediante electroespray
Glc	Glucosa cíclica
НОМО	Highest Occupied Molecular Orbital
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
Hz	Herzios
IE	Impacto electrónico
IQ	Ionización química
IR	Espectro de infrarrojo
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Multiplete
MEMCl	Cloruro de metoxietoximetilo
MEMO	Grupo metoxietoximetiléter
MOMCl	Cloruro de metoximetilo
MOMO	Grupo metoximetiléter
MW	Microondas
NBS	N-Bromosuccinimida
NHC	N-Heterocíclico
NMO	N-Óxido de la N-metilmorfolina
[O]	Oxidante
OMF	Órbital molecular frontera
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
OTf	Triflato (trifluorometanosulfonato)
PBA	Ácido fenilborónico
РЗСС	Reacción de Passerini de tres componentes
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(OTFA) ₂	Di-(triflurocarboxilato) de paladio
PEG	Polietilenglicol
o-NO ₂ Ph	Grupo orto-nitrofenilo
<i>p</i> -NO ₂ Ph	Grupo para-nitrofenilo
Piv	Grupo pivaloilo
PMB-Cl	<i>p</i> -Clorometoxibenceno
ppm	Partes por millón
Ру	Piridina
q	Quintuplete

R	Rendimiento
rd	Razón diastereomérica
Rf	Factor de retención
RMC	Reacción multicomponente
RMCI	Reacción multicomponente con isonitrilos
S	Singulete
sa	Singulete ancho
S _N Ac	Sustitución nucleófilica acílica
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
SRR	Reemplazamiento de un único reactante
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAD	Azodicarboxilato de di-tere-butilo
TBHP	t-Butilhidroperóxido
TEMPO	Radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Triflato (trifluorometanosulfonato) de trimetilsililo
TosMIC	<i>p</i> -Toluensulfonilmetilisonitrilo
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio
Ts	Tosilo
U4CC	Reacción de Ugi de cuatro componentes
UV	Ultravioleta
WSCI-HCl	Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

INTRODUCCIÓN

1.1 LAS REACCIONES MULTICOMPONENTE.

La síntesis orgánica es una de las disciplinas con más éxito de la Ciencia, principalmente porque construye moléculas útiles, que son la base para el desarrollo de medicamentos y nuevos materiales con aplicaciones en biomedicina (lentes, válvulas para el corazón, sustitutos óseos) e ingeniería, y son también herramientas indispensables para estudiar los procesos patológicos. Para la síntesis de estas moléculas las estrategias de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo tienen un papel principal. Por este motivo, el desarrollo de nuevas reacciones que permitan construir más de un enlace o reducir el número de pasos de síntesis, ha sido y sigue siendo una de las piezas clave en investigación dentro del campo de la síntesis orgánica. En el pasado siglo, se ha desarrollado un gran número de nuevas reacciones orgánicas y se han estudiado sus aplicaciones sintéticas. Algunas de estas reacciones destacan por su eficiencia atómica.

Una reacción atómicamente eficiente puede definirse, según Trost, *como aquella en la que se maximiza el número de átomos de los materiales de partida que están presentes en el producto final.*¹ En la Figura 1 pueden verse ejemplos de reacciones con alta y baja economía atómica.



Figura 1. Representación de algunas reacciones conocidas con baja o alta eficiencia atómica en la formación de enlaces carbono-carbono.²

Entre las reacciones que presentan una alta eficiencia atómica destacan las reacciones multicomponente (RMC). Éstas reacciones pueden definirse como aquellas que transcurren en un solo paso (*one-pot*), y en las que intervienen tres o más especies reaccionantes, de forma que el producto final incorpore todos o la mayoría de los átomos presentes en las sustancias de partida (*Figura 2*). Una reacción multicomponente ideal es aquella que permite la adición simultánea de todos los reactivos de partida, que se combinan de una manera ordenada bajo las mismas condiciones de

¹ Trost, B.M.: "Atom Economy-A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way". Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 259-281.

² Basavaiah, D.; Reddy, B.S.; Badsara, S.S.: "Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry". *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.

reacción. En algunas ocasiones, es necesario adicionar los reactivos de forma consecutiva para evitar reacciones secundarias; en este caso hablamos de reacciones multicomponente secuenciales.

Las principales características que distinguen a las reacciones multicomponente son:

- Gran economía atómica, ya que se incorporan la mayoría de los átomos de las sustancias de partida.
- Eficiencia, debido a que el proceso de síntesis se realiza en un solo paso, a diferencia de las secuenciales (*Figura 2*).
- Convergencia, porque varias sustancias de partida se combinan en un solo paso para dar el producto de reacción.
- Alto índice de formación de enlaces, ya que en un solo paso de reacción se crean varios enlaces carbono-carbono y/o carbono-heteroátomo.



Figura 2. A) Representación esquemática de un proceso lineal y convergente. B) Reacción de uno y de dos componentes (izquierda) y de una reacción multicomponente de seis elementos (derecha).³

Además, los productos derivados de una reacción multicomponente pueden constituir el núcleo de síntesis de una gran variedad de nuevas estructuras lineales o cíclicas si se utilizan otras transformaciones posteriores. De este modo, mediante la combinación de una reacción multicomponente y otras de post-condensación, se pueden construir bibliotecas de compuestos muy diversos.⁴

³ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K.: "Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions". Chem Rev. 2012, 112, 3083-3135.

⁴ a) Isambert, N.; Lavilla, R.: "Heterocycles as Key Substrates in Multicomponent Reactions: The Fast Lane towards Molecular Complexity". *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454. b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C.: "Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles". *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402–4421.

En consecuencia, el rápido y fácil acceso a distintos compuestos mediante RMCs y la variada diversidad estructural que se puede conseguir a través de ellas, hacen de este tipo de reacciones uno de los métodos más reconocidos y elegidos, tanto en la industria como a nivel académico, para diseñar y descubrir nuevos compuestos biológicamente activos.

La historia de las reacciones multicomponente data del siglo XIX y hoy en día existen más de un centenar de RMCs conocidas. Entre las reacciones más utilizadas e importantes cabe destacar la síntesis de aminoácidos **2** de Strecker en 1850 (*Esquema 1, a*),⁵ la síntesis de dihidropiridinas **4** de Hantzsch en 1881 (*Esquema 1, b*),⁶ y la obtención de dihidropirimidinas **6** de Biginelli en 1891 (*Esquema 1, c*).⁷ Posteriormente, Mannich descubrió en 1912, una síntesis muy útil para la obtención de β -cetoamidas **9**, que son intermedios clave en la síntesis de alcaloides (*Esquema 1, d*).⁸



Esquema 1. Reacción de Strecker (a); reacción de Hantzsch (b); reacción de Biginelli (c) y reacción de Mannich (d).

Sin embargo, el interés en estas reacciones aumentó significativamente a finales del siglo XX, debido al desarrollo de la industria farmacéutica, gracias a los métodos de ensayo biológico de alto rendimiento. Estos métodos, han traído consigo la necesidad de sintetizar de manera eficiente grandes

⁵ Strecker, A.: "Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper". Justus Liebigs Ann. Chem. 1850, 75, 27–45.

⁶ Hantzsch, A.: "Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen". Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1881, 14, 1637-1638.

⁷ a) Biginelli, P.: "Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers". Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1891, 24, 1317-1319; b) Biginelli, P.: "Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. II". Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1891, 24, 2962-2967.

⁸ Mannich, C.; Krösche, W.: "Ueber ein Kondensationsproduckt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin". Arch. Pharm. Med. Chem. **1912**, 250, 647-667.

quimiotecas de compuestos con potencial actividad biológica, para lo que se recurre frecuentemente al uso de RMC. Las reacciones multicomponente, por tanto, constituyen una estrategia importante en la búsqueda de nuevas entidades químicas, ya que proporcionan compuestos con un elevado grado de diversidad estructural.

1.1.1 Los isonitrilos y las reacciones multicomponente con isonitrilos.

Un importante subtipo de reacciones multicomponente, dada su versatilidad, son aquellas en las que intervienen los isonitrilos (RMCIs, reacciones multicomponente con isonitrilos).

Los isonitrilos son compuestos con una estructura análoga a la de los carbenos ya que poseen un átomo de carbono divalente. Por tanto, pueden actuar como potentes agentes reductores, y presentan propiedades únicas, puesto que se pueden comportar simultáneamente como electrófilos o nucleófilos sobre un mismo átomo. El grupo isonitrilo puede ser representado por dos estructuras resonantes, como se muestra en el *Esquema 2*.

$$\begin{bmatrix} \bar{C} \equiv N - R & \bullet & : C = N - R \\ & \bullet & & \vdots \\ 10 & & & \end{bmatrix}$$

Esquema 2. Estructuras resonantes de los isonitrilos.

El primer isonitrilo fue sintetizado accidentalmente por Lieke en 1859,⁹ que lo identificó como un nitrilo. Al hacer reaccionar yoduro de alilo **11** con cianuro de plata **12**, obtuvo el correspondiente 2propenisonitrilo **13** y yoduro de plata **14** (*Esquema 3*). Posteriormente, Gautier estableció la relación isomérica entre nitrilos e isonitrilos.¹⁰ Desde aquella fecha hasta hoy, se conocen más de 380 isonitrilos comerciales.



Esquema 3. Síntesis del primer isonitrilo de Liecke.

Sin embargo, la síntesis de estos compuestos ha sido intermitente a lo largo del tiempo, ya que durante mucho tiempo no existieron métodos adecuados de preparación. Esto cambió a partir de la síntesis de isonitrilos de Ugi por deshidratación de formamidinas y el descubrimiento de nuevas aplicaciones sintéticas de los isonitrilos, a mediados del siglo XX.¹¹ Hoy en día, el método más utilizado para la síntesis de isonitrilos sigue siendo la deshidratación de formamidinas empleando diferentes agentes

⁹ Lieke, W.: "Ueber das Cyanallyl". Justus Liebigs Ann. Chem. 1859, 112, 316-321.

¹⁰ Gautier, A.: "Ueber eine neue Reihe von Verbindungen, welche mit den Cyanwasserstoffsäure-Aethern isomer sind". *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 119–124.

¹¹a) Ugi, U.; Meyr, R.: "Neue Darstellungsmethode für Isonitrile". Angen. Chem. **1958**, 70, 702-703. b) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C.: "Versuche mit Isonitrilen". Angen. Chem. **1959**, 71, 373-388.

deshidratantes,¹² aunque existen otros métodos alternativos para la preparación de isonitrilos con diferentes estructuras.¹³

Los isonitrilos pueden participar en diversos tipos de reacciones, como cicloadiciones,¹⁴ inserciones,¹⁵ reacciones radicalarias y polimerizaciones,¹⁶ y presentan además afinidad por muchos metales de transición, con los que forman complejos estables.¹⁷ Sin embargo, las reacciones más características de los isonitrilos son las α -adiciones, que con mucha frecuencia suelen ser procesos multicomponente.¹⁸

Hoy en día, la mayoría de la química referente a las RMCs con isonitrilos está relacionada con las reacciones clásicas de Passerini y Ugi. ^{11,19}

En la reacción de Passerini (P3CC) un ácido carboxílico **15** reacciona con un oxocompuesto **8** y un isonitrilo **10** en un solo paso de reacción. Se obtienen, mediante esta síntesis, α -aciloxicarboxamidas **16**. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en disolventes apróticos, lo que apoya la hipótesis de que no transcurre a través de un intermedio iónico, sino probablemente a través de un mecanismo concertado (*Esquema 4*).



Esquema 4. Reacción de Passerini de tres componentes.

Análogamente, la reacción de Ugi (U4CC) está definida como una condensación entre una amina 7, un ácido carboxílico 15, un oxocompuesto 8 y un isonitrilo 10. El aducto primario de esta condensación (al igual que en la P3CC) sufre una transposición irreversible que favorece el proceso. Este paso final de la reacción consiste en una migración de un grupo acilo desde un átomo de oxígeno a un átomo de nitrógeno situado en la posición α (*Esquema 5*).

15 Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J.: "Recent advances in isocyanide insertion chemistry". Chem. Soc. Rev. 2013, 42 (12), 5257-69.

 ¹² Guchhait, S. K.; Priyadarshani, G.; Chaudhary, V.; Seladiya, D. R.; Shah, T. M.; Bhogayta, N. P.: "One-pot preparation of isocyanides from amines and their multicomponent reactions: crucial role of dehydrating agent and base". *RSC Advances.* 2013, *3* (27), 10867-10874.
¹³ a) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A.: "Isocyanide-free" Ugi reactions. *Org. Biomol. Chem.* 2009, *7* (15), 3024-3026. b) Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M.: "Highly Efficient Conversion of Alcohols to Isocyanides". *Synthesis.* 2001, 2001 (03), 0437-0443. c) Imi, K.; Yanagihara, N.; Utimoto, K.: "Reaction of cyanotrimethylsilane with oxiranes. Effects of catalysts or mediators on regioselectivity and ambident character". *J. Org. Chem.* 1987, *52* (6), 1013-1016. d) Gassman, P. G.; Guggenheim, T. L: "Opening of epoxides with trimethylsilyl cyanide to produce

β-hydroxy isonitriles. A general synthesis of oxazolines and β-amino alcohols". J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104 (21), 5849-5850. ¹⁴ Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N.: "Catalytic [4+1] Cycloaddition of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds With Isocyanides". J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127 (2), 761-766.

¹⁶ Curran, D. P.; Liu, H.: "4 + 1 Radical annulations with isonitriles: a simple route to cyclopenta-fused quinolines". J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113 (6), 2127-2132.

¹⁷ Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L.: "Additions to metal-activated organonitriles". Chem. Rev. 2002, 102 (5), 1771-1802.

¹⁸ Dömling, A.; Ugi, I.: "Multicomponent Reactions With Isocyanides". Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39 (18), 3169-3210.

¹⁹ Passerini, M.: "Sopra gli Isonitrili (1). Compopsto del p-Isonitrilo-azobenzolo con acetone ed acido acetica". Gazz: Chim. Ital. **1921**, 51(II), 126-129.



Esquema 5. Esquema general de la reacción de Ugi.

Existen, actualmente, numerosas variaciones de las reacciones de Passerini y Ugi, muchas de ellas basadas en la estrategia llamada *single reactant replacement* (SRR), que consiste en cambiar uno de los componentes utilizados en una síntesis por otro distinto que pueda cumplir la misma función.²⁰

Las reacciones de Passerini han encontrado gran multitud de aplicaciones sintéticas. Por ejemplo, en una reciente contribución, el grupo de Basso desarrolló una reacción de Passerini secuencial para obtener benzoxazepinas.²¹ Para ello partió de derivados del alcohol 2-azidobencílico **18** y lo oxidó con TEMPO y di(acetoxi)yodobenceno **19**, de manera que sintetizó el correspondiente aldehído **20**, que se hizo reaccionar con el isonitrilo **10**. Se monitorizó la reacción de Passerini y tras finalizar se añadió el bromuro propargílico **22** obteniéndose **23**, que cicló posteriormente dando lugar a la benzoxazepina **24** (*Esquema 6*).



Esquema 6. Síntesis secuencial de benzoxazepinas basada en la Reacción de Passerini.

²⁰ Ganem, B.: "Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design". Acc. Chem. Res. 2009, 42, 463-472.

²¹ De Moliner, F.; Bigatti, M.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A.: "OPHA (Oxidation-Passerini-Hydrolysis-Alkylation) Strategy: a Four-Step, One-Pot Improvement of the Alkylative Passerini Reaction". Org. Lett. 2014, 16, 2280–2283.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, se han sintetizado 4-aminoacil-pirrolidonas 27 mediante una reacción de Ugi que presenta la particularidad de utilizar enoles 25 como componentes ácidos (*Esquema 7*).²² Se utilizaron también otros enoles heterociclos de 5 y 6 miembros con grupos atractores de electrones α,β insaturados para favorecer la reacción de Ugi y una posterior adición de Michael-eliminación.



Esquema 7. Reacción de Ugi con enoles para obtener 4-aminoacil-pirrolidonas.

Una reacción multicomponente diferente, basada también en la α -adición a isonitrilos, fue recientemente desarrollada por Yavari y col.²³ Estos investigadores utilizaron una estrategia secuencial para la obtención de cloruros de 1-amino-pirimido[6,1-*a*]isoquinolin-5-io **35**. Se hizo reaccionar la *N*-alquil-benzamida **28** con CCl₄/PPh₃, dando lugar a los correspondientes cloruros de *N*-alquil-benzimidoilo **29**. Estos reaccionaron *in situ* con la isoquinolina **30** para dar lugar al intermedio **31**. El posterior ataque del isonitrilo **10** a la imina cíclica **31**, generó el aducto **32**, que en medio básico evolucionó ciclando y tautomerizando hacia **34**. Éste fue posteriormente oxidado para generar el producto final **35** (*Esquema 8*).



Esquema 8. Síntesis de cloruros de 1-amino-pirimido [6,1-a]isoquinolin-5-io de Yavari y col.

²² Castellano, T.G.; Neo, A.G.; Marcaccini, S.; Marcos, C.F.: "Enols as Feasible Acid Components in the Ugi Condensation". Org. Lett. **2012**, *14*, 6218-6221.

²³ Yavari, I.; Khalili, G.; Mirzaei, A.: "Tandem synthesis of 1-(alkylamino)-2,4-diarylpyrimido[6,1-a]isoquinolin-5-ium chlorides from isoquinoline, N-alkyl-benzimidoyl chlorides, and isocyanides". *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1190–1192.

Otro tipo de reacciones multicomponente, en las que comúnmente se utilizan catalizadores metálicos, son aquellas que transcurren a través de un mecanismo de inserción del isonitrilo. Por ejemplo, Wu publicó en 2013 una síntesis de quinazolinas fosforiladas **41** empleando carbodiimidas **36**, fosfito de dietilo o diisopropilo **37**, e isonitrilos en una reacción catalizada con acetato de paladio (*Esquema 9*).²⁴ Esta reacción transcurre mediante la adición nucleófila del fosfito **37** a la carbodiimida **36**, generando el intermedio **38**. El siguiente paso consiste en la adición oxidante sobre el Pd⁰, dando lugar al compuesto de organopaladio **39**, que sufre la inserción del isonitrilo. Una eliminación reductora da lugar a los productos deseados **41**, al mismo tiempo que se regenera el catalizador de Pd⁰.



Esquema 9. Reacción con inserción de isonitrilos catalizada con acetato de paladio de Wu.

Los isonitrilos también pueden formar fácilmente especies zwiteriónicas en presencia de alquenos o acetilenos activados como el DMAD, metodología muy utilizada en la síntesis de heterociclos.²⁵ El grupo de Li obtuvo derivados de la dihidropirrolo[1,2-*f*]fenantridina **45** mediante una reacción tándem multicomponente en la que emplearon diferentes isonitrilos **10**, 2-arilidenmalononitrilos **42** y fenantridina **44** en dietil éter.²⁶ Como se puede observar en el *Esquema 10*, el mecanismo transcurre a través de la formación *in situ* de una especie intermedia zwiteriónica **43** entre el isonitrilo y el arilidenmalononitrilo, que sufre posteriormente una reacción de cicloadición 1,3 dipolar con la fenantridina **44** para dar lugar a los productos deseados **45**.

²⁴ Qiu, G.; Lu, Y.; Wu, J.: "A concise synthesis of 4-imino-3,4-dihydroquinazolin-2-ylphosphonates *via* a palladium-catalyzed reaction of carbodiimide, isocyanide, and phosphite". Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 798-802.

²⁵ Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L.: "Strategies for Heterocyclic Construction via Novel Multicomponent Reactions Based on Isocyanides and Nucleophilic Carbenes". Acc. Chem. Res. 2003, 36, 899-907.

²⁶ Li, M.; Qiu, Z.-X.; Wen, L.-R.; Zhou, Z.-M.: "Novel regio- and stereo-selectivity: synthesis of dihydropyrrolo[1,2-f]phenanthridines via isocyanide-based multicomponent reaction". *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 3638-3648.



Esquema 10. Síntesis de dihidropirrolo[1,2-f]fenantridina a través de una especie zwiteriónica de Li.

Un método alternativo para generar nuevos aductos multicomponente es la unión de varias reacciones conocidas (que pueden o no ser RMCs) en procesos de tipo tándem. Según Winkler, *una reacción tándem puede ser definida como aquella en la que se combinan dos procesos, que tienen lugar de forma sucesiva.*²⁷ En estas transformaciones existen grupos funcionales inertes en una primera etapa, que reaccionan selectivamente en la etapa siguiente, permitiendo de esta manera unificar varios procesos en un único procedimiento *one-pot*. En el diseño de este tipo de procesos son muy útiles las reacciones de cicloadición.²⁸

Básandose en la síntesis de dihidropirrolo[1,2-*f*]fenantridinas descrita anteriormente (*Esquema 10*), Li sintetizó derivados de fenantrolinas **51**, mediante una reacción tándem multicomponente, en la que hizo reaccionar aldehídos **1**, malononitrilo **46**, diferentes isonitrilos y 1,10-fenantrolina **47** en ausencia de disolvente a 40 °C (*Esquema 11*).²⁹ En esa reacción, los 2-arilidenmalononitrilos **42** se obtienen *in situ* mediante una reacción de Knoevenagel entre el malononitrilo **46** y los correspondientes aldehídos aromáticos.



Esquema 11. Síntesis de derivados de fenantrolinas con formación in situ de 2-arilidenmalononitrilos.

²⁷ Winkler, J.D.: "Tandem Diels-Alder Cycloadditions in Organic Synthesis". Chem. Rev. 1996, 96, 167-176.

²⁸ Pellissier, H.: "Stereocontrolled Domino Reactions". Chem. Rev. 2013, 113, 442-524.

²⁹ Li, M.; Lv, X.-L.; Wen, L.-R.; Hu, Z.-Q.: "Direct Solvent-Free Regioselective Construction of Pyrrolo[1,2-a][1,10]phenanthrolines Based on Isocyanide-Based Multicomponent Reactions". Org. Lett. **2013**, *15*, 1262-1265.

Utilizando una estrategia similar, Ji y colaboradores descubrieron una nueva reacción tándem multicomponente en la que obtuvieron derivados policíclicos de espiroindolinas **55**.³⁰ Para ello, emplearon malononitrilo, diferentes aldehídos e isonitrilos derivados del indol en etanol a temperatura ambiente (*Esquema 12*). El mecanismo se inicia por la condensación de Knoevenagel entre el malononitrilo y el aldehído de manera que se forma el intermedio bencilidenmalonodinitrilo **42**, que sufre la adición nucleófila de **10** generando el intermedio **52**. Éste, a su vez, es atacado por el carbono nucleófilo 3 del indol para dar lugar al intermedio espiránico **53**. La adición nucleófila intramolecular posterior, permite obtener los productos tetracíclicos deseados **55**.



Esquema 12. Obtención de derivados de espiroindolinas de Ji y col.

Paulvannan sintetizó lactamas tricíclicas **61** mediante una reacción tándem en la que tienen lugar dos procesos: una reacción de Ugi de cuatro componentes seguida de una reacción Diels-Alder intramolecular.³¹ Para ello hizo reaccionar bencilamina **57**, furaldehído **56**, un derivado del ácido fumárico o maleico **59** y bencilisonitrilo **58** (*Esquema 13*).



Esquema 13. Reacción 4CC/DAIM de Paulvannan.

³⁰ Wang, X.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.: "Isocyanide-Based Multicomponent Reactions: Catalyst-Free Stereoselective Construction of Polycyclic Spiroindolines". Org. Lett. 2013, 15, 1954-1957.

³¹ Paulvannan, K.: "Preparation of Tricyclic Nitrogen Heterocycles via Tandem Four-Component Condensation/Intramolecular Diels-Alder Reaction". *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854.

En 2009 Huang sintetizó los sistemas tricíclicos **64** a través de una reacción tándem multicomponente que transcurre también mediante una secuencia de una reacción de Ugi y cicloadición Diels-Alder.³² Según se observa en el *Esquema 14*, se hace reaccionar el ácido 2-(fenilselenil)-acrílico **62** con derivados del furaldehído **56**, diferentes aminas e isonitrilos en metanol a temperatura ambiente, para dar lugar a los fenilselanil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-2-enos **64**. La transformación posterior, mediante la apertura del oxaciclo y aromatización dio lugar a las isoindolinas **65**.



Esquema 14. Síntesis de indolinas de Huang mediante reacción tándem y posterior post-condensación.

Los propios isonitrilos pueden también participar en reacciones de cicloadición, que a veces pueden combinarse para formar procesos tándem multicomponente. Un ejemplo de reacción tándem multicomponente, es la realizada por Teimouri, que sintetizó derivados de N^2 -alquil o aril-2-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)- N^1 , N^1 -diariletano-1,1,2-tricarboxamidas **72** haciendo reaccionar un ácido de Meldrum **67** y 3-formilcromona **66** con arilaminas **70** e isonitrilos **10**.³³ La reacción se inicia por la formación de un heterodieno **68** a partir de la condensación de Knoevenagel entre la 3-formilcromona y el ácido de Meldrum. A continuación tiene lugar una reacción de cicloadición [4+1] entre el heterodieno **68** y el isonitrilo, generando una iminolactona **69** como intermedio, que reacciona con una molécula de arilamina perdiendo acetona, para dar lugar a un segundo intermedio **71**, que es atacado por una segunda molécula de arilamina obteniéndose el producto **72**, como puede verse en el *Esquema 15*.

³² Huang, X.; Xu, J.: "One-Pot Facile Synthesis of Substituted Isoindolinones via an Ugi Four-Component Condensation/Diels-Alder Cycloaddition/Deselenization-Aromatization Sequence". J. Org. Chem. 2009, 74, 8859-8861.

³³ Teimouri, M.B.; Akbaki-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*, 659-666.



Esquema 15. Reacción multicomponente tándem de Teimouri.

En 2013, nuestro grupo de investigación desarrolló una nueva metodología para la síntesis de anilinas **76** partiendo de compuestos carbonílicos α , β -insaturados **73**, isonitrilos **10** y dienófilos **75**.³⁴ Esta reacción transcurre a través de la cicloadición [4+1] del isonitrilo y el sistema α , β -insaturado de derivados del (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoato **73**, formándose un aminofurano **74**. Éste es atrapado *in situ* por un dienófilo **75** mediante una reacción Diels-Alder, generando el oxabiciclo **76**. La posterior apertura del oxabiciclo y pérdida de agua condujeron a las deseadas anilinas **78**. Esta síntesis se realizó en tolueno a reflujo utilizando triflato de itrio como catalizador (*Esquema 16*).



Esquema 16. Reacción de síntesis de anilinas mediante una reacción tándem.

³⁴ Neo, A. G.; Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C.F.: "Elusive 2-aminofuran Diels–Alder substrates for a straightforward synthesis of polysubstituted anilines". Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 6546-6555.

1.1.1.1 Aplicaciones sintéticas de las reacciones multicomponente.

Las reacciones multicomponente con modificaciones de post-condensación,³ junto con las reacciones de cicloadición,³⁵ y las anelaciones mediadas por metales de transición,³⁶ se encuentran entre las estrategias más utilizadas para la síntesis de moléculas bioactivas.

Una reacción de post-condensación *es una transformación que se realiza sobre un aducto obtenido mediante una reacción multicomponente*. Frecuentemente, estas post-condensaciones consisten en una ciclación; por ejemplo, Hulme y colaboradores publicaron en 2013 una síntesis en dos pasos de pirrolinonas **80** y piridoquinoxalinodionas **83** utilizando esta estrategia.³⁷ En primer lugar, se llevó a cabo una reacción de Ugi con diferentes aminas, glioxales, distintos isonitrilos y diferentes ácidos carboxílicos en metanol. Una vez la reacción finalizó, se eliminó el disolvente, y se hizo reaccionar el aducto de Ugi en DMF seca en presencia de diisopropilamina, obteniéndose así las pirrolinonas **80**, a través de una condensación aldólica (*Esquema 17*).



Esquema 17. Síntesis de pirrolinonas.

Siguiendo esta misma metodología, estos autores sintetizaron piridoquinoxalinodionas **83**, mediante una reacción de Ugi con 2-fluoroanilinas **81**, acoplada en tándem con una condensación aldólica y sustitución nucleófila aromática del nitrógeno del aducto de Ugi sobre el carbono que soporta el átomo de flúor (*Esquema 18*).³⁷



Esquema 18. Obtención de piridoquinoxalinodionas.

³⁵ Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W.: "Transition Metal-Mediated Cycloaddition Reactions". Chem. Rev. 1996, 96, 49-92.

 ³⁶ Nakamura, I.; Yamamoto, Y.: "Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis". *Chem. Rev.* 2004, *104*, 2127-2198.
³⁷ Xu, Z.; De Moliner, F.; Cappelli, A. P.; Hulme, C.: "Aldol Reactions in Multicomponent Reaction Based Domino Pathways: A Multipurpose Enabling Tool in Heterocyclic Chemistry". *Org. Lett.* 2013, *15*, 2738-2741.

Andreana y colaboradores realizaron una post-condensación a partir de productos obtenidos de la reacción de Ugi.³⁸ En ella utilizaron *o*-nitrobenzaldehído **84** con *p*-bromofenilamina **86**, *tere*-butilisonitrilo **85** y ácido-(*E*)-3-etoxiacrílico **87**, o bien, *o*-nitrobencilamina **90**, isobutiraldehído **91**, *tere*-butilisonitrilo **85** y ácido-(*E*)-3-etoxiacrílico **87**. Una vez obtenidos los productos de Ugi **88** y **92**, se trataron con Fe y NH₄Cl, reduciéndose el grupo nitro y produciéndose la ciclación a través de una reacción aza-Michael, generando de esta manera las correspondientes 1,4-benzodiazepin-3-onas **89** y **93** (*Esquema 19*).



Esquema 19. Reacción de post-condensación a partir de productos de Ugi de Andreana.

Más recientemente, el grupo de Riva, sintetizó 2,3-dihidrobenzo[/][1,4]oxazepin-3-onas 97, a través una post-condensación de productos de Ugi.³⁹ Para obtener los aductos, hicieron reaccionar *o*-hidroxibencilaminas 94, ácido glicólico 95, distintos isonitrilos y aldehídos (*Esquema 20*). El producto de Ugi 96, se desbenciló con H₂ y Pd/C, y se llevó a cabo la ciclación intramolecular de Mitsunobu con azocarboxilato de dietilo (DEAD) o de di-*tert*-butilo (TBAD), obteniéndose las deseadas dihidrobenzoxazepinonas 97.

³⁸ De Silva, R. A.; Santra, S.; Andreana, P.R.: "A Tandem One-Pot, Microwave-Assisted Synthesis of Regiochemically Differentiated 1,2,4,5-Tetrahydro-1,4-benzodiazepin-3-ones". Org. Lett. **2008**, *10*, 4541-4544.

³⁹ Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Brambilla, A.; Riva, R.: "Diversity-oriented synthesis of dihydrobenzoxazepinones by coupling the Ugi multicomponent reaction with a Mitsunobu cyclization". *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 209–212.



Esquema 20. Síntesis de dihidrobenzoxazepinonas de Riva y col.

Puede concluirse con este apartado, que las reacciones multicomponente son una poderosa herramienta en la síntesis de compuestos orgánicos tanto heterocíclicos como no heterocíclicos. Además, la utilización de transformaciones de post-condensación proporciona una estrategia sencilla y muy versátil para la preparación de quimiotecas de compuestos con potencial actividad biológica. En este trabajo pretendemos desarrollar nuevas metodologías multicomponente de isonitrilos que permitan sintetizar diversos sistemas heterocíclicos de importancia biológica de una forma sencilla y eficiente.
OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS.

Nuestro grupo de investigación ha descubierto una nueva reacción multicomponente de isonitrilos, compuestos carbonílicos α,β -insaturados y dienófilos, que da lugar eficientemente a anilinas polisustituidas, a través de un proceso tándem [4+1]/[4+2] (*Esquema 21*).³⁴



Esquema 21. Reacción tándem multicomponente para la síntesis de anilinas descubierta por nuestro grupo de investigación.

Basándonos en esta reacción, en este trabajo pretendemos desarrollar nuevas metodologías que permitan la síntesis eficiente de diferentes heterociclos de interés biológico.

Así, los objetivos específicos de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

- 1) Diseñar y desarrollar una nueva reacción entre 3-carbonilcromonas, isonitrilos y dienófilos para sintetizar 4-aminoxantonas.
- 2)
- Desarrollar una síntesis asimétrica de 1-hidroxi-dihidroxantonas utilizando dienófilos quirales.
- Ampliar la utilización de esta metodología tándem a otros núcleos de interés biológico, como son las cumarinas.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Capítulo 1. Síntesis de 4aminoxantonas.

3.1. ANTECEDENTES. LAS XANTONAS.

Los compuestos englobados dentro del grupo de las xantonas **98** (del griego *xantos* que quiere decir amarillo), también llamadas 9*H*-xanten-9-onas, comprenden un amplio número de sustancias formadas por heterociclos oxigenados que se incluyen dentro de las dibenzo-y-pironas (*Figura 3*).⁴⁰



Figura 3. Estructura de las xantonas.

Las xantonas pueden tener tanto origen natural como sintético (muchos hongos, líquenes, bacterias y plantas superiores las generan como metabolitos secundarios).⁴¹ A su vez, las xantonas naturales pueden subdividirse en función de la naturaleza de los sustituyentes que posea su esqueleto molecular; así podemos encontrar: xantonas oxigenadas, glicosidadas, preniladas y sus derivados, dímeros de xantonas, xantonoligninas y otros tipos.

Por otra parte, las xantonas de origen sintético pueden contener grupos simples como el hidroxilo, metoxilo, metilo o carboxilo, así como sustituyentes más complejos como epóxidos, azoles, aminoalcoholes, sulfanilos, ácidos metiltiocarboxílicos y dihidropiridinas, que determinan o modulan sus propiedades físico-químicas y biológicas.⁴²

El interés de estos compuestos está asociado a sus propiedades farmacológicas, que se han puesto de manifiesto como resultado de su interacción con una gran diversidad de dianas moleculares. Las primeras investigaciones farmacológicas de las xantonas datan de 1968, cuando Bhattacharya y su grupo constataron las propiedades diuréticas y la acción cardiotónica de la xantona natural glicosilada manguiferina **99** (*Figura 4*).⁴³

⁴⁰ Pinto, M.M.M.; Sousa, M.E.; Nascimento, M.S.J.: "Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities". *Curr. Med. Chem.* 2005, *12*, 2517-2538.

⁴¹ Masters, K-S.; Bräse, S.: "Xanthones from Fungi, Lichens, and Bacteria: The Natural Products and Their Synthesis". *Chem. Rev.* 2012, *112*, 3717-3776.

⁴² a) Sultanbawa, M.U.S.: "Xanthonoids of tropical plants". *Tetrahedron.* 1980, 36, 1465-1506. b) Peres, V.; Nagem, T. J.: "Trioxygenated naturally occurring xanthones". *Phytochemistry.* 1997, 44, 191-214. c) Peres, V.; Nagem, T. J.; de Oliveira, F. F.; "Tetraoxygenated naturally occurring xanthones". *Phytochemistry.* 2000, 55, 683-710.

⁴³ Finnegan, R.A.; Stephani, R.A.; Ganguli, G.; Ganguly, S.N.; Bhattacharya, A.K.: "Occurrence of mangiferin in *Hiptage madablota* gearth". J. Pharm. Sci. **1968**, *57*, 1039-1040.



Figura 4. Estructura de la manguiferina glicosilada.

Posteriormente, en 1970, Cima describió una cierta estimulación del sistema nervioso central por los derivados de una aminoalquilxantona sintética **100** (*Figura 5*).⁴⁴



Figura 5. Aminoalquilxantona con actividad sobre el sistema nervioso central.

A finales de los setenta, existían más de 20 estudios farmacológicos, tanto de xantonas naturales como sintéticas, en los que se reconocía la actividad biológica de estas sustancias.⁴⁰ Por ejemplo, Hostettmann extrajo varias xantonas de la planta *Gentianella amarella* ssp. *acuta*, y entre ellas, aisló las xantonas bellidina **101** y bellidifolina **102**, que inhiben la actividad de la monoaminooxidasa A (MAO A). La xantona swertianolina **103**, que también fue aislada de esta misma especie, inhibe la actividad de la MAO B (*Figura 6*).⁴⁵



Figura 6. Estructuras de algunas de las xantonas aisladas de Gentianella amarella ssp. acuta.

⁴⁴ Da Re, P.; Sagramora, L.; Mancini, V.; Valenti, P.; Cima, L.: "Central Nervous System Stimulants of the Xanthone Group". J. Med. Chem. **1970**, *13*, 527-531.

⁴⁵ Urbain, A.; Marston, A.; Sintra Grilo, L.; Bravo, J.; Purev, O.; Purevsuren, B.; Batsuren, D.; Reist, M.; Carrupt, P.-A.; Hostettmann, K.: "Xanthones from *Gentianella amarella* ssp. acuta with Acetylcholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibitory Activities". J. Nat. Prod. 2008, 71, 895-897.

Entre las xantonas de origen sintético, cabe destacar el ácido 2-(5,6-dimetil-9-oxo-9*H*-xanten-4-il) etanoico **104** (DMXAA o Vadimezan, *Figura 7*), que interrumpe la actividad vascular e induce la necrosis por hemorragia y la reducción de tumores en modelos animales. Este compuesto mostró en la Fase II de ensayos clínicos que reducía el tamaño de los tumores de pulmón, mostrando un efecto inhibitorio del receptor de la cinasa VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular).⁴⁶ Lamentablemente, su administración combinada con otros fármacos, no ha supuesto una mejora respecto de pacientes con cáncer de pulmón que no han recibido el tratamiento, por lo que no ha superado la Fase III de ensayos clínicos y la empresa farmaceútica *Novartis* ha suspendido las investigaciones con este compuesto.⁴⁷



Figura 7. Estructura de la DMXAA.

3.1.1 Síntesis de xantonas.

Los métodos estándar de síntesis de xantonas incluyen la síntesis previa de, o bien benzofenonas **107**, o bien éteres diarílicos **112**.⁴⁸ En los métodos clásicos de Shah⁴⁹ las benzofenonas se obtienen mediante condensación entre un ácido benzoico *o*-oxigenado **105** y un fenol activado **106** (*Esquema 22*, Ruta A), o bien, a través de la acilación Friedel-Crafts de un derivado fenólico **109** con un cloruro de benzoilo apropiado **108** (*Esquema 22*, Ruta B). Una vez obtenida la benzofenona **107**, la xantona **110** se forma mediante una ciclación, bien a través de una sustitución nucleófila aromática o a través de una oxidación (*Esquema 22*).

⁴⁶ a) Buchanan, C.M.; Shih, J-H; Astin, J.W.; Rewcastle, G.W.; Flanagan, J.U.; Crosier, P.S.; Shepherd, P.R.: "DMXAA (Vadimezan, ASA404) is a multi-kinase inhibitor targeting VEGFR2 in particular". *Clin. Sci.* **2012**, *122*, 449-457. b) Yang, S.; Denny, W.A.: "A new short synthesis of 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (ASA404, DMXAA)". *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3945-3947.

⁴⁷ Lara, P.N. Jr; Douillard, J.-Y.; Nakagawa, K.; von Pawel,J.; McKeage, M. J.; Albert, I.; Losonczy, G.; Reck, M.; Heo, D.-S.; Fan, X.; Fandi, A.; Scagliotti, G.: "Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vadimezan (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer". *J Clin Oncol.* **2011**, *29*, 2965-2971.

⁴⁸ Pedro, M.; Cerqueira, F.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. E.; Pinto, M.: "Xanthones as Inhibitors of Growth of Human Cancer Cell Lines and Their Effects on the Proliferation of Human Lymphocytes In Vitro". *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3725-3730.

⁴⁹ Grover, P. K.; Shah, G. D.; Shah, R. C.: "Xanthones. Part IV. A New Synthesis of Hydroxyxanthones and Hydroxybenzophenones". J. Chem. Soc. 1955, 3982-3985.



Esquema 22. Métodos generales de síntesis de xantonas.

Sin embargo, para la preparación de xantonas a partir de éteres diarílicos **112**, se parte de una condensación de Ullmann. Para ello, se hace reaccionar un haluro de arilo **111** con un fenol **116** en presencia de una sal de cobre y K_2CO_3 a alta temperatura (*Esquema 22*, Ruta C).⁵⁰ El éter formado **112** posteriormente reacciona en un solo paso de reacción mediante la adición de diisopropilamiduro de litio o cloruro de acetilo, para dar lugar a la xantona **110**.

Son muchos los métodos de síntesis de xantonas que se pueden encontrar en la bibliografía, en función de los diferentes sustituyentes que porten los distintos anillos, la gran mayoría basados en una de estas estrategias clásicas. Entre los más recientes, la síntesis publicada por Dubrovskiy y Larock tiene lugar mediante la inserción de un anillo aromático (a través de un arino intermedio) en el enlace C-O de ácidos *o*-halobenzoicos **113**, empleando triflato de *o*-(trimetilsilil)arilo **114** como precursor del arino (*Esquema 23*).⁵¹



Esquema 23. Método de síntesis de xantonas de Dubrovskiy y Larock.

⁵⁰ Moroz, A. A.; Shvartsberg, M. S.: "The Ullmann Ether Condensation". Russ. Chem. Rev. 1974, 43, 1443-1461.

⁵¹ Dubrovskiy, A.V.; Larock, R.C.: "Intermolecular C-O Addition of Carboxylic Acid to Arynes". Org. Lett. 2010, 12, 3117-3119.

También partiendo de benzofenonas, Reutrakul sintetizó xantonas simétricas y asimétricas (*Esquema* 24).⁵² Las benzofenonas se obtienen a partir de 2 equivalentes del anillo aromático (ambos fragmentos deben contener un carbono sustituido con hidrógeno) en una disolución de CH₂Cl₂ con PhSCF₂Br 117 y un ácido de Lewis (TiCl₄ o AlCl₃) a temperatura ambiente. Una vez que se tiene la benzofenona 118, ésta puede dar lugar a la xantona 119 a través de una *O*-desmetilación y la subsecuente ciclación.



Esquema 24. Método de síntesis de xantonas a partir de benzofenonas de Reutrakul y col.

Otra nueva variante de la síntesis clásica de xantonas es la recientemente investigada por de Koning, en la cual se parte de 1,4-dimetoxinaftaleno o 1,4-dimetoxibenceno **120** (*Esquema 25*).⁵³ El 1,4dimetoxibenceno es bromado y, por reacción con el éster bencílico **122**, se obtiene la diaril cetona **123**, que una vez desprotegida y oxidada da lugar a **128** a través de un mecanismo radicalario.



Esquema 25. Síntesis mediante uso de CAN de xantonas por de Koning.

 $^{^{52}}$ Kuhakarn, C.; Surapanich, N.; Kamtonwong, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.: "Friedel-Crafts-Type Alkylation with Bromodifluoro(phenylsulfanyl)methane through α -Fluorocarbocations: Syntheses of Thioesters, Benzophenones and Xanthones". *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 5911-5918.

⁵³ Johnson, M.M.; Naidoo, J.M.; Fernandes, M.A.; Mmutlane, E.M.; van Otterlo, W.A.L.; de Koning, C.B.: "CAN-mediated Oxidations for the Synthesis of Xanthones and Related Products". J. Org. Chem. 2010, 75, 8701-8704.

Martin obtuvo xantonas 1,4-dioxigenadas **137** a partir de *o*-hidroxibenzoilquinonas **136**.⁵⁴ Para ello, realizó una síntesis con aldehídos salicílicos protegidos **131**, haciéndolos reaccionar sucesivamente con bromuro de etinilmagnesio **132** y dimetoxiescuarato **134**. Mediante una reacción de Moore⁵⁵ se obtiene una quinona **136**, que es desprotegida y ciclada con TFA en CH₂Cl₂ en ausencia de oxígeno, dando lugar a la esperada xantona **137** (*Esquema 26*).



Esquema 26. Síntesis de xantonas de Martin.

Otro método para sintetizar xantonas se basa en reacciones de acoplamiento, utilizando metales de transición como el paladio o el rodio. En 2007, Larock y colaboradores sintetizaron xantonas empleando *o*-yodoariliminas de 2-ariloxibenzaldehído **138** y catálisis de acetato de paladio. Esta reacción transcurre mediante una migración de paladio 1,4, desde una posición arílica **139** a otra imidoílica **141** y posterior activación del enlace C-H (*Esquema 27*).⁵⁶

⁵⁴ Nichols, A. L.; Zhang, P.; Martin, S.F.: "General and Expedient Synthesis of 1,4-Dioxygenated Xanthones". Org. Lett. 2011, 13, 4696-4699.

⁵⁵ Karlsson, J.O.; Nguyen, N.V.; Foland, L.D.; Moore, H.W.: "(2-Alkynylethenyl)ketenes: A New Benzoquinone Synthesis". J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 3392-3393.

⁵⁶ Zhao, J.; Yue, D.; Campo, M.A.; Larock, R.C.: "An Aryl to Imidoyl Palladium Migration Process Involving Intramolecular C-H Activation". J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 5288-5295.



Esquema 27. Síntesis de Larock con paladio.

Por otro lado, también partiendo de éteres diarílicos, Li obtuvo xantonas mediante la formación de enlaces C-C por activación de los enlaces C-H de 2-ariloxibenzaldehídos **143**, en lo que se conoce como un acoplamiento cruzado deshidrogenativo (CDC).⁵⁷ De esta manera se obtuvieron hasta 28 xantonas, portadoras de grupos tanto atractores como dadores de electrones (*Esquema 28*).



Esquema 28. Método de síntesis de xantonas de Li.

Entre las síntesis no clásicas de xantonas destaca la de Bodwell y colaboradores, que obtuvieron 4metoxixantonas y 3,4-dimetoxixantonas a través de una reacción de Diels-Alder⁵⁸ con demanda electrónica inversa (DADEI).⁵⁹ La reacción tiene lugar entre una cromona **145** y 1-(2,2dimetoxivinil)pirrolidona **146** o tetrametoxietileno **148** (*Esquema 29*). Para que se formen las esperadas xantonas, el carbono del dienófilo que reacciona con el fragmento más deficiente de electrones del dieno debe tener siempre un buen grupo saliente y no contener hidrógenos.

⁵⁷ Wang, P.; Rao, H.; Hua, R.; Li, C-J.: "Rhodium-Catalyzed Xanthone Formation from 2-Aryloxybenzaldehydes via Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC)". Org. Lett. 2012, 14, 902-905.

⁵⁸ Diels, O.; Alder, K.: "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe". Justus Liebigs Ann. Chem. 1928, 460, 98-122.

⁵⁹ Dang A-T.; Miller, D.O.; Dawe, L.N.; Bodwell, G.J.: "Electron-Deficient Dienes. 5. An Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Approach to 2-Substituted 4-Methoxyxanthones and 3,4-Dimethoxyxanthones". Org. Lett. **2008**, 10, 233-236.



Esquema 29. Síntesis de xantonas mediante DADEI.

Otra síntesis no clásica de xantonas, partiendo de derivados de cromona fue desarrollada por Hu y col. ⁶⁰ Para ello, partieron de 3-(1-alquinil)cromonas **150**, que actúan como aceptores de Michael y pueden ser atacadas por enolatos de compuestos 1,3-dicarbonilícos **151**. La adición del enolato da lugar a una apertura del anillo de benzopirano, que tras sufrir una ciclación y migración da lugar a la xantona **158** según el mecanismo que se propone en el *Esquema 30*.



Esquema 30. Mecanismo de reacción para la síntesis de xantonas a partir de 3-(1-alquinil)cromonas de Hu.

⁶⁰ Zhao, L.; Xie, F.; Cheng, G.; Hu, J.: "A Base-Promoted Tandem Reaction of 3-(1-Alkynyl)chromones with 1,3-Dicarbonyl Compounds: An Efficient Approach to Funtional Xanthones". Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 6520-6523.

En la bibliografía se encuentran muy pocas síntesis de aminoxantonas, y en prácticamente todos los casos se trata de aplicaciones de la ciclación, bien de éteres diarílicos, o bien de benzofenonas, como se ha explicado anteriormente.

Por ejemplo, Goldberg y Walker obtuvieron diversas diamino y monoaminoxantonas.⁶¹ Para ello, realizaron una ciclación y deshidratación de ácidos *o*-fenoxibenzoicos sustituidos con grupos nitro- o amido-, dando lugar a las dinitro- o bisacetamidoxantonas, que posteriormente se redujeron o desacetilaron para dar lugar a las correspondientes diaminoxantonas. En el *Esquema 31* se puede ver un ejemplo de esta síntesis a partir del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico **159**.⁶¹



Esquema 31. Síntesis de aminoxantonas de Goldberg y Walker.

⁶¹ Goldberg, A.A.; Walker, H.A.: "Synthesis of Diaminoxanthones". J. Chem. Soc. 1953, 277, 1348-1357.

Con una metodología similar, Bowen y Lewis sintetizaron diversas aminoxantonas.⁶² Para ello, obtuvieron benzofenonas hidroxiladas en la posición 2, que sufrieron una ciclodeshidrogenación y, después de la reducción del grupo nitro, dieron lugar a las 2- y 4-aminoxantonas (*Esquema 32*).



Esquema 32. Síntesis clásica de aminoxantonas de Bowen y Lewis a partir de benzofenonas.

Estos autores, también sintetizaron éteres diarílicos mediante la condensación de Ullmann, a partir del fenol apropiado y empleando clorobenzoato de metilo o *p*-tolilsulfoniloxibenzoato de metilo. Los ésteres de éteres diarílicos fueron hidrolizados, y su posterior ciclodeshidratación, dio lugar a las nitroxantonas, que de nuevo se redujeron a las correspondientes aminoxantonas (*Esquema 33*).



Esquema 33. Síntesis clásica de aminoxantonas de Bowen y Lewis a partir de éteres diarílicos.

Una metodología diferente para la obtención de aminoxantonas es la desarrollada por Hu, a partir de una reacción tándem entre 3-(1-alquinilcromonas) **177** con varios derivados del acetonitrilo **178**.⁶³ Esta reacción conlleva múltiples procesos: adición de Michael, apertura del anillo de pirano, ciclación, migración de hidrógeno 1,5 y adición 1,2 como se muestra en el *Esquema 34*.

⁶² Bowen, I.H.; Lewis, J.R.: "Oxidative Coupling. Part IX. Cyclisation Involving 3-Aminobezophenones". J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1972, 683-685.

⁶³ Liu, Y.; Huang, L.; Xie, F.; Hu, Y.: "Base-Promoted One-Pot Tandem Reaction of 3-(1-Alkynyl)chromones under Microwave Irradiation to Functionalized Amino-Substituted Xanthones". J. Org. Chem. 2010, 75, 6304-6307.



Esquema 34. Síntesis tándem de aminoxantonas de Hu.

También Hu y colaboradores obtuvieron 2-azaxantonas y 2,4-diazaxantonas a partir de 3-(1alquinilcromonas) y 3-cianocromonas **184** respectivamente, haciéndolas reaccionar con aldehídos tanto aromáticos como alifáticos **1** y acetato amónico, mediante una reacción tándem multicomponente.⁶⁴ Esta reacción tiene lugar a través de varias etapas. En primer lugar se forma la NH aldimina por condensación del aldehído con el amoníaco. La aldimina puede actuar como nucleófilo en una adición de Michael y reacciona *in situ* con la cromona. Seguidamente se abre el anillo de pirano y se produce una ciclación dando lugar a un azatrieno que sufre una reacción de electrociclación 6π seguida de una deshidrogenación para dar lugar de esta manera a la azaxantona **189** (*Esquema 35*).



Esquema 35. Síntesis de azaxantonas de Hu y col.

⁶⁴ Yan, J.; Cheng, M.; Hu, F.; Hu, Y.: "Direct Synthesis of Functional Azaxanthones by Using a Domino Three-Component Reaction". Org. Lett. **2012**, *14*, 3206-3209.

3.2. ANTECEDENTES. LAS CROMONAS.

Las cromonas **190** (benzopiran-4-onas) son un grupo de compuestos heterocíclicos, cuyo núcleo estructural se encuentra en los flavonoides **191**, un grupo de compuestos naturales que están presentes en muchos alimentos que ingerimos (*Figura 8*). Las xantonas son benzo[*b*]cromonas y, por lo tanto, pertenecen también a esta familia de moléculas.



Figura 8. Estructura de las cromonas y flavonoides.

Las cromonas destacan por presentar multitud de actividades biológicas. Por ejemplo, el grupo de Grøtli, sintetizó las cromonas **192** y **193**, que inhiben la cinasa p38 in vitro.⁶⁵ Recientemente, Lee y colaboradores sintetizaron derivados de cromonas sustituidos con carboxamidas, **194** y **195**.⁶⁶ Estos compuestos inhiben la cisteíno proteasa µ-calpaína, dependiente del calcio, que se encuentra sobreactivada en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer (*Figura 9*).



Figura 9. Cromonas con diversas actividades biológicas.

Existe un gran número de referencias bibliográficas para la síntesis de cromonas. Dichas síntesis dependen del modelo de sustitución de la cromona deseada. Los métodos clásicos se basan en la ciclación, o bien de β -dicetonas, o bien de chalconas, ambas obtenidas a partir de *o*-hidroxiacetofenonas (*Esquema 36*).

⁶⁵ Dyrager, C.; Möllers, L. N.; Kjäll, L. K.; Alao, J. P.; Dinér, P.; Wallner, F. K.; Sunnerhagen, P.; Grøtli. M: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Chromone-Based p38 MAP Kinase Inhibitors". J. Med. Chem. 2011, 54, 7427–7431.

⁶⁶ Kim, S. H.; Lee, Y. H.; Jung, S. Y.; Kim, H. J.; Jin, C.; Lee, Y. S.: "Synthesis of chromone carboxamide derivatives with antioxidative and calpain inhibitory properties". *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1721-1728.

La mayoría de las síntesis de cromonas a partir de β-dicetonas se basan en dos métodos descubiertos por Robinson y Venkataraman⁶⁷, donde parten de acetofenonas **197**, que sufren una acilación catalizada por una base para dar β-dicetonas **198**. Posteriormente, éstas sufren una ciclodeshidratación en medio ácido, obteniéndose así las cromonas **199**.

En segundo lugar, las chalconas pueden prepararse fácilmente mediante la reacción de Claisen-Schmidt entre *o*-hidroxiacetofenonas **200** y benzaldehídos **1**. El método más convencional para llevar a cabo la posterior ciclación a cromonas consiste en una oxidación con bromo en medio básico o con SeO₂ en dioxano a reflujo.⁶⁸



Esquema 36. Síntesis clásicas de cromonas.

Otro método muy común de síntesis de cromonas es a partir de enaminonas con diferentes patrones de sustitución.

3.2.1. Síntesis de cromonas a partir de enaminonas.

Las enaminonas **202** poseen dos centros deficientes en electrones en los carbonos C1 y C3, mientras que el carbono C2 y el grupo amino son ricos en electrones, por lo que pueden reaccionar tanto con electrófilos como con nucleófilos (*Figura 10*).⁶⁹

⁶⁷ a) Allan, J.; Robinson, R.: "CCXC. An Accesible Derivative of Chromonol". J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1924, 125, 2192-2195. b) Mahal, H. S.; Venkataraman, K.: "Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XIV. The Action of Sodamide of 1-Acyloxy-2-acetonaphtones". J. Chem Soc. 1934, 387, 1767-1769. c) Baker, W.: "Molecular Rearrangement of Some o-Acyloxyacetophenones and the Mechanism of the Production of 3-Acylchromones". J. Chem. Soc. 1933, 322, 1381-1389.

⁶⁸ a) Verma, A. K.; Pratap, R.: "Chemistry of biologically important flavones". *Tetrahedron.* 2012, 68, 8523-8538. b) Mahal, H. S.; Rai, H. S.; Venkataraman, K.: "Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XVI. Chalkones and Flavones and their Oxidation to Flavones by Means of Selenium Dioxide". *J. Chem. Soc.* 1935, 195, 866-868.

⁶⁹ Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A.: "Recent developments in the chemistry of enaminones". Tetrahedron. 2003, 59, 8463-8480.



Figura 10. Estructura de una enaminona.

Existen métodos muy diversos para la síntesis de enaminonas. La forma más convencional consiste en una condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos con aminas a reflujo en disolventes aromáticos.⁷⁰

La reactividad ambivalente de las enaminonas en síntesis, se ha explotado para la obtención de cromonas sustituidas en la posición 3. Por ejemplo, Yokoe y colaboradores sintetizaron las 3-acilcromonas **206a**, **208a** y **208b** por tratamiento de enaminonas con agentes acilantes adecuados (*Esquema 37*).⁸⁰



Esquema 37. Síntesis de 3-carbonilcromonas de Yokoe y col.

Priefer y colaboradores utilizaron esta estrategia para la síntesis de la daidzeina y dos derivados de este compuesto, la isoformononetina y la dimetildaedzeina (*Esquema 38*).⁷¹ Para ello, partieron de la 2,4-dihidroxiacetofenona **209** y el dimetil acetal de la *N*, *N'*-dimetilformamida **210**, que produjo la adición del fragmento de enamina y la *O*-metilación del grupo hidroxilo en posición 4, dando lugar a la 3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-4-metoxi)-fenilpropenona **211** con un rendimiento del 89%. La

⁷⁰ Para síntesis recientes de sistemas heterocíclicos con el fragmento de enaminona veáse: a) Siddiqui, Z. N.; Khan, K.; Ahmed, N.: "Nano Fibrous Silica Sulphuric Acid as an Efficient Catalyst for the Synthesis of β-Enaminone". *Catal Lett.* **2014**, *144*, 623–632. b) Suryavanshi, P. A.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C.: "A β-Enaminone-Initiated Multicomponent Domino Reaction for the Synthesis of Indoloquinolizines and Benzoquinolizines from Acyclic Precursors". *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13207-13215. c) Edafiogho, I. O.; Qaddoumi, M. G.; Ananthalakshmi, K. V. V.; Phillips, O. A.; Kombian, S. B.: "Synthesis, neuronal activity and mechanisms of action of halogenated enaminones". *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 20-30.

⁷¹ Biegasiewicz, K. F.; St. Denis, J. D.; Carroll, V. M.; Priefer, R.: "An efficient synthesis of daidzein, dimethyldaidzein, and isoformononetin". *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4408–4410.

síntesis continuó con la yodación y subsiguiente ciclación, según el método de Stevens, 72 de la enaminona 211, de manera que se sintetizó la 7-metoxi-3-iodo-4H-cromen-4-ona 212. Posteriormente se realizó un acoplamiento de Suzuki con los correspondientes ácidos fenilborónicos (PBA) sustituidos para obtener la isoformononetina 213a y la dimetildaedzeina 213b. La O-desmetilación se realizó en HI a reflujo, de manera que se consiguió sintetizar la daidzeina 214, con un rendimiento total del 61%.



Esquema 38. Obtención de daidzeina mediante la síntesis de 7-metoxi-3-iodo-4H-cromen-4-ona como intermedio de reacción.

De manera semejante, el grupo de Hayakawa, obtuvo análogos de glaziovianina A (Figura 11), mediante el acoplamiento cruzado de un arilboronato y derivados de 3-yodocromonas.73 También recientemente, Aldrich y Engelhart, sintetizaron por un método análogo cromonas sustituidas en la posición 3 con el grupo sulfonilamida.74



Figura 11. Estructura de la glaziovianina A.

⁷² Vasselin, D. A.; Westwell, A. D.; Matthews, C. S.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.: "Structural Studies on Bioactive Compounds. 40.1 Synthesis and Biological Properties of Fluoro-, Methoxyl-, and Amino-Substituted 3-Phenyl-4H-1-benzopyran-4-ones and a Comparison of Their Antitumor Activities with the Activities of Related 2-Phenylbenzothiazoles". J. Med. Chem. 2006, 49, 3973-3981. ⁷³ Hayakawa, I.; Ikedo, A.; Chinen, T.; Usui, T.; Kigoshi, H.: "Design, synthesis, and biological evaluation of the analogues of glaziovianin A, a potent antitumor isoflavone". *Bioorg. Med. Chem.* 2012, *20*, 5745-5756.
⁷⁴ Engelhart, C. A.; Aldrich, C. C.: "Synthesis of Chromone, Quinolone, and Benzoxazinone Sulfonamide Nucleosides as Conformationally

Constrained Inhibitors of Adenylating Enzymes Required for Siderophore Biosynthesis". J. Org. Chem. 2013, 78, 7470-7481.

3.3. PLANTEAMIENTO SINTÉTICO GENERAL.

El primer objetivo de esta Tesis es la síntesis de 4-aminoxantonas a partir de la reacción de Diels-Alder entre diferentes aminofuranocromonas y dienófilos. Los 2-aminofuranos son excelentes dienos en la cicloadición de Diels-Alder⁷⁵. Padwa investigó su reactividad con diferentes dienófilos.⁷⁶ Por ejemplo, el carbamato **216** reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo **217** a 45 °C para dar la anilina **221** con un 89% de rendimiento (*Esquema 39*). También empleó metil propiolato **218**, y obtuvo la anilina **222** con un 63% de rendimiento, pero esta vez fue necesario calentar a reflujo durante 5 horas.



Esquema 39. Síntesis de anilinas de Padwa a partir de aminofuranos.

Aunque los furanos son compuestos aromáticos estables, la presencia de un grupo amino en el anillo heterocíclico provoca una gran inestabilidad, especialmente en los 2-aminofuranos.⁷⁷ Por este motivo son especies muy reactivas, y difíciles de aislar, de modo, que como estrategia se ha pensado atrapar *in situ* los aminofuranos mediante una reacción [4+2] con diferentes dienófilos.

En nuestro grupo de investigación ya se ha utilizado esta metodología con éxito para la síntesis de anilinas, tal y como se ha comentado en la Introducción.³⁴

Además, nuestro grupo también ha llevado a cabo la síntesis de furo[3,4-b]cromonas **225** por atrapado *in situ* de aminofuranocromonas **224**. En ambos casos, estos intermedios reactivos se obtienen mediante la cicloadición [4+1] de un isonitrilo con diferentes carbonilcromonas (*Esquema 40*).⁷⁸

⁷⁵ a) Sauer, J.; Sustmann, R.: "Mechanistic Aspect of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey". Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1980**, *19*, 779-807. b) Wassermann, A.: "Diels-Alder Reactions: Organic Background and Physicochemical Aspects". Elsevier Publishing Company. Nueva York, **1965**.

⁷⁶ Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A.G.; Wu, T.: "Diels-Alder Reaction of 2-Amino-Substituted Furans as a Method for Preparing Substituted Anilines". J.Org. Chem. **1997**, 62, 4088-4096.

⁷⁷ Dewar, M.J.S.; Bodor, N.; Harget, A.J.: "Ground States of Conjugated Molecules. XIX. Tautomerism of Heteroaromatic Hydroxy and Amino Derivatives and Nucleotide Bases". J. Am. Chem. Soc. **1970**, *92*, 2929-2936.

⁷⁸ Neo, A. G.; Garrido, L.; Díaz, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F.: "Furo[3,4-*b*]chromones, and not Pyrano[3,4-*b*]chromones, are Obtained by the Reaction of 3-Formylchromones with Isocyanides". *Synlett*, **2012**, 23, 2227-2230.



Esquema 40. Síntesis de furo[3,4-b]cromonas.

Con estos precedentes, planteamos el análisis retrosintético que se muestra en el *Esquema 41*. De acuerdo con éste, las xantonas se obtendrían a partir de los oxabiciclos **228** derivados de una cicloadición [4+2] de aminofuranos **229** con diferentes dienófilos **75**. Cabe esperar, que los oxabiciclos **228** se abran debido a la asistencia del par electrónico del nitrógeno, y luego pierdan agua para dar lugar al anillo aromático presente en la xantona **227**. La pérdida de agua resultará fácil, debido a la presencia de hidrógenos ácidos, como ya se ha demostrado previamente.³⁴ A su vez, los aminofuranos **229** se obtendrán mediante la cicloadición [4+1] de isonitrilos **10** y 3-carbonilcromonas **230**.



Esquema 41. Análisis retrosintético para la síntesis de 4-aminoxantonas.

Así la síntesis planteada proporcionaría, directamente en un proceso *one-pot*, 4-aminoxantonas con cuatro puntos de diversidad: 1) el grupo E atractor de electrones, procedente de la cromona inicial de partida; 2) los sustituyentes R¹ que presente la cromona en su anillo aromático; 3) el grupo R² aportado por los diferentes isonitrilos utilizados y 4) Los grupos R³ presentes en el dienófilo. De esta manera, se pretende explorar un sistema donde la xantona tenga el número máximo de puntos de divergencia, de forma que, se consiga una síntesis general de este tipo de compuestos.

3.4. SÍNTESIS DE 3-CARBONILCROMONAS.

Para la síntesis de las cromonas de partida se utilizaron dos tipos de aproximaciones alternativas. De acuerdo con la primera de ellas, las 3-carbonilcromonas sustituidas con los grupos -CO₂Me, -CF₃, y -CH₃ se obtuvieron mediante la reacción de enaminonas con anhídridos o cloruros de ácido, según procedimientos descritos en la bibliografía (*Esquema 42*). ^{79,80} Las enaminonas se sintetizarían mediante una condensación aldólica partiendo de reactivos tan sencillos y asequibles comercialmente como las *o*-hidroxiacetofenonas.⁸¹



231a X: Cl; R³: -CO₂Me; **231b** X: CF₃COO o CH₃COO; R³: -CH₃ o -CF₃

Esquema 42. Análisis retrosintético de la síntesis de 3-carbonilcromonas con los grupos $-CO_2Me_1$, $-CH_3 y - CF_3$ en la posición 1.

Alternativamente, las 3-carbonilcromonas sustituidas con los grupos -o-NO₂Ph y -p-NO₂Ph, se sintetizaron a través de la oxidación de los alcoholes **234**,⁸² que a su vez, se obtienen mediante la reacción de Baylis-Hillman⁸³ entre la cromona y derivados de benzaldehído debidamente sustituidos **235**, según se muestra en el *Esquema 43*.



Esquema 43. Análisis retrosintético de la síntetis de 3-carbonilcromonas con los grupos –o-NO₂Ph y –p-NO₂Ph en la posición 1.

⁷⁹ a) Mkrtchyan, S.; Iaroshenko, V. O.; Dudkin, S.; Gevorgyan, A.; Vilches-Herrera, M.; Ghazaryan, G.; Volochnyuk, D. M.; Ostrovskyi, D.; Ahmed, Z.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Y.; Langer, P.: "3-Metoxalylchromone –a novel versatile reagent for the regioselective purine isostere synthesis". Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 5280-5284. b) Iaroshenko, V. O.; Savych, I.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Y.; Langer, P.: "Reactions of 3-acylchromones with dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate and 1,3-diphenylacetone: one-pot synthesis of functionalized 2-hydroxybenzophenones, 6H-benzo[dchromenes and benzo[dcoumarins". Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 9344-9348.

⁸⁰ Yokoe, I.; Maruyama, K.; Sugita, Y.; Harashida, T.; Shirataki, Y.: "Facile synthesis of 3-substituted chromones from an enaminoketone". *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1697-1699.

⁸¹ Al-Zaydi, K.M.; Borik, R.M.: "Microwave Assisted Condensation Reactions of 2-Aryl Hydrazonopropanals with Nucleophilic Reagents and Dimethyl Acetylenedicarboxylate". *Molecules.* 2007, *12*, 2061-2079.

⁸² (a) Schloegl, K.; Mohar, A. "Über ferrocen-acetylene, 2. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von ferrocenyl-alkinen und –alkinyl-ketonen (11. Mitt. über ferrocenderivate)". *Monatsh. Chem.* **1962**, *93*, 861-876. (b) Schloegl, K.; Steyrer, W. "Ferrocen-Acetylene, 5. Mitt.: Eine allgemeine Methode zur Darstellung von ferrocenyl-acetylenen und –allenen aus acylferrocenen". *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1520-1535. (c) Akiyama, T.; Hattori, T.; Ito, K.; Uryu, T.; Kajitani, M.; Sugimori, A.: "Formation of Ethynyl Metallocenyl Ketone from 1, 1, 1-Trichloro-3-alkoxy-3-metallocenylpropane". *Chem. Lett.* **1980**, 361-364. (d) Barriga Falcón, S.: "Síntesis y Estudio de las Reacciones de Cicloadición de Bis-Ditiolo-1,4-Tiazinas y Bis-Ditiolopirroles". Universidad de Extremadura. Tesis Doctoral. **2002**.

⁸³ Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P.: "Efficient Baylis-Hillman Reactions of Cyclic Enones in Methanol As Catalyzed by Methoxide Anion". J. Org. Chem. 2004, 69, 8413-8422.

3.4.1 Síntesis de 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-onas.

Para realizar la síntesis de las enaminonas requeridas en la primera aproximación se empleó el método desarrollado por Al-Zaydi y Borik,⁸¹ mediante el cual hacen reaccionar metilalquilcetonas o metilarilcetonas **8** con el dimetilacetal de la N, N'-dimetilformamida **210** (*Esquema 44*).



Esquema 44. Síntesis de enaminonas en microondas de Al-Zaydi y Borik.

Así, se mezcló en un vial cerrado un equivalente del acetal **210** y un equivalente de 2hidroxiacetofenona **232a-e** y se irradió con microondas entre 1 y 2 minutos a 150 °C. El sólido obtenido se recristalizó disolviéndolo por calentamiento en microondas durante 30 segundos con tolueno y enfriando seguidamente a 4 °C durante 15 minutos. De esta manera se obtuvieron las enaminonas **203a-e** prácticamente puras. Desafortunadamente, la reacción no tiene lugar sobre 2hidroxiacetofenonas que contienen un segundo grupo hidroxilo. En la *Tabla 1* se pueden observar las condiciones y los rendimientos del proceso llevado a cabo.

Tabla 1. Rendimientos y tiempos de reacción de las enaminonas sintetizadas.89



(1) La obtención del producto 203a fue descrita por Al-Zaydi y Borik⁸¹ y los productos 203b-d por Balbi y col.⁸⁴

(2) M.C.: mezcla compleja.

⁸⁴ Balbi, A.; Anzaldi, M.; Macciò, C.; Aiello, C.; Mazzei, M.; Gangemi, R.; Castagnola, P.; Miele, M.; Rosano, C.; Viale, M.: "Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity". *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5293-5309.

El mecanismo de esta reacción transcurre mediante una condensación aldólica clásica.⁸⁵ En disolución, **232a** estará en equilibrio con su forma enólica. El carbono α al carbonilo ataca al acetal **210**, eliminando metanol y regenerando el grupo carbonilo. La posterior pérdida de una segunda molécula de metanol, da lugar a la esperada enaminona **203a** (*Esquema 45*).



Esquema 45. Mecanismo propuesto para la síntesis de enaminonas.

3.4.2. Síntesis de 3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-cromonas.

Para la síntesis de las cromonas de partida se utilizó inicialmente el procedimiento de Yokoe.⁸⁰ De acuerdo con éste, se hizo reaccionar la enaminona **203a** en CH_2Cl_2 con 1,2 equivalentes de anhídrido trifluoroacético a temperatura ambiente, obteniéndose una mezcla del producto esperado y cromona (*Tabla 2, entrada 1*).

Tabla 2. Condiciones para la síntesis de 3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-4H-cromen-4-ona.



Entrada	Disolvente	Ру	T, ⁰C	t, h	R, %	Producto
1	DCM	No	t.a.	120	-	230a+190
2	THF	No	28	312	-	N.R.
3	THF	No	80	16	-	N.R.
4	MeCN	Si	110	2,5	-	N.R.
5	Py	Si	t.a.	12	-	N.R.*
6	1,2-DCE	No	100	3	62	230a**
7	1,2-DCE	No	100	4	75	230a**
8	1,2-DCE	No	100	7	38	230a**

*Se añadieron dos gotas de piperidina **Previamente a su calentamiento a 100 grados se deja durante una noche (12 horas) a 4°C. N.R. No se produce reacción.

⁸⁵ McMurry, J.: "Química Orgánica". 6ª Ed. International Thomson Editores, S.A. México, D.F., México, 2004.

Con el fin de optimizar esta reacción se ensayaron numerosas condiciones, incluyendo el uso de diferentes disolventes, bases y temperaturas. Las mejores condiciones se consiguieron utilizando 1,2dicloroetano como disolvente, añadiendo gota a gota 3 equivalentes de anhídrido trifluoroacético a 0 °C y dejando alcanzar lentamente la temperatura ambiente. La monitorización por CCF reveló que tras 8 horas a temperatura ambiente la reacción había transcurrido en gran extensión, pero no había concluido. Por ello se realizaron diversos experimentos, con períodos adicionales de calentamiento a 100 °C, resultando que los mejores rendimientos se obtienen tras calentar 4 horas (*Tabla 2, entrada 7*). De esta manera se sintetizó la 3-trifluoroacetilcromona **230a**, que en disolución se encuentra como una mezcla con su hidrato, tal como se aprecia en el espectro de ¹H-RMN (*Figura 12*) y ha sido descrito previamente por el grupo de Sosnovskikh.^{86,87}



Figura 12. Espectro de ¹H-RMN de **230a**.

Para tener una mayor diversidad estructural, se decició sintetizar también la 7-metoxi-3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-4*H*-cromen-4-ona. Al igual que para la 3-trifluoroacetilcromona, las mejores condiciones tuvieron lugar en 1,2-dicloroetano, pero en este caso no fue necesario calentar la mezcla de reacción (*Tabla 3*).

⁸⁶ Sosnovskikh, V.Y.; Irgashev, R.A.: "A Novel and Convenient Synthesis of 3-(Polyhaloacyl)chromones Using Diethoxymethyl Acetate". *Synlett.* **2005**, *7*, 1164-1166.

⁸⁷ Sosnovskikh, V.Y.; Irgashev, R.A.; Barabanov, M.A.: "3-(Polyhaloacyl)chromones and their Hetero Analogues: Synthesis and Reactions with Amines". *Synthesis*. 2006, *16*, 2707-2718.

Tabla 3. Condiciones para la síntesis de 7-metoxi-3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-4H-cromen-4-ona.



M.C.: mezcla compleja. N.R.: no hay reacción.

De la misma forma que había ocurrido con el compuesto **230a**, se obtuvo duplicidad de señales en el espectro de ¹H-RMN de la 7-metoxi-3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-4*H*-cromen-4-ona, debido a la presencia de un 75% de hidrato.

3.4.3. Síntesis de 3-acetilcromonas.

Yokoe y col., publicaron en 1999 una síntesis de 3-acetilcromona a partir de enaminona. En nuestro caso, esta metodología no nos dio los resultados esperados, por lo que modificamos el procedimiento investigando diversas condiciones de reacción.⁸⁰ Las mejores condiciones consistieron en la utilización de piridina como disolvente, adicionando anhídrido acético gota a gota a 0 °C en presencia de piperidina catalítica (*Tabla 4*). La reacción se dejó toda la noche en baño de hielo para que el ascenso de la temperatura fuera gradual hasta la temperatura ambiente y se completó calentando a 120 °C durante 2 horas. Así, tras purificar mediante cromatografía de columna, se obtuvo el producto **230c** con un rendimiento del 59% (*Tabla 4, entrada 9*).

Tabla 4. Condiciones de Reacción para la síntesis de 3-acetil-4H-cromen-4-onas.



Entrada	Disolvente	Ру	Eq Py	T, ⁰C	t, h	R, %	Producto
1	MeCN	Si	63,9	110	24,5	11	230c
2	MeCN	Si	64,2	130	33,5	-	N.A.
3	MeCN	Si	61,7	110	15,75	-	N.A. ¹
4	DCM	Si	4,6	35	240	-	N.R.
5	THF	Si	2	80	10,08	-	190
6	THF	Si	4,1	110	35,17	-	R.I. ²
7	1,2-DCE	Si	4	100	0,33	-	M.C.
8	-	No	-	100	0,17	-	M.C. ³
9	Ру	Si	10,4	120	2	59	230c ⁴

¹ La cantidad de disolvente fue menor, de 14 mL. ² Reacción Incompleta. ³ Se observa por espectrometría de masas un 25% del producto deseado. ⁴ Se añadieron dos gotas de piperidina como catalizador. N.A.: no se aisla. N.R.: no hay reacción. M.C.: mezcla compleja.

3.4.4. Síntesis de 3-cromona-2-oxo-acetatos.

Para la síntesis de estas cromonas de partida se utilizó inicialmente el procedimiento Langer,⁷⁹ que consiste en la reacción de la enaminona en CH₂Cl₂ con 3,3 equivalentes de piridina y 1,1 equivalentes de clorooxacetato de metilo, a temperatura ambiente. Sin embargo, en nuestro caso debimos añadir algo más de exceso de clorooxacetato de metilo, posiblemente debido a que las condiciones de reacción no eran estrictamente anhidras. Así, pudimos obtener satisfactoriamente la carbonilcromona **230d** deseada con un 85% de rendimiento.

Los mecanismos propuestos para esta reacción se pueden ver en los *Esquemas 46* y 47. Está comúnmente aceptado que la piridina reacciona con los haluros de acilo formando una sal de piridinio, que es realmente la especie electrófila atacada por la enaminona mediante una sustitución nucleófila acílica (S_NAt). La posterior ciclación y pérdida de dimetilamina da lugar a la esperada cromona **230**. Esta síntesis puede explicarse según dos posibles mecanismos, A y B (*Esquemas 46* y 47, respectivamente). La diferencia estriba en cuál es el grupo nucleófilo que ataca a la sal de piridinio.

En el mecanismo A, el oxígeno del grupo hidroxilo actúa como nucleófilo, atacando al carbono carbonílico de la sal de piridinio 236; la posterior ciclación por el ataque del carbono enamínico al carbonilo del ceto éster 237, con la subsiguiente apertura del anillo y regeneración del grupo carbonilo, genera 238. El zwiterión intermedio (239) evoluciona para formar un nuevo heterociclo 240, que con la pérdida de dimetilamina da lugar a la cromona 230.



Esquema 46. Mecanismo A de síntesis de 3-trifluoroacetilcromonas, 3-acetilcromona y 3-cromona 2-oxo-acetatos.

Alternativamente, en el mecanismo B, el carbono enamínico, que posee carga negativa en una de sus estructuras resonantes **203a**, es el que actúa como nucleófilo sobre el carbono carbonílico de la sal de piridinio **236**. Posteriormente, se produce una ciclación del zwiterión **241**, y de nuevo la piridina

arranca un protón generando la cromona por pérdida de dimetilamina al igual que ocurriría según el mecanismo A.



Esquema 47. Mecanismo B de síntesis de de 3-trifluoroacetilcromonas, 3-acetilcromona y 3-cromona 2-oxo-acetatos.

Para determinar cuál de los mecanismos es más probable, se podría analizar la nucleofilia de los átomos de carbono y oxígeno, en base a la teoría de ácidos y bases de Pearson⁸⁸. Según esta teoría un ácido blando de Pearson es muy polarizable y con baja electronegatividad, mientras que un ácido duro es justo lo contrario. Además las reacciones ácido-base se dan preferentemente entre ácidos y bases del mismo tipo. El grupo hidroxilo del mecanismo A es muy electronegativo y no es muy polarizable, por lo que puede clasificarse de nucleófilo (base) duro, mientras que el anión enolato se localiza en un carbono sp³, que es menos electronegativo, por lo que debe clasificarse de nucleófilo blando. El ácido de Pearson o especie electrófila, en este caso, es el mismo, el grupo acilo activado, que debe clasificarse como ácido duro. Por este motivo y en base a esta teoría parece más probable el mecanismo A, en el que reacciona un nucleófilo duro con un electrófilo también duro. Posteriormente hemos encontrado evidencias experimentales que apoyan este mecanismo (véase más adelante).

⁸⁸ Pearson, R.G.: "Hard and Soft Acids and Bases". J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 3533-3539.

Con el fin de acelerar la reacción decidimos calentar en un reactor microondas. Asimismo, dado que la cantidad teóricamente necesaria de piridina es sólo ligeramente superior a un equivalente, decidimos reducir la cantidad de ésta. Así, pudimos obtener la cromona deseada en tan sólo 7 minutos a 100 °C en 1,2-dicloroetano, sin menoscabo del rendimiento.

Del mismo modo, partiendo de las enaminonas anteriormente preparadas **203a-f**, se obtuvieron las diversas cromonas sustituidas con el grupo acetato, **230d-h**. Las reacciones se siguieron por CCF hasta la finalización de las mismas. En la *Tabla 5* se muestran los tiempos de reacción y rendimientos obtenidos, tanto en los experimentos llevados a cabo a temperatura ambiente como en microondas.

Tabla 5. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de los 3-cromona 2-oxo-acetatos.89



		Método 1		M		
Entrada	R	Tiempo, h (t.a.)	Rendimiento, % (t.a.)	Tiempo, min (MW)	Rendimiento,% (MW)	Producto
1	$R^1 = R^2 = R^3 = H$	13.5	85	7	85	230d ⁽¹⁾
2	R1=R2=H; R3=OMe	13.5	93	14	67	230e ⁽¹⁾
3	R1=R3=H; R2=C1	24	78	7	81	230f ⁽¹⁾
4	R1=R3=H; R2=Me	24	85	10	78	230g ⁽¹⁾
5	R1=R2=R3=Benceno	24	74	20	30	230h
6	$R^1 = NO_2; R^2 = H$	>150				M.C. ⁽²⁾

(1	1)	La obtención de	los productos	230a-d fue	descrita p	or Langer
<u>۱</u>						

(2) M.C.: mezcla compleja.

De esta forma, se dispone de dos métodos alternativos: nuestra modificación en microondas, más eficiente en cuanto a las cantidades de reactivo, que es mejor a pequeña escala y más rápido, y el original de Langer (en el que es necesario aumentar la cantidad de clorooxacetato de metilo), que, aunque es más lento, no requiere aporte térmico y puede ser más conveniente para realizar la reacción a gran escala.

Con objeto de demostrar cual de los dos mecanismos sigue esta reacción, se preparó la enaminona **245**, carente del grupo hidroxilo en la posición *orto*, a partir de cantidades equimolares del dimetilacetal de la N, N'-dimetilformamida **210** y 4-metoxiacetofenona **243**, en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético **244**, en las condiciones habituales, obteniéndose con un rendimiento del 91%. Esta enaminona **245** se hizo reaccionar con piridina y clorooxacetato de metilo **242** en CH₂Cl₂, empleando fenol **246** como catalizador, en sustitución del grupo hidroxilo (*Esquema 48*). Como era de esperar, la reacción no tiene lugar, lo que confirma que la síntesis de las cromonas **230** debe transcurrir a través de la acetilación inicial del grupo hidroxilo (mecanismo A, *Esquema 46*).



Esquema 48. Verificación experimental de la Teoría de Pearson.

3.4.5. Síntesis de cromonas mediante la reacción de Baylis-Hillman.

Dada la poca efectividad de los métodos descritos anteriormente para la síntesis de las 3benzoilcromonas, se buscó en la bibliografía una posible ruta alternativa, pero no se encontró ningún método de síntesis sencillo que transcurriera en pocas etapas de reacción. No obstante, sí se encontró una publicación en el que se obtenían 3-hidroxicromonas a través de una reacción de Baylis-Hillman. A partir de estos compuestos, podrían sintetizarse fácilmente diferentes 3-benzoilcromonas mediante la oxidación del alcohol a cetona.



Esquema 49. Análisis retrosintético de la obtención de las 3-benzoilcromonas.

La reacción de Baylis-Hillman permite acoplar el carbono α de un compuesto α , β -insaturado con el carbono carbonílico de un aldehído. La reacción, tradicionalmente, está catalizada por aminas terciarias o fosfinas. Recientemente, el grupo de Cheng ha publicado una síntesis de hidroxicromonas **234** y otras β -hidroxienonas cíclicas, empleando metóxido sódico como catalizador y diferentes aldehídos (*Esquema 50*).⁸³



Esquema 50. Mecanismo de la reacción de Baylis-Hillman.

Así, utilizando condiciones análogas a las descritas por Cheng y colaboradores, a una disolución de aldehído (0,83 mmoles) y cromona (1 mmol) en metanol seco, se añadió la base en cantidad catalítica, bien directamente, o bien en disolución en metanol (*Tabla 6*), a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

Tabla 6. Síntesis de cromonas mediante la reacción de Baylis Hillman.



Entrada	\mathbb{R}^1	Equivalentes aldehído	Base	% base	t, h	R, %	Producto
1	CH3	0,9	<i>t</i> -BuONa	44	384	-	N.R.
2	C_6H_5	0,83	<i>t</i> -BuNa	21	144	-	N.R.
3	C ₆ H ₅	0,83	DBU	50	150	-	N.R.
4	C ₆ H ₅	0,83	MeONa*	50	48	-	N.R.
5	<i>t</i> -Bu	0,83	DBU	50	288	-	N.R.
6	0-CH3-Ph	0,83	<i>t</i> -BuONa	53	120	-	N.R.
7	o-NO2-Ph	0,83	<i>t</i> -BuONa	21	72	66	234a
8	o-NO2-Ph	1	<i>t</i> -BuONa	26	168	37	234a
9	o-NO2-Ph	0,86	<i>t</i> -BuONa	25,6	48	52	234a
10	o-NO2-Ph	0,83	<i>t</i> -BuONa	50,6	24	40	234a
11	o-NO2-Ph	0,83	MeONa*	30	72	8	234a
12	o-NO2-Ph	0,85	MeONa*	50	24	57	234a
13	p-NO₂-Ph	1	<i>t</i> -BuONa	24,5	240	13	234b
14	p-NO ₂ -Ph	0,83	MeONa*	50	48	72	234b
15	p-NO ₂ -Ph	0,83	MeONa*	50	192	61	234b
16	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	0,83	MeONa*	50	36	81	234b

*A partir de una disolución preparada de MeONa 0,77 M. N.R.: no hay reacción.

En la *Tabla 6* se muestran los experimentos realizados con los distintos aldehídos, bases y las condiciones de reacción ensayadas. Como se observa, se obtuvieron los productos deseados, solo cuando se emplearon los *orto* y *para* nitro-benzaldehídos, que poseen el grupo nitro atractor de electrones. Los mejores rendimientos fueron de un 66% para el caso de la 3-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)-cromona **234a** (*entrada 7*) empleando un 21% de *I*BuONa como base; y del 81% para la 3-(hidroxi(4-nitrofenil)metil-cromona **234b** (*entrada 16*), empleando un 50% de MeONa. Sin embargo, cuando se emplearon aldehídos tanto alifáticos como aromáticos, sin grupos atractores, la reacción no tuvo lugar en ningún caso. De acuerdo con el mecanismo propuesto en el *Esquema 50*, los grupos nitro en posiciones *orto* y *para* aumentan la electrofilia del carbono carbonílico, y puede que sea la fuerza impulsora de esta reacción.

Una vez obtenidos los alcoholes **234a** y **234b**, se procedió a su oxidación con MnO_2 en diclorometano.⁸² De esta manera se obtuvieron las cetonas 3-(2-nitrobenzoil)-cromona **233a** y 3-(4-nitrobenzoil)-cromona **233b** con muy buenos rendimientos (*Tabla 7, entradas 1 y 2* respectivamente).

Tabla 7. Oxidación de alcoholes.



En resumen, hemos sintetizado de manera satisfactoria una colección de nueve 3-carbonilcromonas con distintos patrones de sustitución, en tan solo dos pasos de reacción. Asimismo, se puede ver un resumen gráfico de los métodos de síntesis empleados con éxito en la síntesis de las diferentes cromonas en el *Esquema 51*, donde aparecen recogidos los rendimientos obtenidos para cada una de ellas.



Esquema 51. Métodos de síntesis utilizados con éxito para obtener 3-carbonileromonas y rendimientos globales de los procesos en dos etapas.
3.5. SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-(2, 2, 2-TRIFLUOROACETIL)-CROMONAS.

Para obtener las xantonas deseadas se hizo reaccionar la cromona **230a** con 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** así como de *N*-fenilmaleimida **250** en THF a 35 °C (*Esquema 52*). A las pocas horas de reacción se observó la aparición mediante CCF de un producto amarillo fluorescente. La reacción finalizó transcurridos 8 días. Tras purificar la mezcla de reacción mediante cromatografía de columna pudo aislarse el producto esperado con un rendimiento del 31%. La estructura de **227a** fue determinada mediante ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR. De esta forma, se corroboró satisfactoriamente nuestro planteamiento sintético inicial.



Esquema 52. Obtención del producto 227a.

Esta reacción puede explicarse a través del mecanismo propuesto en el *Esquema 53*. Así, una cicloadición [4+1] del isonitrilo **10** con el sistema carbonílico α,β -insaturado de la cromona **230a** da lugar a una iminolactona, cuyo tautómero aminofurano es atrapado *in situ* inmediatamente por el dienófilo **75** en una cicloadición de Diels-Alder. La posterior apertura del anillo oxigenado de cinco miembros y la pérdida de agua conducen a la aromatización del nuevo anillo de 6 miembros presente en la xantona final **227a**. La pérdida de agua que conduce al producto final se produce espontáneamente a temperatura ambiente sin necesidad de catálisis.



Esquema 53. Mecanismo de la reacción tándem multicomponente para la síntesis de 4-aminoxantonas.

Con el fin de evaluar la influencia de los sustituyentes en el anillo aromático de la cromona, se hizo reaccionar **230b** con las mismas cantidades de ciclohexilisonitrilo y *N*-fenilmaleimida en THF a 35 °C. De igual forma, pudo aislarse el compuesto fluorescente **227b** tras 14 días de reacción con un 29%.



Figura 13. Estructura de los productos 227a-b.

Los rendimientos obtenidos en ambos casos son moderados, sin embargo, el tiempo de reacción es mayor cuando la cromona está sustituida por el grupo metoxilo en posición 7, lo cual parece indicar que la cicloadición [4+1] sería la etapa limitante, ya que al ceder carga al anillo haría menos electrófilo al carbono 2 de la cromona, pues la segunda etapa [4+2] sin embargo debe estar favorecida al ser el dieno más rico en electrones con el grupo dador.

Una vez comprobada la viabilidad de la reacción se procedió a la optimización y generalización de la misma empleando diferentes condiciones así como diferentes dienófilos e isonitrilos.

Tabla 8. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de las 4-aminoxantonas, a partir de 3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-cromonas.

R	230g-h	^{CF₃} + ^C _C ^N _{№_{R²}}	+ , R ³	THF	R ¹	O CF ₃ HN R ² 227a-e	$\langle \mathcal{K}_{R^3} \rangle$
Entrada	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	R ³	T, °C	t	R, %	Producto
1	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	35	8d	31	227a
2	Н	$\iota C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	80	21h	61	227a
3	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	35	14d	29	227b
4	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	80	13h	58	227b
5	Н	4-OMePh	N-CH ₃	80	31h	53	227c
6	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-CH ₃	80	17h	26	227d
7	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-CH ₃	80	31h	59	227e

Como era de esperar, al aumentar la temperatura a 80 °C, se consiguió disminuir considerablemente el tiempo de reacción en la síntesis de **227a**, pasando de 8 días a 21 horas (*Tabla 8, entradas 1 y 2*), al igual que para **227b** la velocidad aumentó de 14 días a 13 horas (*Tabla 8, entradas 3 y 4*). También aumentaron los rendimientos en ambos casos hasta el 58 y 61%, respectivamente (*Tabla 8, entradas 2*

y 4). Por lo tanto, se emplearon estas condiciones de reacción para generalizar esta síntesis a otras combinaciones de reactivos.

Cuando se lleva a cabo con 4-metoxifenilisonitrilo, el tiempo de reacción aumenta, respecto a la misma reacción realizada con ciclohexilisonitrilo (*Tabla 8, entradas 5 y 6*), debido probablemente a la menor reactividad de los isonitrilos aromáticos.

La influencia del dienófilo no está del todo clara en la reacción. Sería necesario un mayor número de ejemplos para poder analizar su influencia y determinar cual de las cicloadiciones es la etapa limitante de la reacción.

3.6. SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-NITROBENZOILCROMONAS.

De la misma forma que se había hecho antes, se hizo reaccionar la 3-(4-nitrobenzoil)-cromona **233b** con 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo y *N*-fenilmaleimida a 35 °C en THF. La reacción se monitorizó mediante CCF y a las pocas horas se observó la aparición de un producto amarillo fluorescente. La reacción se cortó transcurridos 16 días, pero no se logró aislar el producto formado. Por este motivo, se decidió repetir la reacción a 80 °C. De esta manera se consiguió reducir el tiempo de reacción a 35 horas y se aisló el producto **227f** con un rendimiento del 93%.



Esquema 54. Síntesis del compuesto 227£

Se consideraron estas condiciones como óptimas y se decidió realizar la síntesis de otros productos empleando otros isonitrilos y dienófilos. En la *Tabla 9* se pueden ver los tiempos de reacción y rendimientos de la síntesis.

Tabla 9. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de las 4-aminoxantonas, a partir de 3-(4-nitrobenzoil)-cromona.



Entrada	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	T, ⁰C	t	R, %	Producto
1	<i>с</i> С ₆ Н ₁₁	N-Ph	35	16d	R.I.	227f
2	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	80	35h	93	227f
3	4-OMePh	N-Ph	80	6d	51	227g
4	C5H11	N-CH ₃	80	20h	68	227h
5	C5H11	N-H	80	5d	66	227i
6	C5H11	О	35	16d	R.I.	227j
7	C5H11	Ο	80	5,4d	59	227j

R.I.: Reacción Incompleta.

Como se observa en la *Tabla 9*, los rendimientos son de moderados a buenos. Cuando se realiza la reacción con 4-metoxifenilisonitrilo y *N*-fenilmaleimida a 80 °C el tiempo de reacción es de 6 días, mucho mayor que para la reacción con ciclohexilisonitrilo, de 35 horas (*Tabla 9, entradas 2 y 3*), y el rendimiento también disminuyó hasta un 51%. De nuevo se reproduce la misma tendencia observada para las 3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-cromonas.

Por otra parte, si se analizan las reacciones llevadas a cabo con pentilisonitrilo y distintos dienófilos, se puede observar la tendencia en la reactividad de los diferentes dienófilos, con una notable diferencia de velocidad de reacción en el caso de la *N*-metilmaleimida, frente a la maleimida y anhídrido maleico que se comportan de manera similar. No obstante, en todos los casos los rendimientos alcanzados son moderados, del 68, 66 y 51%, repectivamente (*Tabla 9, entradas 4, 5 y 7*)

También se hizo reaccionar 3-(2-nitrobenzoil)-cromona **233a** con 1,2 equivalentes de *N*-fenilmaleimida y ciclohexilisonitrilo a 35 °C en THF. La reacción se monitorizó mediante CCF y tras varias horas de reacción se observó la aparición de un precipitado amarillo-anaranjado. Sin embargo, al revelar en la lámpara UV, se observó que se había formado un producto nuevo, que a diferencia del anterior, no presentaba fluorescencia. La reacción terminó transcurridos 6 días. Se aisló el producto esperado con un 67% de rendimiento. La estructura de **227k** fue determinada mediante ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR.



Esquema 55. Síntesis del compuesto 227k.

De nuevo alcanzamos mejores tiempos de reacción y rendimientos al aumentar la temperatura a 80°C. De esta manera se sintetizó **227k** en tal solo 6,5 horas aumentando el rendimiento hasta un 77%. Se eligieron estas condiciones como óptimas para probar la misma reacción con otros dienófilos.

NO- $\sqrt{Q_2}$ \cap THF 227k-m 10 75 233a Entrada R4 R5 T, ℃ R, % Producto t $\ell C_6 H_{11}$ N-Ph 6d 227k 35 67 1 2 $\iota C_6 H_{11}$ N-Ph 80 6,42h 77 227k 3 Ο 22,25h 88 2271 $\ell C_6 H_{11}$ 80 4 $\ell C_6 H_{11}$ N-H 80 31h 37 227m

Tabla 10. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de las 4-aminoxantonas, a partir de 3-(2-nitrobenzoil)-cromona.

Los rendimientos obtenidos son de moderados a buenos, tal y como se puede ver en la *Tabla 10*. De estos resultados podemos deducir que la reacción es más rápida cuando se utiliza *N*-fenilmaleimida (6,5 horas), frente al anhídrido maleico (22 horas) o la maleimida (31 horas). Nuevamente se observa una gran influencia del tipo de dienófilo en la reacción y, al contrario que para la *p*-nitrobenzoilcromona, una cierta diferencia de reactividad entre el anhídrido maleico y la maleimida.

Aunque el efecto electrónico del grupo nitro debería ser similar en la posición *orto* y la *para*, experimentalmente se encuentra que la cromona **233a** es considerablemente más reactiva que **233b**. Así, cundo se emplea el *p*-NO₂-Ph derivado, a 35 °C sólo se observan trazas de xantona después de 6 días de reacción, y en ningún caso se pudo aislar el producto deseado a partir de reacciones llevadas a cabo a esta temperatura. Por el contrario, con el *o*-NO₂-Ph derivado, en estas condiciones, tras 6 días, se obtuvo satisfactoriamente el producto de reacción con un rendimiento del 67%.

Si los efectos electrónicos del grupo atrayente de electrones no justifican la reactividad encontrada, quizás debamos acudir a factores estéricos para explicar los hechos experimentales. La cercanía del grupo ρ -NO₂ con el dienófilo en el estado de transición puede que ejerza un efecto determinante de estabilización que acelere la reacción con respecto a la misma llevada a cabo con el derivado p-NO₂ (*Esquema 56*).



Esquema 56. Efecto mesómero y fuerzas de Van der-Waals para el grupo –o-NO₂Ph.

Cabe destacar que el compuesto **227k** no es fluorescente como ya hemos mencionado, probablemente debido al impedimento estérico entre el grupo NO₂ situado en orto con los grupos carbonilos de la cromona y el dienófilo situados en β , con respecto a la posición 1 de la xantona. Por tanto, la molécula no puede ser plana, y por este motivo, los efectos resonantes entre los anillos de xantona y fenilo no son posibles.

3.7. SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-ACETILCROMONA.

Hasta ahora, hemos empleado en la reacción sustituyentes atractores de electrones sobre el carbonilo unido al carbono 3 de la cromona. Con el fin de investigar los requerimientos electrónicos de las carbonilcromonas de partida, se decidió cambiar la naturaleza del sustituyente, de manera que se hizo reaccionar 3-acetilcromona **230c** con 1,2 equivalentes de *N*-fenilmaleimida y ciclohexilisonitrilo a 35 °C en THF. También en este caso se observo en CCF la aparición de un producto amarillo fluorescente. La reacción terminó tras 14 días y se aisló el producto **227n** con un 39% de rendimiento.



Esquema 57. Obtención de 227n.

Aumentando la temperatura a 80 °C (*Tabla 11, entrada 2*), el tiempo de reacción disminuyó de 14 días a 40 horas. Además se consiguió mejorar el rendimiento, obteniéndose el producto **227n** con un 95%. Con el objetivo de disminuir aún más el tiempo de reacción, se probaron dos catalizadores: el triflato de itrio y el perclorato de litio. Se eligieron estos catalizadores, ya que en investigaciones anteriores, éstos reducían el tiempo de reacción en la síntesis de anilinas.³⁴ En ambos casos no observamos ninguna mejoría en los tiempos de reacción. Si bien con perclorato conseguimos aislar el producto con buen rendimiento, no se mejoró la velocidad, y en el caso del triflato de itrio la reacción dio lugar a una mezcla compleja que no pudimos separar. Por lo tanto, las condiciones óptimas de reacción elegidas fueron a 80 °C en ausencia de catálisis.

Tabla 11. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de las 4-aminoxantonas, a partir de 3-acetilcromona.



R.I.: Reacción Incompleta.

3.8. SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-CROMONA-2-OXO-ACETATOS.⁸⁹

Según los resultados obtenidos anteriormente, los grupos atractores de electrones como el trifluoroacetilo, o bien, -o-NO₂Ph habían proporcionado los mejores tiempos de reacción. Así, se dedidió emplear cromonas sustituidas en el carbono 3 con otro grupo fuertemente atractor de electrones como es el –CO₂Me, con el objetivo de conseguir condiciones de reacción más suaves.

⁸⁹ Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F.: "Synthesis of 4-Aminoxanthones by an Uncatalyzed, Multicomponent Reaction". Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 718-722.

En primer lugar, se hicieron reaccionar cantidades equimolares de la cromona **230d**, ciclohexilisonitrilo **249** y *N*-fenilmaleimida **250** en THF a temperatura ambiente (25 °C) (*Esquema 58*). Transcurrido un día de reacción, se observó la aparición de un precipitado amarillo fluorescente. Se cortó la reacción, de forma que se pudo aislar el producto esperado, es decir, la xantona **97ñ** impurificada con *N*-fenilmaleimida **250**, según se pudo deducir de los datos espectroscópicos. Tal y como esperábamos, la presencia del grupo $-CO_2Me$ en posición 3 hizo posible que la reacción fuera a temperatura ambiente, y pudo aislarse la xantona **97ñ**, aunque impura.



Esquema 58. Síntesis de la 4-aminoxantona 227ñ.

El paso inmediato consistió en la optimización del proceso, variando las condiciones de reacción, como la temperatura y cantidades de reactivo. Así, utilizando 1 equivalente de la cromona **230d** y 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** y *N*-fenilmaleimida **250** a 35 °C en THF, la xantona **227ñ** fue obtenida pura con un rendimiento del 99% tras 4 días de reacción. La estructura de **227ñ** fue confirmada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR.

Para evaluar la influencia del disolvente, la reacción se llevó a cabo además de en THF, tanto en tolueno como en CH₂Cl₂ a 35 °C. En ambos casos también se obtuvo la xantona pura y con buen rendimiento. En tolueno la reacción transcurrió en 7 días con un rendimiento del 97%, mientras que en CH₂Cl₂ la reacción requirió de 5 días y el rendimiento fue del 84%. Las condiciones en THF (4 días, 99% de rendimiento) parecen, por tanto, las más favorables, por lo que se concluyó que este disolvente era el mejor para llevar a cabo esta reacción. Por tanto, la reacción es más rápida en disolventes polares apróticos como el THF y el CH₂Cl₂, que en un disolvente apolar aprótico como el tolueno. Además, se empleó EtOH como disolvente polar prótico a 25 °C, en ausencia y presencia de H₂SO₄. Así, se hizo reaccionar la cromona **230e**, con 1,2 equivalentes tanto de *N*-fenilmaleimida como de ciclohexilisonitrilo. En ambos casos, las reacciones no terminaron transcurridos 7 días (*Tabla 12, entradas 6 y 7*). Este disolvente resultó aportar los peores resultados en esta síntesis.

Una vez comprobada la viabilidad del método propuesto, se decidió hacer reaccionar diferentes cromonas, con distintos isonitrilos, así como con diferentes dienófilos para determinar la generalidad de la reacción. Se utilizaron las condiciones óptimas empleadas en la obtención de **227ñ**, aunque en principio se prefirió evitar el calentamiento, por lo que las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. Desafortunadamente, en algunos casos a 25 °C, los productos se obtenían impuros o los

tiempos de reacción eran elevados. Por ello, en estos casos la reacción se llevó a cabo a 35 °C, con lo que se consiguió aumentar los rendimientos y disminuir los tiempos de reacción significativamente. De esta forma, se consiguió obtener rendimientos muy buenos en la mayoría de los casos. En la *Tabla 12* se puede ver un resumen de las diferentes reacciones llevadas a cabo y los rendimientos obtenidos.

Tabla 12. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de las 4-aminoxantonas.



Entrada	\mathbb{R}^1	R ²	R ³	\mathbb{R}^4	R ⁵	T, ℃	Disolvente	t, h	R, %	Producto
1	Н	Н	Н	ℓC6H11	N-Ph	25	THF	24	R.I.*	227ñ
2	Н	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	35	CH_2Cl_2	118	84	227ñ
3	Н	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	35	Tolueno	>160	97	227ñ
4	Н	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	35	THF	100	99	227ñ
5	Н	Н	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	25	THF	24	99	2270
6	Н	Н	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	25	Etanol	168	57	2270
7	Н	Н	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	25	Etanol ¹	168	68	2270
8	Н	Cl	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	25	THF	168	R.I.	227p
9	Н	Cl	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	35	THF	96	81	227p
10	Н	Me	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	25	THF	24	75	227q
11	Ben	ceno	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	25	THF	140	30	227r
12	Н	Н	Н	<i>t</i> -Bu	N-Ph	35	THF	93	93	227s
13	Н	Cl	Н	<i>t</i> -Bu	N-Ph	25	THF	120	44	227t
14	Н	Cl	Н	<i>t</i> -Bu	N-Ph	35	THF	120	85	227t
15	Н	Н	Н	2,6-Me ₂ Ph	N-Ph	25	THF	120	40	227u
16	Н	Н	Н	2,6-Me ₂ Ph	N-Ph	35	THF	120	67	227u
17	Н	Н	Н	PhCH ₂	N-Ph	25	THF	96	46	227v
18	Н	Н	Н	PhCH ₂	N-Ph	35	THF	78	93	227v
19	Н	Н	Н	C5H11	N-Ph	25	THF	96	R.I.	227w
20	Н	Н	Н	C5H11	N-Ph	35	THF	22	97	227w
21	Н	Н	Н	4-OMePh	N-Ph	25	THF	48	25	227x
22	Н	Н	Н	4-OMePh	N-Ph	35	THF	22	99	227x
23	Н	Н	Н	CH ₂ CO ₂ <i>t</i> Bu	N-Ph	25	THF	96	82	227y
24	Н	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	N-Me	25	THF	168	R.I.	227z
25	Н	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Me	35	THF	32	94	227z
26	Н	Н	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-Me	25	THF	72	81	227aa
27	Н	Н	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	N-Me	35	THF	23	81	227aa
28	Н	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	О	25	THF	96	83	227ab
29	Н	Н	OMe	$\iota C_6 H_{11}$	Ο	25	THF	72	87	227ac
30	Н	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-H	25	THF	72	86	227ad
31	Н	Н	OMe	PhCH ₂	N-H	25	THF	72	30	227ae
32	Н	Me	Н	<i>t</i> -Bu	N-H	25	THF	80	70	227af
33	Н	Cl	Н	2,6-Me ₂ Ph	N-H	25	THF	>200		
34	Н	Cl	Н	2,6-Me ₂ Ph	N-H	85	THF	6	53	227ag
35	Н	Н	Н	TosMIC	N-Ph	25	THF	192	R.I.	
36	Н	Н	Н	TosMIC	N-Ph	85	THF	28	R.I.	

R.I.: Reacción incompleta. 1 Se utiliza como catalizador H2SO4 concentrado.

Como se puede observar de la *Tabla 12*, la reacción es general, para todas las cromonas utilizadas, isonitrilos y dienófilos. Además, transcurre a temperatura ambiente, y sin necesidad de catálisis. Los rendimientos son de moderados a cuantitativos, o de más del 90% en numerosos casos cuando la reacción se realiza a 35 °C (*Tabla 12; entradas 4, 12, 18, 20, 22* y *25*), y se consiguen rendimientos de

más del 80% en muchos casos, tanto a 25 °C (*Tabla 12*; *entradas 23, 26, 28, 29* y *30*) como a 35 °C (*Tabla 12*; *entradas 9, 14* y *27*). Si se comparan los mismos experimentos realizados a 25 °C (*entradas 1, 8, 13, 15, 17, 19, 21, 24* y *26*) con las realizadas a 35 °C (*entradas 4, 9, 14, 16, 18, 20, 22, 25* y *27*), se observa que en este último caso han aumentado los rendimientos y los tiempos de reacción se han reducido. De ello se deduce que la temperatura es una variable que tiene bastante influencia en esta reacción.

La reacción transcurre bien a temperatura ambiente (o ligeramente superior a la ambiente), al contrario de lo que ocurría para los grupos atractores –CF₃, -*o*-NO₂Ph y –*p*-NO₂Ph, cuyos tiempos de reacción a 35 °C eran mayores en todos los casos, y fue necesario aumentar la temperatura a 80 °C para conseguir rendimientos moderados. Este hecho se repite con el grupo dador –CH₃, aunque el rendimiento alcanzado a 80 °C para el único experimento realizado sea próximo a cuantitativo.

Con respecto a la influencia de los isonitrilos podemos decir que sólo en los casos de los procesos llevados a cabo con 2,6-dimetilfenilisonitrilo, la reacción transcurre con peores resultados, los cuales han generado rendimientos más bajos (*Tabla 12, entradas 15, 16* y *34*), probablemente debido a efectos estéricos, y también la reacción con TosMIC (*Tabla 12, entradas 35 y 36*), que ha dado lugar a un sólido que resultó ser una mezcla compleja que no se ha conseguido purificar.

En todos los demás casos, los rendimientos han sido excelentes, tanto con isonitrilos alifáticos (*Tabla 12, entradas 4, 5, 9, 12, 14, 18, 20, 23, 25, 26, 27, 28, 29* y *30*) como aromáticos (*Tabla 12, entrada 22*). Comparando las reacciones llevadas a cabo con isonitrilos aromáticos a las dos temperaturas de reacción utilizadas, 25 y 35 °C, se deduce que las reacciones con isonitrilos aromáticos necesitan más temperatura para que se obtengan rendimientos buenos o cuantitativos. Esto está en consonancia con la menor nucleofilia de estos isonitrilos respecto a los alifáticos.^{90,91}

Se pueden comparar los rendimientos y tiempos de reacción de la *Tabla 12* para realizar un análisis de los sustituyentes que porta la cromona. Así, aquellas que poseen sustituyentes dadores de electrones (*entradas 5, 10, 26 y 29*) reaccionan satisfactoriamente a temperatura ambiente y con tiempos más cortos de reacción. A pesar de ello, como era de esperar, se reduce el tiempo de reacción con el aumento de la temperatura a 35 °C (*Tabla 12; entrada 27*). Por el contrario, con sustituyentes atractores como el cloro, la reacción se prolonga. Esto puede observarse en las *entradas 8, 13* y *33* de la *Tabla 12* realizadas a 25 °C y en las *entradas 9 y 14* realizadas a 35 °C. En todos los casos, el tiempo de reacción es menor para las cromonas sustituidas con metilo o metoxilo frente a las sustituidas con cloro o hidrógeno. En el caso de la reacción con la cromona **230f** (R²= Cl) y 2,6-dimetilfenilisonitrilo (*Tabla*)

⁹⁰ Tumanov, V. V.; Tishkov, A. A.; Mayr, H.: "Nucleophilicity Parameters for Alkyl and Aryl Isocyanides". Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 3563-3566.

⁹¹Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Pilar Ruiz, M.; Rosario Torres, M.: "Investigation of the Passerini and Ugi reactions in β-lactam aldehydes. Synthetic applications." Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 1387-1394.

12, entrada 33), es decir, con la cromona y el isonitrilo menos reactivos, se observó que tras más de 200 horas a temperatura ambiente la reacción no había finalizado. Por ello, se decidió realizar la misma a reflujo en THF, obteniéndose el producto deseado en tan solo 6 horas (*Tabla 12, entrada 34*).

Como ya se ha comentado, la reacción transcurre satisfactoriamente tanto en disolventes apolares como polares apróticos, e incluso próticos, por lo que posiblemente ambas cicloadiciones transcurren a través de un mecanismo concertado (*Tabla 12, entradas 2-6*). Si bien, se observa un aumento en la velocidad de reacción cuando ésta se lleva a cabo en disolventes polares apróticos, como el CH₂Cl₂ o THF, por lo que cabe pensar en una cierta asincronía en una o ambas cicloadiciones. No se observan variaciones significativas en cuanto al tiempo de reacción cuando se utilizan diferentes dienófilos, lo cual parece indicar que la reacción Diels-Alder sea lo suficientemente rápida como para que no sea la etapa limitante del proceso tándem. Para el caso de las cromonas sustituidas con $-CF_3$, $-\rho$ -NO₂Ph y -p-NO₂Ph, si se observan diferencias significativas en cuanto al tipo de dienófilo utilizado, por lo que la cicloadición [4+2] sí debe estar influyendo en la velocidad del proceso.

Desde el punto de vista experimental, cabe destacar que los productos obtenidos con la carbonilcromona sustituida con –CO₂Me precipitan en el medio de reacción, con independencia del disolvente utilizado, lo que facilita considerablemente su aislamiento y purificación.

Para comparar la influencia del sustituyente en el carbono 3 de la cromona, pueden analizarse las reacciones llevadas a cabo con los sustratos no sustituidos en el anillo de cromona, ciclohexilisonitrilo y *N*-fenilmaleimida. Como habíamos previsto, las reacciones se ven favorecidas por la presencia de grupos atractores de electrones sobre el carbono carbonílico. Cuando el carbonilo de la posición 3 está sustituido con el grupo –CO₂Me, el tiempo de reacción es de 100 horas (\approx 4 días), obteniéndose el compuesto **227ñ** con un rendimiento cuantitativo. Si esta misma reacción a 35 °C, se lleva a cabo con 3-(2-nitrobenzoil)-cromona **233a**, (R³ = *o*-NO₂Ph), aumenta el tiempo de reacción a 6 días, disminuyendo el rendimiento en la síntesis de **227k** al 77%. De igual forma, con 3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-cromona **230a**, el tiempo es todavía mayor, de 8 días, y disminuye también el rendimiento alcanzado en la obtención del compuesto **227a**, del 31%.



Esquema 59. Mecanismo general de síntesis de 4-aminoxantonas.

Como se puede ver en el *Esquema 59*, la presencia de grupos atractores como el grupo carbonilo en posición β , y también el grupo -CO₂Me, hace que el carbono 2 sea más electrófilo, frente al ataque del isonitrilo (nucleófilo), favoreciendo la cicloadición [4+1]. Este mismo efecto también lo presenta el grupo *o*-NO₂Ph por su conjugación con el anillo aromático, y el grupo –CF₃ por efecto inductivo atractor. Por tanto, también se encuentra favorecido el primer paso de reacción. Por el mismo motivo, en estos casos, la reacción de Diels-Alder no estará favorecida, ya que, los sustituyentes R¹ (-CO₂Me, -CF₃, –*o*-NO₂Ph), retiraran carga del aminofurano intermedio (dieno), haciéndolo más pobre en electrones (*Esquema 59*). Sorprendentemente, en el caso de la carbonilcromona con el grupo el *p*-NO₂Ph, sólo se observan trazas de xantona mediante CCF, tras 384 horas de reacción, y en ningún caso pudo aislarse el producto deseado. Por el contrario, con el grupo *o*-NO₂Ph aumenta la velocidad posiblemente debido a la presencia de fuerzas electrostáticas en en estado de transición de la cicloadición [4+1]. Este efecto no es posible, por su lejanía, para el grupo *p*-NO₂.

Otro factor a tener en cuenta para explicar estas diferencias de reactividad es el mayor impedimento estérico de los grupos nitrofenilo, especialmente el grupo *o*-NO₂, en comparación con los grupos - CO₂Me o -CF₃.

Cuando variamos el sustituyente del carbonilo de la cromona de un grupo atractor, como los anteriores, a un grupo dador alifático como un metilo ($R^3 = CH_3$), el tiempo de reacción aumentó a 14 días a 35 °C, mayor que para CO₂Me y *o*-NO₂Ph, pero menor que para *p*-NO₂Ph. Además, se aisló el producto **227n** con un rendimiento del 39%. Esto puede explicarse, ya que los grupos alquilo presentan un pequeño efecto inductivo dador +I, que favorece la reacción Diels-Alder, que parece ser más importante que el efecto mesómero atractor del grupo *p*-NO₂Ph en la reacción [4+1]. Además, el mayor impedimento de los grupos nitrofenilo, podría tener también una influencia importante en la reacción Diels-Alder.

Un caso intermedio es la utilización de un grupo alifático pero atractor como es el caso del grupo - CF_3 , que presenta un efecto inductivo –I. Si se compara la reacción llevada a cabo con ciclohexilisonitrilo y *N*-fenilmaleimida, el tiempo de reacción es mayor que para los grupos – CO_2Me y *o*- NO_2Ph , pero menor respecto al grupo *p*- NO_2Ph . Todos estos grupos favorecen la cicloadición [4+1], haciendo más electrófilo el carbono 2 de la cromona y pobre en electrones al dieno, desfavoreciendo la cicloadición de Diels-Alder.

Cuando se comparan los rendimientos de las reacciones llevadas a cabo con las cromonas **230a** y **230b** sustituidas con el grupo CF₃, ciclohexilisonitrilo y *N*-fenilmaleimida a 80 °C, éstos son moderados, del 58 y 61%, y del mismo orden. No obstante, cuando la cromona está sustituida con el grupo metoxilo en posición 7, el tiempo de reacción baja de 21 a 13 h (*Figura 14*). Esto puede ser debido a que el grupo metoxilo, que es dador de electrones, esté cediendo carga al dieno en la reacción de Diels-Alder, y que para este tipo de cromonas y a esa temperatura, la cicloadición [4+2] sea la etapa limitante.



Figura 14. Efecto de los sustituyentes de la cromona con el grupo trifluorometilo a 80 °C.

En cuanto a la influencia del dienófilo, excepto para la cromona sustituida con el grupo $-CO_2Me$, en la que no se aprecian diferencias significativas de reactividad, sí parece que existe una tendencia. La maleimida y el anhídrido maleico muestran valores de rendimientos y tiempos de reacción peores.

Por otra parte, los experimentos en general más favorables cuando se utilizan isonitrilos alifáticos, alcanzándose rendimientos del 58 al 99%. Sin embargo, cuando se emplean isonitrilos aromáticos, los rendimientos en general son moderados, del 51 al 53%, debido a su menor reactividad.

De los datos de las *entradas 2* de las *Tablas 8, 9, 10* y *11*, y la *entrada 4* de la *Tabla 12*, se extrae la siguiente influencia de los sustituyentes en R³ (*Figura 15*).

EL TIEMPO DE REACCIÓN VA AUMENTANDO



Figura 15. Posible influencia de los sustituyentes R³ en los tiempos de reacción en condiciones térmicas.

3.9. SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE DERIVADOS DE FORMILCROMONA.

Dada la gran diferencia de reactividad en función de los esquemas de sustitución de la cromona de partida, decidimos probar con cromonas no sustituidas en el grupo carbonilo. Para ello, se ha dispuesto de los reactivos comerciales 3-formilcromona **66a**, 3-formil-6-metil-cromona **66b** y 6-cloro-3-formil-cromona **66c** (*Figura 16*).



Figura 16. Estructura de los derivados de formilcromona.

Los aldehídos son más reactivos que las cetonas, tanto por factores estéricos como electrónicos. Por tanto, la cicloadición [4+1] no debería ir mal, de acuerdo con la síntesis previa de de furo[3,4*b*]cromonas realizada por el grupo de investigación.⁷⁸ Y en cuanto a la cicloadición de Diels-Alder, de nuevo tanto los factores estéricos como los factores electrónicos deberían favorecer el proceso de formación de xantonas a partir de formilcromonas.⁷⁸ Así, se hizo reaccionar la 3-formilcromona **66a** con 1,2 equivalentes de *N*-fenilmaleimida y 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo en THF a 80 °C (*Esquema 60*).



Esquema 60. Obtención de 227ah.

La reacción se monitorizó mediante CCF y se observó a las pocas horas la aparición de un producto amarillo fluorescente. De esta manera se sintetizó el compuesto **227ah**, cuya estructura fue confirmada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR e EM-AR. No obstante, el tiempo de reacción fue de 107 horas, muy elevado en comparación con otros grupos funcionales en R³ (*Figura 17*), para los experimentos realizados en THF a 80 °C con *N*-fenilmaleimida y ciclohexilisonitrilo.



Figura 17. Tiempos de reacción a 80 °C con el dienófilo N-fenilmaleimida y ciclobexilisonitrilo con diferentes 3-carbonilcromonas.

Al contrario de lo que habíamos previsto el tiempo de reacción fue muy elevado. Hay que añadir, que la reacción entre diferentes formilcromonas e isonitrilos publicada por nuestro grupo de investigación transcurría en tan solo 5-8 horas en THF a reflujo.⁷⁸ El mecanismo de esta reacción involucraba una cicloadición [4+1], adición de Friedel-Crafts y deshidratación. De estos datos se deduce por tanto que la etapa limitante, en este caso debe de ser la cicloadición Diels-Alder.

Con el objeto de realizar una optimización de las condiciones de reacción decidimos emplear diferentes disolventes con distintas condiciones térmicas, para evaluar de esta manera la influencia tanto de la temperatura como de la polaridad del disolvente. Los disolventes seleccionados fueron tolueno, dioxano y dibutiléter (*Tabla 13, entradas 2, 5 y 6* respectivamente). Las reacciones en tolueno y dioxano se realizaron a 110 °C y con dibutiléter a 150 °C. Como se observa en la *Tabla 13*, las mejores condiciones se alcanzaron cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno a 110 °C, seguido de dibutiléter y dioxano. En todos los casos la síntesis fue muy limpia y se alcanzaron rendimientos del 90%.

Tabla 13. 4-Aminoxantonas obtenidas a partir del aldehído.



227ah-227ap

75

10

66a-c

Entrada	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	\mathbb{R}^4	\mathbb{R}^5	Т, °С	Disolvente	Catalizador	t, h	R, %	Producto
1	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-Ph	80	THF		107	71	227ah
2	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	110	Tolueno		40,67	89	227ah
3	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	110	Tolueno	AlCl ₃	10,58	Sucio	227ah ¹
4	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	110	Tolueno	Y(OTf) ₃	26,25	44	227ah ²
5	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	N-Ph	110	Dioxano		68,25	90	227ah
6	Н	Н	$\iota C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	150	Dibutiléter		44,5	88	227ah
7	Me	Н	$\ell C_6 H_{11}$	N-H	110	Tolueno		48	87	227ai
8	Me	Н	$\ell C_6 H_{11}$	0	110	Tolueno		61,75	46	227aj
9	Me	Н	$\iota C_6 H_{11}$	N-CH ₃	110	Tolueno		58,58	70	227ak
10	Cl	Н	$\ell C_6 H_{11}$	N-Ph	110	Tolueno		25,17	92	227al
11	Н	Н	CH2CO2tBu	N-Ph	110	Tolueno		94,58	85	227am
12	Н	Н	4-OMePh	N-Ph	110	Tolueno		41	42	227an
13	Н	Н	<i>t</i> Bu	N-Ph	110	Tolueno		123,58	58	227añ
14	Me	Н	<i>t</i> Bu	N-Ph	110	Tolueno		28,5	33	227ao
15	Me	Н	$\ell C_6 H_{11}$	$N ext{-Ph}$	110	Tolueno		60	87	227ap

¹Se añadió una punta de espátula de AlCl₃. ²Se añadió un 5% de catalizador.

También se evaluó la velocidad de reacción mediante el uso de catalizadores, para ello, se realizaron dos experimentos en tolueno: uno con un 5% de triflato de itrio (*Tabla 13, entrada 4*) y otro con una pequeña cantidad de tricloruro de aluminio (*Tabla 13, entrada 3*). Aunque ambos disminuyeron el tiempo de reacción, también la síntesis fue muy sucia, y cuando se utilizó triflato de itrio el rendimiento bajó a un 44%. Además la síntesis con tricloruro de aluminio fue tan sucia, que directamente no se purificó la mezcla de reacción. Con todo esto elegimos como las condiciones óptimas la síntesis en tolueno a 110 °C sin catálisis, para extender la síntesis a otras formilcromonas, isonitrilos y dienófilos.

Se llevaron a cabo varias reacciones con 3-formil-6-metil-cromona **66b** y ciclohexilisonitrilo empleando diferentes dienófilos. Como se observa en la *Tabla 13* los tiempos de reacción oscilan en torno a 60 horas en todos los casos (*Tabla 13, entradas 8, 9* y 15) excepto con maleimida, que disminuyó a 48 horas (*Tabla 13, entrada 7*). En cuanto a los rendimientos son bastante buenos en todos los casos, excepto para el anhídrido maleico (*Tabla 13, entrada 8*), cuyo rendimiento es de un 46%, debido probablemente a la formación de productos secundarios que pudieron observarse en la CCF. Una posible explicación radica en la facilidad con la que el grupo anhídrido pudiera hidrolizarse y abrirse facilitanto la obtención de subproductos.

Si se analiza el efecto de los sustituyentes de la cromona, el grupo atractor cloro en posición 6 aumenta la velocidad de reacción, además de obtenerse el compuesto **227al** con muy buen rendimiento, del 92% (*Tabla 13, entrada 10*). Por lo demás, el grupo metilo e hidrógeno no tienen una influencia clara, depende del isonitrilo utilizado. No obstante, los rendimientos obtenidos son muy buenos, del 89 y

87% respectivamente. Esta tendencia es justo la contraria que la que se observó para la reacción con cromonas sustituidas con el grupo oxacetato de metilo, en las que los grupos dadores reducían los tiempos de reacción.

En cuanto a la influencia del isonitrilo en la reacción, sólo se ha utilizado un isonitrilo aromático, y en general, se puede decir que en este caso, este isonitrilo mejora la velocidad de reacción, respecto de los isonitrilos alifáticos (*Tabla 13*, *entradas 2, 11 y 12*). Sin embargo, su conversión es de las más bajas, sólo de un 42%, respecto de los rendimientos alcanzados por isonitrilos alifáticos (*Tabla 13*, *entradas 2, 11 y 12*). No puede extraerse una conclusión clara de la influencia de los isonitrilos cuando se utilizan derivados de 3-formilcromona, ya que deberían realizarse más ejemplos con otros isonitrilos aromáticos.

Una reactividad especial parece exhibir el *terc*-butilisonitrilo. A pesar de ser alifático, es el isonitrilo que peor rendimiento presenta, de un 33%, cuando la reacción se lleva a cabo con 3-formil-6-metilcromona y N-fenilmaleimida, a diferencia, por ejemplo, del ciclohexilisonitrilo, cuyo rendimiento es del 87% (*Tabla 13, entradas 14* y *15* respectivamente). Además, cuando la reacción se llevó a cabo con 3-formilcromona y N-fenilmaleimida, la reacción se estanca, tras 5 días y no termina, obteniéndose un rendimiento de un 58%, mientras que para el mismo experimento con ciclohexilisonitrilo, la reacción finalizó transcurridas 41 horas y su rendimiento fue del 89% (*Tabla 13, entradas 13* y *2*).

A modo de resumen de este capítulo, cuando se utilizó en la síntesis la 3-cromona-2-oxo-acetato a 35 °C, los disolventes empleados fueron THF, tolueno, CH_2Cl_2 y etanol. Como se observa en la *Tabla 14* el mejor resultado fue para THF y los tiempos de reacción son mejores para disolventes polares apróticos. Sin embargo, cuando la reacción se realiza con 3-formilcromona a temperaturas más altas, va mejor en un disolvente apolar como el tolueno (*Tabla 14, entrada 16*). Esto nuevamente confirma que la reacción limitante para el caso de la formilcromona es la cicloadición Diels-Alder, que puede que no esté especialmente favorecida en disolventes polares, y sí lo esté en disolventes apolares como el tolueno. O también, porque se produzca un claro cambio en el mecanismo de reacción, ya que el grupo $-CO_2Me$ es polar, y por efecto resonante favorece una separación de cargas en la secuencia de cicloadiciones [4+1] + [4+2], y una cierta asincronía. Sin embargo, el grupo -H del aldehído no presenta ningún efecto electrónico, y por tanto, las cicloadiciones seguirán un mecanismo concertado sin separación de cargas, de ahí que la reacción transcurra más rápida en disolventes apolares apróticos como el tolueno.

Entrada	Disolvente	Cromona	t,	B %	3 %	T reacción,	Tipo de
Liitiadia	Disolvente	Ciomona	horas	K , 70	c	°С	disolvente
1	THF	O O 11 11	192	31		35	
2	THF	CF3	20,67	61	7,58	80	Polar aprótico
3	THF	O O 	336	29		35	
4	THF	McO O CF3	12,83	58	7,58	80	Polar aprótico
5	THF	O O 	384	-		35	
6	THF		35,33	93	7,58	80	Polar aprótico
7	THF	O O NO ₂	144	67		35	
8	THF		6,42	77	7,58	80	Polar aprótico
9	THF	0 0	336	39		35	
10	THF		40,17	95	7,58	80	Polar aprótico
11	THF	O O 	24	99	7,58	25	Polar aprótico
12	Etanol	MeO CO ₂ Me	168*	57	24,5	25	Polar prótico
13	THF	0 0	100	99	7,58	35	Polar aprótico
14	Tolueno	CO ₂ Me	>160	97	2,38	35	Apolar aprótico
15	Diclorometano	V 10	118	84	9,10	35	Polar aprótico
16	Tolueno		40,67	89	2,38	110	Apolar aprótico
17	Dioxano		68,25	90	2,25	110	Polar aprótico
18	Dibutiléte r	∽ v	44,5	88	3,10	150	Polar aprótico

Tabla 14. Propiedades de los disolventes utilizados en la síntesis de 4-aminoxantonas.

*La reacción se corta, no había terminado.

Hemos conseguido, por tanto, sintetizar una colección de xantonas con el átomo de hidrógeno en posición 1 satisfactoriamente, en algunos casos con buenos rendimientos y extensible a una gran cantidad de isonitrilos y dienófilos.

Todas las xantonas sintetizadas en este trabajo, excepto las que tienen un sustituyente *o*-nitrofenilo, poseen una intensa fluorescencia en el espectro visible, que va desde el verde-azulado hasta el anaranjado o rojizo, dependiendo de los sustituyentes, siendo esta fluorescencia apreciable a simple vista a muy baja concentración. Estas propiedades ópticas, así como la estructura plana del núcleo de xantona nos plantearon ensayar estos compuestos como marcadores de ADN. De hecho, se ha demostrado que diversas xantonas que contienen grupos amino son intercalantes del ADN. ⁹² Así, en unos estudios preliminares hemos comprobado que las 4-aminoxantonas sintetizadas con nuestra metodología parecen exhibir una elevada afinidad al ADN. Estos estudios siguen en curso y no serán objeto de discusión en el presente trabajo

⁹² Chen, R.; Wang, W.; Yang, G.: "DNA Binding Property and Antitumor Evaluation of Xanthone with Dimethylamine Side Chain". J. Fluoresc. 2014, 24, 959-966.

3.10. REACCIONES DE POST-CONDENSACIÓN. SÍNTESIS DE FENANTRIDINODIONAS.

En nuestra búsqueda de aplicaciones en la síntesis de análogos de productos naturales además de como posible ruta sintética para estructruras aminocíclicas más complejas, pensamos en modificar los núcleos de xantona obtenidos, utilizando estrategias de post-condensación. Para ello, a partir de los compuestos **227k-m**, se planteó la reducción del grupo nitro, para transformarlo en una amina. De esta manera, como cercanos al grupo nitro se encuentran en la molécula dos carbonilos, podrían sufrir la adición nucleófila del grupo amino, ciclando por dos puntos diferentes. La posterior pérdida de agua, por tanto, podría conducir, bien a uno u otro producto, derivados de la diferente condensación por uno u otro carbonilo como se muestra en el *Esquema 61*.



Esquema 61. Reducción del grupo NO2 y posibles ciclaciones.

Con esta idea, se hicieron reaccionar, los productos **227k**, **227l** o **227m** con un exceso de hierro **258** y ácido acético **244**, un método común de reducción del grupo nitro, calentando a 130 °C.⁹³ Casi inmediatamente se observó un cambio de color en la disolución al añadir el hierro. Mientras que todas las aminoxantonas de partida son amarillas y no presentan fluorescencia, los productos formados son rojo o naranja fluorescente con un Rf más alto que las sustancias de partida. En la *Tabla 15*, se pueden ver los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos.

⁹³ Neo, A.G.; Marcos, C.F.; Marcaccini, S.; Pepino, R.: "Studies on isocyanides. A facile synthesis of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2H)ones via post-condesation modifications of the Ugi reaction". Tetrahedron Lett. 2005, 46, 7977-7979.

Tabla 15. Reducción del grupo NO2 y ciclación.



Entrada	R ¹	Eq Fe	t, h	R, %	Producto
1	N-Ph	7,3	15	54	260a
2	N-H	11,6	12	43	260b
3	О	11,6	50	43	260c

Como ya se ha comentado, todos los compuestos obtenidos presentan una intensa fluorescencia. En la *Figura 18a*, se puede observar el compuesto **260c** en la fase orgánica (CH_2Cl_2) durante su extracción. Además, este compuesto, se intentó purificar mediante cromatografía de columna, pero no se consiguió adsorber en la sílica, como puede se observa en la *Figura 18b*.



Figura 18. a) Extracción con CH2Cl2 y NaOH 2M del compuesto 260c. b) Concentración del compuesto 260c con CH2Cl2 en sílica.

Aunque estos compuestos aparecen como una mancha homogénea en cromatografía de capa fina, su gran insolubilidad ha dificultado su caracterización. Se ha probado su disolución en diferentes disolventes deuterados para realizar el análisis mediante RMN y empleando gran tiempo en la acumulación de las muestras. Los disolventes utilizados fueron: CDCl₃, CD₂Cl₂, (CD₃)₂CO, C₆D₆ y C₂D₄O₂, pero ninguno de ellos resultó óptimo para alcanzar una buena relación señal/ruido debido a la poca solubilidad. El compuesto **260a** logró disolverse satisfactoriamente en CDCl₃, **260b** con dificultad en (CD₃)₂CO, mientras que de **260c** no se han podido obtener datos de resonancia.

Del análisis de RMN de protón se deduce que se ha formado un único producto, pero en cuanto a su estructura, no se obtienen unos resultados concluyentes, ya que el número de hidrógenos es el mismo en ambos posibles isómeros y con similar entorno químico. Sin embargo, los espectros de infrarrojo y RMN de C-13 arrojan datos que permiten distinguir entre ambas estructuras. Las succinimidas tienen especros de IR característicos, en las que las señales de tensión de los carbonilos aparecen como dos bandas de muy diferente intensidad a aproximadamente 1700 y 1770 cm⁻¹ (*Figura 19*). ⁹⁴



Figura 19. Espectro de IR del compuesto 260b.

Los espectros de infrarrojo de los tres compuestos sintetizados presentan las siguientes bandas características: **261a** 1746 y 1693; **261b** 1742 y 1697; y **261c** 1801 y 1738 cm⁻¹, compatibles en número de onda e intensidad con la estructura de succinimida o anhídrido ftálico, lo que sugiere que los productos obtenidos contienen este elemento estructural. Este dato apoya, por tanto, la formación de los productos **260a-c**.

Además, se han comparado los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono de la cromona y productos de partida, con los obtenidos mediante la estrategia de post-condensación, observándose en estos últimos la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos de los grupos cetona presentes en la sustancia de partida.

⁹⁴ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Marcos, C.F.: "Multicomponent Reactions. A Convenient Undergraduate Organic Chemistry Experiment". J.Chem. Ed. 2000, 77, 382-384.

Por ejemplo, en la *Figura 20*, tanto en la cromona de partida como en **227k**, se observa una señal correspondiente al C4 carbonílico de 175 ppm. Ésta señal, no está presente en el compuesto sintetizado por reducción del grupo nitro. Por tanto, el producto obtenido no contiene ningún grupo ceto, lo que es incompatible con la estructura **259a** y, al igual que el espectro de IR, apoya la formación de **260a**.



Figura 20. Espectros de ¹³C-RMN de los compuestos 233a, 227k y 260a.

Además, hemos realizado cálculos computacionales de los diferentes isómeros que se pueden formar para cada uno de los compuestos sintetizados en función del dienófilo utilizado. Desafortunadamente, estos cálculos no han arrojado datos concluyentes acerca de cuáles son las estructuras más estables. La optimización geométrica, como cabría esperar, nos muestra una gran planaridad de estos sistemas altamente conjugados de varios anillos de seis y cinco miembros fusionados.



Figura 21. Posibles estructuras de los productos de la reacción de post-condensación de 227k-m.

Dienófilo	260	259	261
Anhídrido	0,000	0,019	-0,006
NH	0,000	0,014	-0,002
N-metil	0,000	0,015	0,003
N-fenil	0,000	0,014	-0,002

Tabla 16. B3LYP/6-31G*

Como se observa de las diferencias de energía encontradas para las optimizaciones realizadas al nivel B3LYP/6-31G(d) no existe una apreciable diferencia energética entre dichos isómeros. Por tanto sería necesario hacer unos cálculos más complejos evaluando los estados de transición que intervienen en los procesos para poder explicar la formación de uno u otro isómero.

Capítulo 2. Síntesis de 4-amino-1hidroxi-2,9-dihidroxantonas.

3.11. ANTECEDENTES. LAS HIDROXANTONAS.

Dentro de la familia de las xantonas, cabe destacar tres subclases de estos compuestos con diferente nivel de oxidación en su anillo C: las dihidro- 262, tetrahidro- 263 y hexahidroxantonas 264 y sus derivados (*Figura 22*).



Figura 22. Estructura de xantonas parcialmente hidrogenadas.

Estas xantonas destacan por sus diversas propiedades biológicas. Por ejemplo, entre las dihidroxantonas, cabe mencionar la nidulalina A **265**, aislada en 1994 por el grupo de Kawahara del extracto de hongo *Emericella nidulans.*⁹⁵ Posteriormente, el grupo de Fujimoto aisló, a partir del hongo *Anixiella micropertusa*, un dihidroderivado de la nidulalina A, la 1,8-dihidroxi-3-metil-xantona **266**, y el compuesto **267** que inhibió la actividad de la MAO en hígado de ratón.⁹⁶ Más tarde, este mismo grupo de investigación, aisló diversas xantonas a partir de los hongos *Gelasinospora santi-florii* y *Emericella quadrilineata*, entre las cuales se encontraba de nuevo la nidulalina A.⁹⁷ Este compuesto, junto con un el éster de otra xantona totalmente aromatizada **268**, también aislada de estos hongos, mostraron actividad inmunosupresora de linfocitos B y T en ratones (*Figura 23*).



Figura 23. Estructura de las xantonas aisladas por los grupos de Kawahara y Fujimoto.

Por otra parte, el grupo de investigación de Gunatilaka, aisló a partir del extracto del hongo filamentoso *Chaetomium globosum* varias xantonas, entre ellas, una nueva dihidroxantona, a la que denominaron globosuxantona A, **269** (*Figura 24*).⁹⁸ Esta nueva dihidroxantona presentó una citotoxicidad significativa frente a células de cáncer de pulmón, tanto *in vitro* como sobre tumores

⁹⁵ Kawahara, N.; Sekita, S.; Satake, M.; Udagawa, S.; Kawai, K.: "Structures of a New Dihydroxanthone Derivative, Nidulalin A, and a New Benzophenone Derivative, Nidulalin B, from *Emericella nidulans*". *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1720-1723.

⁹⁶ Fujimoto, H.; Satoh, Y.; Yamaguchi, K.; Yamazaki, M.: "Monoamine Oxidasa Inhibitory Constituens from *Anixiella micropertusa*". *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1506-1510.

⁹⁷ Fujimoto, H.; Asai, T.; Kim, Y.-P.; Ishibashi, M.: "Nine Constituens Including Six Xanthone-Related Compounds Isolated from Two Ascomycetes, *Gelasinospora santi-florii* and *Emericella quadrinileata*, Found in a Screening Study Focused on Immunomodulatory Activity". *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 550 -553.

⁹⁸ Wijeratne, E. M. K.; Turbyville, T. J.; Fritz, A.; Whitesell, L.; Gunatilaka, L. A. A.: "A new dihydroxanthenone from a plant-associated strain of the fungus *Chaetomium globosum* demonstrates anticancer activity". *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7917–7923.

humanos implantados en ratones, evidenciando la inducción de apoptosis. Recientemente, Namikoshi y colaboradores aislaron de una porción de la esponja asiática marina *Beauveria bassiana TPU942*, la globosuxantona A.⁹⁹ Esta mostró inihibir el crecimiento del hongo *Candida albicans*, así como la proliferación de células HCT-15 y de Jurkat a concentraciones micromolares. Todas estas características sugieren que la globosuxantona y otras dihidroxantonas pueden tener un gran interés en el desarrollo de nuevos fármacos.



Figura 24. Estructura de la globosuxantona A.

Otro grupo muy amplio de xantonas biológicamente activas son las tetrahidro-, hexahidroxantonas y sus dímeros, que en numerosas ocasiones aparecen de forma conjunta en la naturaleza. El grupo de Krohn, en 2008, aisló del hongo *Blennoria sp.*, el dímero **270** y las tetrahidroxantonas monoméricas **271-273**.¹⁰⁰ Todos los compuestos fueron activos frente al alga *Chlorella fusca* y el hongo *Microbotryum violaceum*. Tanto el ácido secalónico B **270**, como los blenólidos A **271** y B **272** inhibieron el crecimiento de la bacteria gram-positiva *Bacillus megaterium*, mientras que los blenólidos B **272** y C **273** frenaron el crecimiento de la bacteria gram-negativa *Escherichia coli* (*Figura 25*).



Figura 25. Hidroxantonas aisladas por el grupo de Khron.

⁹⁹ Yamazaki, H.; Rotinsulu, H.; Kaneko, T.; Murakami, K.; Fujiwara, H.; Ukai, K.; Namikoshi, M.: "A New Dibenz[*b,e*]oxepine Derivative, 1-Hydroxy-10-methoxy-dibenz[*b,e*]oxepin-6,11-dione, from a Marine-Derived Fungus, *Beauveria bassiana* TPU942". *Mar. Drugs.* **2012**, *10*, 2691-2697.

¹⁰⁰ Zhang, W.; Krohn, K.; Zia-Ullah; Flörke, U.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Antus, S.; Kurtán, T.; Rheinheimer, J.; Draeger, S.; Schulz, B.: "New Mono- and Dimeric Members of the Secalonic Acid Family: Blennolides A-G Isolated from the Fungus *Blennoria sp.*". *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4913-4923.

Más tarde, este mismo grupo, aisló del hongo *Microdiplodia sp.*, varias xantonas, entre ellas la conocida hidroxantona diversonol **274**, y cuatro nuevos compuestos **275-278**. A **275** le llamaron microdiplodiasona, y a **276** microdiplodiasolol.¹⁰¹ El diversonol **274** fue aislado por primera vez por Turner¹⁰² a partir del hongo *Penicillium diversum* y su configuración absoluta fue posteriormente determinada por el grupo de Holker.¹⁰³ Todos los compuestos menos **278** presentaron actividad antibacteriana frente a la bacteria *Legionella pneumophila*, y, además, la microdiplodiasona **275**, el microdiplodiasolol **276** y **278**, mostraron actividad fungicida frente al hongo *Microbotryum violaceum (Figura 26*).



Figura 26. Xantonas aisladas del hongo Microdiplodia sp..

El primer dímero de xantona *O*-glicosilado fue aislado por Rezanka y colaboradores, a partir de la especie de liquen *Usnea hirta*, y fue denominado hirtusneanósido **279** (*Figura 27*).¹⁰⁴ Esta hidroxantona dimérica inhibe el crecimiento de las bacterias gram-positivas de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* a concentraciones nanomolares.



Figura 27. Xantona dímera hirtusneanósido aislada por Rezanka y col.

¹⁰¹ Siddiqui, I. N.; Zahoor, A.; Hussain, H.; Ahmed, I.; Ahmed, V. U.; Padula, D.; Draeger, S.; Schulz, B.; Meier, K.; Steinert, M.; Kurtán, T.; Flörke, U.; Pescitelli, G.; Krohn, K.: "Diversonol and Blennolide Derivatives from the Endophytic Fungus *Microdiplodia sp.*: Absolute Configuration of Diversonol". *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 365–373.

¹⁰² Turner, W. B.: "The Isolation and Structures of the Fungal Metabolites Lapidosin and Diversonol". J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1978, 1621.

¹⁰³ Holker, J. S. E.; O'Brien, E.: "The Structures of Some Metabolites of *Penicillium diversum: a-* and β -Diversonolic Esters". *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* **1983**, 1365-1368.

¹⁰⁴ Rezanka, T.; Sigler, K.: "Hirtusneanoside, an Unsymmetrical Dimeric Tetrahydroxanthone from the Lichen Usnea birta". J. Nat. Prod. **2007**, *70*, 1487–1491.

En 2010, el grupo de Che aisló diversas xantonas del hongo *Leptosphaeria sp.*¹⁰⁵ Una de ellas resultó ser una sustancia conocida, la monodictisina B **282**, y las otras tres xantonas recibieron los nombres de leptosfaerinas E **280**, F **281** y G **283**, respectivamente. La monodictisina B **282** fue aislada por primera vez por el grupo de König del hongo *Monodictys putredinis*.¹⁰⁶ La hexahidroxantona leptosfaerina G presentó actividad antifúngica frente al hongo *Aspergillus flavus* a concentraciones micromolares (*Figura 28*).



Figura 28. Xantonas aisladas del hongo Leptosphaeria sp..

Siguiendo con las hexahidroxantonas, Wright y colaboradores,¹⁰⁷ aislaron del extracto de hongo marino *Drechslera dematioidea*, las isococlioquinonas A **284** y C **285**. **284** fue aislada por primera vez por el grupo de Ueno, en 1994, a partir del hongo *Bipolaris bicolor* E1-1.¹⁰⁸ Esta hexahidroxantona mostró inhibir en el crecimiento del protozoo *Plasmodium falciparum* causante de la malaria.



Figura 29. Estructuras de las isococlioquinonas A y C.

¹⁰⁵ Lin, J.; Liu, S.; Sun, B.; Niu, S.; Li, E.; Liu, X.; Che, Y.: "Polyketides from the Ascomycete Fungus Leptosphaeria sp.". J. Nat. Prod. 2010, 73, 905-910.

¹⁰⁶ Krick, A.; Kehraus, S.; Gerhäuser, C.; Klimo, K.; Nieger, M.; Maier, A.; Fiebig, H.-H.; Atodiresei, I.; Raabe, G.; Fleischhauer, J.; König, G.M.: "Potential Cancer Chemopreventive in Vitro Activities of Monomeric Xanthone Derivatives from the Marine Algicolous Fungus *Monodictys putredinis*". J. Nat. Prod. 2007, 70, 353-360.

¹⁰⁷ Osterhage, C.; König, G. M.; Höller, U.; Wright, A. D.: "Rare Sesquiterpenes from the Algicolous Fungus Drechslera dematioided". J. Nat. Prod. 2002, 65, 306-313.

¹⁰⁸ Miyagawa, H.; Nagai, S.; Tsurushima, T.; Sato, M.; Ueno, T.; Fukami, H.: "Phytotoxins Produced by the Plant Pathogenic Fungus *Bipolaris bicolor* E1-1". *Biosci. Biotech. Biochem.* **1994**, *58*, 1143-1145.

3.11.1 Antecedentes en la síntesis de hidroxantonas.

La síntesis de xantonas total o parcialmente hidrogenadas es bastante compleja, encontrándose en la bibliografía metodologías secuenciales que incluyen bastantes pasos de reacción, y que, en general suelen estar orientadas a la obtención de productos naturales.

En 1997, el grupo de investigación de Hepworth obtuvo los ésteres del enol **288** haciendo reaccionar 1,3-ciclohexanodionas **286** con cloruro de benzoilo **108**, en presencia de DBU **287** (*Esquema 62*).¹⁰⁹ Posteriormente, se hicieron reaccionar los ésteres anteriores con dos equivalentes de tricloruro de aluminio, dando lugar a un reordenamiento de Fries, y tras una recristalización en etanol, se obtuvieron las correspondientes xantenodionas **290**, a través de una S_NAr .



Esquema 62. Síntesis en tres etapas de xantenodionas de Hepworth.

La reducción de estas tetrahidroxantendionas **290** con borohidruro de sodio dio lugar a las xantonas hidrogenadas **291**. Por otra parte, la adición de cianocupratos de litio permitió introducir distintos grupos R en la posición 4a (*Esquema 63*).



Esquema 63. Transformaciones posteriores de 290.

En 2004, el grupo de Bräse,¹¹⁰ desarrolló una síntesis de tetrahidroxantenonas, a partir de salicilaldehídos **292** y ciclohexenonas **286**, en presencia de 1,4-diazabiciclo[2.2.2.]octano (DABCO). Esta reacción puede transcurrir a través de dos posibles mecanismos: a) una reacción de Baylis-

¹⁰⁹ Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D.; Urquhart, M. W. J.; Vazquez de Miguel, L. M.: "Synthesis and conjugate additions of 2,3,4,9-tetrahydro-1Hxanthene-1,9-diones". J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. **1997**, 1819-1824.

¹¹⁰ Lesch, B.; Bräse, S.: "A Short, Atom-Economical Entry to Tetrahydroxanthenones". Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 115-118.

Hillman, seguida de una adición oxa-Michael y la posterior deshidratación o b) una adición del Michael del fenol a la ciclohexenona y la subsecuente condensación aldólica. Posteriormente, el grupo carbonilo α , β -insaturado de la tetrahidroxantona **293** obtenida, se redujo empleando borohidruro sódico para dar lugar al alcohol alílico **294**, que una vez acetilado y oxidado con dos equivalentes del *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO) en presencia de osmiato potásico catalítico, generó la hidroxicetona **296** (*Esquema 64*).



Esquema 64. Síntesis de tetrahidroxantenonas de Bräse y col.

Basándose en la estrategia citada anteriormente, Bräse publicó la síntesis total del producto natural *rac*-diversonol **311**.¹¹¹ Para ello, partió del salicilaldehído adecuado **297** con la 4-hidroxiciclohexenona **302**, empleando esta vez como base imidazol, para obtener la tetrahidroxantenona **303** con un 61% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros. Para conseguir el producto natural con la estereoquímica adecuada, se protegió el grupo hidroxilo en forma de metoxietoximetiléter, y se bromó de forma estereoselectiva a la correspondiente bromohidrina **305**. Este compuesto sufrió una eliminación de bromuro de hidrógeno y generó el sistema conjugado **306**, que se oxidó posteriormente en las condiciones de Ley,¹¹² utilizando perrutenato de tetrapropilamonio, dando lugar a la dicetona **307**. La adición del grupo metilo se llevó a cabo empleando cianuro de cobre y metil litio, de forma que se obtuvo **308**. La posterior hidrodeshalogenación y la hidroxilación del grupo hidroxilo y se redujo el carbonilo en posición α empleando borohidruro de sodio, de manera que se obtuvo el producto **311** como único diastereoisómero (*Esquema 65*).

¹¹¹ Nising, C. F.; Ohnemüller (née Schmid), U. K.; Bräse, S.: "The Total Synthesis of the Fungal Metabolite Diversonol". Angen. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 307-309.

¹¹² Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Mardsen, S.P.: "Tetrapropylammonium Perruthenate, Pr₄N⁺RuO₄, TPAP: A Catalytic Oxidant for Organic Synthesis". *Synthesis*. **1994**, 639-666.



Esquema 65. Síntesis multietapa del producto natural rac-diversonol de Bräse.

Este mismo grupo de investigación, propuso la síntesis del producto natural blenólido C **310** con una metodología basada en esta química. El paso clave es la introducción del grupo metoxicarbonilo de acuerdo con el método de Gabbutt.¹⁰⁹ Así, la reacción de **302** con el anión derivado del tioortoformiato, seguida de la hidrólisis del grupo tris-tiometilo resultante permitió obtener el blenólido C con la estereoquímica relativa correcta (*Esquema 66*).



Esquema 66.Obtención del producto natural blenólido C de Bräse y col.

Tietze, realizó una síntesis estereoselectiva del 4-dihidroxidiversonol a través de una tetrahidroxantenona intermedia. La ruta sintética incluye como paso clave una reacción dominó de Wacker-Heck.¹¹³ Para llevar a cabo esta síntesis se parte de productos tan sencillos como el orcinol **311**, que, una vez metilado y formilado, es sometido a un alargamiento de cadena mediante una condensación aldólica generando la cetona **312**. Este compuesto posteriormente se hidrogenó y sometió a olefinación según las condiciones de Lombardo.¹¹⁴ Finalmente, una rotura selectiva de uno de los grupos metil éter utilizando tioetóxido de sodio generó el alquenil fenol **313**. Éste se hizo reaccionar con acrilato de metilo mediante una reacción de Wacker-Heck en presencia de cantidades catalíticas de trifluoroacetato de paladio (II), el ligando quiral (*S*,*S*)-Bn-BOXAX **316**, y *p*-benzoquinona **315**, que se empleó como oxidante para la reoxidación del 88% (*Esquema 67*). Posteriormente, se redujo el doble enlace, se oxidó el anillo de hexanona y se produjo la acilación intramolecular en la posición α del grupo carbonilo, generando el enol **319**. Tras sucesivas etapas de oxidación diastereoselectiva, reducción y desprotección se sintetizó el producto natural 4-dihidroxidiversonol **320**.



Esquema 67. Síntesis multietapa de 4-dihidroxidiversonol de Tietze.

¹¹³ Tietze, L. F.; Spiegl, D. A.; Stecker, F.; Major, J.; Raith, C.; Große, C.: "Stereoselective Synthesis of 4-Dehydroxydiversonol Employing Enantioselective Palladium-Catalysed Domino Reactions". *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8956-8963.

¹¹⁴ Lombardo, L.: "Methylenation of Carbonyl Compounds with Zn-CH₂Br₂-TiCl₄. Applications to Gibberellins". *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4293-4296.

Un último ejemplo de síntesis estereoselectiva de xantonas parcialmente hidrogenadas, es la primera síntesis total de la nidulalina A, que llevaron a cabo Hosokawa y colaboradores en 2009.¹¹⁵ Para ello partieron del dimetil-5-hidroxi-3-metoxiftalato 321. En primer lugar se protegió el grupo hidroxilo como metoximetil éter. Para generar la dicetona 324, se hizo reaccionar el producto resultante 322 con un arilo convenientemente sustituido 323, en presencia de terr-butil litio y N,N'tetrametilendiamina (TMDEA), de manera que se obtuvo la dicetona con un 90% de rendimiento como único regioisómero. La desprotección del fenol en medio ácido generó la trihidroxicetona 325 de forma cuantitativa. El paso clave consistió en su ciclación oxidante con tetraacetato de plomo (IV), en presencia de acetato de sodio para sintetizar el triciclo 326. Tras sucesivas etapas de reducción e hidrólisis se obtuvo el β-alcohol **329**. La deshidrohalogenación y generación del doble enlace de la nidulalina A, se realizó en cuatro etapas; en primer lugar, la protección de los grupos hidroxilo con trimetilsililo, que dio lugar al éter del silil enol **330**. Posteriormente, se produjo la oxidación alílica y la des-O-silación en el C4, que condujo a una mezcla enantiomérica de (±)-nidulalina A. En una tercera etapa se resolvió la mezcla enantiomérica con ayuda de un auxiliar quiral 331. Y por último, se llevó a cabo la desprotección de los grupos hidroxilo, a partir de cada enantiómero aislado, dando lugar a los productos (+)-332 y (-)-332 (*Esquema 68*).

¹¹⁵ Tatsuta, K.; Yoshihara, S.; Hattori, N.; Yoshida, S.; Hosokawa, S.: "The first total synthesis of nidulalin A, a dihydroxanthone possessing multiple bioactivities". J. Antibiot. 2009, 62, 469-470.



Esquema 68. Síntesis secuencial del producto natural nidulalina A.

Recientemente, Porco y colaboradores, han sintetizado diversos análogos del ácido secalónico. Por ejemplo, a partir del compuesto (4S,4aS)-1,4,8-trihidroxi-tetrahidro-9*H*-xanten-9-ona, obtuvieron el derivado 5-iodo-1-metoxi-9*H*-xanthen-9-ona **333** en dos etapas de reacción: mediante la yodación con *N*-yodosuccinimida y empleando TFA en CH₂Cl₂, y posterior metilación con trimetilsilidiazometano. Una vez sintetizado **333**, se hizo reaccionar con tributilestanano dando lugar
a **334**, que tras el tratamiento con cloruros de cobre dimerizó y posteriormente, se desprotegieron los grupos metoxilo con HCl 3M conduciendo al producto final **335** (*Esquema 69*).¹¹⁶



Esquema 69. Síntesis de análogos del ácido secalónico de Porco.

3.12. ENFOQUE DEL TRABAJO.

Como ya hemos descrito previamente hemos realizado una síntesis de 4-aminoxantonas a partir de cromonas convenientemente sustituidas, isonitrilos y dienófilos cíclicos simétricos.

Según el mecanismo que hemos postulado para la obtención de dichos compuestos, se forma un oxabiciclo intermedio mediante una reacción de Diels-Alder entre un aminofurano y un dienófilo. El oxabiciclo se abre con la ayuda del par de electrones del nitrógeno, dando lugar a la 4-amino-1-hidroxi-2,9-dihidroxantona **256** (Veáse el *Esquema 59*). Este intermedio no ha sido posible aislarlo en ningún caso, debido probablemente a la presencia de hidrógenos ácidos en la posición 2 que facilitan la deshidratación *in situ* en condiciones suaves para formar el compuesto final **227**, donde el anillo se encuentra aromatizado. Esto ocurre incluso a temperatura ambiente y sin necesidad de la presencia de ninguna base. La reacción transcurre en un solo paso y, aunque no se ha podido aislar el aminofurano **229**, sí se ha podido detectar por cromatografía de capa fina y espectrometría de masas.

Con el objetivo de obtener hidroxantonas con potencial actividad biológica, tal y como hemos visto en el apartado 3.11, se decidió modificar la síntesis de aminoxantonas. Con este fin, utilizaremos dienófilos asimétricos comunes en la reacción de Diels-Alder, tales como acrilonitrilo o metil vinil cetona. Además, esto nos permitirá estudiar los límites de esta reacción, ampliando sus aplicaciones.

Según el *Esquema 70*, la reacción de Diels-Alder entre el aminofurano **229** y el dienófilo asimétrico **336** daría lugar al oxabiciclo intermedio **228**. La apertura del oxabiciclo estaría promovida por el par de electrones del nitrógeno, de manera que se obtendrían las 2,9-dihidro-4-aminoxantonas **256**.

¹¹⁶ Qin, T.; Iwata, T.; Ransom, T.T.; Beutler, J.A.; and Porco Jr., J.A.: "Syntheses of Dimeric Tetrahydroxanthones with Varied Linkages: Investigation of "Shapeshifting" Properties". J. Am. Chem. Soc. DOI: 10.1021/jacs.5b09825.



Esquema 70. Sustitución en el C3, no hay hidrógenos ácidos ni deshidratación: síntesis de 2,9-dihidro-4-aminoxantonas.



Esquema 71. Sustitución en el C2, sí hay hidrógenos ácidos y deshidrataría espontáneamente: síntesis de 4-aminoxantonas.

Además, podrían obtenerse dos regioisómeros diferentes, en función de la orientación relativa de las dos especies reaccionantes en la cicloadición [4+2], de manera que el sustituyente atractor de electrones podría estár situado en el C2 o C3 del producto final. Por otra parte, en este caso se tiene sólo un grupo atractor de electrones en los dienófilos elegidos, -CN o COMe, en contraposición a los dienófilos simétricos empleados anteriormente, que poseen dos carbonilos, por lo que cabe esperar que sean necesarias condiciones de reacción más enérgicas.⁸⁹ Este hecho, además, debe influir en la acidez de los hidrógenos de la 1-hidroxidihidroxantona **256**, adyacentes al grupo hidroxilo, de manera que pudiera no ser suficiente para que se produzca espontáneamente la deshidratación. Así, el regioisómero sustituido en el C2 podría ser proclive a deshidratar para dar lugar al producto aromatizado (*Esquema 71*), mientras que el regioisómero sustituido en el C3 podría ser más estable bajo las condiciones de la reacción tándem y no se produciría la mencionada deshidratación (*Esquema 70*).

Para predecir la regioquímica de la cicloadición se han realizado cálculos computacionales sobre los aminofuranos y los diferentes dienófilos, según la teoría de los orbitales moleculares frontera. La *Tabla 18* muestra que la cicloadición de Diels-Alder debería ser el resultado de la interacción entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo, ya que la diferencia de energía entre ellos es menor. Además, la interacción del HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo, en la que se produce el solapamiento de los carbonos con coeficientes mayores, daría lugar a la formación de regioisómeros

con el grupo nitrilo o ceto sobre el C3 (*Figura 30*). Estos resultados son consistentes con investigaciones previas relacionadas con la reacción Diels-Alder de furanaminas.⁷⁶

Tabla 17. Energías calculadas de los OMF y los coeficientes para el aminofurano 339 y los dienófilos 336a y 336b.



			Coeficientes					
Compuesto	Orbital	eV	C1	C2	C3	C4		
Agrilopitrilo 3360	HOMO	-0.28922	+0.35157	+0.31088				
Achionithio 330a	LUMO	-0.05633	+0.53414	-0.41829				
Matil vinil catona 336h	HOMO	-0.24787	-0.12257	+0.30830				
Meth villi cetolia 3500	LUMO	-0.05694	+0.44121	-0.29393				
Aminofiumno 220	HOMO	-0.19551	-0.24501	+0.30954	+0.06642	-0.27265		
Animoturano 339	LUMO	-0.07746	-0.12867	-0.22869	+0.13604	-0.11360		

Tabla 18. Diferencias de Energía de los Orbitales Moleculares Frontera entre el dieno y dienófilo.

	Acrilonitrilo (336a)	Metil vinil cetona (336b)
HOMO ₃ -LUMO ₄	0.13918	0.13857
HOMO ₄ - LUMO ₃	0.21176	0.17041



Figura 30. Coeficientes de los Orbitales Moleculares Frontera HUMO y LUMO del dieno **339** y de los dienófilos **336a** y **336b** al nivel B3LYP/6-31G*.

Por tanto, para confirmar la veracidad de nuestra hipótesis, y de acuerdo a los datos computacionales, nos dispusimos a estudiar la reacción de 2-oxo-2-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)acetatos **230** con isonitrilos y acrilonitrilo o metil vinil cetona.

3.13. SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE 1-HIDROXI-2,9-DIHIDRO-4-AMINOXANTONAS. ¹¹⁷

Basándonos en el método de síntesis de 4-aminoxantonas descrito anteriormente en esta Tesis, se hizo reaccionar un equivalente de la 6-metil-3-carbonilcromona **230g**, con 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** y 1,2 equivalentes de acrilonitrilo **336a**, a 35 °C en THF (*Esquema 72*). La reacción se monitorizó mediante cromatografía de capa fina, y a las pocas horas, se observó la aparición de un producto amarillento-verdoso. Tanto el aspecto de este producto en capa fina como su Rf (más bajo) no coincidían con las 4-aminoxantonas obtenidas anteriormente con dienófilos simétricos, que mostraban una intensa fluorescencia tanto a 254 como a 365 nm. Tras 27 horas se completó la reacción, observándose la aparición de un precipitado amarillento.



Esquema 72. Síntesis del compuesto 256a.

La estructura de **256a** ha sido determinada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR, y es consistente con la dihidroxantona esperada. El espectro de ¹H-RMN muestra un único conjunto de señales que se corresponde, por tanto, con un único regioisómero (*Figura 31*), lo que indica que la reacción es completamente regioselectiva.

Así, el espectro de ¹H-RMN muestra dos dobletes con desplazamientos químicos de 2.76 y 3.12 ppm, que presentan constantes de acoplamiento de 16.4 Hz, típica de protones geminales (*Figura 31*). De los dos posibles productos, **256a** y **227aq**, sólo **256a** presenta protones geminales, lo cual sugiere que es éste el regioisómero obtenido, tal y como habíamos predicho a partir de los cálculos computacionales realizados (*Esquema 73*).

¹¹⁷ Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F.: "Regioselective Tandem [4+1]-[4+2] Synthesis of Amino-Substituted Dihydroxanthones and Xanthones". J. Org. Chem. 2015, 80, 6165-6172.



Figura 31. Espectro de ¹H-RMN del compuesto **256a**. Ampliación de zona en la parte superior derecha.

La obtención de un solo regioisómero está de acuerdo con el mecanismo de la reacción propuesto. De acuerdo a las posibles estructuras resonantes del aminofurano **340**, el carbono α al éster, más rico en electrones, atacaría al carbono más deficiente en electrones del dienófilo (*Esquema 73*, Reacción de Diels-Alder Orientación A). Este carbono se encuentra en la posición β al grupo atractor que posee el dienófilo, lo cual condiciona la regioquímica de esta síntesis. No obstante, cabe otra posibilidad, en función de la orientación relativa del aminofurano **340** y el dienófilo **336a** (*Esquema 73*, Reacción de Diels Alder Orientación B), en la que el carbono α al átomo de nitrógeno del aminofurano, atacaría al carbono en posición β al grupo atractor de electrones, generando el intermedio **342**. En ambos casos, se produciría la apertura de los oxabiciclos **341** o **342**, promovida por el par de electrones del nitrógeno. La apertura de **341** conduciría a la 2,9-dihidrohidroxixantona **256a**, mientras que, **342** daría lugar a **343**, que perdería agua, ya que posee un protón ácido en posición α al hidroxilo, generándose la 4-aminoxantona totalmente aromatizada **227aq**.



Reacción de Diels-Alder Orientación A

⊕ HÌ

-H₂O

CO₂Me

O

227aq



342

343



Así pues, de acuerdo con la hipótesis de este trabajo, se ha podido detener la reacción en la 1hidroxidihidroxantona deseada, que además se obtiene selectivamente como un único regioisómero. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue tan sólo del 62%, muy por debajo de los rendimientos de las 4-aminoxantonas análogas obtenidas en las reacciones con dienófilos simétricos, que alcanzaron el 99%. Por este motivo, el paso inmediato consistió en la optimización de las condiciones de la reacción. En la *Tabla 19* se pueden ver los rendimientos y tiempos de reacción obtenidos en los diferentes experimentos realizados. En primer lugar, se aumentó la temperatura de reacción a 85 °C (*Tabla 19, entrada 2*), pero se observó un estancamiento de la misma, debido, probablemente, a la evaporación del acrilonitrilo, cuyo punto de ebullición es de 77 °C. Por ello, se añadió más cantidad del dienófilo (1,3 equivalentes) transcurridas 1,3 horas de reacción. Ésta finalizó a las 3,3 horas de iniciarse el experimento, mejorándose el rendimiento en un 15%.



Tabla 19. Optimización del producto 256a. Rendimientos y tiempos de reacción.

¹ Los equivalentes de dienófilo fueron añadidos en dos porciones, 1,2 equivalentes al inicio, y 1,3 equivalentes transcurridas 1,3 horas de reacción.

2

76

256a

70

4

2

Decidimos por tanto, cambiar las condiciones de reacción. Para ello se probó una temperatura de 70 °C, por debajo de la del punto de ebullición del acrilonitrilo, y empleando 1,2 equivalentes tanto de dienófilo como de isonitrilo. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue de un 64% (*Tabla 19, entrada 3*), casi el mismo que para el experimento que se realizó a 35 °C, (*Tabla 19, entrada 1*). Teniendo en cuenta la mejora del rendimiento cuando se añadieron en total 2,5 equivalentes de acrilonitrilo (*Tabla 19, entrada 2*), se repitió la reacción de nuevo a 70 °C, pero esta vez añadiendo más exceso de acrilonitrilo, 2 equivalentes, y 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo. El rendimiento obtenido fue de un 76% (*Tabla 19, entrada 4*), casi el mismo que para el experimento realizado a 85 °C (*Tabla 19, entrada 2*), por lo que se eligieron estas condiciones de reacción como las mejores para extender esta síntesis a otras combinaciones de cromonas e isonitrilos.

En la *Tabla 20* se pueden ver los rendimientos y tiempos de reacción cuando se utilizaron diferentes 3-carbonilcromonas e isonitrilos en la síntesis de hidroxidihidroxantonas.

Tabla 20. Rendimientos y tiempos de reacción empleando diferentes 3-carbonilcromonas e isonitrilos con el dienófilo acrilonitrilo.



Entrada	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	R ³	Tiempo, h	Rendimiento, %	Producto
1	Me	Н	$\iota C_6 H_{11}$	2	76	256a
2	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	1,67	81	256b
3	Н	OMe	$\ell C_6 H_{11}$	4,5	82	256c
4	Cl	Н	$\ell C_6 H_{11}$	2,25	83	256d
5	Н	Н	4-OMePh	8,67	25	256e

Como se puede observar, los rendimientos son en todos los casos bastante buenos. No existen grandes diferencias al utilizar grupos atractores de electrones en la cromona, como el cloro (*Tabla 20, entrada 4*), que presenta un rendimiento del 83%, a cuando se emplean grupos dadores como el metilo (*Tabla 20, entrada 1*) o metoxilo (*Tabla 20, entrada 3*), con rendimientos del 76 y 82%, respectivamente. Esto indica que los factores electrónicos de los sustituyentes de la cromona no parecen ejercer ningún efecto en las condiciones en las que se ha realizado la síntesis.

Aunque el número de ejemplos es pequeño, y esto puede influir en la obtención de resultados concluyentes, parece que la naturaleza del sustituyente en la posición 6 (\mathbb{R}^1) no tiene una gran influencia sobre la cinética de la reacción, ya que no hay diferencias muy significativas entre los tiempos de reacción cuando se utilizan las cromonas sustituidas con hidrógeno, metilo o cloro (*Tabla 20, entradas 2, 1 y 4* respectivamente). Por el contrario, un grupo fuertemente dador, como el metoxilo (*Tabla 20, entrada 3*) en la posición 7 (\mathbb{R}^2) parece tener una influencia negativa en la velocidad de la reacción. Una posible explicación es que este grupo se encuentra en la posición adecuada para donar carga por efecto mesómero al carbonilo de la cromona, restándole capacidad atractora de electrones al sistema. Esto debe influir en la reactividad del sistema heterodiénico de **230** frente al isonitrilo, haciendo que la cicloadición [4+1] sea más lenta. A la temperatura elevada a la que se lleva a cabo la reacción es posible que sea esta etapa la determinante de la velocidad. Estos resultados contrastan con los obtenidos con dienófilos simétricos, realizados a temperaturas bajas, en los que la velocidad de reacción aumenta significativamente con sustituyentes dadores de electrones, lo que sugiere que en ese caso es la reacción de Diels-Alder la determinante de la velocidad.⁸⁹

Para la única reacción llevada a cabo con un isonitrilo aromático, el 4-metoxifenilisonitrilo (*Tabla 20*, *entrada 5*), se puede ver que el tiempo de reacción es mayor y el rendimiento inferior, lo cual refleja la menor reactividad de estos isonitrilos, como ya hemos comprobado reiteradamente en otras partes de este trabajo.

Una vez obtenidas diversas 2,9-dihidroxantonas de manera satisfactoria con acrilonitrilo, se pensó variar el dienófilo, utilizando metil vinil cetona. Se realizó de nuevo la síntesis de las 2,9-hidroxantonas a 35 °C, a partir de la 6-metil-3-carbonil-cromona **230g**, y utilizando 1,2 equivalentes tanto de metil vinil cetona **336b** como de ciclohexilisonitrilo **249**. Se observó en cromatografía de capa fina la aparición de un producto anaranjado, pero a partir de cierto punto la reacción parecía estancarse. El punto de ebullición del dienófilo, de 34 °C, está muy próximo a la temperatura de reacción, y además, debe conservarse entre 2-6 °C al ser un compuesto extremadamente volátil, por lo que posiblemente se perdiera en el transcurso de la reacción. Debido a esto, se decidió trabajar en un vial cerrado herméticamente, y calentando en un reactor de microondas a una temperatura de 100 °C. La reacción se siguió por CCF, y transcurridos 40 minutos se dio por finalizada. De esta forma, se sintetizó el producto **256f**, con un rendimiento del 78%. Asimismo, su estructura fue confirmada por ¹H-RMN,

¹³C-RMN, IR y EM-AR (*Esquema 74*), y su espectro de resonancia magnética nuclear volvió a confirmar la obtención de un único regioisómero.



Esquema 74. Síntesis de 256f.

Se extendió la reacción, variando en primer lugar las cromonas de partida, utilizando ciclohexilisonitrilo y metil vinil cetona (*Tabla 21*).

Tabla 21. Rendimientos y tiempos de la reacción con metil vinil cetona, ciclohexilisonitrilo y diferentes cromonas.



En la Tabla anterior se puede ver que los rendimientos obtenidos son bastante buenos. El mejor resultado es para el experimento realizado con la cromona sustituida con el grupo atractor cloro, (*Tabla 21, entrada 3*), obteniéndose un rendimiento del 90%. Los rendimientos son algo más bajos para las cromonas sustituidas con grupos dadores, de un 78% para el grupo metilo (*Tabla 21, entrada 1*) y de un 74% para el grupo metoxilo (*Tabla 21, entrada 2*), al igual que ocurría con acrilonitrilo.

Los tiempos de reacción son similares en todos los casos, no observándose un efecto de los sustituyentes de la cromona, al contrario de lo que ocurría en las reacciones con acrilonitrilo. Esto puede ser así, debido a que la temperatura de reacción es más elevada y la transmisión del calor es más eficiente al estar focalizada en un vial herméticamente cerrado.

El grupo -CN tiene una mayor capacidad atractora de electrones, como indica su constante de Hammett (-CN: $\rho = -0.67$; -COCH₃: $\rho = 0.49$). Aunque las reacciones no se han realizado bajo las mismas condiciones térmicas, al ser la metil vinil cetona un dienófilo peor que el acrilonitrilo, la Diels-Alder no estará tan favorecida. Por tanto en este caso, es posible que tanto la [4+1] como la [4+2]

determinen la velocidad de reacción, lo que explicaría que no se observe una tendencia clara en la velocidad de reacción con respecto a la naturaleza de los sustituyentes. No obstante, el número de experimentos no es suficiente como para extraer una conclusión fiable.

A continuación, se varió la reacción empleando diferentes isonitrilos con 6-metil-3-carbonilcromona **230g** y metil vinil cetona **336b** (*Tabla 22*).



Tabla 22. Rendimientos y tiempos de reacción con la cromona 230g, el dienófilo metil vinil cetona y distintos isonitrilos.

Como se puede ver los rendimientos varían de moderados a buenos. Para los isonitrilos alifáticos pentil y ciclohexilisonitrilo, los rendimientos son mejores, del 83 y 78%; mientras que para el caso del 4-metoxifenilisonitrilo es del 62%. Además el tiempo de reacción es de nuevo mayor para el caso del isonitrilo aromático, siendo casi el doble que para el pentilisonitrilo y casi el triple que para el ciclohexilisonitrilo, de lo que se deduce nuevamente una menor reactividad del isonitrilo aromático.

Para confirmar inequívocamente la estructura del regioisómero obtenido, se intentó el crecimiento de sendos cristales, uno a partir de un producto obtenido con el dienófilo acrilonitrilo, y otro con metil vinil cetona. El resultado, en ambos casos, fue de un polvo cristalino con poca calidad para un análisis mediante difracción de rayos X de monocristal.

Con el objetivo de conseguir un cristal para difracción de rayos X, se intentó deshidratar la hidroxixantona **256g** para obtener la xantona aromática correspondiente. Para ello, se hizo reaccionar el compuesto **256g** con 2 equivalentes en DBU, calentando en microondas en tolueno a 140 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF, y se observó una mancha amarillo fluorescente, que según nuestra experiencia previa,⁸⁹ debía corresponder al compuesto totalmente aromatizado. La reacción finalizó tras 10 minutos, obteniéndose un rendimiento del 80% (*Esquema 75*).



Esquema 75. Deshidratación del producto 256g.

La estructura de **227ar** fue confirmada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR. Además se consiguieron cristales con calidad suficiente para difracción de rayos X de monocristal, de manera que pudo corroborarse la regioquímica de la reacción Diels-Alder que habíamos anticipado mediante los cálculos computacionales, así como con la determinación estructural realizada por RMN (*Figura 32*) de manera totalmente inequívoca.



Figura 32. Diagrama ORTEP con la representación de la estructura de rayos X del compuesto 227ar.

3.14. DESHIDRATACIÓN DE 2,9-DIHIDRO-4-AMINOXANTONAS.

Posteriormente, siguiendo el método descrito anteriormente en el apartado 3.13., se hicieron reaccionar las dihidroxantonas **256b**, **256c** y **256h** con dos equivalentes de DBU en tolueno, con el fin de obtener las correspondientes xantonas aromáticas.

Tabla 23. Deshidratación de 2,9-dihidro-4-aminoxantonas.



Entrada	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	R ³	t,min	R, %	Producto
1	Н	Н	CN	5	83	227as
2	Н	OMe	CN	5	75	227at
3	Н	OMe	COMe	10	80	227ar
4	Cl	Н	COMe	5	82	227au

Como se observa en la *Tabla 23*, los rendimientos son muy buenos en todos los casos. Previsiblemente, a mayor capacidad atractora de electrones del sustituyente en la posición 3, mayor será la acidez del hidrógeno en posición alfa y más fácil será la deshidratación. Esto se puede ver claramente en las *entradas 2* y *3* de la *Tabla 23*, ya que el tiempo de reacción para el caso del grupo nitrilo (*Tabla 23, entrada 2*) es menor, que para el caso del oxometilo (*Tabla 23, entrada 3*).

Los rendimientos globales del proceso (*Esquema 76*), teniendo en cuenta ambas etapas, son del 59, 67, 61 y 74%, para los compuestos **227ar**, **227as**, **227at** y **227au**, respectivamente.



Esquema 76. Obtención de 2,9-dihidro-4-aminoxantonas por etapas.

3.15. SÍNTESIS "ONE-POT" EN DOS ETAPAS DE 4-AMINOXANTONAS CON DIENÓFILOS ASIMÉTRICOS.

En vista de los buenos resultados obtenidos con la deshidratación de la 2,9-dihidroxantona **256g**, decidimos intentar una síntesis secuencial *one-pot* de la xantona **227ar**. Para ello, se llevó a cabo la reacción del compuesto **256g** como ya se ha descrito anteriormente, y una vez consumida la cromona, se añadieron 2 equivalentes de DBU y se siguió calentando a 100 °C, hasta la completa desaparición de la dihidroxantona. De esta manera, se obtuvo la xantona **227ar** satisfactoriamente con un rendimiento del 75% sin necesidad de aislar el intermedio hidrogenado (*Esquema 77*).



Esquema 77. Síntesis one-pot de 227ar.

De igual manera, también se extendió a otras cromonas, isonitrilos y ambos dienófilos, la síntesis multicomponente secuencial de 2,9-dihidro-4-aminoxantonas. En la siguiente Tabla, se pueden ver las condiciones de la reacción, así como los tiempos parciales de cada etapa, del proceso global y su rendimiento.

Tabla 24. Rendimientos y tiempos de reacción para las xantonas con dienófilos asimétricos.



Entrada	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	R ³	R ⁴	t, °C	t ₁ , min	t ₂ , min	tglobal, min	R, %	Producto
1	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	CN	70	135	30	165	75	227as
2	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	CN	100	35	10	45	78	227as
3	Me	Н	$\ell C_6 H_{11}$	CN	70	315	75	390	68	227av
4	Н	OMe	$\ell C_6 H_{11}$	CN	70	530	60	590	65	227at
5	Cl	Н	$\ell C_6 H_{11}$	CN	70	160	30	190	70	227aw
6	Н	OMe	<i>t</i> -Bu	CN	70	175	35	210	69	227ax
7	Н	OMe	<i>t</i> -Bu	CN	100	60	10	70	69	227ax
8	Cl	Н	<i>t</i> -Bu	CN	70	215	30	245	78	227ay
9	Cl	Н	4-OMePh	CN	70	480	25	505	27	227az
10	Н	OMe	4-OMePh	CN	70	180	30	210	34	227ba
11	Н	Н	$\ell C_6 H_{11}$	COMe	100	30	65	95	76	227bb
12	Me	Н	$\ell C_6 H_{11}$	COMe	100	385	70	455	70	227bc
13	Н	OMe	cC_6H_{11}	COMe	100	55	90	145	75	227ar
14	Cl	Н	$\ell C_6 H_{11}$	COMe	100	40	20	60	68	227au
15	Me	Н	$C_{5}H_{11}$	COMe	100	90	55	145	44	227bd
16	Cl	Н	$C_{5}H_{11}$	COMe	100	40	35	75	48	227be
17	Me	Н	4-OMePh	COMe	100	180	30	210	70	227bf

Como se puede ver en la *Tabla 24* los rendimientos obtenidos varian de moderados a buenos. En primer lugar, cuando el dienófilo utilizado es acrilonitrilo, se observa que los tiempos de reacción son mayores cuando la cromona inicial se encuentra sustituida con dadores (metilo y metoxilo) frente a los sustituyentes como el cloro o el hidrógeno (*Tabla 24, entradas 3, 4, 5 y 1* respectivamente). Aunque

esta tendencia parece clara cuando el isonitrilo es el ciclohexil, con otros isonitrilos como el *tere*-butil o 4-metoxifenilisonitrilo, esta tendencia no es tan clara.

Para aquellos casos en los que se ha empleado acrilonitrilo como dienófilo y ciclohexilisonitrilo, el tiempo de reacción de la primera etapa (t_1) es mayor para los dadores de electrones (*Tabla 24, entradas 3 y 4*), que cuando se emplea cloro o hidrógeno (*Tabla 24, entradas 5 y 1,* respectivamente). Esto parecería indicar que la etapa que domina el proceso es la cicloadición [4+1]. No obstante, cuando se utiliza *terc*-butilisonitrilo, los tiempos de reacción de la primera etapa son parecidos, tanto cuando la cromona está sustituida con metoxilo como el cloro (*Tabla 24, entradas 6 y 8*).

La tendencia observada al emplear ciclohexilisonitrilo se invierte si la reacción se lleva a cabo con el isonitrilo aromático 4-metoxifenilsonitrilo, es decir, el tiempo de reacción de la primera etapa es mayor para el caso del cloro, de 480 minutos, mientras que para el metoxilo, solo es de 180 minutos (*Tabla 24, entradas 9* y 10). Esto podría indicar una reactividad especial de este tipo de isonitrilos, o bien, un cambio en la etapa limitante del proceso, de manera que la etapa lenta fuera la reacción de Diels-Alder, que no se vería tan favorecida para el caso de la cromona sustituida con cloro en posición 2, como así ocurre.

Si se analizan los tiempos de reacción de la segunda etapa (t₂) los peores resultados son para los experimentos realizados con la cromona sustituida con metilo y metoxilo (*Tabla 24*, *entradas 3* y *4*). Esto está de acuerdo con los resultados obtenidos para la deshidratación por etapas del apartado 3.14.

Cuando la reacción se realiza con metil vinil cetona los tiempos de reacción de la primera etapa son, en general, menores que con acrilonitrilo. Tambien se observa que los tiempos de reacción de la primera etapa son mayores para la cromona sustituida con metilo en la posición 2 (*Tabla 24, entradas 12, 15* y *17*), independientemente del isonitrilo empleado. Esta tendencia también se observa con los dadores de electrones en la segunda etapa (*Tabla 24, entradas 12, 13* y *15*).

Para comparar el efecto de los dienófilos las condiciones de reacción tienen que ser las mismas, no sólo los equivalentes añadidos de cada reactivo, sino también la temperatura y los disolventes. Para ello, se realizaron varios experimentos a 100 °C con acrilonitrilo (*Tabla 24, entradas 2 y 7*), para evaluar si un mayor aumento en la temperatura mejoraba sustancialmente las condiciones de reacción, además de comparar experimentos con distintos dienófilos bajo las mismas condiciones térmicas. No obstante, como se observa en la *Tabla 24*, aunque sí se consiguió reducir considerablemente los tiempos de reacción, los rendimientos obtenidos fueron muy semejantes (*Tabla 24, entradas 1 y 2; 6 y 7*).

Cuando se comparan condiciones equivalentes para diferentes dienófilos, puede observarse como el tiempo para la deshidratación para el caso del compuesto **227bb** con el grupo -COMe, es bastante

mayor que respecto al compuesto que contiene el grupo -CN 227as, ya que es menor la acidez de los hidrógenos en alfa.

En general comparando los rendimientos totales conseguidos por ambos métodos, se observa que son mejores los obtenidos por el método *one pot* secuencial (del 65 al 75%), frente al método por etapas, excepto para el producto **227au** (un 74% por etapas frente a un 68% en el proceso *one-pot*).

Esta síntesis secuencial se extendió a otras cromonas sustituidas con el grupo 3-(*p*-nitrobenzoilo) y 3-(2, 2, 2-trifluoroacetilo). Se mantuvieron las proporciones de reactivos para las reacciones con acrilonitrilo y metil vinil cetona, pero esta vez en ambos casos, la reacción se llevó a cabo en THF a 100 °C en microondas. En la *Tabla 25* se pueden ver los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos.

Tabla 25. Rendimientos y tiempos de reacción para la síntesis "one-pot" de 3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-cromona y 3-(p-nitrobenzoil)-cromona con dienófilos asimétricos.



*Todas las reacciones han sido llevadas a cabo en microondas a 100 °C, para el caso de acrilonitrilo se han empleado 2 equivalentes, y para metilvinilcetona 1,2 equivalentes.

Como se observa en la *Tabla 25*, los tiempos de reacción de la obtención del intermedio son elevados, es decir, se hace más difícil la reacción tándem de cicloadiciones [4+1] y [4+2]. No obstante, la segunda etapa es rápida y no se ve afectada por la sustitución de la cromona, y los tiempos son del mismo orden que para las reacciones llevadas a cabo con las 3-cromona-2-oxo-acetatos. Sin embargo, los rendimientos son moderados en estos casos.

3.16. APLICACIÓN SINTÉTICA. OBTENCIÓN DE DÍMEROS DE HIDROXANTONAS Y XANTONAS AROMÁTICAS.

Como ya se ha comentado en el apartado 3.11. de este Capítulo, las hidroxantonas y los dímeros de xantonas presentan importantes actividades biológicas. Por ello, se ha pensado emplear la metodología explicada anteriormente para obtener un dímero de hidroxantonas. En primer lugar sería necesaria la síntesis de la enaminona doble **345**, que a su vez se haría reaccionar con clorooxacetato de metilo **242** y piridina en diclorometano, dando lugar a la cromona doble **346**. Ésta última se haría reaccionar con un dienófilo asimétrico **336** e isonitrilo de manera que se obtendría el dímero de hidroxantona **347** (*Esquema 78*).



Esquema 78. Estrategia de síntesis de dímeros de hidroxantona.

De acuerdo al *Esquema 78*, es necesario partir de la di-hidroxiacetofenona **344**. Este compuesto se puede obtener de manera sencilla en dos pasos de reacción a partir de bisfenol.¹¹⁸ El primer paso consistiría en una acetilación con anhídrido acético y NaHCO₃ del bisfenol **348**, disponible comercialmente. Posteriormente, se produciría un reordenamiento de Fries de la dicetona **349** con ácido tríflico (*Esquema 79*). Otro método alternativo para realizar el reordenamiento de Fries podría ser con AlCl₃ en clorobenceno a reflujo.

¹¹⁸ Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G.: "Synthesis and antifungal activities of natural and synthetic biflavonoids". *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3060-3073.



Esquema 79. Síntesis de di-hidroxiacetofenona 344.

Siguiendo con la estrategia de síntesis planteada, se hizo reaccionar el bisfenol **348** con 10 equivalentes de anhídrido acético **204a** y 4 equivalentes de bicarbonato en tolueno a temperatura ambiente. La monitorización de la reacción se realizó mediante CCF, y tras 27 horas se dio por concluída. Así, se obtuvo el compuesto **349** con un rendimiento del 85%.

A continuación se hizo reaccionar **349** con 0,018 equivalentes de ácido tríflico a temperatura ambiente. La reacción terminó tras 12 días y se elaboró mediante la adición de acetato de etilo y agua fría. El crudo de reacción se lavó con disoluciones acuosas de HCl al 10%, disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, y se obtuvo un sólido que resultó ser la dicetona pura **344**, con un rendimiento del 69%.

Una vez obtenida la dicetona, se procedió a aplicar la misma metodología de síntesis explicada en el apartado 3.4. Por lo tanto, se mezclaron en un tubo de microondas cantidades equimolares de **344** y el acetal de la *N*, *N*'-dimetilformamida **210**. Se irradió 2 minutos a 150 °C, y posteriormente se recristalizó de tolueno a partir de una disolución preparada calentando durante 30 segundos en microondas a la misma temperatura. De esta forma se obtuvo la bishidroxiacetofenona **345** con un 74% de rendimiento.

El siguiente paso consistió en la obtención de la cromona doble. A 0,44 mmoles de **345** en 2 mL CH_2Cl_2 se le añadieron, gota a gota, a 0 °C, 6 equivalentes de piridina y 4 equivalentes de clorooxacetato de metilo **242** disueltos en 1 mL de CH_2Cl_2 . Tras un día de reacción a temperatura ambiente, ésta había terminado. Se eliminaron los restos de piridina y el sólido obtenido resultó ser el producto esperado, con un rendimiento del 84%.

Finalmente, se hizo reaccionar la cromona doble **346** con 4 equivalentes de acrilonitrilo **336a** y 2,4 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** en THF a 70 °C. Tras 8 horas de reacción, ésta finalizó y se obtuvo el compuesto deseado **350** con un rendimiento del 89% (*Esquema 80*).

Además, también se hizo reaccionar la cromona doble **346** con 4 equivalentes de *N*-fenilmaleimida **250** y 2,4 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249**, en THF a 80 °C. Se observó a las pocas horas la aparición de un producto fluorescente, y se dio por finalizada tras 6 horas (*Esquema 80*). De esta manera se obtuvo un dímero de xantona totalmente aromatizada **351** con un rendimiento del 79%.



Esquema 80. Obtención de dímeros de hidroxantona y xantona.

De esta forma, se ha conseguido sintetizar de una manera sencilla una colección de 2,9dihidroxantonas, moléculas con alto potencial biológico, en tan solo tres pasos de reacción a partir de 2-hidroxiacetofenonas. Es importante destacar que no existe ningún precedente para la síntesis de este tipo de compuestos a través de una reacción tándem multicomponente. Por otro lado, la deshidratación del compuesto **256g** permite una nueva ruta de síntesis de nuevas 4-aminoxantonas. El análisis de rayos X de monocristal del compuesto aromatizado **227ar**, nos ha permitido confirmar de manera inequívoca la estructura de los productos obtenidos en esta síntesis, lo que además apoya el mecanismo propuesto para la reacción tándem. Y por último, esta estrategia de síntesis se ha podido aplicar satisfactoriamente en la obtención tanto de dímeros de xantona como de hidroxantona.

3.17. REACCIÓN CON CIANOACRILATO DE ETILO.

En vista de los resultados obtenidos con los dienófilos acrilonitrilo y metil vinil cetona, nos planteamos la síntesis con un dienófilo mixto que contuviera ambos grupos funcionales, o al menos, fueran semejantes. Por ello, llevamos a cabo la reacción de la cromona **230g** con ciclohexilisonitrilo y cianoacrilato de etilo **352** en THF a 80 °C. Transcurridas varias horas de calentamiento se observó mediante CCF la aparicición de un producto anaranjado no fluorescente de Rf más bajo que la sustancia de partida y dos productos fluorescentes de Rf más alto, siendo uno de ellos mayoritario. Sin embargo, tras 76 horas de calentamiento, la reacción no evolucionaba, por lo que decidimos añadir 2 equivalentes de DBU, comprobando cómo el producto de Rf más bajo desaparecía. La reacción se dio por finalizada transcurrida 1 hora. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna, de manera que pudieron aislarse tres fracciones: dos de ellas mezcla de dos productos y otra fracción pura.



Esquema 81. Reacción multicomponente con cianoacrilato de etilo.

Como se observa en el *Esquema 81*, cabe la posibilidad de obtener dos regioisómeros diferentes. La elucidación estructural se ha llevado a cabo comparando los espectros de resonancia de los productos **227av** y **227bc** con el espectro del producto aislado puro (*Figuras 33 y 34*).



Figura 33. Espectros de protón del compuesto 227av y 356.

En la *Figura 33* aparecen los espectros de protón superpuestos del compuesto **227av** y el regioisómero aislado puro de la reacción objeto de estudio. Como se observa aparece una señal a 5.23 ppm correspondiente al NH, esta señal también está presente en el compuesto **227av** a 5.33 ppm. Si se observa ahora la *Figura 34*, en el compuesto con metil vinil cetona **227bc**, la señal correspondiente al NH aparece a 9.80 ppm, desplazada a campo más bajo, debido probablemente al enlace por puente de hidrógeno del grupo amino y el oxígeno del grupo COMe. Esta señal no aparece en el regioisómero aislado, por tanto, el grupo CO₂Et no debe estar en posición α al NH, ya que también podría formar puente de hidrógeno y provocaría un desplazamiento de la señal similar. Por tanto, en base a estos datos podemos esperar que el regioisómero aislado sea el compuesto **356** (*Esquema 81*).



Figura 34. Espectros de protón del compuesto 227bc y 356.



Figura 35. a) Espectro de resonancia magnética nuclear de protón para las fracciones impuras (en color), y el regioisómero aislado puro. b) A la izquierda, ampliación de zona de 8.1 a 7.1 ppm.

En la *Figura 35* se observan los espectros superpuestos de las tres fracciones, dos de ellas mezcla de dos productos, que aparecen en color, y otra de la fracción pura del compuesto **356**. Se puede ver duplicidad de señales en los espectros, correspondientes a los dos regioisómeros posibles. En la fracción en azul, el regioisómero mayoritario es el contrario a **356**, es decir, **355**, y la relación entre ambos es de 1.30 : 1, mientras que en la fracción en rojo, el compuesto mayoritario es **356**, con una relación de 2 : 1. Teniendo en cuenta, estas relaciones y las masas de cada una de las fracciones, el compuesto **356** se ha obtenido con un rendimiento del 37%, y **355** con el 15%.

Capítulo 3. Síntesis estereoselectiva de dihidroxantonas.

3.18. ANTECEDENTES. LOS AZÚCARES.

La pureza óptica no es solo un requisito en la síntesis de fármacos, también es necesaria para la construcción de otros sistemas moleculares como modelos de biomembranas o especies miméticas, sondas de membranas, sistemas de líquidos cristalinos, transporte dirigido de fármacos, o biosensores, en los que las especies moleculares asimétricas deben encajar en el detector. Por todo lo mencionado anteriormente, la síntesis de nuevos compuestos quirales posee un gran interés desde un punto de vista médico y tecnológico. No obstante, la conservación de todos los centros quirales en todas las etapas de reacción, partiendo de reactivos ópticamente puros, conlleva elevados costes técnicos, humanos y económicos.¹¹⁹

Existen cuatro métodos generales para integrar un centro quiral en una molécula: bien a partir de un núcleo que ya sea quiral, por integración de un fragmento de un sintón quiral, empleando un catalizador asimétrico, o bien, haciendo uso de un auxiliar quiral. Dentro de estos métodos destaca la estrategia conocida como síntesis basada en el *pool* quiral,¹²⁰ o reserva de productos naturales. Esta estrategia consiste en realizar una síntesis orgánica partiendo de un compuesto químico enantiopuro del que se pueda disponer fácilmente, para generar un producto homoquiral. Además, también incluye el uso de productos naturales fácilmente disponibles como auxiliares o catalizadores quirales.

Dentro de las sustancias más utilizadas del *pool* quiral destacan los glúcidos, ya que son abundantes, baratos, fácilmente asequibles y renovables, tienen una gran densidad de grupos funcionales y una alta solubilidad en agua.

La utilización de sustancias del *pool* quiral en reacciones multicomponente tiene un enorme potencial en la generación rápida y eficiente de moléculas homoquirales complejas, y es un campo que está aun por desarrollar.

3.18.1 Los azúcares y las reacciones multicomponente.

En la bibliografía se encuentran pocas síntesis multicomponente con azúcares. Rivera y colaboradores sintetizaron azúcares unidos a espirostanos (esteroides), conectados por un fragmento pseudo-peptídico, a través de una reacción de Ugi con ácido hidrazoico.¹²¹ Por ejemplo, sintetizaron la β -diosgenilamina **358**, a partir de diosgenina **357**. En primer lugar se obtuvo la 3 β -diosgenil azida y ésta se redujo con fosfina. Por último, la amina **358** fue sometida a una formilación, seguida de una deshidratación con cloruro de fosforilo, obteniéndose el 3 β -diosgenil isonitrilo **359**. La β -

¹¹⁹ Phillips, A. M. F.: "Applications of Carbohydrate-Based Organocatalysts in Enantioselective Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 2014, 7291-7303.

 ¹²⁰ Hollingsworth, R. I.: Wang, G.: "Toward a Carbohydrate-Based Chemistry: Progress in the Development of General-Purpose Chiral Synthons from Carbohydrates". *Chem. Rev.* 2000, *100*, 4267-4282.
¹²¹ Rivera, D. G.; Pérez-Labrada, K.; Lambert, L.; Dörner, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.: "Carbohydrate-steroid conjugation by

¹²¹ Rivera, D. G.; Pérez-Labrada, K.; Lambert, L.; Dörner, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.: "Carbohydrate-steroid conjugation by Ugi reaction: one-pot synthesis of triple sugar/*pseudo*-peptide/spirostane hybrids". *Carbohydr. Res.* **2012**, *359*, 102-110.

diosgenilamina ecuatorial **358**, se hizo reaccionar con glucosilisonitrilo **360**, ácido hidrazoico y paraformaldehído **361**, dando lugar al híbrido glucosa-tretrazol-espirostano **362** en un 76% (*Esquema 82*). Este método parte de una amina y un azúcar quirales que mantienen todos sus centros quirales, pero no se crea ninguno nuevo.



Esquema 82. Reacción de Ugi a partir de reactivos quirales de Rivera.

Por otra parte, Reddy y colaboradores, sintetizaron derivados de oxazepinas fusionados con azúcares.¹²² Para ello hicieron reaccionar 5'-formiltetrahidroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[2,3*d*][1,3]dioxol]-6'-il)oxo)metil formiato **363**, con diferentes isonitrilos **10** y aminas aromáticas, a través de una reacción de Ugi intramolecular. Se formó la imina **364** *in situ* al reaccionar el aldehído con la amina, que fue atacada por **10** y dió lugar a la iminolactona **365**. Este intermedio sufrió la ciclación intramolecular con otra amina secundaria para generar la lactama de siete miembros, dando lugar al

¹²² Reddy, B. V. S.; Majumber, N.; Rao, T. P.; Sridhar, B.: "A novel sugar based intramolecular Ugi 3CC for the N-Alkyl-3-oxo-4-aryloctahydrofuro[2,3-*f*][1,4]oxazepine-5-carboxamides". *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2273-2276.

producto final **367** (*Esquema 83*). Mediante esta metodología sí se permite la construcción estereoselectiva de un nuevo centro quiral en base al mecanismo de reacción.



Esquema 83. Reacción de Ugi intramolecular con formación de un nuevo centro quiral.

En otro ejemplo reciente, Westermann y colaboradores llevaron a cabo una reacción tándem de dos etapas consistentes en dos reacciones de Ugi. Para ello, hicieron reaccionar ácido 4-hidroxi-3nitrobenzoico **368**, formaldehído **369**, 1-β-amino-GlcNAcNH₂ como componente amino y *terc*butilisonitrilo **85** en metanol. Transcurridas 24 horas de reacción, se añadieron formaldehído **369**, *n*butilisonitrilo **371** e isopropilamina **372**, obteniéndose el glicoconjugado **373** con un 12% de rendimiento como una mezcla de diastereómeros 3:1 (*Esquema 84*).¹²³



Esquema 84. Síntesis del glicoconjugado 373 de Westermann.

¹²³ Brauch, S.; Gabriel, L.; Westermann, B.: "Seven-component reactions by sequential chemoselective Ugi–Mumm/Ugi–Smiles reactions". *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3387-3389.

Lamberth y colaboradores, utilizaron la reacción de Ugi con derivados de glúcidos, para sintetizar fenilglicinamidas. Para ello, partieron de 4-(2-aminoetil)-2-metoxifenol, que puede prepararse fácilmente mediante dos pasos de reacción a partir de vainillina. El aminofenol **374** sufrió una *N*-formilación, *O*-propargilación y posterior deshidratación, dando lugar al isonitrilo **379**. Éste reaccionó con 4-clorobenzaldehído **380**, ácido fórmico **381** y 2, 3, 4, 6-*O*-piv-aloilgalactosamina **382** mediante una reacción de Ugi generando **383** (*Esquema 85*).¹²⁴ Mediante la eliminación posterior del azúcar de **383**, inductor del centro quiral y del grupo formilo, y posterior sulfonilación, se obtuvieron derivados de (R)-fenilglicinamina.



Esquema 85. Reacción de Ugi a partir de derivados de glúcidos de Lamberth.

3.19. PLANTEAMIENTO INICIAL.

Como hemos visto previamente, resulta de gran importancia obtener hidroxantonas quirales sencillas o diméricas, o bien, derivados glicosilados de éstos.

Una posible forma de sintetizar hidroxantonas quirales es emplear como dienófilos nitroalquenos derivados de azúcares sencillos. Este tipo de compuestos ha mostrado una buena estereoselectividad en reacciones de Diels-Alder.^{125,126}

¹²⁴ Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H.-J.; and Zeun, R.: "Multicomponent reactions in fungicide research: The discovery of mandipropamid". *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531-1545.

¹²⁵ Araújo, N.; Gil, M.V.; Román, E.; Serrano, J.A.: "Synthesis of chiral 2-furyl and 3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane derivatives from sugars". *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, *20*, 1999-2006.

¹²⁶ Araújo, N.; Gil, M.V.; Román, E.; Serrano, J.A.: "Synthesis and ring opening reactions of 2-glyco-1,4-dimethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enes". *Tetrahedron.* 2010, *66*, 2664-2674.

Antes de comenzar con la síntesis del nitroazúcar, se decidió realizar una prueba con un nitroalqueno sencillo como el *trans*-nitroestireno, con la finalidad de comprobar la viabilidad de la reacción al utilizar el grupo atractor –NO₂.

Para ello se hizo reaccionar 6-metil-3-carbonilcromona **230g** con 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** y 1,2 equivalentes de *trans*-nitroestireno **384** a 80 °C en THF. Tras 18 horas de reacción, el producto fue separado mediante cromatografía de columna, obteniéndose con un 89% de rendimiento. La estructura de **2561** fue confirmada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR.



Esquema 86. Reacción con trans-nitroestireno.

En la *Figura 36* se puede ver el espectro de resonancia magnética nuclear de protón para el compuesto **2561**. En la zona aromática aparecen un mayor número de señales que las que correspondería según el número de hidrógenos de la estructura. Éstas pueden ser debidas a los hidrógenos de los grupos amino e hidroxilo. Por ello decidimos hacer un intercambio con D₂O donde pudo comprobarse que las señales de 10.82 y 7.42 ppm desaparecían, tal y como aparece en la parte superior de la *Figura 36*. Por tanto, el balance de protones aromáticos es el correcto, y nos confirma la obtención del producto esperado. Además, el protón alifático correspondiente al carbono 2 de la hidroxihidroxantona, aparece desapantallado a 5.15 ppm debido probablemente a la cercanía de grupos atractores de electrones.



Figura 36. Espectro de ¹H-RMN e intercambio con D₂O para el compuesto 2561.

Estos resultados muestran la viabilidad del uso de nitroalquenos como dienófilos para la obtención de hidroxantonas. Sin embargo, sería deseable lograr condiciones de reacción más suaves con el fin de conseguir buenas estereoselectividades. Por ello, decidimos ensayar la reacción a temperatura ambiente, pero en THF ésta resultó excesivamente lenta. Para nuestra sorpresa, cuando se cambió el disolvente a etanol, la reacción transcurrió rápidamente a temperatura ambiente, concluyendo en tan solo 24 horas, de manera que se obtuvo el producto **2561** de forma cuantitativa (*Esquema 87*).



Esquema 87. Síntesis de 2561 en etanol.

Dado los buenos resultados obtenidos con nitroestireno, decidimos ensayar la reacción con derivados de nitroazúcares, por lo que procedimos a la síntesis de los mismos.

3.20. SÍNTESIS DE DERIVADO NITRADO DE MANOSA.

Para obtener alquenos sustituidos con un azúcar y un grupo nitro, partimos de la aldosa D-manosa **385** (*Figura 37*).



En primer lugar, se realizó la nitración mediante una reacción de Henry o nitroaldólica, según el método descrito por Sowden y Strobach.¹²⁷ De esta manera se obtuvo una mezcla de nitroheptioles epiméricos **392** y **393** con un rendimiento del 58% (*Esquema 88*).



Esquema 88. Reacción de Henry a partir de D-manosa.

A continuación se realizó la protección de los grupos hidroxilo por tratamiento con anhídrido acético con catálisis ácida, de manera que se obtuvo la mezcla de los nitroazúcares acetilados **394** y **395** con un 56% (*Esquema 89*).¹²⁷

¹²⁷ Sowden, J.C.; Strobach, D.R.: "The Condensation of D-Galactose with Nitromethane". J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 954-955.



Esquema 89. Acetilación de los grupos hidroxilo de 392 y 393.

Finalmente se procedió a la eliminación de ácido acético mediante el procedimiento de Sowden y Schaffer,¹²⁸ de manera que se obtuvo el nitroalqueno deseado **396** con un rendimiento del 78% (*Esquema 90*).



Esquema 90. Obtención del nitroderivado 396.

Una vez obtenido el nitroalqueno derivado de manosa, procedimos a ensayar la reacción con carbonilcromonas e isonitrilos.

3.21. REACCIONES CON EL DERIVADO NITRADO DE MANOSA.

Así, se hizo reaccionar 6-metil-3-carbonilcromona, con 1,2 equivalentes de **396** y 1,2 equivalentes de *ten*-butilisonitrilo **85** en THF a 80 °C. A las pocas horas de reacción se observó en CCF la aparición clara de dos productos de reacción: uno de Rf más alto de color oscuro a 254 nm, y otro de Rf más bajo de color naranja a 365 nm. Tras 35 horas de reacción se pudo purificar parcialmente el crudo por cromatografía de columna, obteniéndose tres fracciones. Una de ellas enriquecida en el producto de Rf alto, otra enriquecida en producto de Rf bajo, y una fracción intermedia, conteniendo una mezcla de los dos productos anteriores. En los tres casos, los productos se obtuvieron como mezclas de diastereómeros.

¹²⁸ Sowden, J.C.; Schaffer, R.: "The Condensation of Nitromethane with D-Mannose: Synthesis of D-Manno-D-gala-heptose and D-Manno-D-talo-heptose". J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 4662-4664.

El compuesto de Rf bajo muestra un espectro de RMN (*Figura 38*) en el que se aprecia duplicidad de señales debidas a la presencia de dos diastereoisómeros. Se hizo un intercambio con D_2O , observándose la desaparición de dos singuletes a 7.83 y 7.81 ppm, que atribuímos a los grupos hidroxilo correspondientes a ambos diastereoisómeros de la hidroxixantona **256m** esperada (*Figura 40*). Como ocurría con otros dienófilos no simétricos, la cicloadición transcurre con total regioselectividad.



Figura 38. Espectro de ¹H-RMN de la fracción de Rf bajo.

Por otro lado, en el espectro de ¹H-RMN de la fracción de Rf alto (*Figura 39*), también se puede apreciar duplicidad de señales debida a la presencia de dos diastereómeros, uno de los cuales es mayoritario respecto al otro.



Figura 39. Espectro de ¹H-RMN de la fracción de Rf alto.

Para poder identificar los grupos –OH y –NH del compuesto obtenido, se hizo un intercambio con D_2O , sin embargo, no desapareció ninguna señal del espectro, lo que descarta la obtención de la 2,9 dihidro-1-hidroxi-xantona **256m**, así como de la xantona totalmente aromatizada **227bk** en esta fracción, ya que ambas poseen grupos amino y/o hidroxilo en su estructura (*Figura 40*).



Figura 40. Estructuras de los posibles productos de la reacción con 396.

Un análisis exhaustivo de los espectros de ¹H-RMN y EM nos ha llevado a proponer la estructura **399a** para este producto, cuya formación se justificaría mediante una migración de un grupo acetilo de uno de los hidroxilos del azúcar al nitrógeno (*Esquema 91*). También en este caso se obtiene un único regioisómero.



Esquema 91. Mecanismo de la reacción tándem con el nitroderivado.

Del análisis de los espectros de ¹H-RMN de todas las fracciones de la reacción, se pudo determinar la relación de productos obtenidos, así como la razón diastereomérica de cada uno de ellos. De acuerdo con nuestro planteamiento inicial, la reacción transcurre de forma diastereoselectiva, consiguiéndose una razón diastereomérica 70:30 para ambos productos (*Tabla 26*).

	O A OMe A	cO ¹ , OA	NO_2 c THF 100 °C c		CO ₂ Me OH O	$\Delta Ac OAc$ +	O O NH R ⁻ NH	ÖAc OAc OAc
230g	+ R-NC 14	396 0			399		256	
Entrada	R	t, h	Producto	R, %	rd	Producto	R, %	rd
1	<i>t</i> Bu	48	399a	58	71:29	256m	21	70:30
2	$\iota C_6 H_{11}$	8	399b	43	80:20	256n	55	77:23

Tabla 26. Síntesis de dihidroxantonas a partir de derivados nitrados de manosa. Relación diastereomérica.

COMOU

*rd: razón diastereomérica.

El rendimiento global de la reacción, considerando los dos productos, es muy bueno. Además se realizó una reacción análoga con ciclohexilisonitrilo, obteniéndose resultados comparables, tanto en el rendimiento como en la diastereoselectividad.

También se realizaron experimentos con etanol, empleando un ácido de Brønsted, H_2SO_4 como catalizador, que no aparecen recogidos en la tabla, ya que sus rendimientos fueron bastante peores, aunque se mantuvieron constantes las razones diastereoméricas.

Estos resultados, aunque deben considerarse preliminares, son enormemente prometedores, y abren una nueva vía para la síntesis de hidroxi-dihidroxantonas quirales.
Capítulo 4. Síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-onas.

3.22. BENZOCUMARINAS. ANTECEDENTES.

Las cumarinas **400** son una familia de productos naturales con estructura de 2*H*-benzopiranonas o benzo-α-piranos (*Figura 41*). La cumarina fue aislada por primera vez en 1820 por Vogel a partir del haba Tonka (semilla del árbol *Dipteryx odorata*) y del trébol oloroso (*Melilotus officinalis*). Presenta un olor aromático dulce similar a la vainilla o el heno recién cortado.



Figura 41. Núcleo de cumarina.

Las cumarinas y sus derivados están ampliamente distribuidos dentro de la flora, y suelen encontrarse tanto en las hojas, tallos y raíces como en los frutos. Dentro de las familias de plantas en las que abundan las cumarinas destacan las Rutáceas (*Rutaceae*) y Umbelíferas (*Umbelliferae*). Por ejemplo, en los aceites esenciales extraídos de la canela, las hojas de cassia y lavanda, se encuentran una amplia variedad de cumarinas. También están presentes en el té verde y en un gran número de frutas, como fresas, albaricoques, cerezas, arándanos y moras. Además, también han sido aisladas de microorganismos y animales. Las cumarinas han encontrado importantes aplicaciones como antioxidantes, anticoagulantes, rodenticidas o insecticidas, entre otras.

Las 4-hidroxicumarinas, tales como la warfarina **401**, el acenocumarol **402** (Sintrom®), y la fenoprocumona **403** (Marcumar®), han sido el pilar de los anticoagulantes orales de los últimos 20 años. Estos compuestos inhiben el ciclo de regeneración de la forma activa de la vitamina K, uniéndose a la vitamina K epóxido-reductasa (VKER), lo que impide la activación mediante carboxilación de la protombina.¹²⁹ Gebauer estudió la inhibición de la VKER en microsomas de ratas por diversos derivados 4-hidroxicumarina. Los compuestos que mostraron mayor actividad fueron el acenocumarol, seguido de la warfarina y la fenoprocumona. El dicumarol **404**, provocaba el desangrado del ganado que había comido heno desechado de trébol oloroso. Otros compuestos como la brodifacoma **405** o el ferulenol **406**, mostraron una actividad mucho mayor que la warfarina (*Figura 42*). Éste último compuesto se encuentra en el arbusto *Ferula communis*, en el Mediterráneo, y al igual que el dicumarol, puede provocar hemorragia por ingestión (ferulosis).¹³⁰

¹²⁹ a) Whitlon, D. S.; Sadowski, J. A.; Suttie, J. W.: "Mechanism of Coumarin Action: Significance of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibition". *Biochemistry*. **1978**, *17*, 1371-1377. b) Hirsh, J.; Fuster, V.; Ansell, J.; Halperin, J. L.: "American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy". *JACC*, **2003**, *41*, 1633-1652.

¹³⁰ Gebauer, M.: "Synthesis and structure-activity relationships of novel warfarin derivatives". Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2414-2420.



Figura 42. 4-Hidroxicumarinas y derivados con propiedades anticoagulantes.

El cumestrol **407**, se encuentra en la soja, legumbres, espinacas y coles de Bruselas, y muestra una importante actividad estrogénica.^{131,132} Kim y colaboradores evaluaron la influencia de la administración de **407** en células PC-3 (cáncer de próstata), observando una disminución de la actividad de la cinasa SPH1, lo que se correlaciona con una disminución de la resistencia a los tratamientos con quimio y radioterapia bajo hipoxia (*Figura 43*).¹³³



Figura 43. Estructura del cumestrol.

En 2006, el grupo de Céspedes, estudió la actividad antibacteriana y antifúngica de diversas cumarinas aisladas del pericón (*Tagetes lucida*), una planta herbácea perenne de Méjico. Por ejemplo, la escoparona **408** y la esculetina **409** presentaron una actividad importante. (*Figura 44*).¹³⁴

¹³¹ Miksicek, R.J.: "Interaction of Naturally Ocurring Nonsteroidal Estrogens with Expressed Recombinant Human Estrogen Receptor". J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 1994, 49, 153-160.

¹³² Morito, K.; Aomori, T.; Hirose, T.; Kinjo, J.; Hasegawa, J; Ogawa, S.; Inoue, S.; Muramatsu, M.; Masamune, Y.: "Interaction of Phytoestrogens with Estrogen Receptors α and β (II)". *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 48-52.

¹³³ Cho, S.-Y.; Cho, S.; Park, E.; Kim, B.; Sohn, E. J.; Oh, B.; Lee, E.-O.; Lee, H.-J.; SungKim, S.-H.: "Coursetrol suppresses hypoxia inducible factor 1a by inhibiting ROS mediated sphingosine kinase 1 in hypoxic PC-3 prostate cancer cells". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2560–2564.

¹³⁴ Céspedes, C.L.; Ávila, J.G.; Martínez, A.; Serrato, B.; Calderón-Múgica, J.C.: Salgado-Garciglia, R.: "Antifungal and Antibacterial Activities of Mexican Tarragon (Tagetes lucida)". J. Agric. Food Chem. 2006, 54, 3521-3527.



Figura 44. Cumarinas aisladas de Tagetes lucida.

Recientemente, Jiang y su equipo identificaron 11 nuevos derivados de cumarina a partir de las hojas del arbusto asiático *Murraya alata*. Estudiaron la inhibición sobre los lipopolisacáridos (LPS) que inducen la producción de óxido nítrico (involucrado en procesos inflamatorios) en macrófagos RAW 264.7. De todos los nuevos compuestos encontrados, **410** fue el que presentó una mayor actividad inhibitoria (*Figura 45*).^{135,136}



Figura 45. Cumarina con actividad inhibitoria sobre LPS.

El grupo de Kim ha aislado otro tipo de cumarinas: furano y piranocumarinas de la raíz de la planta *Angelica gigas*.¹³⁷ Las cumarinas decursinol **411** o la nodokerina **412**, inhibieron la actividad de la acetilcolinesterasa, que produce la hidrólisis de acetilcolina, cuya reducción se cree podría ser una causa de la enfermedad de Alzheimer (*Figura 46*).



Figura 46. Decursinol 411 y nodokerina 412.

Una clase muy importante de compuestos son las benzo[*d*]cumarinas y sus derivados. Éstas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. Por ejemplo, la micotoxina alternariol **413** y su éter monometílico **414**, han sido aislados de los micelios de los hongos *Alternaria tenuis*, *A. dauci* y *A*.

¹³⁵ Lv, H.-N.; Wang, S.; Zeng, K.-W.; Li, J.; Guo, X.-Y.; Ferreira, D.; Zjawiony, J.K.; Tu, P.-F.; Jiang, Y.: "Anti-inflammatory Coumarin and Benzocoumarin Derivatives from *Murraya alata*". J. Nat. Prod. **2015**, *78*, 279-285.

¹³⁶ Kinoshita, T.; Firman, K.: "Prenylcoumarin Derivatives from the Leaves of An Indonesian Medicinal Plant *Murraya paniculata* (*Rutaceae*)". *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1261-1262.

¹³⁷ Kang, S. Y.; Lee, K. Y.; Sung, S. H.; Park, M. J.; Kim, Y. Ch.: "Coumarins Isolated from *Angelica gigas* Inhibit Acetylcholinesterase: Structure-Activity Relationships". J. Nat. Prod. 2001, 64, 683-685.

cucumerina (*Figura 47*). A partir de la planta *Hypericum japonicum* se obtienen también la sarolactona **415**, y las dibenzo- α -pironas **416** y **417** de la madera de *Umtiza listerana*.



Figura 47. Ejemplos de benzo[c]crumarinas presentes en la naturaleza.

Dentro de este grupo de compuestos cabe destacar la familia de las gilvocarcinas y sus isómeros. En la década de los ochenta se aislaron a partir de un cultivo de *Streptomyces gilvotanareus*, dos benzo[*d*]piro-6-onas: gilvocarcina V **418** y gilvocarcina M **419**. La gilvocarcina V presentó actividad frente a *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, y también **419**, pero con un orden menor de magnitud. Además, **418** mostró una importante actividad antitumoral (*Figura 48*). ^{138,139}

Clardy aisló también **418** y **419** a partir de *Streptomyces anandii* sp. *araffinosus*, que inhibieron el crecimiento de *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. faecalis*.¹⁴⁰ De nuevo, el grupo de Tomita analizó el efecto de las gilvocarcinas V y M sobre el ADN de *Bacillus subtilis*, de manera que las gilvocarcinas V y M cambiaron la movilidad del ADN y a una concentración mayor, la gilvocarcina V provocaba su escisión y se intercalaba con el ADN.¹⁴¹ Posteriormente, Matsumoto y Hanawalt, comprobarían cómo la irradiación con luz UV sobre muestras de gilvocarcina V inducía el entrecruzamiento entre la proteína GRP78 o la histona H3 con ADN humano.^{142,143}

¹³⁸ Nakano, H.; Matsuda, Y.; Ito, K.; Ohkubo, S.; Morimoto, M.; Tomita, F.: "Gilvocarcins, New Antitumor Antibiotics. 1. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities". J. Antibiot. 1981, 34, 266-270.

¹³⁹ Morimoto, M.; Okubo, S.; Tomita, F.; Marumo, H.: "Gilvocarcins, New Antitumor Antibiotics. 3. Antitumor Activity". J. Antibiot. 1981, 34, 701-707.

¹⁴⁰ Balitz, D. M.; O'Herron, F. A.; Bush, J.; Vyas, D. M.; Nettleton, D. E.; Grulich, R. E.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.; Arnold, E.; Clardy, J.: "Antitumor Agents From Streptomyces Anandii: Gilvocarcins V, M and E". J. Antibiot. **1981**, *34*, 1544-1555.

¹⁴¹ Tomita, F.; Takahashi, K.-I.; Tamaoki, T.: "Gilvocarcins, New Antitumor Antibiotics. 4. Mode of Action". J. Antibiot. 1982, 35, 1038-1041.

¹⁴² Matsumoto, A.; Hanawalt, P. C.: "Histone H3 and Heat Shock Protein GRP78 Are Selectively Cross-Linked to DNA by Photoactivated Gilvocarcin V in Human Fibroblasts". *Cancer. Res.* 2000, *60*, 3921-3926.

¹⁴³ Misra, R.; Tritch, H. R.; Pandey, R. C.: "Defucogilvocarcin V, a New Antibiotic From Streptomyces Arenae 2064: Isolation, Characterization, Partial Synthesis and Biological Activity". J. Antibiot. **1985**, *38*, 1280-1283.



Figura 48. Estructuras de gilvocarcinas V y M.

Strelitz y colaboradores descubrieron en 1955, una nueva sustancia activa frente a varias bacterias y hongos, que llamaron crisomicina (*Figura 49*). Esta sustancia fue aislada de una especie de *Streptomyces* sin identificar del Jardín Botánico de Nueva York. Mostró actividad frente a diversas bacterias, además de en diferentes hongos a concentraciones más elevadas.¹⁴⁴ Esta sustancia resultó ser una mezcla de dos compuestos: crisomicina A **420** y crisomicina B **421**. Fueron aislados por White, mostrando una importante actividad antitumoral frente a leucemia linfocítica P88 en ratones.¹⁴⁵En el año 1989, Doyle aisló también de *Streptomyces albaduncus* C38291, **420** y **421**, pero las denominó crisomicina V y M, respectivamente. Ambas sustancias presentaron actividad frente a tres tipos de tumores transplantados en ratones: leucemias P388 y L1210, así como del melanoma B16.¹⁴⁶



Figura 49. Estructura de crisomicina V y M.

Otros compuestos derivados de benzocumarinas unidos a glucósidos fueron los aislados por Vézina y colaboradores del extracto del hongo *Streptomyces ravidus*, encontrando un nuevo compuesto al que llamaron ravidomicina **422**. Este compuesto presentó actividad principalmente frente a bacterias Gram-positivas. También presentó actividad antitumoral *in vivo* frente a tumores de leucemia linfocítica P388, tumores de cáncer de colón 38 y de mama CD8F1.¹⁴⁷ Posteriormente, el grupo de Nakashima aisló de *Streptomyces ravidus* S50905 este mismo compuesto, así como los derivados **424** y los *N*-oxidados **423** y **425**. Estos compuestos también presentaron actividad antimicrobiana al ser irradiados con luz fluorescente de 20 W frente a *Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 y

 ¹⁴⁴ Strelitz, F.; Flon, H.; Asheshov, I. N.: "Chrysomycin: A New Antibiotic Substance For Bacterial Viruses". *J. Bacteriol.* **1955**, *69*, 280-283.
 ¹⁴⁵ Weiss, U.; Yoshihira, K.; Highet, R. J.; White, R. J.; Wei, T. T.: "The Chemistry of The Antibiotics Chysomycin A and B. Antitumor Activity of Chysomycin A". *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1194-1201.
 ¹⁴⁶ Matson, J. A.; Rose, W. C.; Bush, J. A.; Myllymaki, R.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.: "Antitumor Activity of Chrysomycins M and V".

¹⁴⁶ Matson, J. A.; Rose, W. C.; Bush, J. A.; Myllymaki, R.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.: "Antitumor Activity of Chrysomycins M and V". J. Antibiot. 1989, 42, 1446-1448.

¹⁴⁷ Sehgal, S. N.; Czerkawski, H.; Kudelski, A.; Pandav, K.; Saucier, R.; Vézina, C.: "Ravidomycin (AY-25-545), A New Antitumor Antibiotic". J. Antibiot. 1983, 36, 355-361.

Providencia rettgeri. Además, **425** presentó actividad antitumoral frente a leucemia P388 y fibrosarcoma Meth A,¹⁴⁸ y otros dos análogos de **422**, el compuesto FE35A **426** y FE35B **427**, mostraron citotoxicidad frente a células de leucemia U937 a concentraciones nanomolares (*Figura 50*).¹⁴⁹



Figura 50. Estructura de ravidomicina y derivados.

Otra clase muy importante de macromoléculas que incluyen el núcleo de cumarina son los taninos.¹⁵⁰ Lee analizó la actividad antitumoral de una gran variedad de taninos. Por ejemplo, el ácido chebulágico **431**, un elagitanino aislado de las hojas de *Terminalia chebula*, presentó una inhibición de células humanas de melanoma RPMI-7951 a concentraciones micromolares.¹⁵¹ Los elagitaninos no son metabolizados directamente por los seres humanos, pero se hidrolizan en forma de ácido elágico **430**, y éste a su vez se metaboliza en el intestino generando los derivados urolitina A **428** y B **429**. Los elagitaninos son muy abundantes en fresas, frambuesas, nueces, vinos madurados en barricas de roble, o granadas. Lee aisló el ácido elágico **430** de la planta *Phyllanthus urinaria*. Este compuesto inhibió en un 50% la producción del antígeno extracelular HBeAg de la hepatitis B a concentraciones micromolares, por lo que podría emplearse conjuntamente con otros fármacos para tratar casos crónicos de esta enfermedad (*Figura 51*).¹⁵²

¹⁴⁸ Narita, T.; Matsumoto, M.; Mogi, K.; Kukita, K.-I.; Kawahara, R.; Nakashima, T.: "Deacetylravidomycin N-Oxide, A New Antibiotic. Taxonomy and Fermentation of the Producing Organism and Isolation, Structure And Biological Properties of the Antibiotics". *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 347-356.

¹⁴⁹ Yamashita, N.; Kazuo, S.-Y.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.: "New Ravidomycin Analogues, FE35A y FE35B, Apoptosis Inducers Produced by *Streptomyces rochet*". J. Antibiot. **1998**, 51, 1105-1108.

¹⁵⁰ Miyamoto, K.; Nomura, M.; Murayama, T.; Furukawa, T.; Hatano, T.; Yoshida, T.; Koshiura, R.; Okuda, T.: "Antitumor Antivities of Elligitannins against Sarcoma-180 in Mice". *Biol. Pharm. Bull.* **1993**, *16*, 379-387.

¹⁵¹ Kashiwada, Y.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I.; Chang, J.-J.; Lee, K.-H.: "Antitumor Agents, 129. Tannins and Related Compounds as Selective Cytotoxic Agents". J. Nat. Prod. **1992**, 55, 1033-1043.

¹⁵² Shin, M. S.; Kang, E. H.; Lee, Y. I.: "A flavonoid from medicinal plants blocks hepatitis B virus-e antigen secretion in HBV-infected hepatocytes". *Antivir. Res.* 2005, 67, 163-168.



Figura 51. Ácido chebulágico y derivados.

3.22.1 Antecedentes de la síntesis de cumarinas.

La cumarina **400** fue sintetizada por primera vez por Perkin en 1868, haciendo reaccionar salicilaldehído **292** con anhídrido acético **204a**, en presencia de acetato sódico, a 140 °C (*Esquema 92*).¹⁵³



Esquema 92. Síntesis de cumarina de Perkin.

No obstante, la estructura que propuso Perkin en su momento para la cumarina fue incorreta. El mecanismo de la condensación de Perkin no se estableció hasta los años treinta, cuando se desarrolló la Teoría ácido-base de Lewis.¹⁵⁴

En 1884, Pechmann descubrió una síntesis de cumarinas a partir de la condensación de fenol **106** y β -cetoésteres en medio ácido.¹⁵⁵ Cáceres y colaboradores propusieron un posible mecanismo para esta reacción: en primer lugar el ácido catalizaría la transesterificación así como la tautomerización

¹⁵³ Perkin, W.H.: "VI. On the artificial production of coumarin and formation of its homologues". J. Chem. Soc. 1868, 21, 53-63.

¹⁵⁴ Abernethy, J.L.: "The Historical and Current Interest in Coumarin". J. Chem. Educ. 1969, 46, 561-568.

¹⁵⁵ Pechmann, H.v.: "Neue Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins. I.". Ber. Dtsch. Chem. Gest. 1884, 17, 929-936.

ceto-enólica. A continuación, se produciría una adición electrófila sobre el anillo de benceno por la cetona protonada que daría lugar al núcleo de cumarina. La posterior rearomatización y pérdida de agua dio lugar a la cumarina **435** (*Esquema 93*).¹⁵⁶



Esquema 93. Mecanismo de la reacción de Pechmann.

Unos años más tarde, en 1887, Reformatsky descubrió otra reacción útil para obtener cumarinas. Para ello, hizo reaccionar aldehídos **436** o cetonas con ésteres halogenados en posición α **437**, en presencia de zinc (*Esquema 94*).^{157,158}



Esquema 94. Mecanismo de la reacción de Reformatsky.

Posteriormente, en 1904, la reacción de Knoevenagel surgió como un importante método síntético para obtener derivados de 3-carboxicumarina **449** (*Esquema 95*).¹⁵⁹

¹⁵⁶ Torvisco, R.; Mansilla, D.; Belizán, D.; Alesso, E.; Moltrasio, G.; Vázquez, P.; Pizzio, L.; Blanco, M; Cáceres, C.: "Catalytic activity of Keggin heteropolycompounds in Pechmann reaction". *Appl. Catal., A.* **2008**, *339*, 53-60.

¹⁵⁷ Reformatsky, S.: "Neue Synthese Zweiatomiger einbasischer Säuen aus denketonen". Ber. Dtsch. Chem. Gest. 1887, 20, 1210-1211.

¹⁵⁸ Magano, J.; Dunetz, J.R.: "Large-Scale Applications of Transitions Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals". *Chem. Rev.* 2011, *111*, 2177-2250.

¹⁵⁹ a) Knoevenagel, E.: "686. Ueber die Condensirende Wirkung Organischer Basen". Ber. Dtsch. Chem. Gest. **1904**, 37, 4461-4463. b) Knoevenagel, E.; Mottek, S.: "687. Ueber die Condensirende Wirkung Organischer Basen". Ber. Dtsch. Chem. Gest. **1904**, 37, 4464-4476.



Esquema 95. Mecanismo de la reacción de Knoevenagel.

En 1929, Hurtley, desarrolló una nueva síntesis de cumarinas a partir de la condensación de ácidos bromobenzoicos **450** y resorcinol **451** o compuestos β -dicarbonílicos, que reaccionaban en condiciones suaves en etanol y etóxido sódico, bien en presencia de cobre activado o acetato de cobre (II) (*Esquema 96*). ¹⁶⁰ La reacción de Wittig, surgida en 1953, también puede emplearse en la síntesis de cumarinas.



Esquema 96. Reacción de Hurtley.

Más recientemente, Yavari y col., aplicando la química conocida de derivados del fósforo trivalente, consiguieron sintetizar diversos derivados de cumarina.¹⁶¹ La trifenilfosfina **453** se adicionó en primer lugar sobre acetilendicarboxilato de dimetilo **217**, que seguidamente se protonó dando lugar a **455**. A continuación, se produjo el ataque electrófílico de **456** sobre el anillo aromático en posición orto a la posición activante, generando **457**. La posterior lactonización intramolecular condujo a las deseadas cumarinas **458** (*Esquema 97*).

¹⁶¹ Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonouri, A.: "A New Efficient Route to 4-Carboxymethylcoumarins Mediated by Viniltriphenylphosphonium Salt". *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2391-2392.

¹⁶⁰ Hurtley, W. R. H.: "CCXIL. Replacement of Halogen in *ortho*Bromobenzoic Acid". J. Chem. Soc. 1929, 1870-1873.



Esquema 97. Síntesis de derivados de cumarinas del grupo de Yavari.

Murugavel y Punniyamurthy, sintetizaron recientemente 3-*N*-sulfonilamidinocumarinas **461**, mediante una reacción multicomponente activada en microondas, entre distintos salicilaldehídos, propiolatos **459**, sulfonil azidas y aminas secundarias, catalizada por CuI.¹⁶² En primer lugar se produce la ciclación del propiolato y la azida por acción del cobre, dando lugar a un triazol que evoluciona a la cetenimida **463**. Posteriormente, se produce la adición nucleófila de la amina sobre **463** generando la amidina **464**, que reacciona con el aldehído para dar lugar al intermedio **466**. La posterior transesterificación y cliclación de **467** conduce a las deseadas cumarinas (*Esquema 98*).



Esquema 98. Síntesis multicomponente de 3-N-sulfonilamidinocumarinas.

¹⁶² Murugavel, G.; Punniyamurthy, T.: "Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Four-Component Tandem Synthesis of 3-N-Sulfonylamidine Coumarins". J. Org. Chem. 2015, 80, 6291-6299.

Sun y colaboradores sintetizaron diversas 6H-benzo[*i*]cumarinas **468**, mediante la reacción de derivados del resorcinol **451** y ácidos bromobenzoicos sustituidos **450**, en presencia de 2 equivalentes de NaOH en agua a 100 °C, y empleando CuSO₄ como catalizador (*Esquema 99*).¹⁶³ Las condiciones de esta síntesis son similares a las de Bruggink y McKillop,¹⁶⁴ que estudiaron el alcance y las limitaciones de la reacción de Hurtley.



Esquema 99. Síntesis de 6H-benzo[c]cumarinas del grupo de Sun.

Además, el grupo de Sun obtuvo cumarinas **472** mediante una estrategia en dos pasos. Primero hicieron reaccionar éteres arílicos sustituidos en posición orto con ácido borónico **469** y ésteres 2-bromobenzoicos **470**, en presencia de Pd(PPh₃)₄ como catalizador, y Na₂CO₃ en EtOH/DME a 80 °C, de manera que se sintetizaron los bifenilos **471**. Posteriormente, la desprotección de los grupos éter y éster con BBr₃ en CH₂Cl₂ dió lugar a los deseados productos **472**.



Esquema 100. Síntesis secuencial de cumarinas de Sun.

Con el objetivo de producir agonistas selectivos del receptor de glucocorticoides a gran escala, Kudo y Yamamoto, han conseguido mejorar este último procedimiento haciendo reaccionar el ácido 5acetamido-2-bromobenzoico **473b** con 3 equivalentes de resorcinol, empleando Na₂CO₃ como base y CuI como catalizador, de manera que se obtuvo **474** con un rendimiento del 82% (*Esquema 101*).¹⁶⁵

¹⁶³ Sun, W.; Cama, L. D.; Birzin, E. T.; Warrier, S.; Locco, L.; Mosley, R.; Hammond, M. L.; Rohrer, S. P.: "6H-Benzo[]chromen-6derivatives as selective ERβ agonist". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1468-1472.

¹⁶⁴ Bruggink, A.; McKillop, A.: "A Study of the copper-catalysed direct arylation of β-dicarbonyl compounds with 2-bromobenzoic acid". *Tetrabedron.* **1975**, *31*, 2607-2619.

¹⁶⁵ Kudo, K.; Yamamoto, N.: "Scalable Synthesis of 8-Amino-3-hydroxy-6H-benzo[d]chromen-6-one: Key Intermediate for SEGRA via the Hurtley Reaction". Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 309-314.



Esquema 101. Síntesis de cumarinas de Yamamoto y col.

Otra síntesis muy interesante de benzo[*d*]cumarinas **487** fue la llevada a cabo por Fan y colaboradores. En primer lugar, sintetizaron derivados de 2-(2-aliloxi)fenil)furano **483**, partiendo de salicilaldehidos **292**, mediante un alargamiento de cadena, oxidación y ciclación intramolecular. Estos compuestos se calentaron en microondas a 150 °C, dando lugar a diversos benzo[*d*]cromenos (*Esquema 102*).¹⁶⁶ El mecanismo de la reacción comienza con la reacción de Diels-Alder intramolecular entre el fragmento de alqueno o alquino y el furano, dando lugar al oxabiciclo **484**. Éste se abre, y aromatiza para generar los benzo[*d*]cromenos **586**. Por último, la oxidación de **486** en agua oxigenada a 80 °C condujo a las esperadas benzo[*d*]cumarinas.



Esquema 102. Síntesis de benzo[c]cumarinas del grupo de Fan.

¹⁶⁶ He, Y.; Zhang, X.; Cui, L.; Wang, J.; Fan, X.: "Catalyst free synthesis of diversely substituted 6H-benzo[dchromenes and 6H-benzo[dchromene-6-ones in aqueous media under MWI". Green Chem. 2012, 14, 3429-3435.

Una síntesis muy sencilla de benzo[c]cumarinas **489** fue la realizada por Kondo empleando catálisis de rutenio y carbenos *N*-heterocíclicos (NHC). Se produce una ciclación con monóxido de carbono, a través de la funcionalización de un enlace C-H de 2-arilfenoles **488**, empleando una combinación de catalizadores, basados en Rutenio y carbenos *N*-heterocíclicos, utilizando carbonato de cesio como base. De esta manera calentando a 100 °C durante 2 h se obtuvieron los deseados productos finales (*Esquema 103*).¹⁶⁷



Esquema 103. Obtención de benzo[c]cumarinas empleando carbenos NHC.

Bodwell y colaboradores diseñaron una síntesis de 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]piran-6-onas **492**, mediante la reacción de Diels-Alder con demanda inversa de electrones entre diferentes cumarinas fusionadas en posición 3 a alquenos pobres en electrones **490** y diferentes enaminas **491**.¹⁶⁸ Los cicloaductos de la reacción de Diels-Alder **493** sufren la eliminación de pirrolidina y la posterior oxidación por parte de otra molécula de enamina para dar los proctos deseados **492** (*Esquema 104*).



Esquema 104. Síntesis de 6H-dibenzo [b,d]piran-6-onas de Bodwell.

¹⁶⁷ Inamoto, K.; Kadokawa, J.; Kondo, Y.: "Ruthenium-Catalyzed Carbonylative C-H Cyclization of 2-Arylphenols: A Novel Synthetic Route to 6H-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones". Org. Lett. **2013**, *15*, 3962-3965

¹⁶⁸ Pottie, I. R.; Nandaluru, P. R.; Benoit, W. L.; Miller, D. O.; Dawe, L. N.; Bodwell, G. J.: "Synthesis of 6H-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones Using the Inverse Electron Demand Diels-Alder reaction". *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9015-9030.

Para simplificar la síntesis anterior, Bodwell y Nandaluru, probaron la reacción multicomponente de diferentes salicilaldehídos **292** y glutaconato de dimetilo **497** (para fomar los dienos *in situ*) y ciclopentanona **498** y pirrolidina **494** (para generar la enamina *in situ*) con resultados satisfactorios. Esta metodología fue utilizada empleando diferentes cetonas, tanto cíclicas **500** (*Esquema 105*) como alifáticas.



Esquema 105. Síntesis multicomponente de Bodwell.

Estos investigadores emplearon satisfactoriamente esta metodología para la síntesis de productos naturales como canabinol **503**¹⁶⁹ y la defucogilvocarcina V **504** (*Figura 52*).¹⁷⁰



Figura 52. Estructuras de canabinol y defucogilvocarcina V.

3.23. PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.

Dada la importancia biológica de las benzo[d]cumarinas y la necesidad de contar con estrategias sintéticas versátiles para su preparación, decidimos aplicar nuestra metodología tándem para la obtención de estos núcleos heterocíclicos. Para ello, utilizaremos 3-carbonilcumarinas como sustrato deficiente de electrones para la reacción one-pot con isonitrilos y dienófilos. Empleando un

¹⁶⁹ Nandaluru, P. R.; Bodwell, G. J.: "Multicomponent Synthesis of 6H-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones and a Total Synthesis of Cannabinol". Org. Lett. **2012**, *14*, 310-313.

¹⁷⁰ Nandaluru, P.; Bodwell, G. J.: "An Inverse Electron Demand Diels-Alder-Based Total Synthesis of Defucogilvocarcin V and Some C-8 Analogues". J. Org. Chem. **2012**, 77, 8028-8037.

planteamieto retrosintético análogo al utilizado en la síntesis de xantonas, las benzo[d]cumarinas **505** se obtendrían a partir de la apertura y deshidratación de los oxabiciclos **506**. Éstos se sintetizarían mediante la cicloadición de Diels-Alder entre aminofuranos **507** y diferentes dienófilos **75**. A su vez, los aminofuranos **507**, se formarían como resultado de la cicloadición de isonitrilos y 3-carbonilcumarinas **508**, previamente sintetizadas (*Esquema 106*).



Esquema 106. Análisis retrosintético para la síntesis de benzo[c]cumarinas.

3.24. SÍNTESIS DE CUMARINAS.

Para la síntesis de carbonilcumarinas de partida se aplicó la metodología de síntesis descrita por Farid y colaboradores, basada en la reacción clásica de Knoevenagel.¹⁷¹ Para ello, se hicieron reaccionar salicilaldehído ó 6-bromosalicilaldehído con diferentes β -cetoésteres. Se empleó piperidina catalítica y como medio de reacción metanol seco a temperatura ambiente. En la *Tabla 27*, se pueden ver los productos sintetizados, los tiempos de reacción, así como los rendimientos obtenidos.

	С R ¹ Н + 292а-b	0 0 R ² ↓↓ 0Et 509a-c	510 MeOH, t.a.	$R^{1} \qquad \qquad$		
Entrada	R1	R ²	t, días	R, %	Producto	
1	Н	Ph	3	88	508a	
2	Br	Ph	1	47	508b	
3	Br	CH ₃	1	45	508c	
4	Br	OCH ₂ CH ₃	1	22	508d	

Tabla 27. Rendimientos y tiempos de reacción de las 3-carbonilcumarinas sintetizadas.

Todas las reacciones se monitorizaron mediante CCF, y se pudo observar la precipitación del producto, lo cual facilitó su purificación, y caracterización que se llevó a cabo mediante ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR, EM-AR. De la *Tabla 27* podemos extraer algunas conclusiones como es la menor

¹⁷¹ Specht, D. P.; Martic, P. A.; Farid, S.: "Ketocoumarines. A New Class of Triplet Sensitizers". Tetrahedron. 1982, 38, 1203-1211.

electrofilia del β -cetoéster a medida que aumenta el efecto dador del grupo R², traduciéndose este hecho en una peor reactividad. Con respecto al sustituyente del salicilaldehído parece que el bromo acelera la reacción (*Tabla 27*, *entrada 2*), aunque el rendimeinto obtenido fue peor que en el caso del salicilaldehído sin sustituir (*Tabla 27*, *entrada 1*).

3.25. SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE BENZO[C]CUMARINAS.

Una vez obtenidas las 3-carbonilcumarinas de partida procedimos a estudiar la reacción tándem. En primer lugar, se hizo reaccionar la 3-benzoilcumarina **508a** con 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** y *N*-fenilmaleimida **250** a 25 °C en THF. Transcurridas 12 horas, el medio de reacción se volvió amarillo anaranjado. La reacción se monitorizó mediante CCF y se observó la aparición de un producto amarillo fluorescente. La reacción es muy lenta a temperatura ambiente y transcurrido un meses aún no había concluido, por lo que decidimos repetir la síntesis, aumentando la temperatura a 80 °C. De nuevo, la reacción transcurría muy lenta, pero tras 9 días pudo aislarse el producto formado, **505a**, cuya estructura fue confirmada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR.

Tabla 28. Condiciones de reacción ensayadas en la síntesis de 505a.





Entrada	Disolvente	Temperatura, °C	Tiempo	R, %	Producto
1	THF	t.a.	30 días	R.I.	N.A.
2	THF	80	9 días	44	505a
3	THF	80	9 días	-	N.P.*
4	Dibutiléter	150	43 horas	-	**
5	EtOH	100	15 horas	80	505a

R.I.: Reacción incompleta; N.A.: no se aisla; N.P.: No procesada, el catalizador favorecía procesos secundarios, dificultando la purificación. *En enta reacción se utilizó un 5 % de Y(OTf)₃; **No se consiguió eliminar el disolvente.

Con el objeto de buscar las condiciones óptimas para llevar a cabo el proceso tándem variamos las condiciones experimentales como temperatura, disolventes e incluso exploramos el uso de catalizadores. Se decidió probar con triflato de itrio, ya que resultó efectivo en trabajos previos, sin embargo, favoreció otros procesos secundarios de síntesis.³⁴ Para nuestra satisfación, cuando se utilizó etanol a 100 °C la reacción terminó en tan solo 15 horas, obteniéndose el producto deseado con un 80% de rendimiento (*Tabla 28, entrada 5*).

Sorprendentemente, en este caso, la reacción tándem va mejor en un disolvente polar prótico. Sin embargo, en THF, el disolvente idóneo en la síntesis de xantonas, la reacción es muy lenta. Este hecho sugiere que en este caso las cicloadiciones transcurren de forma asíncrona, por lo que un disolvente polar prótico podría estabilizar las especies cargadas intermedias.

Decidimos llevar a cabo una optimización de la reacción en etanol para el bromo derivado de la cumarina (*Tabla 29*), variando la temperatura y utilizando de nuevo catalizadores, pero los mejores resultados de nuevo se obtuvieron para la reacción llevada a cabo en etanol a 100°C (*Tabla 29, entrada 2*). De esta manera se obtuvo el compuesto **505b** en 23 horas con un rendimiento del 74%. Su estructura fue determinada mediante ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM-AR.

Tabla 29. Condiciones ensayadas en la obtención de 505b.



Entrada	Disolvente	Temperatura, °C	Tiempo	R, %	Catalizador, %	Producto
1	EtOH	t.a.	30 días	32*		505b
2	EtOH	100	23 horas	74		505b
3	EtOH	100	65 horas	76*	H ₂ SO ₄ , 20	505b
5	EtOH	100	27 horas	79	Tiourea **, 20	505b

*La reacción se corta, no termina. El producto precipita en EtOH, por lo que es más fácil su purificación. **1,3-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea.

Tras todos estos ensayos decidimos optar por el etanol a 100 °C como condiciones idóneas de reacción para extender esta síntesis a otros isonitrilos y dienófilos, como se puede ver en la *Tabla 30*.

Tabla 30. Rendimientos y tiempos de reacción en la síntesis de 6H-benzo[c]cumarinas.



Entrada	\mathbb{R}^1	R ²	R ³	\mathbb{R}^4	Tiempo	R, %	Producto
1	Н	Ph	N-Ph	$\ell C_6 H_{11}$	15 horas	80	505a
2	Н	Ph	N-CH ₃	$\ell C_6 H_{11}$	59 horas	82	505c
3	Н	Ph	N-CH ₃	C5H11	59 horas	76	505d
4	Н	Ph	N-H	2,6-diMe-Ph	69 horas	31	505e
5	Br	Ph	$N ext{-Ph}$	$\mathcal{C}_{6}H_{11}$	23 horas	74	505b
6	Br	Ph	$N ext{-Ph}$	<i>t</i> Bu	>100 horas	11	505f
7	Br	Ph	N-CH ₃	<i>t</i> Bu	>100 horas	-	N.A.
8	Br	Ph	N-CH ₃	C5H11	87 horas	63	505g
9	Br	Ph	N-H	2,6-diMe-Ph	67 horas	31	505h
10	Br	CH3	$N ext{-Ph}$	$\ell C_6 H_{11}$	7 horas	99	505i
11	Br	CH3	N-CH ₃	<i>t</i> Bu	27 horas	6	505j
12	Br	CH3	N-CH ₃	C5H11	13 horas	52	505k
13	Br	CH3	О	$\ell C_6 H_{11}$	11 horas	-	M.C.
14	Br	CH3	N-H	$CH_2C_6H_5$	18 horas	77	5051
15	Br	CH3	N-H	2,6-diMe-Ph	18 horas	42	505m
16	Br	CH3	$N ext{-}H$	4-OMe-Ph	32 horas	54	505n
17	Br	OEt	N-Ph	$\ell C_6 H_{11}$	-	-	N.R.

N.A.: no se aisla. M.C.: mezcla compleja. N.R.: no hay reacción.

Los rendimientos son de moderados a excelentes a excepción de las reacciones con *ten*-butilisonitrilo. Al analizar los resultados obtenidos, se observa que las reacciones alcanzan mayores rendimientos con isonitrilos alifáticos, que cuando se utiliza un isonitrilo aromático como 2,6-dimetilfenilisonitrilo, excepto cuando se emplea *ten*-butilisonitrilo.

Por otra parte, los tiempos de reacción son mayores cuando se utilizan 3-benzoilcumarina y 3-benzoil-6-bromocumarina que cuando se utiliza 3-acetil-6-bromocumarina, ya que el grupo dador -CH₃, favorecería la reacción de Diels-Alder por efecto inductivo +I. Además los grupos –Ph presentan un gran volumen, lo cual podría justificar su peor reactividad por un mayor impedimento estérico, como ya se ha visto previamente en el Capítulo 1 de esta Tesis.

Al igual que con las cromonas, se planteó la síntesis con dienófilos asimétricos con un solo grupo atractor de electrones. Con este fin, se hizo reaccionar 3-benzoil-6-bromocumarina **508b** con 1,2 equivalentes de **249** y 2 equivalentes de acrilonitrilo **336a** a 70 °C. Se observó en CCF un producto sin fluorescencia de Rf más bajo que la sustancia de partida. Transcurridas 40 horas se cortó la

reacción. El compuesto fue purificado mediante cromatografía de columna. La estructura de **511** fue confirmada mediante ¹H-RMN, ¹³C-RMN e IR (*Esquema 107*), que fue obtenido con un 66%.



Esquema 107. Reacción de 508b con acrilonitrilo.

Por primera vez en este trabajo se ha aislado un aminofurano rico en electrones, especie altamente reactiva y la hemos podido caracterizar. El aislamiento de esta sustancia pone de manifiesto dos hechos: 1) corrobora el mecanismo de síntesis descrito en esta Tesis, y 2) la reacción para las cumarinas es mucho más difícil y lenta, y ni tan siquiera el empleo de un buen dienófilo como el acrilonitrilo ha forzado la cicloadición de Diels-Alder.

En este trabajo se han comenzado a explorar las posibilidades de la estrategia de atrapado de aminofuranos generados en reacciones de cicloadición de isonitrilos con compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Utilizando esta nueva metodología hemos logrado sintetizar compuestos muy interesantes desde un punto de vista biológico, y se han abierto vías para la obtención de derivados de productos naturales como el canabinol o sus isómeros, mediante transformaciones de post-condensación. Así, esta estrategia ha demostrado ser de gran utilidad para la generación de sistemas heterocíclicos polisustituidos y, sin duda, la continuación de esta línea de investigación proporcionará nuevas rutas sintéticas altamente eficientes para la obtención de diferentes familias de compuestos.

PARTE EXPERIMENTAL

4.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.

4.1.1. Condiciones de trabajo.

Todos los experimentos llevados a cabo a temperatura ambiente ó en condiciones térmicas se realizaron en matraces cerrados bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

Las reacciones bajo irradiación de microondas se realizaron en viales cerrados en un reactor microondas monomodal CEM Discover BenchMate. Este equipo dispone de un sensor de temperatura por infrarrojo integrado. La presión máxima que pueden alcanzar los tubos sellados es de 300 psi. Dispone de un sistema de seguridad para eliminar sobrepresiones antes de que el usuario del equipo acceda al vial en el que realiza el experimento. El rango de potencia varia de 0 a 300 Watios. Este equipo permite trabajar a diferentes temperaturas, de 0 a 300 °C, mediante un cuadro de programación de tiempos y temperaturas de la reacción, así como de la potencia.

4.1.2. Técnicas analíticas e instrumentales.

4.1.2.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) tanto de protón como de carbono 13 (¹H-RMN o ¹³C-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). Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃), salvo en ciertos casos particulares, en los que se especifica qué disolvente se empleó. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) de los núcleos se expresan en valores de partes por millón (ppm), tomando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS, 0 ppm) para los espectros de protón y, en general, la señal central del triplete del cloroformo deuterado (CDCl₃, 77.0 ppm), o del disolvente utilizado, para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en hercios (Hz). Los espectros de ¹³C-RMN se realizaron con desacoplamiento total de protón, empleando experimentos DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) para la asignación de los distintos tipos de carbono. Asimismo, cuando fue necesario, se realizaron intercambios con D₂O para la asignación de señales.

4.1.2.2. Espectrometría de masas.

Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro cuadrupolar Varian 1200 utilizando una sonda de inyección directa (DIP). Como métodos de fragmentación se emplearon el impacto electrónico (IE) a 70 eV o mediante ionización química (IQ) con CH₄ como gas de ionización. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%). Los espectros de masas de alta resolución (EM-AR), 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 mediante ionización de electrospray, con análisis por inyección de flujo y analizador de tiempo de vuelo (ESI-FIA-TOF), se realizaron en un espectrómetro de masas Bruker Amazon ETD (Electron Transfer Dissociation), con analizador de trampa iónica, en la Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela.

Los espectros de masas mediante ionización de electrospray, con fuente de plasma de acoplamiento inductivo y analizador de cuadrupolo-analizador de tiempo de vuelo (ESI-ICP-Q-TOF), se realizaron en un espectrómetro 6520 Accurate Mass QTOF LC/MS de Agilent Technologies, operando tanto en modo positivo como en negativo, en la Unidad de ICP-MS y análisis elemental de la Universidad de Extremadura.

4.1.2.3. Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato SMP3 Stuart en tubos capilares abiertos. Están expresados en grados centígrados y no están corregidos.

4.1.2.4. Espectroscopía de infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron utilizando un espectrómetro Bruker Vector 22 FT-IR, en el intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹. Para ello se prepararon pastillas de KBr en una prensa hidráulica a una presión de 10 GPa. En cada caso únicamente se citan las bandas de absorción más características dadas en unidades de cm⁻¹.

4.1.2.5. Difractometría de Rayos X de Monocristal.

El análisis por difracción de Rayos X se ha llevado a cabo en un difractómetro Bruker APEX-II CCD, en la Unidad de Difracción de Rayos X del Servicio de Análisis y Caracterización de Sólidos y Superficies del SAIUEx . La resolución y refinado de la estructura fue realizada con los programas Olex2 solve y Olex2 refine incluídos en el paquete Olex2, versión 1.70.¹⁷²

4.1.3. Purificación.

Las cromatografías de columna se realizaron en un cromatógrafo CombiFlash Rf Teledyne ISCO, utilizando columnas preempacadas con 4 y/o 12 gramos de gel de sílice, y como eluyente el indicado en cada caso, expresado en volumen/volumen.

¹⁷² Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.: "OLEX 2: a complete structure solution, refinement and analysis program". *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.

Las cromatografías de capa fina (CCF), se hicieron con placas de aluminio recubiertas con gel de sílice Merck Kieselgel 60 GF-254, y los productos fueron detectados mediante irradiación ultravioleta de 254 y 365 nm. Los eluyentes utilizados fueron diferentes mezclas de acetato de etilo y hexano; acetato de etilo y ciclohexano; o etanol. 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%, o bien, una mezcla de ácido fosfomolíbdico (5%) en etanol al 95%.

4.1.4. Disolventes y reactivos.

Todos los disolventes genéricos (AcOEt, CH₂Cl₂, hexano) empleados, han sido destilados y filtrados. Además, los disolventes empleados en las reacciones, han sido destilados sobre un agente desecante (Na, CaH₂, ...) según el procedimiento habitual.¹⁷³

Las transferencias de disolventes o disoluciones en condiciones anhidras se hicieron mediante jeringa hipodérmica, o vía cánula.

Como agente desecante en las extraciones se usó Na₂SO₄ anhidro suministrado por Acros.

En este trabajo se utilizaron reactivos orgánicos comerciales suministrados por Aldrich o Acros que no necesitaron ningún tratamiento posterior: las *o*-hidroxiacetofenonas, el dimetilacetal de la *N*, *N*²-dimetilformamida, el clorooxacetato de metilo, los diferentes isonitrilos y dienófilos, así como los derivados de la formilcromona debidamente sustituidos, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, ácido acético, cromona, *p*-nitrobenzaldehído, *o*-nitrobenzaldehído, piperidina, D-manosa, nitrometano, salicilaldehído, 6-bromosalicilaldehído, benzoilacetato de etilo, acetoacetato de etilo y malonato de dietilo.

Los reactivos líquidos fueron medidos con micropipetas de desplazamiento positivo con puntas y émbolos desechables.

¹⁷³ Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F: "Purification of Laboratory Chemicals". 3ª Ed. Pergamon Press. Exeter, UK, 1988

4.2 SÍNTESIS DE ENAMINONAS.

4.2.1. Procedimiento general.



Se utilizó el método desarrollado por Al-Zaydi y Borik.⁸¹ Siguiendo este procedimiento: se introdujo en un vial una mezcla equimolar de *o*-hidroxiacetofenona **232a-e** (10 mmoles) y dimetilacetal de la *N*, *N*'-dimetilformamida **210** (10 mmoles) y se irradió durante 1-2 minutos a 150 °C. El sólido obtenido se recristalizó en tolueno irradiando también en microondas durante 30 segundos a 150 °C, y se enfrió seguidamente a 4 °C durante 12-24 horas. El producto obtenido fue así filtrado y lavado con hexano ó ciclohexano fríos.

	Estado de agregación sólido naranja
ОН 203а	Punto de fusión (°C) 133-137 °C; <i>lit.84 130-132</i> .
IR, cm ⁻¹	2920, 1628, 1548.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	13.94 (s, 1H, OH), 7.89 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	191.7 (C), 163.2 (C), 154.9 (CH), 134.1 (CH), 128.4 (CH), 120.5 (C), 118.4 (CH), 118.2 (CH), 90.3 (CH), 45.6 (CH ₃), 37.6 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	220 (M+29, 79), 193 (M ⁺ , 92), 191 (100), 190 (35), 147 (90), 98 (100).

4.2.2. (*E*)-3-(Dimetilamino)- 1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona,⁸⁴ 203a; (2 min, 89%).

4.2.3.	(E)-3-	(Dimetilamino))-1-((2-hidroxi-4-metor	xifenil)prop-2-en	-1-ona,84 20	J3b ; (1	min, 86%)
	· ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		`	/1 1			

	Estado de agregación sólido marrón claro
МеО ОН 203 ь	Punto de fusión (°C) 147 °C; <i>lit.</i> ⁸⁴ 145-146 °C.
IR, cm ⁻¹	3011, 2925, 1625.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	14.47 (s, 1H, OH), 7.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (sa, 3H), 2.95 (sa, 3H)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	190.8 (C), 165.8 (C), 164.5 (C), 154.2 (CH), 129.9 (CH), 114.1 (C), 106.6 (CH), 101.2 (CH), 90.0 (CH), 55.6 (CH ₃), 45.4 (CH ₃), 37.5 (CH ₃)
EM (IQ), m/z (%)	250 (M+29, 100), 222 (M ⁺ , 100), 221 (M, 90), 190 (37), 177 (97).

	Estado de agregación sólido naranja
203c	Punto de fusión (°C) 150-152 °C; <i>lit.⁸⁴ 141 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	2919, 1632, 1540.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	13.90 (s, 1H, OH), 7.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H),
ppm	7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (d, <i>J</i>
	= 12.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl3, 126 MHz), δ	190.3 (C), 161.7 (C), 155.5 (CH), 133.8 (CH), 127.8 (CH),
ppm	122.7 (C), 121.3 (C), 119.9 (CH), 90.0 (CH), 45.7 (CH ₃), 37.8
	(CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	254 (M+29, 31), 228 (M++2, 60), 226 (M+, 86), 225 (M,
	100), 190 (48).

4.2.4.	(E)-1-(5-Cloro-	2-hidroxifenil)-3-	(dimetilamino)prop-	-2-en-1-ona, ⁸⁴ 2	03c ; (1 min, 8	5%).

4.2.5. (*E*)-**3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxi-5-metilfenil)prop-2-en-1-ona,⁸⁴ 203d;** (1 min, 93%).

	Estado de agregación sólido naranja claro
203d	Punto de fusión (°C) 143 °C; <i>lit.84 136-138 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	2918, 1633, 1588.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	13.72 (s, 1H, OH), 7.88 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.18 (sa, 3H), 2.98 (sa, 3H), 2.30 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm EM (IQ), m/z (%)	191.7 (C), 160.9 (C), 154.9 (CH), 135.1 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (C), 120.1 (C), 118.1 (CH), 90.4 (CH), 45.5 (CH ₃), 37.8 (CH ₃), 21.0 (CH ₃). 234 (M+29, 14), 206 (M ⁺ , 100), 161 (25), 98 (40).

0 N	Estado de agregación sólido marrón oscuro.
ОН 203е	Punto de fusión (°C) 172-176 °C; <i>lit.¹⁷⁴ 173-175 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	2919, 1621, 1555.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	15.91 (s, 1H, OH), 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.17 (sa, 3H), 2.97 (sa, 3H)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	191.5 (C), 162.3 (C), 154.7 (CH), 136.7 (C), 127.4 (CH), 126.1 (C), 125.4 (CH) 124.2 (CH), 124.2 (CH), 124.2 (C), 117.2 (CH), 113.4 (C), 100.2 (C), 90.4 (CH), 45.5 (CH ₃) 37.6
EM (IQ), m/z (%)	(CH ₃). 270 (M+29, 99), 241 (M ⁺ , 100), 242 (M+1, 99), 243 (M+2, 94), 197 (41), 98 (90).

4.2.6. (E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxinaftalen-1-il)prop-2-en-1-ona,¹⁷⁴ 203e; (1 min, 91%).

¹⁷⁴ Gammill, R. B.: "A New and Efficient Synthesis of 3-Halogenated 4H-1-Benzopyran-4-ones". Synthesis. 1979, 11, 901-903.

-

4.2.7. *(E)*-**3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)prop-2-en-1-ona**,¹⁷⁵ **203f**. El procedimiento general se modificó en este caso, ya que sólo fue necesario calentar hasta 90 °C. (1 min, 70%).

O O N	Estado de agregación sólido naranja oscuro.
OH 203f	Punto de fusión (°C) 185-190 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3441, 1632, 1560.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	15.20 (s, 1H, OH), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	189.6 (C), 169.1 (C), 156.3 (CH), 139.0 (C), 129.1 (CH), 124.9 (CH), 119.4 (C), 119.3 (CH), 89.4 (CH), 46.1 (CH ₃), 38.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	238 (M+1, 13), 237 (M ⁺ , 100), 207 (26), 182 (18).

¹⁷⁵ a) Xiang, H.; Yang, C.: "A Facile and General Approach to 3-((Trifluoromethyl)thio)-4H-chromen-4-one". Org. Lett. **2014**, *16*, 5686-5689. b) Levchenko, K. S.; Semenova, I. S.; Yarovenko, V. N.; Shmelin, P. S.; Krayushkin, M. M.: "Facile syntheses of 2-substituted 3-cyanochromones". Tetrahedron Lett. **2012**, *53*, 3630-3632.

4.3 SÍNTESIS DE 3-CARBONIL Ó 3-HIDROXICROMONAS.



<u>Método A</u>.

A un balón de fondo redondo, bajo atmósfera inerte de N₂, se añadieron 1,12 mmoles de **203a** y 2 mL de 1,2-(CH₂Cl)₂ seco. Seguidamente, se colocó un baño de hielo y se añadieron 3,37 mmoles de anhídrido trifluoroacético **207a** y 3 mL de 1,2-(CH₂Cl)₂, gota a gota a 0 °C. La reacción se dejó toda la noche a 4 °C (o/n). Se monitorizó mediante CCF, y al dia siguiente no había terminado. Se calentó a 100 °C hasta la finalización de la misma. Una vez hubo acabado, se lavó el crudo de reacción con una disolución saturada de NaHCO₃ (para eliminar el exceso de anhídrido trifluoroacético sin reaccionar). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Una vez filtrada y evaporada, dio lugar a un sólido. Éste fue lavado con ciclohexano y acetato de etilo, de forma que se obtuvo el compuesto **230a**.

Método B.

A un balón de fondo redondo, bajo atmósfera inerte de N₂, se añadieron 1mmol de **203b** y 2 mL de 1,2-(CH₂Cl)₂ seco. Seguidamente, se colocó un baño de hielo y se añadieron 3 mmoles de anhídrido trifluoroacético **207a** y 3 mL de 1,2-(CH₂Cl)₂, gota a gota a 0 °C. La reacción se dejó toda la noche a 4 °C (o/n). Se monitorizó mediante CCF, y al dia siguiente ya había terminado. Se lavó el crudo de reacción con una disolución saturada de NaHCO₃ (para eliminar el exceso de anhídrido trifluoroacético sin reaccionar). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Una vez filtrada y evaporada, dio lugar a un sólido. Éste fue lavado con ciclohexano y acetato de etilo, de forma que se obtuvo el compuesto **230b**.

<u>Método C</u>

En primer lugar se eliminó la humedad del balón de fondo redondo a utilizar, haciendo pasar alternativamente vacio y N₂. Bajo vació se calentó el balón con un decapador. Posteriormente, sobre el balón, bajo atmósfera de N₂ se añadieron 1,16 mmoles de la enaminona **203a**, 1 mL de piridina como disolvente, y 2 gotas de piperidina. A continuación, se añadieron gota a gota 1 mL de anhídrido acético (9 mmoles) **204a** a 0 °C. Se dejó a 4 °C toda la noche (o/n). La reacción se monitorizó por CCF. Al día siguiente, no había terminado, y se calentó a reflujo a 120 °C. Transcurridas dos horas

de reacción, ésta terminó. A continuación, se lavó el crudo de reacción con disoluciones saturadas de NaCl y CuSO₄. Los restos de agua de la fase orgánica se eliminaron con Na₂SO₄. Se filtró y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 12g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 9:1), obteniéndose así **230c**.

<u>Método D</u>

Se empleó el método descrito por Langer para la síntesis de cromonas.⁷⁹ A un balón de fondo redondo se añadieron 1,5 mmoles de enaminona **203d-h** y 4,95 mmoles de piridina en CH_2Cl_2 . A continuación, se añadieron gota a gota de 3,45 a 3,9 mmoles de clorooxacetato de metilo **242** a 0 °C. Tras 15 minutos se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se hizo mediante CCF. Una vez la reacción concluyó, la disolución se evaporó a presión reducida, y el residuo orgánico fue disuelto en CH_2Cl_2 y lavado con disoluciones acuosas saturadas de NaCl y CuSO₄ (para eliminar restos de piridina). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada. Se obtuvo un precipitado, que una vez lavado con hexano, resultó ser la cromona pura **230d-h**.

Método E

Se empleó una variante del método descrito por Langer para la síntesis de cromonas.⁸⁹ A un vial de microondas bajo atmósfera de N_2 se le añadieron 1,5 mmoles de enaminona **203d-h**, 1 mL de 1,2-dicloroetano seco, y a continuación, 3,3 mmoles de piridina. Posteriormente, se añadieron gota a gota 1,65 mmoles de clorooxacetato de metilo **242** en 1 mL de 1,2-dicloroetano a 0 °C. Tras 15 minutos se retiró el baño de hielo y se irradió en microondas a 100 °C. El seguimiento de la reacción se hizo mediante CCF. Una vez la reacción concluyó, el crudo de reacción se lavó con disoluciones acuosas saturadas de NaCl y CuSO₄ (para eliminar restos de piridina). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada, dando lugar a un sólido, que fue lavado con hexano, resultando ser la cromona pura **230d-h**.



<u>Método F</u>

Se empleó el método descrito por el grupo de Cheng.⁸³ Bajo atmósfera de N₂, a un balón de fondo redondo se añadieron 1,37 mmoles de cromona **190**, 1,16 mmoles de *p*-nitrobenzaldehido **235b** y 2 mL de MeOH seco. A continuación se añadieron 0,68 mmoles de MeONa* (0,5 equivalentes). Casi inmediatamente precipitó un sólido naranja y fue necesario añadir más cantidad de disolvente, para la correcta agitación de la disolución, por tanto, se añadieron 2 mL más de MeOH. La reacción se monitorizó mediante CCF. Una vez hubo finalizado, se neutralizó el exceso de MeONa con HCl 1N, observándose un cambio de color de naranja a amarillo. Se concentró a sequedad para eliminar los restos de MeOH. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Una vez filtrada y evaporada, se obtuvo un sólido. Éste fue lavado con MeOH y acetato de etilo frios, de manera que se sintetizó de manera satisfactoria **234b**.

*La disolución de MeONa fue preparada el mismo dia que se puso la reacción. Para ello se destiló MeOH seco. Se pesaron 0,44 g de Na, para preparar una disolución 0,77 M, en 25 mL de MeOH.

Método G

Se empleó el método descrito por Cheng y col.⁸³A un balón de fondo redondo se añadieron 1,25 mmoles de cromona **190** y 1 mmol de *e*-nitrobenzaldehído **235a**, bajo atmósfera de N₂, y 0,5 mL de MeOH seco. Posteriormente, gota a gota, se añadieron 0,27 mmoles de *f*BuONa y 2,5 mL de MeOH. A los 30 minutos de finalizar la adición, precipitó un sólido naranja. La reacción se monitorizó mediante CCF. Tras finalizar, se añadió HCl 1N. Se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Una vez filtrada y evaporada, se obtuvo un sólido. Éste se lavó con MeOH y acetato de etilo frios, dando lugar al producto **234a**.

<u>Método H</u>

Se utilizó la estrategía descrita por Mohar.⁸² A un balón de fondo redondo se añadieron 0,67 mmoles de **234a-b** y 20,2 mmoles de MnO₂ en 6 mL de CH_2Cl_2 , bajo atmósfera inerte de N₂. La reacción se monitorizó mediante CCF y fue necesario utilizar como revelador ácido fosfomolíbdico. Una vez hubo finalizado, se filtró sobre celita con CH_2Cl_2 . Posteriormente se evaporó en rotapavor el disolvente. El residuo sólido obtenido se lavó con ciclohexano frio, de manera que se sintetizaron los compuestos **233a** y **233b**, respectivamente.

4.3.1. 3-(2, 2, 2-Trifluoroacetil)-4*H***-cromen-4-ona**,^{86,87} **230***a*; (*método A*: 0 ° C hasta t.a., 12 horas; 100 °C, 4 horas; 75%).

CF3	Estado de agregación sólido blanco.
230a	Punto de fusión (°C) 145.2 °C; <i>lit.86 124-125 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3342, 3103, 1639, 1599.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	 8.62 (s, 0.2 H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.89 Hz, 0.2 H), 8.27 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.11 (s, 2H, 2OH). Se obtiene el compuesto esperado y el hidratado en una proporción de 0.2:1.
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	179.0 (C), 163.2 (C), 158.2 (CH), 158.2 (CH), 156.5 (C), 135.3 (CH), 135.2 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 123.5 (C), 118.6 (CH), 118.5 (CH), 117.2 (C).
EM (IQ), m/z (%)	243 (M+1, 41), 237 (38), 220 (28), 205 (25), 199 (26), 184 (47), 134 (46), 112 (31), 103 (37), 87 (47), 61 (100).
MeO CF ₃	Estado de agregación sólido marrón claro
--	---
230b	Punto de fusión (°C) 112.2-138.4 °C.
IR, cm ⁻¹	3329, 3096, 1631, 1583.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.54 (s, 0.2 H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.92 Hz, 0.2H), 8.14
ppm	(d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H),
	6.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H). Los multipletes son dobletes
	juntos del compuesto esperado y su hidrato. Primer
	multiplete: 7.09 (dd, $J = 8$ Hz, 2.45, 0.30 H), 7.08 (dd, $J = 8$
	Hz, 2.38, 0.70 H). Segundo multiplete: 6.93 (d, $J = 2.37$ Hz,
	0.21), 6.92 (d, $J = 2.36$ Hz, 0.76H). La relación es de 1:3.
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	178.2 (C), 165.3 (C), 158.5 (C), 157.6 (CH), 127.4 (CH),
ppm	117.1 (C), 116.9 (C), 116.1 (CH), 116.0 (CH), 101.0 (CH),
	100.4 (CH), 100.1 (C), 56.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	274 (M+2, 12), 273 (M+1, 100), 272 (M+, 6), 177 (12), 149
	(35), 99 (28), 97 (19), 85 (22), 83 (22), 71 (30), 69 (22), 61
	(60), 57 (41).

4.3.2. 7-Metoxi-3-(2, 2, 2-trifluoroacetil)-4*H*-cromen-4-ona,¹⁷⁶ 230b; (*método* B: 0 °C hasta t.a., 12 horas; 71%).

¹⁷⁶ Sosnovskikh, V. Ya.; Safrygin, A.V.; Anufriev, V.A.; Eltsov, O.S.; Iaroshenko, V.O.: "Reactions of 2-(trifluoromethyl)chromones with cyanoacetamides, ethyl cyanoacetate and diethyl malonate. Unexpected synthesis of benzo[d]coumarin derivatives". *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6271-6274.

4.3.3. 3-Acetil-4*H***-cromen-4-ona**,⁸⁰ **230c**; (*método C*: 0 ° C hasta t.a., 12 horas; 120 ° C, 2 horas; 59%).

	Estado de agregación sólido blanco.
230c	Punto de fusión (°C) 128-137.7 °C.; <i>lit.⁸⁰ 129 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3445, 3060, 1688, 1650, 1613, 1551.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.61 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.47 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 2.76 (s, 3H) ppm.
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ	196.8 (C), 175.5 (C), 161.8 (CH), 156.0 (C), 134.5 (CH),
ppm	126.6 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (C), 123.0 (C), 118.4 (CH),
	31.7 (CH ₃) ppm.
EM (IQ), m/z (%)	120 (M+2, 12), 118 (M+, 3), 111 (9), 104 (10), 89 (12), 85
	(15), 83 (16), 71 (26), 70 (13), 69 (24), 57 (45), 56 (16), 55
	(29), 53 (20).

4.3.4. 2-Oxo-2-(4-oxo-4*H***-cromen-3-il)acetato de metilo**,^{79a} **230d**; (*método D*: 13.5 h, 85%; *método E*: 7 min, 85%).

	Estado de agregación sólido marrón claro.
230d	Punto de fusión (°C) 131-135 °C; <i>lit.^{79a} 133-135 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3063, 2955, 1731, 1694, 1649.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.66 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.5, 1H), 4.00 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	184.7 (C), 174.8 (C), 164.4 (C), 162.4 (CH), 156.3 (C), 135.2 (CH), 127.1 (CH) 126.5 (CH), 125.0 (C), 120.1 (C), 118.8 (CH), 53.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	261 (M+29, 22), 234 (M+2, 85), 233 (M+1, 98), 232 (M+, 99), 217 (69), 121 (22).

4.3.5. 2-(7-Metoxi-4-oxo-4*H***-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo**,^{79b} **230e**; (*método D*: 13.5 h, 93%; *método E*: 14 min, 67%),

	Estado de agregación sólido blanco.
MeO 230e	Punto de fusión (°C) 154 °C; <i>lit.</i> ^{79b} 153 °C.
IR, cm ⁻¹	3043, 2967, 2848, 1747, 1684, 1650, 1619.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.59 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz,
ppm	1H), 6.93 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 126 MHz), δ	184.9 (C), 174.1 (C), 165.3 (C), 164.6 (C), 162.0 (CH), 158.1
ppm	(C) 127.8 (CH), 120.0 (C), 118.5 (C), 116.0 (CH), 101.3 (CH)
	56.3 (CH ₃), 53.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	265(M+3, 53), 263 (M ⁺ , 100), 247 (47), 203 (80).

4.3.6. 2-(6-Cloro-4-oxo-4*H***-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo**,^{79b} **230f**; (*método D*: 24 h, 78%; *método E*: 7 min, 81%).

	Estado de agregación sólido marrón.
230f	Punto de fusión (°C) 140 °C; <i>lit.^{79b} 137-139 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3066, 2960, 1742, 1688, 1663.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	184.2 (C), 173.5 (C), 164.1 (C), 162.4 (CH), 154.6 (C), 135.4 (CH), 133.3 (C) 126.0 (CH), 120.5 (CH), 120.1 (C), 53.3 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	269(M+3, 84), 268 (M+2, 60), 267 (M ⁺ , 100), 251 (45), 208 (81), 207 (100).

4.3.7. 2-(6-Metil-4-oxo-4*H***-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo**,^{79b} **230g**; (*método D*: 24 h, 85%; *método E*: 10 min, 78%).

Me O O	Estado de agregación sólido blanco.
230g	Punto de fusión (°C) 138 °C; <i>lit.⁷⁹b</i> 134-136 °C.
IR, cm ⁻¹	3056, 2954, 1753, 1687, 1659.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.64 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	184.8 (C), 174.9 (C), 164.5 (C), 162.3 (CH), 154.6 (C), 137.5 (C), 136.4 (CH) 125.9 (CH), 119.9 (C), 118.5 (CH), 53.1 (CH ₃), 21.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	275 (M+29, 37), 249 (M+3, 62), 248 (M+2, 100), 247 (M ⁺ , 100), 189 (80), 188 (100).

4.3.8. 2-Oxo-2-(1-oxo-1H-benzo[f]cromen-2-il)acetato de metilo, **230h** (*método* D: 24 horas, 74%; *método* E: 20 min, 30%).

	Estado de agregación sólido marrón claro.
230h	Punto de fusión (°C) 152-160 °C.
IR, cm ⁻¹	1731, 1691, 1649.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.79 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	184.8 (C), 174.6 (C), 164.4 (C), 161.3 (CH), 153.9 (C), 163.5 (C), 130.4 (CH) 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 123.7 (C), 122.3 (CH) 121.6 (C), 121.1 (C), 120.4 (CH), 53.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	311 (M+29,21), 285 (89), 284 (88), 283 (93), 282 (100), 223 (86).
EM-AR (IQ)	Calculada para C ₁₆ H ₁₁ O ₅ : 283.0606 Encontrada: 283.0607

O OH NO ₂	Estado de agregación sólido blanco.
234a	Punto de fusión (°C) lit. ⁸³ 148-149 °C.
IR, cm ⁻¹	3531, 1637, 1610, 1574.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.19 (d, <i>J</i> = 5.12 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.12 Hz, 1H), 7.94 (d,
ppm	J = 5.13 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.65$ Hz, 2H),
	7.47-7.42 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 4.56 (s, 1H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	178.0 (C), 156.5 (C), 153.9 (CH), 148.3 (C), 136.1 (C), 134.3
ppm	(CH), 133.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 125.9 (CH),
	125.6 (CH), 124.8 (CH), 124.6 (C), 123.9 (C), 118.4 (CH),
	66.4 (CH).
EM (IQ), m/z (%)	297 (M+, 11), 296 (61), 280 (61), 264 (35), 250 (47), 249
	(47), 248 (51), 222 (100), 173 (61), 149 (81), 147 (25), 121
	(26), 99 (25), 83 (24), 71 (49), 61 (51), 57 (48).

4.3.9. 3-(Hidroxi-(2-nitrofenil)metil)-4*H*-cromen-4-ona,⁸³ 234a; (método G: 72 horas, 66%).

4.3.10. 3-(Hidroxi-(4-nitrofenil)metil)-4*H***-cromen-4-ona**,⁸³ **234b**; (*método F*: 36 horas, 81%).

	Estado de agregación sólido blanco.
234b	Punto de fusión (°C) <i>lit.⁸³ 186-187 ° C</i> .
IR, cm ⁻¹	3386, 1625, 1592, 1510.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	
EM (IQ), m/z (%)	298 (M+1, 4), 297 (M+, 19), 296 (100), 173 (15), 147 (15), 59 (11), 57 (10).

	Estado de agregación sólido blanco.
233a	Punto de fusión (°C) 151.3-158.2 °C; <i>lit.^{79b} 155-157 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3432, 3075, 1673, 1655, 1614, 1556.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.95 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.63$ Hz,
ppm	1H), 7.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65
	(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m,
	2H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	190.4 (C), 174.6 (C), 162.8 (CH), 156.1 (C), 138.4 (C), 134.7
ppm	(CH), 134.5 (CH), 130.3 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH),
	126.5 (CH), 125.2 (C), 123.8 (CH), 121.1 (C), 118.5 (CH).
EM (IQ), m/z (%)	297 (M+2, 85), 296 (M+1, 100), 266 (13), 250 (49), 249 (97),
	173 (18), 150 (47), 121 (44), 92 (16), 61 (10), 55 (17).

4.3.11. 3-(2-Nitrobenzoil)-4*H***-cromen-4-ona**,^{79b} **233a**; (*método H*: 1.25 horas, 92%).

4.3.12. 3-(4-Nitrobenzoil)-4*H***-cromen-4-ona**,^{79b} **233b**; (*método H*: 1.25 horas, 81%).

	Estado de agregación sólido blanco verdoso.
233b	Punto de fusión (°C) 226.2-241.5 °C; <i>lit.</i> ^{79b} 239-240 °C.
IR, cm ⁻¹	3424, 2923, 1638, 1614, 1563.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.48 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.77 Hz, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz,
ppm	1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.78 Hz, 2H), 7.79 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.59
	(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.23 Hz, 1H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	190.1 (C), 174.7 (C), 160.5 (CH), 156.2 (C), 150.4 (C), 142.4
ppm	(C), 135.0 (CH), 130.3 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.1
	(C), 124.2 (C), 123.7 (CH), 118.6 (CH).
EM (IQ), m/z (%)	

4.4 SÍNTESIS DE 11-METIL-, 11-(2-NITRO)-, 11-(4-NITRO)- Y 11-TRIFLUOROMETIL-4-AMINOXANTONAS.

4.4.1. Procedimiento general.



A un balón de fondo redondo se añadieron 0,3 mmoles de cromona **230a-c** ó **233a-b** en THF seco (2 mL). A continuación, se añadieron 0,36 mmoles del dienófilo **75**, y seguidamente 0,36 mmoles de isonitrilo **10**. La mezcla de reacción permaneció en agitación a temperatura de 80 °C, bajo atmósfera inerte de N₂. El seguimiento de la reacción se hizo mediante cromatografía en capa fina. Una vez la reacción finalizó, se añadieron 20 mL de HCl 1N, y se dejó en agitación durante 1 hora para hidrolizar los restos de isonitrilo sin reaccionar. Transcurrido ese tiempo, se lavó la mezcla de reacción con H₂O. La fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, posteriormente se filtró este sólido y se concentró en rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), de esta manera se obtuvieron las 4-aminoxantonas puras **227a-n**.

4.4.2. 4- (Ciclohexilamino)-2- fenil-11- (trifluorometil)cromeno [2,3-*f*] isoindol-1,3,10(2*H*)triona, 227a; (20.67 h, 61%, 80 °C).

O CF ₃ O N	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227a	Punto de fusión (°C) 255-259.1 °C.
IR, cm ⁻¹	3314, 2931, 2850, 1763, 1705, 1665, 1612, 1500.
$^{1}\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl ₃), δ	8.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (sa,
ppm	NH, 1H), 7.53-7.43 (m, 7H), 4.46 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.88
	(m, 2H), 1.72-1.26 (m, 6H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl ₃), δ	175.9 (C), 168.2 (C), 162.9 (C), 154.1 (C), 149.1 (C), 140.7
ppm	(C), 135.4 (CH), 131.5 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.2
	(CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 123.2 (C), 117.1 (CH), 111.9
	(C), 54.7 (CH), 35.0 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	
EM-AR (ESI-FIA-TOF).	Calculada para C ₂₈ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ Na: 529.1337. Encontrada:
	529.1346.

4.4.3. 4- (Ciclohexilamino)- 7-metoxi- 2-fenil-11- (trifluorometil)cromeno [2,3-*f*] isoindol-**1,3,10(2***H*)-triona, **227b**; (12.83 h, 58%, 80 °C).

MeO CF ₃ O	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227b	Punto de fusión (°C) 296.3-314.6 °C.
IR, cm ⁻¹	3453, 2927, 2848, 1763, 1711, 1668, 1613, 1588.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.19 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (sa, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.92 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.60-1.25 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	174.9 (C), 168.1 (C), 165.6 (C), 163.0 (C), 155.7 (C), 149.2 (C), 146.7 (C), 140.3 (C), 131.5 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 116.9 (C), 114.4 (CH), 111.9 (C), 99.9 (C), 55.8 (CH ₃), 54.7 (CH), 34.9 (CH ₂), 25.4 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	538 (M+2, 4), 537 (M+1, 16), 536 (M ⁺ , 23), 518 (32), 517 (96), 174 (100), 173 (20), 99 (13), 83 (14), 61 (12).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₉ H ₂₃ N ₂ O ₅ F ₃ : 536.1559. Encontrada: 436.1558.

4.4.4. 4-((4-Metoxifenil)amino)-2-metil-11- (trifluorometil) cromeno [2,3-*f***] isoindol-1,3,10(***2H***)-triona**, **227c**; (31 h, 53%, 80 °C).

O CF ₃ O O V N N NH	Estado de agregación sólido naranja claro.
MeO 227c	Punto de fusión (°C) 189.8 - 205.8 ° C.
IR, cm ⁻¹	3318, 1764, 1692, 1615, 1512.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm ¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	8.83 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). 175.7 (C), 168.7 (C), 164.0 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.7 (C), 153.4 (C), 149.5 (C), 137.7 (C), 135.2 (C), 135.2 (CH), 133.5 (C), 127.6 (CH), 126.9 (C), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (C), 122.8 (C), 120.8 (C), 119.2 (CH), 117.2 (CH), 115.8 (C), 115.0 (CH), 114.6 (C), 114.3 (CH), 114.0 (CH), 55.8 (CH ₃), 55.6 (CH), 24.6 (CH ₂)
EM (IQ), m/z (%)	469 (M+1, 62), 468 (M ⁺ , 62), 449 (26), 229 (53), 164 (93), 160 (83), 151 (59), 150 (57) 134 (43), 122 (100), 107 (86), 84
EM-AR (IE)	(87), 73 (97). Calculada para C ₂₄ H ₁₅ N ₂ O ₅ F ₃ : 468.0933. Encontrada: 468.0929.

4.4.5. 4- (Ciclohexilamino) -2-metil-11- (trifluorometil) cromeno[2,3-*f*]isoindol-1,3,10 (2*H*) - triona, 227d; (17 h, 26%, 80 °C).

O CF ₃ O N-	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227d	Punto de fusión (°C) 197.1-216.2 ° C.
IR, cm ⁻¹	3327, 2940, 2851, 1763, 1702, 1671, 1610, 1606.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ	8.24 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i>
ppm	= 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.17
	(s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.88 -1.25 (m, 8H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl ₃), δ	176.1 (C), 169.1 (C), 164.2 (C), 154.0 (C), 149.0 (C), 140.1
ppm	(C), 136.1 (C), 135.4 (CH), 127.6 (C), 127.0 (CH), 125.8
	(CH), 124.8 (C), 123.7 (C), 123.1 (C), 117.0 (CH), 112.5 (C),
	54.7 (CH), 34.9 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.7 (CH ₂), 24.3 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	445 (M+1, 10), 444 (M+, 18), 426 (26), 425 (100), 149 (17),
	112 (26), 83 (32), 61 (25), 57 (34).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₃ H ₁₉ N ₂ O ₄ F ₃ : 444.1297. Encontrada:
	444.1296.

4.4.6. 4- (Ciclohexilamino) -7-metoxi-2-metil-11- (trifluorometil)cromeno[2,3-*f*]isoindol-**1,3,10**(2*H*)-triona, 227e; (31 h, 59%, 80 °C).

MeO CF ₃ O N-	Estado de agregación sólido amarillo oscuro fluorescente.
227e	Punto de fusión (°C) 249 - 254.6 ° C.
IR, cm ⁻¹	3443, 2920, 2850, 1759, 1701, 1666, 1617, 1444.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.15 (d, <i>J</i> = 8.87 Hz, 1H), 7.36 (sa, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.87 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.88-1.45 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	174.9 (C), 169.0 (C), 165.5 (C), 164.2 (C), 155.7 (C), 149.2 (C), 140.1 (C), 128.7 (CH), 116.9 (C), 114.3 (CH), 112.6 (C), 99.8 (CH), 56.2 (CH), 54.6 (CH ₃), 35.0 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂), 24.5 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	475 (M+1, 29), 473 (17), 455 (15), 285 (20), 159 (23), 149 (31), 129 (26), 126 (52), 99 (28), 73 (65), 71 (54), 70 (58), 61 (100).
EM-AR (IE).	Calculada para $C_{24}H_{21}N_2O_5F_3$: 474.1403. Encontrada: 474.1418.

4.4.7. 4-(Ciclohexilamino)-11-(4-nitrofenil)-2-fenilcromeno[2,3-*f***]isoindol-1,3,10 (2***H***) -triona, 227f**; (35.33 h, 93%, 80 °C).



4.4.8. 4-((4-Metoxifenil)amino)-11-(4-nitrofenil)-2-fenilcromeno[2,3-*f*]isoindol-1,3,10 (2*H*) - triona, 227g; (141 h, 51%, 80 °C).

	Estado de agregación sólido naranja.
MeO 227g	Punto de fusión (°C) 295.8 - 304.8 ° C.
IR, cm ⁻¹	3364, 1762, 1713, 1662, 1607, 1511.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.58 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.82 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.91 Hz, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).
¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.6 (C), 168.0 (C), 165.1 (C), 157.8 (C), 154.2 (C), 151.0 (C), 147.4 (C), 144.1 (C), 136.2 (C), 135.6 (CH), 134.2 (C), 131.3 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (C), 123.9 (C), 123.3 (CH), 123.0 (C), 122.3 (C), 117.7 (CH), 115.1 (C), 114.1 (CH), 55.9 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	584 (M+1, 71), 583 (M ⁺ , 17), 581 (27), 152 (48), 123 (44), 113 (39), 111 (47), 85 (70), 67 (43), 61 (100).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₃₄ H ₂₁ N ₃ O ₇ : 583.1380. Encontrada: 583.1362.

4.4.9. 2-Metil-11- (4-nitrofenil) -4-(pentilamino)cromeno[2,3-f]isoindol-1,3,10 (2H) -triona, **227h**; (19.95 h, 68%, 80 °C).



4.4.10. 11-(4-Nitrofenil)-4-(pentilamino)cromeno [2,3-*I*] isoindol-1,3,10 (2*H*) -triona, 227i; (116.58 h, 66%, 80 ° C).



4.4.11. 11-(4-Nitrofenil)-4-(pentilamino)-1*H***-furo[3,4-***b***]xanten-1,3,10-triona**, **227j**; (130 h, 59%, 80 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227j	Punto de fusión (°C) 272-277.5 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3382, 2955, 1812, 1764, 1664, 1609, 1502.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.33 (d, $J = 7.46$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.60 (s, NH, 1H), 4.05 (d, $J = 5.73$ Hz, 2H), 1.85 (q, $J = 5.12$ Hz, 2H), 1.59-1.46 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.3 (C), 163.6 (C), 160.9 (C), 154.7 (C), 150.5 (C), 147.6 (C), 143.3 (C), 140.6 (C), 136.0 (CH), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 128.1 (C), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 124.5 (C), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (C), 122.3 (C), 118.6 (C), 117.6 (CH), 110.6 (C), 47.0 (CH ₂), 30.9 (CH ₂), 29.3 (CH ₂), 22.7 (CH ₂), 14.4 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	474 (M+2, 22), 473 (M+1, 76), 472 (M+, 52), 126 (34), 98 (100), 97 (55).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₇ : 472.1271. Encontrada: 472.1273.

4.4.12. 4-(Ciclohexilamino)-11-(2-nitrofenil)-2-fenilcromeno[2,3-*f***jisoindol-1,3,10(***2H***)-triona**, **227k**; (6.42 h, 77%, 80 °C). El compuesto cristaliza con acetato de etilo.

	Estado de agregación sólido amarillo-anaranjado.
	Punto de fusión (°C) 230.3-237.7 °C.
IR, cm ⁻¹	3343, 2929, 2854, 1759, 1698, 1660, 1610, 1521.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.35 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 7H), 7.02 (sa, NH, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.71-1.26 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.9 (C), 168.3 (C), 165.4 (C), 154.9 (C), 150.6 (C), 147.6 (C), 138.7 (C), 135.4 (CH), 133.7 (C), 133.5 (CH), 131.5 (C), 130.9 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (C), 125.5 (CH), 124.9 (CH), 123.9 (C), 122.6 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 112.9 (C), 54.7 (CH),
EM (IQ), m/z (%).	35.2 (CH ₂), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 25.0 (CH ₂). 561 (M+2, 6), 560 (M+1, 16), 559 (M ⁺ , 9), 174 (17), 125 (11), 99 (28), 98 (16), 97 (32), 83 (78), 71 (42), 61 (45), 59 (100), 58 (57), 55 (90).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₃₃ H ₂₅ N ₃ O ₆ : 559.1743. Encontrada: 559.1743.

4.4.13. 4-(Ciclohexilamino)-11-(2-nitrofenil)-1*H***-furo**[**3,4-***b*]**xanten-1,3,10-triona**, **227**I; (22.25 h, 88%, 80 ° C).

Image: term of the systemPunto de fusión (°C)318-320.8 ° C (desc.).227122712271IR, cm-13360, 2937, 2855, 1826, 1743, 1663, 1628, 1610, 1521.1H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ 8.35 (d, $J = 8.05, 1H$), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.34$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, NH, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.26 (m, 6H). ¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7 (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂).EM (IO) m/z (%)485 (M+1 14) 484 (Mt 36) 404 (26) 403 (100) 127 (13)		Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
IR, cm-13360, 2937, 2855, 1826, 1743, 1663, 1628, 1610, 1521. ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ 8.35 (d, $J = 8.05$, 1H), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J =$ ppm7.34 Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.62$ Hz,1H), 7.51 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, NH, 1H), 4.52 (m,1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.26 (m, 6H). ¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7(C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7(C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9(CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9(C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂).EM (IO) m/z (%)	2271	Punto de fusión (°C) 318-320.8 ° C (desc.).
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ 8.35 (d, $J = 8.05$, 1H), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = ppm$ 7.34 Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, NH, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.26 (m, 6H). ¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7 ppm (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂). EM (IO), m/r (%)	IR, cm ⁻¹	3360, 2937, 2855, 1826, 1743, 1663, 1628, 1610, 1521.
ppm 7.34 Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, NH, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.26 (m, 6H). 13C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), 8 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7 (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂).	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ	8.35 (d, J = 8.05, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J =
$1H), 7.51 (d, J = 8.37 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, NH, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.26 (m, 6H).$ $^{13}C-RMN (126 MHz, CDCl_3), \delta 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7 (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH2), 25.6 (CH2), 24.9 (CH2). EM (IO) m/z (%) M = \frac{140}{2} M = \frac{140}{2}$	ppm	7.34 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.62 Hz,
$(d, J = 8.1 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.50 (d, J = 7.7 \text{ Hz}, \text{NH}, 1\text{H}), 4.52 (m, 1\text{H}), 2.25 (m, 2\text{H}), 1.92 (m, 2\text{H}), 1.75-1.26 (m, 6\text{H}).$ $^{13}\text{C-RMN} (126 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3), \delta \qquad 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7 (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH2), 25.6 (CH2), 24.9 (CH2).$ $\text{EM} (IO) \ m/z (\%) \qquad 485 (M+1 14) \ 484 (M+36) \ 404 (26) \ 403 (100) \ 127 (13)$		1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.37 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.28
$\begin{array}{rl} 1 \text{H}, 2.25 \ (\text{m}, 2\text{H}), 1.92 \ (\text{m}, 2\text{H}), 1.75\text{-}1.26 \ (\text{m}, 6\text{H}). \\ 13 \text{C-RMN} \ (126 \ \text{MHz}, \ \text{CDCl}_3), \ \delta \\ ppm \\ (\text{C}), 139.4 \ (\text{C}), 163.6 \ (\text{C}), 161.1 \ (\text{C}), 154.9 \ (\text{C}), 150.4 \ (\text{C}), 147.7 \\ (\text{C}), 139.4 \ (\text{C}), 136.0 \ (\text{CH}), 134.4 \ (\text{CH}), 133.7 \ (\text{CH}), 132.7 \\ (\text{C}), 130.8 \ (\text{CH}), 129.2 \ (\text{CH}), 127.2 \ (\text{CH}), 127.0 \ (\text{C}), 125.9 \\ (\text{CH}), 125.0 \ (\text{CH}), 124.5 \ (\text{C}), 122.2 \ (\text{C}), 117.6 \ (\text{CH}), 110.9 \\ (\text{C}), 55.0 \ (\text{CH}), 35.1 \ (\text{CH}_2), 25.6 \ (\text{CH}_2), 24.9 \ (\text{CH}_2). \\ \end{array}$		(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, NH, 1H), 4.52 (m,
¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ 176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7 ppm (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂). EM (IO) m/z (%) (A85 (M+1 14) 484 (Mt 36) 404 (26) 403 (100) 127 (13)		1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.26 (m, 6H).
ppm (C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂). EM (IQ), m/z (%) 485 (M+1 14), 484 (M+ 36), 404 (26), 403 (100), 127 (13).	$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl ₃), δ	176.6 (C), 163.6 (C), 161.1 (C), 154.9 (C), 150.4 (C), 147.7
 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 24.9 (CH₂). 	ppm	(C), 139.4 (C), 136.0 (CH), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 132.7
(CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9 (C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂). EM (IO) $m/7$ (%) 485 (M+1 14) 484 (M+ 36) 404 (26) 403 (100) 127 (13)		(C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.9
(C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂). EM (IO) $m/7$ (%) 485 (M+1 14) 484 (M+ 36) 404 (26) 403 (100) 127 (13)		(CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 122.2 (C), 117.6 (CH), 110.9
EM (IO) $m/2$ (%) 485 (M+1 14) 484 (M+ 36) 404 (26) 403 (100) 127 (13)		(C), 55.0 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂).
$= 101 (12), 11/2 (70). \qquad = 100 (11+1, 14), 404 (11, 50), 404 (20), 403 (100), 127 (13),$	EM (IQ), m/z (%).	485 (M+1, 14), 484 (M+, 36), 404 (26), 403 (100), 127 (13),
113 (11), 98 (22), 83 (27), 71 (18).		113 (11), 98 (22), 83 (27), 71 (18).
EM-AR (IE). Calculada para C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₇ : 484.1271. Encontrada:	EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₇ : 484.1271. Encontrada:
484.1274.		484.1274.

4.4.14. 4-(Ciclohexilamino)-11-(2-nitrofenil)cromeno[2,3-*f***]isoindol-1,3,10(2***H***)-triona, 227m; (31 h, 37%, 80 ° C).**

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
NH NH 227m	Punto de fusión (°C) 279.2-290 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3218, 2927, 2851, 1758, 1704, 1662, 1608, 1524.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.32 (d, <i>J</i> = 7.93 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.41 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.52 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 6.79 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.47 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 6.88 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 6.76 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 5.01 Hz, 2H), 6.80 (sa, NH, 1H), 4.40 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1.89-1.26 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	177.0 (C), 168.7 (C), 165.8 (C), 154.8 (C), 150.5 (C), 147.6 (C), 138.6 (C), 135.5 (CH), 133.6 (C), 133.3 (CH), 131.0 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 124.8 (CH), 123.8 (C), 123.5 (C), 122.2 (C), 117.5 (CH),
EM (IQ), m/z (%).	 113.6 (C), 54.8 (CH), 35.2 (CH₂), 35.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.0 (CH₂). 485 (M+2, 93), 484 (M+1, 100), 483 (M⁺, 3), 465 (19), 438 (19), 437 (24), 265 (31), 185 (25), 101 (36), 99 (50), 87 (42), 71 (45), 61 (55).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₆ : 483.1430. Encontrada: 483.1427.

4.4.15. 4-(Ciclohexilamino)-11-metil-2-fenilcromeno[2,3-*f***]isoindol-1,3,10(2***H***)-triona, 227n; (40.17 h, 95%, 80 ° C).**

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227n	Punto de fusión (°C) 213.6-215.9 °C.
IR, cm ⁻¹	3430, 2922, 2853, 1754, 1694, 1656, 1611, 1500.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ	8.28 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.53-7.50
ppm	(m, 2H), 7.45-7.39 (m, 5H), 6.77 (sa, NH, 1H), 4.27 (m, 1H),
	3.19 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67-1.25 (m, 6H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl ₃), δ	178.8 (C), 168.4 (C), 167.1 (C), 154.5 (C), 151.7 (CH), 137.1
ppm	(C), 135.1 (CH), 131.8 (C), 131.5 (C), 129.2 (CH), 128.3
	(CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 125.3 (CH), 125.0 (C), 123.0
	(C), 122.7 (C), 117.5 (CH), 114.2 (C), 54.6 (CH), 34.9 (CH ₂),
	25.8 (CH ₂), 24.9 (CH ₂), 15.9 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	454 (M+2, 13), 453 (M+1, 39), 452 (M+, 13), 375 (22), 348
	(60), 347 (93), 346 (62), 298 (100), 297 (77), 253 (35), 174
	(74), 173 (100), 83 (42), 61 (80), 55 (37).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ : 452.1736. Encontrada:
	452.1735.

4.5 SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE 3-CROMONA-2-OXO-ACETATOS.⁸⁹

4.5.1 Procedimiento general.



A un balón de fondo redondo se añadieron 0,3 mmoles de cromona **230d-h** en THF seco (4 mL). A continuación, se añadieron 0,36 mmoles del dienófilo **75**, y seguidamente 0,36 mmoles de isonitrilo **10**. La mezcla de reacción permaneció en agitación a temperatura de 25 °C o 35 °C, según el caso, bajo atmósfera inerte de N₂. El seguimiento de la reacción se hizo mediante cromatografía en capa fina. Una vez la reacción finalizó, se añadieron 20 mL de HCl 1N, y se dejó en agitación durante 1 hora para hidrolizar los restos de isonitrilo sin reaccionar. Transcurrido ese tiempo, se lavó la mezcla de reacción con H₂O. La fase orgánica, una vez secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada, dió lugar a un sólido que fue filtrado y lavado con hexano, resultando ser la aminoxantona deseada pura **227ñ-ag**.

4.5.2. 4-(Ciclohexilamino)-1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11carboxilato de metilo, 227ñ; (100 h, 99%, 35°C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227ñ	Punto de fusión (°C) 250-253 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3331, 2942, 2842, 1758, 1702, 1661.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.31 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H) 7.51-7.34 (m, 9H), 6.95 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.17-1.15 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	175.9 (C), 168.2 (C), 167.2 (C), 164.8 (C), 155.1 (C), 149.3 (C), 139.1 (C), 135.9 (CH), 131.5 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 123.4 (C), 123.1 (C), 121.6 (C), 118.4 (C), 117.9 (CH), 112.2 (C), 54.6 (CH), 53.5 (CH ₃), 34.9 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	497 (M+,20), 496 (M, 62), 453 (92), 421 (35), 383 (52)
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{29}H_{24}N_2O_6$: 496.1634. Encontrada: 496.1626.

	Estado de agregación sólido amarillo.
227o	Punto de fusión (°C) 332-336 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3406, 2928, 2850, 1761, 1714, 1658, 1615.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	8.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 6H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.18-1.15 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm EM (IE), m/z (%).	174.6 (C), 168.2 (C), 167.3 (C), 165.8 (C), 164.8 (C), 156.8 (C), 148.8 (C), 138.6 (C), 131.5 (C), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 123.2 (C), 123.1 (C), 118.0 (C), 115.3 (C), 115.1 (CH), 111.5 (C), 100.2 (CH), 56.3 (CH), 54.4 (CH ₃), 53.4 (CH ₃), 35.0 (CH ₂), 33.3 (CH ₂), 25.2 (CH ₂), 24.8 (CH ₂). 527 (M ⁺ ,17),526 (M, 54), 483 (87), 413 (52), 98 (49), 55
	(100).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₇ : 526.1740. Encontrada: 526.1751.

4.5.3. 4-(Ciclohexilamino) -7-metoxi-1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11-carboxilato de metilo, 2270; (24 h, 99%, 25 °C).

4.5.4. 8-Cloro-4-(ciclohexilamino) - 1,3,10 - trioxo - 2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno[2,3
f jisoindol-11-carboxilato de metilo, 227p ; (96 h, 81%, 35 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
۲ 227p	Punto de fusión (°C) 327-331 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3447, 2930, 2857, 1763, 1734, 1706, 1665.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.24 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 7H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.15- 1.26 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	174.6 (C), 167.8 (C), 166.7 (C), 164.4 (C), 153.2 (C), 148.9 (C), 138.8 (C), 135.9 (CH), 131.6 (C), 131.2 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 123.5 (C), 122.5 (C), 122.2 (C), 119.4 (CH), 117.9 (C), 112.9 (CH), 112.3 (C), 54.4 (CH), 53.3 (CH ₃), 34.7 (CH ₂), 25.4 (CH ₂), 24.5 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	531 (M ⁺ ,7), 530 (M, 22), 489 (13), 488 (10), 487 (37), 416 (26), 98 (44), 55 (100).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{29}H_{23}ClN_2O_6$: 530.1245. Encontrada: 530.1238.

4.5.5. 4-(Ciclohexilamino) - 8 - metil - 1,3,10 - trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno[2,3	3-
fjisoindol-11-carboxilato de metilo, 227q; (24 h, 75%, 25 °C).	

	Estado de agregación sólido amarillo.
227q	Punto de fusión (°C) 290-292 °C.
IR, cm ⁻¹	3445, 2931, 2852, 1760, 1733, 1699, 1660, 1618.
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl3, 500 MHz), δ ppm	8.07 (s, 1H), 7.61-7.41 (m, 7H), 6.92 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.15-1.26 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm EM (IE), m/z (%).	175.9 (C), 168.2 (C), 167.2 (C), 164.8 (C), 153.4 (C), 149.3 (C), 139.1 (C), 137.2 (CH), 136.0 (C), 131.5 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 123.2 (C), 123.0 (C), 121.2 (C), 118.5 (C), 117.7 (CH), 112.0 (C), 54.5 (CH ₃), 53.4 (CH), 34.9 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 21.2 (CH ₃). 511 (M ⁺ ,50), 510 (M, 99), 468 (76), 467 (100), 435 (76), 397
	(94), 98 (91), 55 (100).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{30}H_{26}N_2O_6$: 510.1791. Encontrada: 510.1786.

4.5.6. 8- (Ciclohexilamino) -9,11,13-trioxo-10-fenil- 9,10,11,13 -tetrahidrobenzo [5,6] cromeno[2,3-*f*]isoindol-12-carboxilato de metilo, 227r; (140 h, 30%, 25 °C).

	Estado de agregación sólido verde.
227r	Punto de fusión (°C) 324 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3436, 2937, 1767, 1730, 1699, 1651, 1613.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm ¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 5H), 7.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.23-1.25 (m, 10H). 175.6 (C), 168.3 (C), 167.2 (C), 164.7 (C), 153.5 (C), 149.4
ppm	 (C), 139.4 (C), 137.2 (C), 131.4 (C), 130.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 124.1 (C), 123.9 (C), 123.7 (C), 122.6 (CH), 121.4 (CH), 118.1 (C), 113.3 (C), 54.3 (CH), 53.6 (CH₃), 34.8 (CH₂), 25.7 (CH₂), 24.6 (CH₂).
EM (IE), m/z (%).	547 (M ⁺ ,10), 546 (M, 27), 503 (44), 433 (25), 55 (100).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{33}H_{26}N_2O_6$: 546.1791. Encontrada: 546.1776.

4.5.7. 4-(*terc*-Butilamino) -1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno[2,3-*f*]isoindol-11carboxilato de metilo, 227s; (93 h, 93%, 35 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227s	Punto de fusión (°C) 235-237 °C.
IR, cm ⁻¹	3343, 2948, 1759, 1741, 1700, 1662, 1608.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	8.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	176.0 (C), 168.6 (C), 167.1 (C), 164.6 (C), 155.1 (C), 149.8 (C), 140.2 (C), 136.1 (CH), 131.3 (C), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 123.6 (C), 123.1 (C), 121.6 (C), 119.7 (C), 117.6 (CH), 115.3 (C), 55.3 (C), 53.5 (CH ₃), 31.9 (CH ₃).
EM (IE), m/z (%).	471 (M ⁺ ,3), 470 (M, 13), 455 (35), 414 (33), 383 (100), 208 (24).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{27}H_{22}N_2O_6$: 470.1478. Encontrada: 470.1477.

4.5.8. 4-(*terc*-Butilamino) -8-cloro-1,3,10-trioxo- 2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11-carboxilato de metilo, 227t; (120 h, 85%, 35 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
1 NH δ 227t	Punto de fusión (°C) 182-185 °C.
IR, cm ⁻¹	3449, 2919, 2850, 1764, 1745, 1716, 1660, 1609.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ	8.29 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i>
ppm	= 8.9 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 6H), 4.11 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	175.0 (C), 168.5 (C), 166.8 (C), 164.4 (C), 153.4 (C), 149.7
ppm	(C), 140.1 (C), 136.2 (CH), 134.4 (CH), 131.9 (C), 131.2 (C),
	129.4 (CH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.3
	(CH), 123.5 (C), 123.3 (C), 122.5 (C), 119.6 (C), 119.3 (CH),
	115.6 (C), 55.3 (C), 53.3 (CH ₃), 31.9 (CH ₃).
EM (IE), m/z (%).	504 (M, 17), 491 (19), 490 (14), 489 (47), 418 (51), 417 (100),
	244 (15), 243 (22).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{27}H_{21}ClN_2O_6{:}$ 504.1088. Encontrada:
	504.1078.

4.5.9.	4-((2,6-Dimetilfenil)amino)-	1,3,10-trioxo	-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno	[2,3- <i>f</i>]
isoind	ol-11-carboxilato de metilo, 22	27u ; (120 h, 67	%, 35 °C).	

	Estado de agregación sólido naranja.
227u	Punto de fusión (°C) 267-270 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3314, 2919, 1765, 1699, 1659, 1611.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 5H), 7.43 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	175.5 (C), 166.8 (C), 164.6 (C), 154.3 (C), 148.8 (C), 137.8 (C), 136.3 (C), 135.6 (CH), 131.1 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (CH), 122.8 (C), 122.7 (C), 121.0 (C), 118.9 (C), 117.6 (CH), 111.9 (C), 53.1 (CH ₃), 18.3 (CH ₃).
M (IQ), m/z (%).	548 (M+30, 30), 547 (M+29, 30), 520 (M+2, 56), 519 (M ⁺ , 66), 518 (M, 39), 488 (100), 487 (88), 474 (19), 473 (20).
EM-AR (ESI-FIA-TOF)	Calculada para $C_{31}H_{22}N_2O_6Na$: 541.1370. Encontrada: 541.1369.

4.5.10. 4-(Bencilamino)-1,3,10-trioxo-2-fenil- 1,2,3,10 -tetrahidrocromeno[2,3-*f*]isoindol-11- carboxilato de metilo, **227v**; (78 h, 93%, 35 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227v	Punto de fusión (°C) 194 °C.
IR, cm ⁻¹	3342, 2921, 1766, 1712, 1657, 1610.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 13H), 5.15 (s, 2H), 4.10 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	175.6 (C), 167.8 (C), 166.9 (C), 164.6 (C), 154.9 (C), 149.5 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 135.8 (CH), 131.3 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 123.1 (C), 122.9 (C), 121.4 (C), 119.0 (C), 117.8 (CH), 112.8 (C), 53.4 (CH ₃), 50.4 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	505 (M ⁺ ,7), 504 (M, 21), 502 (10), 444 (37), 105 (53), 91 (100).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{30}H_{20}N_2O_6$: 504.1321. Encontrada: 504.1333.

4.5.11. 1,3,10-Trioxo-4-(pentilamino)-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11carboxilato de metilo, 227w; (22 h, 97%, 35 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227w	Punto de fusión (°C) 213 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3348, 2953, 1758, 1739, 1698, 1661, 1613.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	8.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 4H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	175.8 (C), 168.0 (C), 167.2 (C), 164.7 (C), 155.0 (C), 149.4 (C), 139.8 (C), 135.9 (CH), 131.4 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 123.3 (C), 122.9 (C), 121.5 (C), 118.2 (C), 118.0 (CH), 111.8 (C), 53.5 (CH ₃), 46.7 (CH ₂), 31.6 (CH ₂), 29.1 (CH ₂), 22.6 (CH ₂), 14.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	514 (M+30, 51), 513 (M+29, 50), 488 (M+4, 15), 487 (M+3, 33), 486 (M+2, 84), 485 (M+, 87), 484 (M, 34), 454 (87), 453 (100).
EM-AR (ESI-FIA-TOF).	Calculada para C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₆ Na: 507.1527. Encontrada: 507.1524

4.5.12. 4- ((4-Metoxifenil)amino)- 1,3,10 -trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11-carboxilato de metilo, 227x; (22 h, 99%, 35 °C). El producto cristaliza con THF.

	Estado de agregación sólido naranja.
227x	Punto de fusión (°C) 275.5 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3342, 2954, 2834, 1762, 1739, 1704, 1659, 1614.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.45 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H),
ppm	7.51-7.37 (m, 6H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9
	Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	175.8 (C), 168.0 (C), 167.0 (C), 164.7 (C), 158.0 (C), 154.6
ppm	(C), 149.7 (C), 136.4 (C), 136.0 (CH), 133.8 (C), 131.3 (C),
	129.4 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.8
	(CH), 125.7 (CH), 123.2 (C), 122.7 (C), 121.4 (C), 120.4 (C),
	118.0 (CH), 114.5 (C), 114.1 (CH), 55.9 (CH ₃), 53.6 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	550 (M+30, 23), 549 (M+29, 22), 521 (M ⁺ , 61), 520 (M, 40),
	490 (71), 489 (75).
EM-AR (ESI-FIA-TOF).	Calculado para $C_{30}H_{20}N_2O_7Na$: 543.1163. Encontrada:
	543.1162.

4.5.13. 4-((2-(*terc*-Butoxi)-2-oxoetil)amino) -1,2,10-trioxo- 2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11-carboxilato de metilo, 227y; (96 h, 82%, 25 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227y	Punto de fusión (°C) 247 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3453, 1763, 1734, 1714, 1658, 1611.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.29 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	175.7 (C), 169.4 (C), 167.3 (C), 167.0 (C), 164.7 (C), 155.0 (C), 149.4 (C), 138.5 (C), 135.9 (CH), 134.4 (CH), 131.5 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 123.4 (C), 122.5 (C), 121.5 (C), 119.2 (C), 118.1 (CH), 112.5 (C), 83.1 (C), 53.5 (CH ₃), 48.7 (CH ₂), 28.3 (CH ₃).
EM (IE), m/z (%).	528 (M, 1), 472 (12), 425 (36), 427 (36), 394 (53), 367 (27), 368 (35), 56 (100).
EM-AR (IE).	Calculada para $C_{29}H_{24}N_2O_8$: 528.1533. Encontrada: 528.1508.

4.5.14. 4-(Ciclohexilamino)-2-metil-1,3,10-trioxo- 1,2,3,10 -tetrahidrocromeno[2,3-t]isoindol-
11-carboxilato de metilo, 227z ; (32 h, 94%, 35 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227z	Punto de fusión (°C) 228-240 °C.
IR, cm ⁻¹	3402, 2935, 2855, 1740, 1691, 1661, 1611.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	8.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.15-1.16 (m, 10H) ppm.
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	175.9 (C), 169.0 (C), 167.2 (C), 165.9 (C), 155.0 (C), 149.2 (C), 138.4 (C), 135.8 (CH), 127.1 (CH), 125.7 (CH), 123.9 (C), 122.5 (C), 121.5 (C), 117.9 (CH), 112.8 (C), 54.5 (CH), 53.4 (CH ₃), 34.9 (CH ₂), 33.2 (C), 25.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 24.1 (CH ₃) ppm.
EM (IE), m/z (%).	435 (M ⁺ ,10), 434 (M, 41), 392 (26), 391 (100), 322 (12), 321 (46), 208 (14), 207 (10).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ : 434.1478. Encontrada: 434.1487.
4.5.15. 4-(Ciclohexilamino)-7-metoxi-2-metil-1,3,10-trioxo- 1,2,3,10 -tetrahidrocromeno[2,3fjisoindol-11-carboxilato de metilo, 227aa; (23 h, 81%, 35 °C), este producto se obtuvo tras recristalizar y lavar con acetato de etilo.

MeO Neo	Estado de agregación sólido amarillo.
227aa	Punto de fusión (°C) 366 °C.
IR, cm ⁻¹	3405, 2927, 2854, 1754, 1726, 1703, 1660, 1615.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ	8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (s,
ppm	1H), 6.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.11 (s,
	3H), 3.95 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.15-1.25 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	174.8 (C), 169.0 (C), 167.4 (C), 166.0 (C), 165.7 (C), 156.8
ppm	(C), 148.9 (C), 138.1 (C), 128.5 (CH), 123.8 (C), 122.7 (C),
	117.2 (C), 115.4 (C), 114.8 (CH), 112.4 (C), 100.2 (CH), 56.2
	(CH), 54.4 (CH ₃), 53.4 (CH ₃), 34.9 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 24.8
	(CH ₂), 24.0 (CH ₃).
EM (IE), m/z (%).	465 (M+,11), 464 (M, 41), 422 (28), 421 (100), 351 (45), 350
	(14).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₇ : 464.1584. Encontrada:
	464.1588.

4.5.16. 4-(Ciclohexilamino)-1,3,10-trioxo-3,10-dihidro-1*H*-furo[3,4-*b*]xanteno-11-carboxilato de metilo, 227ab; (96 h, 83%, 25 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo.
227ab	Punto de fusión (°C) 277-281 °C.
IR, cm ⁻¹	3439, 2937, 2854, 1831, 1758, 1739, 1662, 1632, 1607.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 6.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.18-1.16 (m, 10H).
ppm	 (C), 136.3 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 122.7 (C), 121.5 (C), 119.5 (C), 117.9 (CH), 54.9 (CH), 53.7 (CH₃), 34.8 (CH₂), 33.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.8 (CH₂).
EM (IE), m/z (%).	422 (M ⁺ ,5), 421 (M, 20), 390 (11), 389 (29), 387 (15), 347 (12), 346 (49), 335 (22).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₃ H ₁₉ NO ₇ : 421.1162. Encontrada: 421.1167.

4.5.17. 4-(Ciclohexilamino)-7-metoxi- 1, 3, 10 -trioxo-3,10-dihidro-1*H*-furo[3,4-*b*]xanteno-11carboxilato de metilo, 227ac; (72 h, 87%, 25 °C). El producto cristaliza con THF.

MeO HeO	Estado de agregación sólido amarillo.
227ac	Punto de fusión (°C) 322-328 °C.
IR, cm ⁻¹	3361, 2926, 2852, 1828, 1747, 1659, 1615.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s,
	1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.10 (s, 3H),
	3.97 (s, 3H), 2.19-1.10 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	174.1 (C), 166.3 (C), 166.1 (C), 160.7 (C), 156.7 (C), 149.0
	(C), 139.4 (C), 128.5 (CH), 122.6 (C), 119.2 (C), 115.3
	(CH), 115.2 (C), 100.6 (CH), 56.3 (CH), 54.8 (CH ₃), 53.6
	(CH ₃), 34.6 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	452 (M ⁺ , 8), 451 (M, 29), 420 (19), 419 (37), 417 (25), 377
	(15), 376 (66), 55 (100).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₄ H ₂₁ NO ₈ : 451.1267. Encontrada:
	451.1266.

4.5.18. 4-(Ciclohexilamino)- 1, 3, 10-trioxo -1, 2, 3, 10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11carboxilato de metilo, 227ad; (72 h, 86%, 25 °C).

O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	Estado de agregación sólido amarillo.
227ad	Punto de fusión (°C) 246-277 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3388, 2924, 2853, 1759, 1720, 1659, 1609.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (sa,
ppm	1H), 7.48 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.11 (s, 3H),
	2.17-1.31 (m, 10H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 126 MHz), δ	175.7 (C), 136.3 (C), 166.9 (C), 165.0 (C), 154.9 (C), 148.9
ppm	(C), 138.8 (C), 135.8 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 124.1
	(C), 122.8 (C), 121.3 (C), 118.0 (C), 117.6 (CH), 54.5 (CH),
	53.3 (CH ₃), 34.7 (CH ₂), 25.4 (CH ₂), 24.7 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	421.6 (M ⁺ , 9), 420.3 (M, 54), 377 (100), 307 (37), 149 (25),
	139.1 (11), 123.1 (12).
EM-AR (IE).	Calculada para $C_{23}H_{20}N_2O_6$: 420.1321. Encontrada:
	420.1325.

4.5.19. 4-(Bencilamino)-7-metoxi- 1,3,10-trioxo-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*I*] isoindol-11carboxilato de metilo, 227ae; (72 h, 30%, 25 °C). La extracción se llevó a cabo en acetato de etilo.

MeO V V N-H	Estado de agregación sólido amarillo.
	Punto de fusión (°C) 349 °C (desc.)
227ae	
IR, cm ⁻¹	3455, 2949, 1764, 1722, 1655, 1617.
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl3, 500 MHz), δ ppm	Producto altamente insoluble, no se dispone aún de datos de resonancia.
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	Producto altamente insoluble, no se dispone aún de datos de resonancia.
EM (IE), m/z (%).	459.4 (M ⁺ , 28), 458.2 (M, 100), 456.9 (36), 456.0 (31), 427.2 (40), 396.2 (37), 381.1 (32), 354.1 (11), 336.2 (11).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₇ : 458.1114. Encontrada: 458.1116.

4.5.20. 4-(*terc*-Butilamino)-**8-**metil-**1,3,10-**trioxo- **1,2,3,10** -tetrahidrocromeno[2,3-*f*]isoindol-**11-**carboxilato de metilo, **227af**; (80 h, 70%, 25 °C).

O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	Estado de agregación sólido amarillo.
227af	Punto de fusión (°C) 310-348 °C (desc.)
IR, cm ⁻¹	3206, 1769, 1741, 1697, 1650, 1617.
¹ H-RMN (500 MHz, (CD ₃) ₂ CO), δ	11.13 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 7.18 (d,
ppm	J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.99 (s, 3H),
	1.07 (s, 9H).
¹³ C-RMN (126 MHz, (CD ₃) ₂ CO), δ	165.6 (C), 160.5 (C), 156.7 (C), 143.1 (C), 139.8 (C), 129.1
ppm	(C), 127.9 (CH), 125.8 (C), 115.6 (CH), 113.8 (C), 112.4 (C),
	110.7 (C), 108.7 (C), 107.9 (C), 107.8 (CH), 44.9 (C), 42.8
	(CH ₃), 21.5 (CH ₃), 10.8 (CH ₃).
EM (IE), m/z (%).	408.2 (M, 21), 394.3 (12), 393.2 (54), 352.1 (37), 322.2 (26),
	321.2 (100), 320.0 (13), 221.1 (18).
EM-AR (IE).	Calculada para $C_{22}H_{20}N_2O_6$: 408.1321. Encontrada:
	408.1323.

4.5.21. 8-Cloro-4-((2,6-dimetilfenil)amino)- 1,3,10- trioxo- 1,2,3,10 – tetrahidrocromeno [2,3-f] isoindol-11-carboxilato de metilo, 227ag; (6h, 53%), esta reacción se llevó a cabo a reflujo de THF, y se purificó mediante columna en gradiente de acetato de etilo:hexano, cristalizando el producto puro conjuntamente con acetato de etilo.



4.6 SÍNTESIS DE 4-AMINOXANTONAS A PARTIR DE DERIVADOS DE FORMILCROMONA.

4.6.1. Procedimiento general.



A un balón de fondo redondo se añadieron 0,3 mmoles de cromona **66a-c** en tolueno seco (2 mL). A continuación, se añadieron 0,36 mmoles del dienófilo **75**, y seguidamente 0,36 mmoles de isonitrilo **10**. La mezcla de reacción permaneció en agitación a temperatura de 110 °C, bajo atmósfera inerte de N₂. El seguimiento de la reacción se hizo mediante cromatografía en capa fina. Una vez la reacción finalizó, se añadieron 20 mL de HCl 1N, y se dejó en agitación durante 1 hora para hidrolizar los restos de isonitrilo sin reaccionar. Transcurrido ese tiempo, se lavó la mezcla de reacción con H₂O. La fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, posteriormente se filtró este sólido y se concentró en rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante su lavado con tolueno y acetato de etilo frios, obteniéndose los productos **227ah-ai;ak-am;añ;ap**. En algunos casos fue necesaria la purificación mediante cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), de esta manera se obtuvieron las 4-aminoxantonas puras **227aj;an;ao**.

4.6.2. 4-(Ciclohexilamino)-2-fenilcromeno[2,3-f]isoindol-1,3,10(2*H***)-triona, 227ah**; (40.67 h, 89%, 110 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227ah	Punto de fusión (°C) 202-206.5 °C.
IR, cm ⁻¹	3334, 2924, 2852, 1754, 1702, 1664, 1609, 1502.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.29 (d, <i>J</i> = 7.96 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 7H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, NH, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.54-1.25 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.3 (C), 168.6 (C), 166.0 (C), 155.2 (C), 149.4 (C), 138.5 (C), 135.5 (CH), 131.7 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (C), 126.0 (C), 125.3 (CH), 121.4 (C), 117.9 (CH), 113.1 (C), 109.9 (CH), 54.4 (CH), 34.9 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	440 (M+2, 22), 439 (M+, 100), 438 (M ⁺ , 18), 357 (39), 174 (83), 163 (36), 141 (27), 122 (30), 104 (20), 94 (23), 91 (39),
EM-AR (IE).	71 (31), 61 (39). Calculada para C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ : 438.1580. Encontrada: 438.1582.

4.6.3. 4-(Ciclohexilamino)-8-metilcromeno[2,3-*f***jisoindol-1,3,10(***2H***)-triona, 227ai**; (48 h, 87%, 110 °C).

	Estado de agregación sólido naranja.
227ai	Punto de fusión (°C) 239-307.2 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3227, 2929, 2853, 1754, 1707, 1649, 1616, 1476.
¹ H-RMN (400 MHz, DMSO), δ ppm	11.19 (sa, NH, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, NH, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83-1.25 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, DMSO), δ ppm	175.3 (C), 169.6 (C), 167.4 (C), 152.9 (C), 148.5 (C), 137.3 (C), 136.7 (CH), 134.9 (C), 127.5 (C), 124.7 (CH), 124.2 (C), 120.1 (C), 117.9 (CH), 113.5 (C), 106.9 (CH), 54.5 (CH),
EM (IQ), m/z (%).	 33.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.0 (CH₂), 20.2 (CH₃). 378 (M+2, 13), 377 (M+1, 67), 335 (30), 257 (40), 229 (52), 177 (30), 166 (46), 151 (44), 149 (100), 141 (36), 111 (42), 97 (72), 87 (45), 83 (69), 61 (82).
EM-AR (IE).	Calculada para $C_{22}H_{20}N_2O_4$: 376.1423. Encontrada: 376.1425.

4.6.4. 4-(Ciclohexilamino)-8-metil-1*H***-furo[3,4-***b***]xanten-1,3,10-triona, 227aj; (61.75 h, 46%, 110 °C).**

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227aj	Punto de fusión (°C) 291-295.7 (desc.) °C
IR, cm ⁻¹	3358, 2933, 2856, 1815, 1759, 1662, 1615.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.13 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, NH, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.77-1.20 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.1 (C), 164.0 (C), 162.4 (C), 153.6 (C), 149.3 (C), 139.6 (C), 137.2 (CH), 136.0 (C), 126.6 (C), 126.5 (CH), 125.5 (C), 121.2 (C), 117.8 (CH), 111.7 (CH), 54.7 (CH), 34.9 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 21.1 (CH ₃)
EM (IQ), m/z (%).	25.5 (CH2), 24.6 (CH2), 21.1 (CH3). 379 (M+2, 24), 378 (M+1, 58), 377 (M ⁺ , 80), 312 (19), 296 (100), 295 (27), 217 (22), 149 (42), 128 (24), 111 (21), 71 (25).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₂ H ₁₉ NO ₅ : 377.1263. Encontrada: 377.1256.

4.6.5. 4-(Ciclohexilamino)-2,8-dimetilcromeno[2,3-f]isoindol-1,3,10(2H)-triona, **227ak**; (58.58 h, 70%, 110 ° C).

O H O N-CH ₃	Estado de agregación sólido rojo.
227ak	Punto de fusión (°C) 234-256.2 °C(desc.).
IR, cm ⁻¹	3337, 2926, 2850, 1747, 1698, 1655, 1612, 1585.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.01 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.45 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.02 Hz, NH, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.59-1.19 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.5 (C), 169.6 (C), 167.3 (C), 153.7 (C), 149.4 (C), 138.0 (C), 136.9 (CH), 135.4 (C), 126.9 (C), 126.1 (CH), 125.5 (C), 121.3 (C), 117.8 (CH), 113.7 (C), 109.6 (CH), 54.3 (CH), 34.8 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 25.0 (CH ₂), 24.1 (CH ₃), 21.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	391 (M+1, 51), 390 (M+, 15), 257 (19), 169 (12), 149 (23),
EM-AR (IE).	126 (32), 125 (35), 111 (61), 98 (97), 83 (81), 71 (100). Calculada para $C_{23}H_{22}N_2O_4$: 390.1580. Encontrada: 390.1580.

4.6.6. 8-Cloro-4-(ciclohexilamino)-2-fenilcromeno[2,3-*f***]isoindol-1,3,10(2***H***)-triona, 227al; (25.17 h, 92%, 110 °C).**

	Estado de agregación sólido naranja oscuro.
227al	Punto de fusión (°C) 264.4-272.3 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3337, 3069, 2932, 2856, 1758, 1700, 1656, 1615, 1529.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.59-7.34 (m, 6H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, NH, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.55-1.26 (m, 5H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	175.4 (C), 168.7 (C), 166.0 (C), 153.7 (C), 149.5 (C), 138.7 (C), 135.8 (CH), 131.7 (C), 131.3 (C), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (C), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (C), 122.4 (C), 119.8 (CH), 113.6 (C), 110.1 (CH), 54.5 (CH), 35.0 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	474 (M+2, 38), 473 (M+1, 21), 472 (M+, 100), 178 (30), 99 (45), 83 (56), 73 (52)
EM-AR (IE).	Calculada para $C_{27}H_{21}N_2O_4Cl$: 472.1190. Encontrada: 472.1190.

4.6.7. Glicinato de *terc*-butil (1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromen[2,3-*f*]isoindol-4ilo), 227am; (94.58 h, 85%, 110 °C).

	Estado de agregación sólido naranja claro.
227am	Punto de fusión (°C) 276.1-280.9 °C.
IR, cm ⁻¹	3295, 1755, 1737, 1702, 1654, 1613, 1470.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.33 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 6H), 7.12 (t, $J = 5.8$ Hz, NH, 1H), 4.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm EM (IQ), m/z (%).	 - 5.8 HZ, IAH, HI, 4.00 (d, <i>f</i> = 0.0 HZ, 2H), 1.45 (s, 9H). 176.3 (C), 169.7 (C), 167.9 (C), 166.1 (C), 155.3 (C), 149.7 (C), 138.1 (C), 135.3 (CH), 131.8 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (C), 125.6 (C), 125.5 (CH), 121.5 (C), 118.2 (CH), 113.6 (C), 110.9 (CH), 82.8 (C), 48.7 (CH₂), 28.2 (CH₃). 471 (M+1, 27), 369 (96), 257 (77), 223 (60), 174 (45), 143
EM-AR (IE).	(51), 123 (63), 111 (52), 94 (46), 85 (100), 83 (75), 71 (93), 61 (100). Calculada para $C_{27}H_{22}N_2O_6$: 470.1478. Encontrada: 470.1480.

4.6.8. 4-((4-Metoxifenil)amino)-2-fenilcromeno[2,3-*f***]isoindol-1,3,10(2***H***)-triona, 227an; (41 h, 42%, 110 ° C).**

	Estado de agregación sólido naranja.
MeO 227an	Punto de fusión (°C) 253.4-257 °C.
IR, cm ⁻¹	3337, 1762, 1703, 1652, 1610, 1514.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.5 (C), 168.6 (C), 166.1 (C), 157.6 (C), 155.0 (C), 150.1 (C), 135.8 (C), 135.6 (CH), 134.3 (C), 131.8 (C), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (C), 126.0 (C), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 121.5 (C), 118.1 (CH), 115.8 (C), 114.0 (CH), 112.3 (CH), 55.9 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	464 (M+2, 16), 463 (M+1, 40), 462 (M+, 11), 174 (32), 153 (21), 134 (65), 126 (39), 111 (59), 98 (91), 97 (100), 85 (77), 71 (90), 61 (71).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ : 462.1216. Encontrada: 462.1216.

4.6.9. 4-(*terc*-Butilamino)-2-fenilcromeno[2,3-*f*]isoindol-1,3,10(2*H*)-triona, 227añ; (123.58 h, 58%, 110 °C).

	Estado de agregación sólido naranja.
227añ	Punto de fusión (°C) 201-223.8 °C.
IR, cm ⁻¹	3333, 2958, 1754, 1708, 1666, 1609, 1501.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ	8.36 (d, <i>J</i> = 7.94 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 7 Hz,
ppm	1H), 7.65 (d, J = 8.39 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 6H), 7.13 (sa,
	NH, 1H), 1.64 (s, 9H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl ₃), δ	176.5 (C), 169.1 (C), 165.9 (C), 155.4 (C), 150.2 (C), 139.6
ppm	(C), 135.6 (CH), 131.6 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 127.2
	(CH), 126.6 (C), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.4
	(CH), 121.6 (C), 117.7 (CH), 116.6 (C), 111.8 (CH), 54.9 (C),
	31.8 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	414 (M+2, 10), 413 (M+1, 38), 357 (43), 175 (97), 174 (87),
	149 (50), 111 (51), 109 (33), 97 (63), 71 (100).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ : 412.1423. Encontrada:
	412.1422.

4.6.10. 4-(*terc*-Butilamino)-8-metil-2-fenilcromeno[2,3-*f*]isoindol-1,3,10(2*H*)-triona, 227ao; (28.5 h, 33%, 110 °C).

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227ao	Punto de fusión (°C) 266.1-289.5 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3340, 2970, 1758, 1705, 1657, 1615, 1473.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.29 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.29 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.7 (C), 169.2 (C), 166.0 (C), 153.7 (C), 150.3 (C), 139.7 (C), 136.9 (CH), 135.5 (C), 131.7 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (C), 126.5 (CH), 126.1 (C), 121.3 (C), 117.5 (CH), 116.4 (C), 112.0 (CH), 54.9 (C), 31.8 (CH ₃), 21.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	427 (M+1, 40), 426 (M ⁺ , 13), 313 (40), 229 (51), 174 (42), 127 (37), 99 (38), 97 (44), 83 (44), 71 (70), 61 (100).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ : 426.1580. Encontrada: 426.1581.

4.6.11. 4-(Ciclohexilamino)-8-metil-2-fenilcromeno[2,3-*f***]isoindol-1,3,10(2***H***)-triona, 227ap; (60 h, 87%, 110 ° C).**

	Estado de agregación sólido amarillo oscuro fluorescente.
NH 0 227ap	Punto de fusión (°C) 232-234.7 °C.
IR, cm ⁻¹	3342, 3064, 2922, 2848, 1756, 1694, 1660, 1616, 1519.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.11 (s, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, NH, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.75-1.31 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.5 (C), 168.7 (C), 166.1 (C), 153.6 (C), 149.6 (C), 138.7 (C), 136.8 (CH), 135.5 (C), 131.8 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 126.3 (C), 126.0 (C), 121.2 (C), 117.7 (CH), 113.1 (C), 110.3 (CH), 54.4 (CH), 34.9 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 21.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	454 (M+2, 15), 452 (M ⁺ , 29), 293 (46), 257 (63), 209 (43), 173 (37), 153 (39), 147 (65), 133 (73), 120 (100), 111 (70), 101 (65), 85 (79).
EM-AR (IE).	Calculada para C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ : 452.1736. Encontrada: 452.1737.

4.7 SÍNTESIS DE FENANTRIDINODIONAS.



Método A

A una disolución de 0,1 mmoles de **227k** en 1 mL de ácido acético se le añadieron 0,32 mmoles de hierro. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C. La reacción se monitorizó mediante cromatografía de capa fina. La reacción se cortó tras 15 horas de calentamiento. Posteriormente, se filtró sobre celita con diclorometano para eliminar restos del metal. A continuación, se lavó con una disolución de NaOH 2M para eliminar los restos de ácido acético, se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 9:1), de manera que se purificó el producto deseado **260a** satisfactoriamente.

Método B

A una disolución de 0,17 mmoles de **2271-m** en 3 mL de ácido acético se le añadieron 1,9 mmoles de hierro. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C. La reacción se monitorizó mediante cromatografía de capa fina. Una vez hubo terminado, o que tras muchas horas de calentamiento no evolucionaba, se filtró sobre celita con diclorometano. Seguidamente, se lavó con una disolución de NaOH 2M para eliminar los restos de ácido acético, se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 9:1), de manera que se purificó el producto deseado **260b** satisfactoriamente. El compuesto **260c** no pudo adsorberse sobre sílica y debido a su gran insolubilidad, no se ha conseguido purificar.

4.7.1. 8-(Ciclohexilamino)-6-fenil-5*H*-cromeno [4,3,2-*gh*] pirrolo [3,4-k] fenantridin-5,7(6*H*)diona, 260a; (*método A*: 15 horas, 54%, 130 ° C).

	Estado de agregación sólido rojo.
260a	Punto de fusión (°C) 190.4-249.4 °C.
IR, cm ⁻¹	3423, 2924, 2850, 1746, 1693, 1587.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	9.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 8H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7, 1H), 7.15 (sa, NH, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.61-1.38 (m, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	168.9 (C), 166.8 (C), 152.2 (C), 145.9 (C), 145.0 (C), 144.7 (C), 134.6 (C), 132.4 (CH), 131.8 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 124.3 (C), 122.3 (C), 121.1 (C), 119.1 (C), 118.5 (C), 117.7 (C), 116.6 (CH), 54.1 (CH), 35.1 (CH ₂), 25.8 (CH ₂), 25.0 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%)	513 (M+2, 33), 512 (M+1, 59), 511 (M ⁺ , 41), 510 (10), 478 (14), 149 (10), 115 (10), 99 (10), 85 (13), 71 (16), 70 (18), 61
EM-AR (IQ)	(63). Calculada para C ₃₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ : 511.1896. Encontrada: 511.1892.

4.7.2. 8-(Ciclohexilamino)-5*H*-cromeno[4, 3, 2-*gh*]pirrolo[3, 4-*k*]fenantridin-5,7(6*H*)-diona, **260b**; (*método* B: 12 horas, 43%, 130 ° C).

N O V V V V V V V V V	Estado de agregación sólido rojo.
260b	Punto de fusión (°C) 302.7 ° C.
IR, cm ⁻¹	3432, 2923, 2850, 1742, 1697, 1585.
¹ H-RMN ((CD ₃) ₂ CO, 500 MHz), δ	10.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dd,
ppm	<i>J</i> = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.54 (t, <i>J</i> = 6.94 Hz,
	1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (m,
	1H), 2.21-1.34 (m, 10H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	Compuesto bastante insoluble, no se dispone de datos de
ppm	resonancia de carbono.
EM (IQ), m/z (%)	
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para $C_{27}H_{21}N_3O_3H^+$: 436.1656 Encontrada: 436.1656.

4.7.3. 8-(Ciclohexilamino)cromeno[4,3,2-*gh*]furo[3,4-*k*]fenantridin-5,7-diona, 260c; (*método* B: 50 horas, 43%, 130 °C).





4.8 SÍNTESIS DE 4-AMINO-1-HIDROXI-1H-XANTEN-9(2H)-ONAS.117

Método A.

A una solución de cromonas **230d-g** (0,3 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron, en primer lugar el isonitrilo **10** correspondiente (0,36 mmoles), y seguidamente el dienófilo **336a** (0,6 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez que la cromona de partida se consumió completamente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró este sólido, y se concentró a sequedad. En los casos en los que se obtuvo un precipitado, éstos se lavaron con ciclohexano frío, generando los productos deseados **256a-d**. En los demás casos, el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), de manera que se purificó el producto deseado **256e** satisfactoriamente.

Método B.

A una solución de cromonas **230d-g** (0,3 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron, el isonitrilo **10** (0,36 mmol) y posteriomente, el dienófilo **336b** (0,36 mmol). La mezcla resultante se irradió en microondas, en un vial cerrado, a 100 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF. Cuando se consumió toda la cromona de partida, se le añadió a la mezcla de reacción HCl 1N, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. En los casos en los que se obtuvo un precipitado, éstos se lavaron con ciclohexano frío, de manera que se obtuvieron los productos deseados **256f-i**. En los demas casos, el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), de manera que se obtuvieron los productos **256j-k** deseados.

4.8.1. 3-Ciano- 4-(ciclohexilamino) -1-hidroxi-7-metil-9-oxo-2,9-dihidro-1*H*-xanten-1- carboxilato de metilo, 256a; (*método A*: 2 horas, 76%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo claro.
256a NH	Punto de fusión (°C) 206-218 °C.
IR, cm ⁻¹	3400, 2937, 2854, 2183, 1741, 1632, 1614, 1571.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ ppm	7.95 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (sa, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.81-1.24 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	177.0 (C), 175.2 (C), 154.0 (C), 153.6 (C), 141.4 (C), 137.0 (C), 136.4 (CH), 125.8 (CH), 123.5 (C), 121.1 (C), 119.2 (C), 117.9 (CH), 71.6 (C), 70.9 (C), 53.6 (CH ₃), 51.8 (CH), 36.7 (CH ₂), 33.7 (CH ₂), 25.2 (CH ₂), 24.06 (CH ₂), 24.02 (CH ₂), 20.7 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	409 (M+1, 99), 408 (M ⁺ , 40), 407 (53), 391 (100), 374 (100), 360 (100), 350 (82).
ем-лк (езі-гіл-10г)	Calculada para $C_{23}H_{24}N_2NaO_5$: 451.1577. Encontrada: 431.1574.

4.8.2. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-9-oxo-2,9-dihidro-1*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 256b; (*método A*: 1.7 horas, 81%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo claro.
256b	Punto de fusión (°C) 206-215 °C.
IR, cm ⁻¹	3381, 2932, 2854, 2180, 1740, 1623, 1607, 1567.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (sa, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.81-1.26 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	177.8 (C), 174.7 (C), 154.8 (C), 153.7 (C), 140.9 (C), 134.8 (CH), 126.37 (CH), 126.30 (CH), 123.5 (C), 120.7 (C), 119.2 (C), 117.9 (CH), 71.9 (C), 70.9 (C), 53.8 (CH ₃), 51.9 (CH), 36.9 (CH ₂), 33.9 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.38 (CH ₂), 24.35 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	395 (M+1, 2), 394 (M+, 2), 376 (23), 360 (41), 345 (100), 333
EM-AR (EI)	(23). Calculada para C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : 394.1529. Encontrada: 394.1526.

4.8.3. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino) -1-hidroxi-6-metoxi-9-oxo-2,9-dihidro-1*H***-xanten-1-carboxilato de metilo, 256c**; (*método A*: 4.5 horas, 82%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo claro.
256c	Punto de fusión (°C) 207-212 °C.
IR, cm ⁻¹	3397, 2936, 2856, 2183, 1748, 1600, 1567.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.89 (sa, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.82-1.26 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.2 (C), 175.1 (C), 165.5 (C), 157.1 (C), 153.8 (C), 141.4 (C), 127.9 (CH), 121.0 (C), 119.3 (C), 117.7 (C), 115.8 (CH), 100.5 (CH), 71.4 (C), 71.0 (C), 56.0 (CH ₃), 53.6 (CH ₃), 51.8 (CH), 36.6 (CH ₂), 33.8 (CH ₂), 25.3 (CH ₂), 24.0 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	425 (M+1, 1), 424 (M ⁺ , 3), 406 (46), 365 (100), 363 (91), 324 (24), 203 (06)
EM-AR (IE)	(24), 293 (90). Calculada para $C_{23}H_{24}N_2O_6$: 424.1634. Encontrada: 424.1630.

4.8.4. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-7-cloro-1-hidroxi-9-oxo-2,9-dihidro- 1*H*-xanten- 1- carboxilato de metilo, 256d; (*método A*: 2.2 horas, 83%).

Cl Cl CO ₂ Me	Estado de agregación sólido verde.
256d	Punto de fusión (°C) 205 °C.
IR, cm ⁻¹	3402, 2934, 2852, 2186, 1737, 1627, 1605, 1562.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.13 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.12 (sa, 1H), 4.61 (sa, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.79-1.27 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	175.0 (C), 174.4 (C), 154.0 (C), 153.0 (C), 140.6 (C), 135.0 (CH), 132.4 (C), 125.7 (CH), 124.5 (C), 120.5 (C), 119.6 (CH), 119.2 (C), 72.3 (C), 70.6 (C), 53.9 (CH ₃), 52.0 (CH), 37.0 (CH ₂), 33.9 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 24.38 (CH ₂), 24.34 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	429 (M+1, 5), 411 (27), 379 (60), 367 (25), 346 (43), 285 (15)
EM-AR (IQ)	Calculada para $C_{22}H_{20}N_2O_4Cl$, Deshidratada: 411.1112. Encontrada: 411.1115.

4.8.5. 3-Ciano-1-hidroxi-4-((4-metoxifenil)amino)- 9-oxo- 2,9-dihidro -1*H*-xanten-1carboxilato de metilo, 256e; (*método A*: 8.7 horas, 28%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo.
256e	Punto de fusión (°C) 181 °C.
IR, cm ⁻¹	3350, 2194, 1742, 1605, 1563.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.71 (sa, 1H), 4.84 (sa, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H).
¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ ppm	176.3 (C), 174.5 (C), 158.6 (C), 154.9 (C), 154.0 (C), 142.0 (C), 135.0 (CH), 131.2 (C), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 123.8 (C), 119.4 (C), 118.0 (CH), 117.8 (C), 114.5 (CH), 71.0 (C), 55.6 (CH ₃), 53.9 (CH ₃), 36.8 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	419 (M+1, 9), 418 (2), 401 (26), 400 (16), 369 (45), 270 (20).
EM-AR (IQ)	Calculada para $C_{23}H_{19}N_2O_6$: 419.1243. Encontrada: 419.1239.

4.8.6. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-7-metil- 9-oxo -2,9-dihidro -1*H*-xanten-1-**carboxilato de metilo, 256f**; (*método* B: 0.7 horas, 78%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo.
256f	Punto de fusión (°C) 208-220 °C.
IR, cm ⁻¹	3501, 2933, 2851, 1741, 1635, 1616, 1584.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	11.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (sa, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.84- 1.26 (m, 8H).
¹³ C-RMN (126 MHz, CDCl ₃), δ ppm	197.4 (C), 177.2 (C), 174.4 (C), 156.0 (C), 153.4 (C), 146.6 (C), 136.4 (C), 136.2 (CH), 125.3 (CH), 123.5 (C), 120.8 (C), 117.6 (CH), 101.8 (C), 72.8 (CH), 55.0 (CH), 53.4 (CH ₃), 35.9 (CH ₂), 35.0 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 29.0 (CH ₃), 25.6 (CH ₂), 24.7 (CH ₂), 21.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	426 (M+1, 97), 425 (M+, 38), 408 (77), 376 (100), 366 (99),
EM-AR (ESI-FIA-TOF)	294 (00). Calculada para C ₂₄ H ₂₇ NNaO ₆ : 448.1731. Encontrada: 448.1733.

4.8.7. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-6-metoxi- 9-oxo -2,9-dihidro-1*H***-xanten-1- carboxilato de metilo, 256g**; (*método B*: 0.6 horas, 74%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo.
256g	Punto de fusión (°C) 193-200 °C.
IR, cm ⁻¹	3425, 2937, 1747, 1637, 1607, 1581.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	11.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.90 (sa, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (sa, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 2.86 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.82- 1.31 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	197.4 (C), 176.6 (C), 174.4 (C), 165.1 (C), 156.9 (C), 155.7 (C), 146.7 (C), 127.6 (CH), 120.8 (C), 117.7 (C), 115.3 (CH), 101.8 (C), 100.4 (CH), 73.0 (C), 56.1 (CH ₃), 54.9 (CH), 53.4 (CH ₃), 35.9 (CH ₂), 35.0 (CH ₂), 34.7 (CH ₂), 29.0 (CH ₃), 25.5 (CH ₂), 24.7 (CH ₂).
EM (IE), m/z (%).	441 (M+, 7), 423 (13), 382 (14), 300 (47), 258 (45).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₄ H ₂₇ NO ₇ : 441.1788. Encontrada: 441.1789.

4.8.8. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-7-cloro-1-hidroxi- 9-oxo -2,9-dihidro -1*H*-xanten-1- carboxilato de metilo, **256h**; (*método B*: 0.7 horas, 90%).

CI CI NH O	Estado de agregación sólido marrón claro.
256h	Punto de fusión (°C) 192-200 °C.
	2510 2005 2025 2052 1744 1727 1707 1507
1K, cm ⁻¹	5510, 5095, 2955, 2852, 1/41, 1657, 1606, 1586.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	11.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.40 (sa, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 180-1.33 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	197.6 (C), 175.8 (C), 174.4 (C), 156.5 (C), 153.4 (C), 146.1 (C), 135.1 (CH), 132.4 (C), 125.6 (CH), 124.8 (C), 121.0 (C), 119.6 (CH), 102.4 (C), 72.3 (C), 55.1 (CH), 53.6 (CH ₃), 35.9 (CH ₂), 35.0 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 29.0 (CH ₃), 25.5 (CH ₂), 24.7 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	446 (M+1, 21), 445 (M ⁺ , 12), 428 (31), 396 (70), 386 (22), 314 (15).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{23}H_{24}CINO_6$: 445.1292. Encontrada: 445.1276.

4.8.9. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-9-oxo-2,9-dihidro-1*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 256i; (*método B*: 0.4 horas, 70%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo.
256i	Punto de fusión (°C) 170-183 °C.
IR, cm ⁻¹	3481, 2934, 2852, 1746, 1636, 1608, 1588.
¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ ppm	11.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 5.67(s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 6H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	197.5 (C), 177.1 (C), 174.4 (C), 165.2 (C), 155.1 (C), 146.5 (C), 135.0 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 123.8 (C), 121.0 (C), 117.9 (CH), 101.9 (C), 72.7 (C), 55.0 (CH), 53.5 (CH ₃), 35.9 (CH ₂), 35.0 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 29.0 (CH ₃), 25.5 (CH ₂), 24.7 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	412 (M+1, 8), 411 (M+, 5), 394 (11), 362 (75), 280 (16).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₃ H ₂₅ NO ₆ : 411.1682. Encontrada: 411.1680.

4.8.10. 3- Acetil - 4 - ((4-metoxifenil)amino) - 1 - hidroxi -4 -7 - metil - 9 - oxo -2,9 - dihidro -1*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 256j; (*método B*: 1.9 horas, 62%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo.
256j	Punto de fusión (°C) 64-80 °C.
IR, cm ⁻¹	3382, 2951, 2836, 1737, 1612, 1509.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	11.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.6Hz, 1H), 6.10 (sa, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (d, J= 16.1 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36(s, 3H).$
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	200.0 (C), 179.9 (C), 175.1 (C), 157.6 (C), 156.9 (C), 155.7 (C), 144.0 (C), 136.5 (C), 136.4 (CH), 135.4 (C), 125.1 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (C), 120.5 (C), 118.0 (CH), 114.6 (CH), 106.6 (C), 73.0 (C), 55.5 (CH), 53.4 (CH ₃), 35.6 (CH ₂), 29.0 (CH ₃), 20.7 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	450 (M+, 4), 400 (9), 372 (7), 187 (16), 155 (15).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₅ H ₂₃ NO ₇ : 449.1474. Encontrada: 449.1477.

4.8.11. 3-Acetil-1-hidroxi-7-metil-9-oxo-4- (pentilamino) -2,9 -dihidro-1*H*-xanten-1- carboxilato de metilo, 256k; (*método B*: 1 hora, 83%).

O HO CO ₂ Me	Estado de agregación aceite marrón oscuro.
256k	Punto de fusión (°C)
IR, cm ⁻¹	3423, 2954, 1737, 1617.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	11.10 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68- 3.59 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	198.1 (C), 177.7 (C), 175.2 (C), 156.5 (C), 153.9 (C), 147.9 (C), 136.8 (C), 136.5 (CH), 125.7 (CH), 123.8 (C), 121.1 (C), 118.0 (CH), 101.7 (C), 72.6 (C), 53.3 (CH ₃), 46.6 (CH ₂), 35.6 (CH ₂), 30.6 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 28.6 (CH ₃), 22.2 (CH ₂), 20.8 (CH ₃), 13.73 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	414 (M+1, 12), 413 (5), 396 (10), 364 (70), 354 (68), 322
EM-AR (IE)	(100). Calculada para C ₂₃ H ₂₈ NO ₆ : 414.1917 Encontrada: 414.1938.

4.9 DESHIDRATACIÓN DE 1-HIDROXI-4-AMINOXANTONAS.117

4.9.1. Procedimiento general.



A una disolución de 0,15 mmoles de la 4-amino-1-hidroxi-1*H*-xanten-9(2*H*)-ona **256g;b;c;h** en tolueno (2 mL) se añadieron 2 equivalentes de DBU. La mezcla de reacción se irradió en microondas, en un vial cerrado, a 140 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF hasta que toda la 1-hidroxidixantona fue consumida. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), obteniéndose de manera satisfactoria los productos **227ar-au**.

4.10 SÍNTESIS "ONE-POT" SECUENCIAL DE 4-AMINOXANTONAS CON DIENÓFILOS ASIMÉTRICOS.¹¹⁷





A una disolución de la cromona **230d-g**; **230b** (0.3 mmol) en THF (2 mL), se añadieron, primero el isonitrilo **10** (0.36 mmol), y seguidamente, metil vinil cetona **336b** (0.36 mmol). La mezcla resultante se irradió en microondas, en un vial cerrado, a 100 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF hasta que se consumió toda la cromona de partida. Después, se añadieron 2 equivalentes de DBU, y la mezcla de reacción se volvió a irradiar con microondas a la misma temperatura hasta que toda la 1-hidroxidihidroxantona fue consumida. Posteriormente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo sólido fue purificado por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), obteniéndose de manera satisfactoria los compuestos **227ar;au;bb-bf;bh**.

Método B.

A una disolución de la cromona **230d-g** (0.3 mmol) en THF (2 mL), se añadieron, primero el isonitrilo **10** (0.36 mmol), y seguidamente, acrilonitrilo **336a** (0.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF hasta que se consumió toda la cromona de partida. Después, se añadieron 2 equivalentes de DBU, y se siguió calentando a 70 °C hasta que toda la 1hidroxidihidroxantona fue convertida en producto final. Posteriormente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo sólido fue purificado por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), obteniéndose de manera satisfactoria los compuestos **227as;at;av-ba**.

Método C.

A una disolución de la cromona **230a**; **230d-g**; **233b** (0.3 mmol) en THF (2 mL), se añadieron, primero el isonitrilo **10** (0.36 mmol), y seguidamente, acrilonitrilo **336a** (0.6 mmol). La mezcla resultante se irradió en microondas, en un vial cerrado, a 100 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF hasta que se consumió toda la cromona de partida. Después, se añadieron 2 equivalentes de DBU, y la mezcla de reacción se volvió a irradiar con microondas a la misma temperatura hasta que toda la 1-hidroxidihidroxantona fue consumida. Posteriormente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo sólido fue purificado por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), obteniéndose de manera satisfactoria los compuestos **227as**, **227ax**, **227bi**
4.10.1. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-6-metoxi-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227ar; (método A: 145 min, 75%; aromatización: 10 min, 80%; proceso global 45 min, 59%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo. Punto de fusión (°C) 206-208 °C.
227ar	
IR, cm ⁻¹	3428, 2926, 2849, 1724, 1689, 1654, 1620, 1604.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	9.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.87-1.25 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	200.8 (C), 175.7 (C), 170.9 (C), 165.8 (C), 157.6 (C), 147.0 (C), 143.9 (C), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 122.7 (C), 119.4 (C), 118.3 (C), 116.2 (C), 114.5 (CH), 99.80 (CH), 56.2 (CH ₃), 54.7 (CH), 52.8 (CH ₃), 34.7 (CH ₂), 28.7 (CH ₃), 25.6 (CH ₂), 24.6 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	424 (M+1, 46), 423 (M ⁺ , 47), 392 (73), 342 (15), 153 (100).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : 423.1682. Encontrada: 423.1686.

4.10.2. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-9-0x0-9*H***-xanten-1-carboxilato de metilo, 227as**: (*método B*: 70 °C, 2.75 h, 75%; *método C*: 100 °C, 0.75 h, 78%; *aromatización*: 5 min, 83%: *proceso global* 1.75 h, 67%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227as NH	Punto de fusión (°C) 204-214 °C.
IR, cm ⁻¹	3382, 2942, 2851, 1735, 1665, 1609, 1561.
¹ H-RMN (500 MHz CDCl ₂) δ	8.26 (d $I = 7.9$ Hz 1H) 7.78 (t $I = 8.6$ Hz 1H) 7.54 (d I
	-20 Hz HD 745 (4 L - 20 Hz HD 725 (2 HD 524 Hz Hz
ppm	- 8.0 HZ, 1H), 7.45 (d, J - 8.0 HZ, 1H), 7.55 (8, 1H), 5.54
	(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (m, 2H),
	1.85-1.26 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ	175.2 (C), 168.6 (C), 154.8 (C), 144.9 (C), 141.2 (C), 135.3
ррт	(CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 125.3 (CH), 121.9 (C), 120.8
	(C), 119.9 (C), 118.2 (C), 117.6 (CH), 93.9 (C), 53.1 (CH ₃),
	52.5 (CH) 34.3 (CH ₂) 25.6 (CH ₂) 24.5 (CH ₂)
EM(IO) = (- (0/))	277 (M + 1, 20) 277 (M + 20) 270 (74) 245 (100)
EM(IQ), m/z(%).	3/7 (M+1, 22), $3/6$ (M ⁺ , 32), 360 (74), 345 (100).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ : 376.1423. Encontrada:
	376.1422.

4.10.3. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-6-metoxi-9-oxo-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227at: (*método* B: 9.83 h, 65%; *aromatización*: 5 min, 75%; *proceso global* 4.6 h, 61%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227at	Punto de fusión (°C) 254-261 °C.
IR, cm ⁻¹	3374, 2929, 2855, 2212, 1716, 1650, 1607, 1582.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm ¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.85-1.24 (m, 8H). 174.3 (C), 168.9 (C), 165.5 (C), 156.7 (C), 144.9 (C), 141.0 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 121.1 (C), 120.1 (C), 118.3 (C), 115.7 (C), 114.6 (CH), 100.1 (CH), 93.9 (C), 56.1 (CH ₂), 53.1
	(CH ₃), 52.5 (CH), 34.3 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 24.4 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	407 (M+1, 29), 406 (M ⁺ , 15), 390 (31), 375 (66), 263 (21).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ : 406.1529. Encontrada: 406.1526.

4.10.4. 3-Acetil-7-cloro-4-(ciclohexilamino)-9-oxo-9*H***-xanten-1-carboxilato de metilo, 227au**: (*método A*: 1 h, 68%; *aromatización*: 5 min, 82%; *proceso global* 50 min, 74%).

Cl Cl	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227au	Punto de fusión (°C) 235 °C.
IR, cm ⁻¹	3439, 2929, 2851, 1727, 1647, 1586.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	9.82 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.86-1.25 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	200.3 (C), 174.9 (C), 169.9 (C), 153.5 (C), 146.7 (C), 143.7 (C), 135.4 (CH), 130.7 (C), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 122.7 (C), 121.9 (C), 119.4 (CH), 119.3 (C), 117.5 (C), 55.1 (CH), 53.0 (CH ₃), 35.0 (CH ₂), 28.9 (CH ₃), 25.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%).	428 (M+1, 16), 427 (M+, 17), 396 (29), 314 (24).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₃ H ₂₂ NO ₅ Cl: 427.1187. Encontrada: 427.1180.

4.10.5. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-7-metil-9-oxo-9*H***-xanten-1-carboxilato de metilo, 227av;** (*método B*: 6.5 h, 68%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227av NH	Punto de fusión (°C) 227-230 °C.
IR, cm ⁻¹	3418, 2933, 2856, 2210, 1735, 1659, 1614.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.03 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.85-1.27 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ	176.0 (C), 169.4 (C), 153.6 (C), 145.4 (C), 141.6 (C), 137.0 (CH), 135.8 (C), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 121.8 (C), 121.0 (C), 120.2 (C), 118.5 (C), 117.7 (CH), 93.7 (C), 52.9 (CH ₃), 52.3 (CH), 33.9 (CH ₂), 25.2 (CH ₂), 24.0 (CH ₂), 20.7 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%). EM-AR (ESI-FIA-TOF)	$391 (M+1, 53), 390 (M^+, 94), 389 (49), 374 (98), 308 (41).$
	$C_{23}H_{22}N_2NaO_4$: 413.1472.

4.10.6. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-7-cloro-9-oxo-9*H***-xanten-1-carboxilato de metilo, 227aw;** (*método B*: 3.17 h, 70%).

Cl CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
NH 227aw	Punto de fusión (°C) 228 °C.
IR, cm ⁻¹	3393, 2943, 2852, 2208, 1731, 1666, 1606, 1562.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm ¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.85-1.25 (m, 8H). 174.3 (C), 168.4 (C), 153.2 (C), 144.9 (C), 141.2 (C), 135.5 (CH), 131.4 (C), 128.5 (CH), 126.3 (CH), 122.8 (C), 120.6 (C), 119.8 (C), 119.5 (CH), 118.1 (C), 94.2 (C), 53.1 (CH₃), 52.5 (CH), 34.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.4 (CH₂).
EM (IQ), m/z (%).	411 (M+1, 35), 410 (M ⁺ , 26), 394 (41), 379 (100), 369 (40),
EM-AR (EI)	Calculada para $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl$: 410.1033. Encontrada: 410.1034.

4.10.7. 4-(*terc*-Butilamino)-3-ciano-6-metoxi-9-oxo-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, **227ax**; (*método* B: 70 ° C, 3.5 h, 69%; *método* C: 100 °C, 1.17 h, 69%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227ax	Punto de fusión (°C) 169 °C.
IR, cm ⁻¹	3343, 2968, 2229, 1729, 1651, 1622, 1603.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	8.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). 174.4 (C) 168.7 (C) 165.8 (C) 156.9 (C) 149.2 (C) 141.8
ppm	 (C), 128.6 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (C), 121.8 (C), 118.0 (C), 115.5 (C), 114.4 (CH), 107.3 (C), 100.2 (CH), 56.7 (C), 56.1 (CH₃), 53.2 (CH₃) 31.2 (CH₃).
EM (IQ), m/z (%).	381 (M+1, 100), 380 (M ⁺¹ , 52), 349 (100), 325 (97), 294 (76).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ : 380.1372. Encontrada: 380.1372.

4.10.8. 4-(*terc*-Butilamino)-7-cloro-3-ciano-9-oxo-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227ay; (*método* B: 4.08 h, 78%).

Cl CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227ay	Punto de fusión (°C) 227-234 °C.
IR, cm ⁻¹	3395, 2974, 2211, 1726, 1664, 1607, 1562.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ	8.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J
ppm	= 8.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.63 (sa, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.52
	(s, 9H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl ₃), δ	174.3 (C), 168.1 (C), 153.2 (C), 148.6 (C), 142.0 (C), 135.7
ppm	(CH), 131.2 (C), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.0 (C), 122.4
	(C), 121.1 (C), 119.3 (CH), 117.8 (C), 106.5 (C), 56.6 (C),
	53.2 (CH ₃), 31.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	385 (M+1, 9), 384 (M+, 8), 353 (23), 328 (21), 296 (35), 149
	(46).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{20}H_{17}N_2O_4Cl$: 384.0877. Encontrada:
	384.0874.

4.10.9. 3-Ciano-7-cloro-4-((4-metoxifenil)amino)-9-oxo-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227az; (*método* B: 8.42 h, 27%).

Cl C	Estado de agregación sólido marrón.
227az	Punto de fusión (°C) 260-263 °C.
IR, cm ⁻¹	3343, 2211, 1733, 1714, 1664, 1607, 1561.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ	8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s,
ppm	1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.95
	(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (sa, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl ₃), δ	174.2 (C), 168.3 (C), 158.8 (C), 153.2 (C), 145.5 (C), 141.8
ppm	(C), 140.7 (C), 135.8 (CH), 131.6 (C), 131.4 (C), 128.0 (CH),
	127.0 (CH), 126.4 (CH), 122.8 (C), 122.4 (C), 121.1 (C),
	119.5 (CH), 115.4 (C), 114.7 (CH), 98.9 (C), 55.6 (CH ₃), 53.3
	(CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	435 (M+1, 16), 434 (M ⁺ , 7), 400 (49), 340 (20), 152 (22).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₃ H ₁₅ N ₂ O ₅ Cl: 434.0669. Encontrada:
	434.0669.

4.10.10. 3-Ciano-6-metoxi-4-((4-metoxifenil)amino)-9-oxo - 9*H*-xanten - 1-carboxilato de metilo, 227ba; (*método* B: 3.5 h, 34%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido naranja.
227ba	Punto de fusión (°C) 219-230 °C.
IR, cm ⁻¹	3394, 2951, 2225, 1745, 1655, 1620, 1607.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ	8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz,
ppm	2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.85
	(sa, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H),
	3.84 (s, 3H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl ₃), δ	174.2 (C), 168.8 (C), 165.7 (C), 158.6 (C), 156.8 (C), 145.6
ppm	(C), 140.4 (C), 131.9 (C), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 126.8
	(CH), 122.5 (C), 121.6 (C), 115.7 (C), 115.6 (C), 114.7 (CH),
	114.6 (CH), 98.4 (CH), 56.1 (CH ₃), 55.6 (CH ₃), 53.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	432 (M+2, 29), 431 (M+1, 100), 430 (M ⁺ , 53), 399 (59).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₆ : 430.1165. Encontrada:
	430.1168.

4.10.11. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-9-oxo-9*H***-xanten-1-carboxilato de metilo**, **227bb**; (*método A*: 1.58 h, 76%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227bb	Punto de fusión (°C) 169-173 °C.
IR, cm ⁻¹	3431, 2936, 2847, 1724, 1659, 1639, 1590.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	9.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.66 (s, 3H),
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	2.14 (m, 2H), 1.86-1.32 (m, 8H). 200.3 (C), 175.9 (C), 170.2 (C), 155.2 (C), 146.8 (C), 143.8 (C), 153.2 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 124.8 (CH), 122.3 (C), 122.0 (C), 119.1 (C), 117.7 (CH), 117.6 (C), 55.1 (CH), 52.9 (CH), 25.9 (CH), 28.9 (CH), 25.7 (CH), 24.9 (CH)
EM (IQ), m/z (%).	394 (M+1, 31), 393 (M ⁺ , 33), 362 (77), 312 (20), 280 (22).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ : 393.1576. Encontrada: 393.1573.

4.10.12. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-7-metil-9-oxo-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bc; (*método A*: 7.58 h, 70%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227bc	Punto de fusión (°C) 214-218 °C.
IR, cm ⁻¹	3448, 2932, 2853, 1730, 1654, 1635, 1575.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	9.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.86-1.33 (m, 8H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	200.3 (C), 175.9 (C), 170.3 (C), 153.5 (C), 146.8 (C), 143.9 (C), 136.5 (CH), 134.8 (C), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 122.2 (C), 121.6 (C), 118.9 (C), 117.7 (C), 117.4 (CH), 55.0 (CH), 52.3 (CH ₃), 35.0 (CH ₂), 28.9 (CH ₃), 25.7 (CH ₂), 24.9 (CH ₂), 21.0 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	408 (M+1, 9), 407 (M ⁺ , 5), 376 (24), 356 (10), 247 (24), 186 (62).
EM-AR (IE)	Calculada para C ₂₄ H ₂₅ NO ₅ : 407.1733. Encontrada: 407.1734.

4.10.13. 3-Acetil-7-metil-9-oxo-4-(pentilamino)-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bd; (*método A*: 2.42 h, 44%).



4.10.14. 3-Acetil-7-cloro-9-oxo-4-(pentilamino)-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227be; (*método A*: 1.25 h, 48%).

CI CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227be	Punto de fusión (°C) 161-163 °C.
IR, cm ⁻¹	3428, 2952, 1725, 1655, 1602, 1573.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	9.78 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 4H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	200.2 (C), 174.8 (C), 169.9 (C), 153.4 (C), 146.9 (C), 144.7 (C), 135.3 (CH), 130.7 (C), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 122.6 (C), 121.9 (C), 119.5 (CH), 118.9 (C), 117.3 (C), 53.0 (CH ₃), 47.2 (CH ₂), 31.0 (CH ₂), 29.2 (CH ₂), 28.8 (CH ₃), 22.5 (CH ₂), 14.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	417 (M+2, 25), 416 (M+1, 41), 415 (M ⁺ , 41), 386 (35), 385 (24), 384 (100), 358 (27)
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{22}H_{22}NO_5Cl$: 415.1187. Encontrada: 415.1188.

4.10.15. 3-Acetil-4-((4-metoxifenil)amino)-7-metil-9-oxo-9*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bf; (*método A*: 3.5 h, 70%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido naranja.
227bf	Punto de fusión (°C) 178-184 °C.
IR, cm ⁻¹	3242, 2957, 1729, 1658, 1640, 1562.
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ ppm	10.72 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
¹³ C-RMN (101 MHz, CDCl ₃), δ ppm	200.7 (C), 175.8 (C), 170.0 (C), 156.8 (C), 152.9 (C), 147.2 (C), 140.0 (C), 136.6 (CH), 135.6 (C), 134.7 (C), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 124.1 (CH), 122.0 (C), 121.9 (C), 121.3 (C), 120.7 (C), 117.6 (CH), 113.8 (CH), 55.7 (CH), 53.1 (CH ₃), 28.9 (CH ₃), 20.9 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%).	433 (M+2, 23), 432 (M+1, 77), 431 (M ⁺ , 100), 400 (88), 257 (17).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{25}H_{21}NO_6$: 431.1369. Encontrada: 431.1373.

4.10.16. 4-(Ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-9-oxo-9*H***-xanten-3-carbonitrilo**, **227bg**; (*método C*: 5.75 h, 56%).



4.10.17. 3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-9*H*-xanten-9-ona, 227bh; (*método A*: 2.42 h, 41%).

O CF ₃	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
227bh	Punto de fusión (°C) 243-253.4 °C.
IR, cm ⁻¹	3441, 2917, 2846, 1670, 1644, 1623, 1595.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	10.01 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.88-1.25 (m, 8H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	200.3 (C), 174.0 (C), 165.3 (C), 156.1 (C), 148.2 (C), 145.2 (C), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 122.5 (C), 117.4 (C), 116.5 (C), 114.1 (CH), 99.5 (CH), 56.0 (CH), 55.3 (CH ₃), 35.1 (CH ₂), 28.7 (CH ₃), 25.7 (CH ₂), 25.0 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%)	435 (M+1, 14), 434 (M+, 100), 428 (25), 414 (65), 383 (95).
EM-AR (IQ)	Calculada para $C_{23}H_{22}NO_4F_3$: 433.1501. Encontrada: 433.1509.

4.10.18. 4-(Ciclohexilamino)-9-oxo-1-(trifluorometil)-9*H***-xanten-3-carbonitrilo, 227bi**; (*método C*: 2.33 h, 28%).

O CF3	Estado de agregación sólido amarillo claro fluorescente.
227bi	Punto de fusión (°C) 250-251.6 °C.
IR, cm ⁻¹	3425, 3351, 2927, 2856, 2215, 1673, 1609, 1563.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), δ ppm	 8.31 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	174.3 (C), 154.1 (C), 146.2 (C), 142.6 (C), 135.3 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 125.7 (CH), 122.5 (C), 120.8 (C), 118.2 (C), 117.3 (CH), 92.1 (C), 52.3 (CH), 34.3 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 25.4 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%)	266 (612), 267 (612). 388 (M+2, 9), 387 (M+1, 19), 386 (M ⁺ , 18), 370 (50), 367 (76), 352 (25), 304 (12), 111 (26), 97 (33), 85 (14), 83 (100), 82 (47), 71 (44), 61 (98), 55 (78).
EM-AR (IQ)	Calculada para $C_{21}H_{17}N_2O_2F_3$: 386.1242. Encontrada: 386.1239.

4.11 SÍNTESIS DE ENAMINONA DOBLE.117



4.11.1. Procedimiento general.

A una suspensión de 4,15 mmoles de bisfenol **348** en tolueno (5 mL), se añadieron 3,92 mL anhídrido acético (10 equivalentes) **204a** y 1,39 g de bicarbonato sódico (4 equivalentes) a temperatura ambiente. La monitorización de la reacción se realizó mediante CCF, y tras 27 horas se dio por concluída. Ésta se lavó con una disolución saturada de NaCl y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró el sólido y se concentró a presión reducida en rotavapor. Se obtuvo un sólido que una vez lavado con ciclohexano condujo al compuesto **349**, con un rendimiento del 85%.

A continuación se hizo reaccionar 1,9 mmoles de **349** con 0,034 mmoles de ácido tríflico (0, 018 equivalentes) a temperatura ambiente. La reacción terminó tras 12 días y se elaboró mediante la adición de acetato de etilo y agua fría. El crudo de reacción se lavó con disoluciones acuosas de HCl al 10%, disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró el sólido y se concentró a presión reducida en rotavapor. De esta manera se obtuvo un sólido, que una vez lavado con ciclohexano y acetato de etilo frios, resultó ser la dicetona pura **344**, con un rendimiento del 69%.

A continuación, se mezclaron en un tubo de microondas cantidades equimolares de **344** y el acetal de la *N*, *N'*-dimetilformamida **210**. Se irradió 2 minutos a 150 °C, y posteriormente se recristalizó de tolueno a partir de una disolución preparada calentando durante 30 segundos en microondas a la misma temperatura. De esta forma se obtuvo la bishidroxiacetofenona **345** con un 74% de rendimiento.

4.11.2. (2E, 2'E)-1,1'-(4,4'-Dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3,3'-di-il)bis(3-(dimetilamino)prop-2-en-1ona), 345; (rendimiento global: 23%).



4.12 SÍNTESIS DE CROMONA DOBLE.117



4.12.1. Procedimiento general.

A una disolución de 1 mmol de **345** en 1 mL de CH_2Cl_2 , se le añadieron 2,2 mmoles de piridina. A continuación, se colocó un baño de hielo, y se añadieron gota a gota, una disolución de 1,1 mmoles de clorooxacetato de metilo **242**, en 1mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción permaneció en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, el crudo de reacción se lavó con disoluciones acuosas saturadas de CuSO₄ (para eliminar la piridina) y NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó en disolvente a presión reducida. El sólido así obtenido, fue lavado con hexano y acetato de etilo frios, resultando ser la cromona pura **346**.

4.12.2. 2, 2'-(4, 4'-Dioxo-4*H*,4'*H*-[6, 6'-bicromen]-3, 3'-di-il)bis(2-oxoacetato) de dimetilo, 346; (24 horas, 84%).

MeO	Estado de agregación sólido ocre.
346	
	Punto de fusión (°C) 204 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3434, 3072, 2956, 1753, 1688, 1597.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.69 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.71
	(d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	184.3 (C), 174.5 (C), 164.2 (C), 162.4 (CH), 156.1 (C),
	137.7 (C), 133.8 (CH), 125.3 (C), 124.6 (CH), 120.2 (C),
	119.3 (CH), 53.2 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	463 (M+1, 35), 462 (M ⁺ , 13), 439 (35), 435 (43), 287
	(38).
EM-AR (IE)	Calculada para $C_{24}H_{14}O_{10}$: 462.0587. Encontrada:
	462.0558.

4.13 SÍNTESIS DE DÍMEROS DE XANTONAS.



Método A.117

A una solución de cromona **346** (0,3 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron, en primer lugar el isonitrilo **249** (0,72 mmoles), y seguidamente el dienófilo **336a** (1,2 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez que la cromona de partida se consumió completamente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El sólido así obtenido fue lavado con ciclohexano y acetato de etilo frios, obteniéndose así **350** puro.



Método B

A una solución de cromona **346** (0,3 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron, en primer lugar el isonitrilo **249** (0,72 mmoles), y seguidamente el dienófilo **250** (1,2 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez que la cromona de partida se consumió completamente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El sólido que se obtuvo se lavó con ciclohexano y abundante acetato de etilo frios, sintetizándose así el compuesto **351** puro.

4.13.1. 6,6'-Diciano-5,5'-bis (ciclohexilamino) -8,8'-dihidroxi-9,9'-dioxo-7,7',9,9'-tetrahidro-8H,8'H-[2,2'-bixanten]-8,8'-dicarboxilato de dimetilo, 350; (*método A*: 8 horas, 89%).

HN MeO ₂ C OH O NC OHO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo
HN 350	Punto de fusión (°C) 230 °C (desc.).
IR, cm ⁻¹	3429, 2932, 2855, 2183, 1742, 1632, 1609.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.40 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H), 2.21-1.15 (m, 20H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ ppm	175.9 (C), 175.9 (C), 174.6 (C), 174.6 (C), 154.5 (C), 154.5 (C), 154.0 (C), 154.0 (C), 140.7 (C), 137.0 (C), 137.0 (C), 133.5 (CH), 124.3 (CH), 123.9 (C), 123.8 (C), 120.6 (C), 119.3 (C), 119.3 (C), 119.0 (CH), 72.2 (C), 70.7 (C), 70.7 (C), 53.9 (CH ₃), 53.9 (CH ₃), 52.1 (CH), 52.1 (CH), 37.1 (CH ₂), 37.1 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 34.0 (CH ₂), 33.2 (CH ₂), 27.0 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 25.6 (CH ₂), 24.9 (CH ₂), 24.4 (CH ₂), 24.4 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%)	
EM-AR (ESI-FIA-TOF)	Calculada para C ₄₄ H ₄₂ N ₄ O ₁₀ Na: 809.2799 Encontrada: 809.2869.

4.13.2. 4,4'-Bis (ciclohexilamino) -1,1',3,3',10,10'-hexaoxo-2,2'- difenil -1,1',2,2',3,3',10,10'octahidro-[8,8'-bicromeno[2,3-f]isoindol]-11,11'-dicarboxilato de dimetilo, 351; (*método B:* 6 horas, 79%).





4.14 SÍNTESIS CON CIANOACRILATO DE ETILO.

A una disolución de la cromona **230g** (0.3 mmol) en THF (2 mL), se añadieron, primero ciclohexilisonitrilo **249** (0.36 mmol), y seguidamente, cianoacrilato de etilo **352** (0.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C. La reacción se monitorizó mediante CCF. Tras 76 horas de calentamiento, la reacción no evolucionaba, por lo que decidimos añadir 2 equivalentes de DBU. La reacción se dio por finalizada transcurrida 1 hora. Posteriormente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo sólido fue purificado por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), aislándose de manera satisfactoria el regioisómero **356**.

4.14.1. 3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-7-metil-9-oxo-9*H*-xanten-1,2-dicarboxilato de 2-etil-1metilo, 356; (77 horas, 37%).

O CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo-verdoso
	fluorescente.
ŇH	
356	Punto de fusión (°C) 231-238.2 °C.
IR, cm ⁻¹	3342, 2930, 2853, 2218, 1732, 1661, 1618, 1599.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	7.99 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz,
ppm	1H), 5.23 (s, 1H), 4.44 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.01
	(s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.84-1.25 (m, 11H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl3, 126 MHz), δ	175.1 (C), 167.7 (C), 164.3 (C), 152.9 (C), 146.6 (C), 142.6
ppm	(C), 137.1 (CH), 135.9 (C), 128.9 (C), 126.3 (CH), 122.1 (C),
	121.3 (C), 120.3 (C), 117.5 (CH), 116.0 (C), 95.5 (C), 63.0
	(CH ₂), 53.7 (CH), 53.1 (CH ₃), 34.4 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 24.5
	(CH ₂), 21.0 (CH ₃), 13.1 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₆ -H-: 461.1718 Encontrada:
	461.1727.
*Regioisómero aislado puro.	

4.15 SÍNTESIS CON TRANS-NITROESTIRENO.



A una disolución de la cromona **230g** en etanol, se añadieron 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo **249** y 1,2 equivalentes de *trans*-nitroestireno **384**. La mezcla permaneció en agitación a temperatura ambiente, y se monitorizó la reacción mediante CCF. Ésta finalizó tras 24 horas. Posteriormente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo sólido fue purificado por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), aislándose de manera satisfactoria el compuesto **2561**.

4.15.1. 4- (Ciclohexilamino) -2-fenil-1-hidroxi-7-metil-3-nitro-9-oxo-2,9-dihidro-1*H*-xanten-1carboxilato de metilo, 256l; (24 horas, 100%).

O HO CO ₂ Me Ph O HO CO ₂ Me	Estado de agregación sólido amarillo.
256l	Punto de fusión (°C) 185.9-191 °C.
IR, cm ⁻¹	3443, 2929, 2856, 1741, 1633, 1604, 1562.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	10.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 5H), 5.15 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (d, $I = 8.2$ Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.04-1 31 (m, 10H)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	 2.40 (d, <i>f</i> = 0.2 112, 111), 2.17 (3, 111), 2.04-1.51 (ll, 1011). 178.9 (C), 172.9 (C), 154.3 (C), 153.6 (C), 145.3 (C), 137.4 (C), 136.9 (CH), 134.3 (C), 129.9 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 123.2 (C), 121.7 (C), 119.1 (C), 117.7 (CH), 77.6 (C), 56.4 (CH), 53.6 (CH), 47.2 (CH₃), 35.1 (CH₂), 34.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.6 (CH), 21.2 (CH₃).
EM (IQ), m/z (%)	
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₇ H ⁺ : 505.1970. Encontrada: 505.1961.

4.16 SÍNTESIS DE 1-DESOXI-1-NITRO-D-*GLICERO*-D-*GALACTO*-HEPTITOL Y 1-DESOXI-1-NITRO-D-*GLICERO*-2-*TALO*-HEPTITOL.



Se siguió el procedimiento descrito por Sowden y Strobach.¹²⁷ Se preparó una suspensión de Dmanosa **385** (4.55 g, 0.025 mol) en metanol absoluto (9 mL) con una concentración de 2.78 M. Por otra parte, se preparó una disolución de metóxido sódico **386** (1.16 g de sodio en 26,7 mL de metanol) y se le añadieron 11.7 mL de nitrometano **387** (0.22 moles). Se añadió la primera suspensión sobre la disolución de metóxido sódico y nitrometano, y se dejó con agitación vigorosa a temperarura ambiente durante 24 horas. Al cabo de este tiempo, el precipitado formado se enfrió y se lavó con metanol, éter etílico y ciclohexano fríos. Una vez seco el precipitado se disolvió en agua a 0 °C (80 mL) y la disolución se neutralizó con Amberlita IR-120 (H⁺). Al concentrar a presión reducida se obtuvo un sólido cristalino, mezcla de los nitroheptitoles **392** y **393**. A continuación, el medio de reacción se diluyó con etanol, se enfrió en el frigorífico, y se filtró y lavó el sólido con metanol frío (3.5 g; 58%).

4.17 SÍNTESIS DE 2,3,4,5,6,7-HEXA-*O*-ACETIL-DESOXI-1-NITRO-D-*GLICERO*-D-*GALACTO*-HEPTITOL Y 2,3,4,5,6,7-HEXA-*O*-ACETIL-1-DESOXI-1-NITRO-D-*GLICERO*-D-*TALO*-HEPTITOL.



Se aplicó el protocolo descrito por Sowden y Strobach.¹²⁷ A una suspensión de la mezcla de los nitropolioles **392** y **393** (3.5 g) en anhídrido acético **204a** (17.8 mL) se añadió, con agitación, ácido sulfúrico concentrado (dos o tres gotas). En estas condiciones, se produjo una reacción muy exotérmica disolviéndose el material de partida. Al cabo de aproximadamente una hora, la disolución se vertió sobre una mezcla de hielo triturado y agua (100 mL) y se agitó hasta la aparición de **394** y

395 como un sólido blanco, que se filtró y se lavó con abundante agua fría para eliminar los restos de ácido acético. La mezcla de **398** y **399** se recristalizó de etanol de 96% (4 g; 56%).

4.18 SÍNTESIS DE (E)-3,4,5,6,7-PENTA-*O*-ACETIL-D-*MANO*-1-NITROHEPT-1-ENITOL.



Se empleó el protocolo descrito por Sowden y Schaffer.¹²⁸ A una disolución de una mezcla de los nitropolioles **394** y **395** (4 g) en tolueno seco (100 mL) se añadió bicarbonato sódico (4 g) y se calentó a reflujo y con agitación durante 4,5 horas con un separador de agua Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, el medio de reacción se filtró en caliente y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose la nitroolefina **396** como una masa de cristales, que se recristalizó con etanol (3.5 g; 78%). P.f.: 113-114 °C *lit*¹²⁸ 111-113 °C.

4.19 SÍNTESIS DE 3-NITRO-1-HIDROXIXANTONAS Y 3-NITRO-1,4-EPOXIXANTONAS.



A una solución de cromona **230g** (0,3 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron, en primer lugar el derivado nitrado de manosa **396** (0,36 mmoles), y seguidamente el isonitrilo **10** (0,36 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez que la cromona de partida se consumió completamente, se añadió HCl 1N a la mezcla de reacción, y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 4g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), de manera que se obtuvieron mezclas diastereoméricas de los compuestos **399a-b** y **256m-n**.

4.19.1. Mezclas diastereoméricas de los isómeros: Tetraacetato de (2R, 3R, 4R)-5-((1(S,R), 2R, 3(S,R), 4(R,S))-4-(*N*-(*terc*-butil)acetamido)-1-(metoxicarbonil)-7-metil-3-nitro-9-oxo-2,3,4,9 - tetrahidro- 1*H* - 1,4 - epoxixanten - 2 - il)-5-hidroxipentano- 1,2,3,4 - tetrailo 399a; y Pentaacetato de (2R, 3R, 4R) - 1 - ((1(S,R), 2(R,S)) - 4 - (*terc*-butilamino) - 1 - hidroxi - 1 - (metoxicarbonil) - 7 - metil - 3 - nitro - 9 - oxo - 2,9 - dihidro - 1*H* - xanten - 2 - il)pentano-1,2,3,4,5-pentailo 256m; (48 h, 79% total: 58% 399a; 21% 256m, 100 ° C, THF).



Rendimiento fracción 1: $399a_{may} = 37\%$; $399a_{min} = 16\%$; $256m_{may} = 3\%$; $256m_{min} = 2\%$.

Fracción 1: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm.

8.01 (dd, J = 4.3, 1.3 Hz, 0.29H); 7.98 (m, 1H); 7.65-7.53 (m, 3H) = 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 0.04H), 7.62 (m, 0.14H), 7.60 (s, 0.10H), 7.58 (s, 0.25H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 0.16H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 0.88H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 0.20 H); 7.32 (s, 0.13H); 7.11-7.02 (m, 1.26H) = 7.11 (d, J = 0.5 Hz, 0.14H), 7.08 (d, J = 0.4 Hz, 0.39H), 7.05 (d, J = 6.3 Hz, 0.42H), 7.02 (d, J = 6.3 Hz, 0.15H), 5.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 5.51-5.48 (m, 1.38H); 5.42 (ddd, J = 10.6, 8.1, 2.2 Hz, 1.86H); 5.33 -5.25 (m, 2H) = 5.33 -5.32 (m, 0.65H), 5.29 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1.10H), 5.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 0.21H); 5.11 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 5.02 (m, 0.24H); 4.97 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 0.88H); 4.92 (dd, J = 15.5, 3.5 Hz, 0.25H); 4.82 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 0.16H); 4.75 (ddd, J = 15.6, 8.1, 3.0 Hz, 1.13H); 4.28 (dd, J = 12.4, 4.4, 0.12H); 4.25 (d, J = 3 Hz, 0.14H); 4.24-4.22 (m, 0.78H); 4.21-4.19 (m, 1.01H), 4.17 (dd, J = 12.5, 3.0 Hz, 0.22H); 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 0.43H); 4.10 (d, J = 4.9 Hz, 0.28H); 4.07 (m, 0.23H); 4.04-3.99 (m, 2.17H); 3.96 (dd, J = 12.5, 5.4, 0.18H); 3.87 (s, 0.12H); 3.85 (d, J = 0.6 Hz, 0.32H); 3.81 (s, 0.43H); 3.80 (s, 0.12H); 3.76 (s, 2.57H); 3.73 (d, J = 3.9 Hz, 0.14H); 3.70 (s, 0.04H); 3.68 (s, 0.36H); 2.48 (dd, J = 3.5 Hz, 0.88H); 2.00 (dd, J = 6.7 Hz, 3.45H); 2.24 (d, J = 3.1 Hz, 3.37H); 2.17 (s, 0.44H); 2.13-2.11 (m, 9.6H); 2.07-2.04 (m, 12H); 2.02 (d, J = 2.3 Hz, 0.88H); 2.00 (s, 0.35H); 1.86 (s, 0.35H); 1.82 (d, J = 5.5 Hz, 3.10H); 1.56 (s, 0.90H); 1.46 (s, 9.25H); 1.45 (s, 1.84H), 1.42 (s, 26.18H).

Rendimiento fracción 2: $399a_{may} = 4\%$; $399a_{min} = 0.4\%$; $256m_{may} = 1\%$; $256m_{min} = 0.9\%$.

Fracción 2: 1H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm.

10.74 (s, 0.05H), 10.46 (s, 1H), 8.08 (d, I = 1.1 Hz, 0.09H), 8.05 (d, I = 1.1 Hz, 1.03H), 8.00 (d, I = 1.6 Hz, 0.25H), 7.98 (m, 0.30H), 7.91 (s, 0.95H), 7.90 (s, 0.10H), 7.66 (m, 0.13H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1.40H), 7.60 (s, 0.07H), 7.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.16H), 7.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.56H), 7.55 (m, 0.50H), 7.53 (m, 0.14H), 7.51 (s, 0.07H), 7.50 (s, 0.64H), 7.48 (s, 0.48H), 6.13 (dd, I = 9.4, 1.7 Hz, 0.06H), 5.72 (dd, I = 8.4, 1.9 Hz, 0.14H), 5.65 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1.17H), 5.55 (d, J = 8.5 Hz, 0.38H), 5.52 (d, J = 2.7 Hz, 0.65H), 5.49 (m, 1.91H), 5.41 (m, 1.09H), 5.30 (m, 1.74H), 5.14 (dd, J = 9.4, 1.3 Hz, 0.15H), 5.11 (m, 1.31H), 5.06 (m, 0.65H), 4.95 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 0.21H), 4.92 (m, 0.12H), 4.89 (d, J = 3.4 Hz, 0.04H), 4.76 (m, 0.69H), 4.57 (d, J = 3.9 Hz, 1.15H), 4.34 (m, 0.28H), 4.26 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 0.34H), 4.21 (dd, J = 12.5, 2.9 Hz, 1.83H), 4.16 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 0.15H), 4.11 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 0.30H), 4.07 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1.44H), 4.01 (m, 1.06H), 3.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 0.16H), 3.90 (s, 0.07H), 3.87 (s, 0.46H), 3.84 (s, 0.03H), 3.80 (s, 0.57H), 3.76 (s, 1.04H), 3.73 (s, 3.19H), 3.72 (s, 0.36H), 3.68 (s, 0.23H), 3.39 (m, 0.18H), 2.53 (s, 0.34H), 2.51 (s, 3.29H), 2.49 (s, 0.65H), 2.48 (s, 0.36H), 2.45 (s, 1.32H), 2.25 (s, 0.34H), 2.24 (d, J = 2.2 Hz, 1.59H), 2.22 (s, 0.37H), 2.20 (s, 0.18H), 2.19 (s, 0.43H), 2.17 (s, 0.64H), 2.16 (s, 0.14H), 2.13 (s, 0.29H), 2.12 (m, 2.27H), 2.11 (s, 0.68H), 2.10 (s, 3.80H), 2.09 (s, 3.81H), 2.07 (s, 0.76H), 2.06 (s, 1.76H), 2.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1.47H), 2.04 (s, 4.70H), 2.02 (s, 3.77H), 2.01 (s, 0.71H), 1.99 (s, 0.29H), 1.98 (s, 0.11H), 1.96 (s, 0.32H), 1.86 (s, 0.47H), 1.83 (s, 0.24H), 1.82 (s, 0.79H), 1.69 (s, 4.31H), 1.47 (s, 10.57H), 1.45 (s, 3.25 H), 1.44 (s, 0.94H), 1.41 (s, 1.07H), 1.32 (s, 0.99H), 1.13 (m, 0.63H), 0.88 (m, 1.09H).

Rendimiento fracción 3: $399a_{may} = 0\%$; $399a_{min} = 0\%$; $256m_{may} = 10\%$; $256m_{min} = 3\%$.

Fracción 3: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm.

10.75 (s, 0.45H), 10.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.1 Hz, 0.46H), 8.05 (d, J = 1.1 Hz, 1.02H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 0.51H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1.12 H), 7.56 (m, 0.26H), 7.50 (t, J = 9.0, 1.62H), 6.13 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 0.47H), 5.65 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1.08H), 5.52 (d, J = 2.7 Hz, 0.54H), 5.50 (m, 1.81H), 5.35 (m, 0.38H), 5.31 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 0.61H), 5.14 (dd, J = 9.4, 1.2 Hz, 0.51H), 5.11 (m, 1.13H), 5.03 (m, 0.57H), 4.57 (d, J = 3.9 Hz, 1.08H), 4.35 (d, J = 1.2 Hz, 0.53H), 4.20 (m, 1.86H), 4.07 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1.20H), 4.01 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 0.76H), 3.87 (s, 0.10H), 3.81 (s, 0.14H), 3.76 (s, 0.23H), 3.73 (s, 3.07H), 3.72 (s, 1.62H), 2.53 (s, 1.53H), 2.51 (s, 3.21H), 2.49 (s, 0.25H), 2.46 (s, 0.32H), 2.25 (s, 1.51H), 2.24 (d, J = 2.5 Hz, 0.57H), 2.21 (d, J = 7.7Hz, 0.66H), 2.17 (s, 0.51H), 2.12 (s, 0.78H), 2.10 (d, J = 1.8 Hz, 5H), 2.09 (s, 3.72H), 2.06 (s, 0.54H), 2.04 (s, 3.75H), 2.02 (d, J = 2.07 Hz, 5.78H), 1.96 (s, 1.62H), 1.69 (s, 3.46H), 1.47 (d, J = 1.2 Hz, 14.13H), 1.46 (s, 0.90H), 1.41 (s, 0.36H), 1.32 (s, 2.54H), 0.88 (m, 1.26H).

4.19.2. Mezclas diastereoméricas de los isómeros: Tetraacetato de (2R, 3R, 4R)-5-((1(S,R),2R,3(S,R),4(R,S)) -4- (*N*-ciclohexilacetamido)-1-(metoxicarbonil)-7-metil-3-nitro-9oxo - 2,3,4,9 - tetrahidro - 1*H* - 1,4 - epoxixanten - 2 - il) - 5 - hidroxipentano - 1,2,3,4 - tetrailo 399b; y Pentaacetato de (2R, 3R, 4R)-1-((1(S,R), 2(R,S))-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-1-(metoxicarbonil) - 7 - metil - 3 - nitro - 9 - oxo - 2,9 - dihidro - 1*H* - xanten - 2 - il)pentano-1,2,3,4,5-pentailo 256n; (8 h, 93% total: 21% 399b; 72% 256n, 100 ° C, THF).



Rendimiento fracción 1: $399b_{may} = 11\%$; $399b_{min} = 1.5\%$; $256n_{may} = 16\%$; $256n_{min} = 0\%$.

Fracción 1: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm.

8.11 (s, 0.07H), 8.09 (s, 0.07H), 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 0.09H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 0.72H), 7.82 (s, 0.04H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 0.11H), 7.59 (m, 4.12H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 0.04H), 7.05 (m, 0.01H), 6.03 (dd, J = 15.4, 1.9 Hz, 0.04H), 5.76 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 0.08H), 5.71 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 0.02H), 5.51 (m, 0.38H), 5.44 (m, 1.71H), 5.36 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1.06H), 5.33 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 0.69H), 5.31 (d, J = 2.4 Hz, 0.07H), 5.21 (m, 0.34H), 5.06 (m, 2.10H), 5.00 (m, 1.39H), 4.92 (d, J = 3.4 Hz, 0.74H), 4.88 (m, 0.97H), 4.73 (dd, J = 15.6, 3.2 Hz, 0.68H), 4.52 (d, J = 4.3 Hz, 0.06H), 4.22 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1.01H), 4.17 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1.20H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 1.34H), 4.11 (d, J = 7.1 Hz, 1.34H), 4.04 (m, 1.22H), 4.02 (d, J = 5.2 Hz, 0.36H), 3.97 (m, 1.17H), 3.94 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1.21H), 3.81 (s, 0.29H), 3.78 (s, 1.98H), 3.75 (m, 0.82H), 3.72 (d, J = 4.5 Hz, 0.88H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 3.16H), 3.62 (m, 1.15H), 2.54 (s, 0.30H), 2.51 (s, 0.28H), 2.50 (s, 3.15H), 2.46 (d, J = 4.0 Hz, 2.26H), 2.28 (s, 0.35H), 2.22 (m, 3.90H), 2.06 (s, 2.66H), 2.05 (d, J = 1.5Hz, 2.47H), 2.04 (d, J = 2.7 Hz, 7.52H), 2.01 (m, 4.11H), 1.98 (s, 0.39H), 1.96 (s, 2.89H), 1.89 (m, 7.90H), 1.80 (d, J = 12.6 Hz, 7.30H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 2.33H), 1.68 (s, 1.37H), 1.46 (m, 11.64H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5.56H).

Rendimiento fracción 2: $399b_{may} = 4\%$; $399b_{min} = 2\%$; $256n_{may} = 25.5\%$; $256n_{min} = 2\%$.

Fracción 2: 1H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm.

10.92 (d, J = 8.0 Hz, 0.03H), 10.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 12.1 Hz, 0.45H), 8.07 (m, 0.21H), 8.01(m, 1.26H), 7.96 (m, 0.27H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 0.08H), 7.63 (m, 1.69H), 7.57 (m, 1.16H), 7.41 (s, 0.05H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.01H), 5.71 (dd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1.06H), 5.53 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 0.10H), 5.51 (d, *J* = 1.1Hz, 0.10H), 5.48 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1.17H), 5.43 (m, 0.60H), 5.37 (m, 0.56H), 5.33 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 0.38H), 5.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.05H), 5.22 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 0.48H), 5.16 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 0.55H), 5.12 (m, 1.19H), 5.06 (m, 1.02H), 5.01 (m, 0.57H), 4.90 (m, 0.68H), 4.81 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 0.06H), 4.75 (t, J = 3.0 Hz, 0.15H), 4.72 (t, J = 3.1Hz, 0.08H), 4.52 (d, J = 4.34 Hz, 1.05H), 4.31 (d, J = 1.3 Hz, 0.07H), 4.22 (dd, *J* = 12.5, 2.9 Hz, 1.48H), 4.17 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 0.72H), 4.12 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 2.47H), 4.07 (dd, J = 12.5, 5.3, 1.89H), 4.02 (m, 0.79H), 3.98 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 0.55H), 3.94 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 0.61H), 3.87 (m, 0.72H), 3.81 (s, 0.30H), 3.78 (s, 0.64H), 3.77 (s, 0.15H), 3.72 (d, J = 4.2 Hz, 0.59H), 3.71 (d, J = 4.9 Hz, 4.51H), 3.64 (m, 0.61H), 3.39 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 4.51H), 3.64 (m, 0.61H), 3.39 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 0.12H), 2.53 (d, J = 4.0 Hz, 0.55H), 2.51 (s, 2.84H), 2.49 (d, J = 3.2 Hz, 1.86H), 2.46 (d, J = 3.6 Hz, 0.98H), 2.31 (m, 1.28H), 2.26 (d, J = 15.2, 0.54H), 2.22 (d, J = 9.9 Hz, 2.35H), 2.15 (s, 0.71H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 0.48H), 2.11 (d, J = 3.1 Hz, 3.40H), 2.10 (d, J = 2.2 Hz, 3.40H), 2.08 (m, 1.39H), 2.06 (d, J = 1.3 Hz, 1.39H), 2.05 (d, J = 1.4 Hz, 1.73H), 2.04 (m, 7.67H), 2.01 (d, J = 2.2 Hz, 5.51H), 1.97 (d, J = 2.5 Hz, 0.56H), 1.96 (s, 1.39H), 1.92 (m, 2.86H), 1.86 (m, 3.33H), 1.82 (s, 1.33H), 1.79 (s, 2.35H), 1.72 (s, 4.18H), 1.70 (d, <math>I = 3.0Hz, 1.26H), 1.61 (m, 4.23H), 1.41 (m, 9.81H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 5.43H), 1.17 (m, 2.20H).
Rendimiento fracción 3: $399b_{may} = 1.5\%$; $399b_{min} = 1\%$; $256n_{may} = 23\%$; $256n_{min} = 5.5\%$.

Fracción 3: 1H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm.

10.93 (d, J = 8.0 Hz, 0.19H), 10.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 12.3 Hz, 1.31H), 8.05 (dd, J = 13.1, 1.0 Hz, 1.42H), 7.99 (d, J = 14.0 Hz, 0.15H), 7.83 (s, 1.03H), 7.81 (s, 0.27H), 7.65 (m, 1.54H), 7.58 (m, 0.36H), 7.41 (s, 0.15H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1.13H), 6.13 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 0.22H), 5.86 (s, 0.23H), 5.70 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 1.11H), 5.64 (s, 0.92H), 5.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1.11H), 5.49 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz 1.07H), 5.36 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 0.25H), 5.33 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 0.41H), 5.22 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 0.12H), 5.17 (d, J = 0.6 Hz, 0.07H), 5.15 (d, J = 1.3 Hz, 0.18H), 5.12 (m, 1.20H), 5.07 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 0.13H), 5.02 (m, 0.50H), 4.90 (dd, J = 15.3, 3.4 Hz, 0.13H), 4.75 (t, J = 3.1 Hz, 0.03H), 4.72 (t, J = 3.1 Hz, 0.01H), 4.52 (d, J = 4.2 Hz, 1.04H), 4.31 (d, J = 1.2 Hz, 0.26H), 4.07 (dd, J = 12.5, 5.9 Hz, 1.36H), 4.17 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 0.47H), 3.96 (m, 0.43H), 3.86 (m, 1.39H), 3.81 (s, 0.12H), 3.79 (d, J = 3.3 Hz, 0.17H), 3.77 (s, 0.06H), 3.73 (s, 0.23H), 3.71 (d, J = 3.9 Hz, 4.17H), 2.52 (d, J = 8.3 Hz, 3.82H), 2.49 (d, J = 3.6 Hz, 0.66H), 2.46 (s, 0.13H), 2.32 (m, 1.61H), 2.24 (d, J = 6.4 Hz, 1.21H), 2.21 (m, 0.40H), 2.17 (s, 0.18H), 2.15 (s, 0.23H), 2.11 (s, 3.58H), 2.10 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 2.04 (d, J = 2.8 Hz, 4.22H), 2.02 (d, J = 3.3 Hz, 4.66H), 1.97 (d, J = 3.2 Hz, 1.38H), 1.93 (m, 4.62H), 1.86 (s, 0.25H), 1.82 (s, 0.31H), 1.79 (s, 0.74H), 1.72 (m, 7.09H), 1.60 (m, 5.23H), 1.34 (m, 13.35H), 1.17 (m, 4.34H).

4.20 SÍNTESIS DE CUMARINAS.



A una disolución de 3 mmoles de **292a-b** en 3 mL de metanol seco, se añadieron 3,3 mmoles de **509** y un 15% de piperidina **510**, a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó mediante CCF, y trancurridos de 15 a 30 minutos precipitó en el medio de reacción un sólido. Una vez las reacciones hubieron finalizado, o bien, hubieron alcanzado la conversión máxima dadas las condiciones de reacción, se evaporó el disolvente y se filtró y lavó el sólido con ciclohexano frio. De esta manera se obtuvieron los productos **508a-d** puros.

4.20.1. 3-Benzoil-2*H***-cromen-2-ona**,¹⁷¹ **508a**; (72 horas, 88%).

	Estado de agregación sólido blanco.
508a	Punto de fusión (°C) 101.1-116.6 °C; <i>lit ¹⁷¹137-139 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3408, 1714, 1657, 1609, 1567.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.09 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.23$ Hz, 2H), 7.67-7.60 (m, 3H),
ppm	7.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J
	= 7.2 Hz, 1 H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	191.8 (C), 158.5 (C), 154.9 (C), 145.6 (CH), 136.3 (C), 134.0
ppm	(CH), 133.8 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH),
	127.2 (C), 125.1 (CH), 118.3 (C), 117.1 (CH).
EM (IQ), m/z (%)	

4.20.2. 3-Benzoil-6-bromo-2*H*-cromen-2-ona, 508b; (24 horas, 47%).

Br, O	Estado de agregación sólido blanco.
508b	Punto de fusión (°C) 167-175.7 °C.
IR, cm ⁻¹	3413, 3069, 1717, 1656, 1619, 1598.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	7.97 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.43 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.13 Hz,
ppm	2H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (d,
	J = 9.06 Hz, 1H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	191.2 (C), 157.8 (C), 153.6 (C), 143.9 (CH), 136.4 (CH),
ppm	136.0 (C), 134.2 (CH), 131.4 (CH), 129.7 (CH), 128.8 (CH),
	128.2 (C), 119.8 (C), 118.8 (CH), 117.7 (C).
EM (IQ), m/z (%)	

4.20.4. 3-Acetil-6-bromo-2H-cromen-2-ona, 508c; (24 horas, 45%).

Br O	Estado de agregación sólido amarillo claro.
508c	Punto de fusión (°C) 214.1-227.8 °C; <i>lit.</i> ¹⁷⁷ 217 °C.
IR, cm ⁻¹	3435, 3042, 1735, 1675, 1608, 1550.
$^1\mathrm{H}\text{-}\mathrm{RMN}$ (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.40 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.27 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.72 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	195.1 (C), 158.7 (C), 154.3 (C), 146.1 (CH), 137.2 (CH), 132.3 (CH), 125.7 (C), 119.9 (C), 118.6 (CH), 117.7 (C), 30.6 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	· · ·

4.20.4. 6-Bromo-2-oxo-2*H*-cromen-3-carboxilato de etilo, 508d; (24 horas, 22%).

Br OEt	Estado de agregación sólido blanco.
508d	Punto de fusión (°C) 167-171.3 °C; <i>lit. 178 180-181 °C</i> .
IR, cm ⁻¹	3449, 3070, 2974, 1753, 1704, 1617, 1599.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	8.43 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.79 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.79 Hz, 1H), 4.42 (c, <i>J</i> = 7.12 Hz, 2H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7. 11 Hz, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	162.8 (C), 156.0 (C), 154.1 (C), 147.1 (CH), 137.0 (CH), 131.7 (CH), 119.7 (C), 119.5 (C), 118.7 (CH), 117.5 (C), 62.3 (CH ₂), 14.3 (CH ₃).
EM (IQ), m/z (%)	

 ¹⁷⁷ Linch, F. W.: "CLXXXVIII. 3-Aminocoumarin". J. Chem. Soc., Trans. 1912, 101, 1758-1765.
¹⁷⁸ Volmajer, J.; Toplak, R.; Leban, I.; Le Marechal, A. M.: "Synthesis of new iminocoumarins and their transformations into N-chloro and hydrazono compounds". Tetrahedron. 2005, 61, 7012-7021.

4.21 SÍNTESIS DE 1,3-BIS(3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL)TIOUREA.



A un balón de fondo redondo se añadieron 0,74 mmoles de **513** y 1 mmol de **512** con 2,5 mL de THF seco, bajo atmósfera de N₂. La mezcla permaneció en agitación a temperatura ambiente 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se enfrió el medio de reacción sumergiendo el balón sobre hielo picado. Posteriormente se concentró en rotavapor y el residuo sólido se traspasó a un vial con CH_2Cl_2 . Precipitó un sólido, que una vez lavado con ciclohexano dio lugar al compuesto **514** puro.

Nota: este compuesto fue sintetizado previamente por nuestro grupo de investigación. Su determinación fue establecida mediante CCF y punto de fusión.³⁴

4.22 SÍNTESIS DE 6*H*-BENZO[*C*]CROMEN-6-ONAS.



4.22.1. Procedimiento general.

A un balón de fondo redondo se añadieron 0,3 mmoles de cumarina **508a-d** en etanol seco (2 mL). A continuación, se añadieron 0,36 mmoles del dienófilo **75**, y seguidamente 0,36 mmoles de isonitrilo **10**. La mezcla de reacción permaneció en agitación a temperatura de 100 °C, bajo atmósfera inerte de N₂. El seguimiento de la reacción se hizo mediante cromatografía en capa fina. Una vez la reacción finalizó, se añadieron 20 mL de HCl 1N, y se dejó en agitación durante 1 hora para hidrolizar los restos de isonitrilo sin reaccionar. Transcurrido ese tiempo, se lavó la mezcla de reacción con H₂O. La fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, posteriormente se filtró este sólido y se concentró en rotavapor. En los casos en los que se obtuvo un precipitado, éstos se lavaron con ciclohexano frío, generando los productos deseados **505i**, **505k** y **5051**. En los demás casos, el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna CombiFlash (en sílica gel, cartucho preempacado de 12g, gradiente desde el 100% de ciclohexano hasta ciclohexano-acetato de etilo 8:2), de manera que se purificó los productos deseados **505a-h**; **505j** y **505m-n** satisfactoriamente.

4.22.2. 11-(Ciclohexilamino)-7,9-difenilcromeno[3,4-f]isoindol-6,8,10(9H)-triona, 505a; (15 h, 80%, 100 ° C).



	Estado de agregación sólido naranja fluorescente.
505b	Punto de fusión (°C) 142.1-146.3 °C.
IR, cm ⁻¹	3308, 3061, 2927, 2851, 1750, 1707, 1597.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	9.11 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.71, <i>J</i> = 2.33 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 5H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.71 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.33-3-27 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.39-1.24 (m, 4H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 126 MHz), δ ppm	168.5 (C), 164.6 (C), 158.0 (C), 149.4 (C), 145.6 (C), 136.4 (C), 136.0 (C), 134.1 (CH), 131.8 (C), 131.2 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 121.4 (C), 120.0 (C), 118.8 (CH), 117.1 (C), 57.0 (CH), 33.9 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 24.9 (CH ₂).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₃₃ H ₂₅ BrN ₂ O ₄ H ⁺ : 593.1071 Encontrada: 593.1093.

4.22.3. 2-Bromo-11-(ciclohexilamino)-7,9-difenilcromeno[3,4-*f***]isoindol-6,8,10(9***H***)-triona, 505b**; (27 h, 79%, 100 ° C).

4.22.4. 11-(Ciclohexilamino)-9-metil-7-fenilcromeno[3,4-*f***]isoindol-6,8,10(9***H***)-triona, 505c; (59 h, 82%, 100 ° C).**

	Estado de agregación sólido amarillo fluorescente.
505c	Punto de fusión (°C) 192.1-205.7 °C.
IR, cm ⁻¹	3304, 2924, 2850, 1745, 1698, 1611, 1422.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.90 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (s,
ppm	3H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.24 (sa, 2H), 6.51 (d, $J =$
	10.97 Hz, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.87 (m, 2H),
	1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.34-1.15 (m, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	169.6 (C), 166.0 (C), 158.7 (C), 150.5 (C), 145.1 (C), 136.5
ppm	(C), 135.8 (C), 133.2 (C), 131.4 (CH), 128.5 (C), 128.2 (CH),
	128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (C), 124.1 (CH),
	121.7 (C), 118.5 (C), 117.2 (CH), 56.2 (CH), 33.9 (CH ₂), 25.6
	(CH ₂), 24.9 (CH ₂), 24.0 (CH ₃).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ H ⁺ : 453.1809 Encontrada:
	453.1804.

4.22.5. 7-Fenil-9-metil-11-(pentilamino)cromeno[3,4-*f***]isoindol-6,8,10(9***H***)-triona, 505d; (59 h, 76%, 100 ° C).**

	Estado de agregación sólido naranja fluorescente.
505d	Punto de fusión (°C) 176.8-178.9 °C.
IR, cm ⁻¹	3346, 2929, 1737, 1702, 1609, 1500.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.69 (d, <i>J</i> = 8.23 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.44
ppm	(m, 3H), 7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.64
	(sa, NH), 3.09 (m, 5H), 1.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.32-1.24
	(m, 4H), 0.89-0,86 (m, 3H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	169.6 (C), 166.1 (C), 158.7 (C), 150.5 (C), 146.2 (C), 136.5
ppm	(C), 135.3 (C), 132.0 (C), 131.1 (CH), 128.5 (C), 128.2 (CH),
	128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (C), 124.2 (CH),
	120.2 (C), 118.3 (C), 117.1 (CH), 49.4 (CH ₂), 30.6 (CH ₂),
	29.0 (CH ₂), 24.0 (CH ₃), 22.5 (CH ₂), 14.0 (CH ₃).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para $C_{27}H_{24}N_2O_4H^+$: 441.1809. Encontrada:
	441.1830.

4.22.6. 11-((2,6-Dimetilfenil)amino)-7-fenilcromeno[3,4-*f***]isoindol-6,8,10(9***H***)-triona, 505e; (69 h, 31%, 100 ° C).**

O HN HN HN HN HN HN HN H	Estado de agregación sólido naranja oscuro fluorescente.
505e	Punto de fusión (°C) 299.6-312.4 °C (desc.)
IR, cm ⁻¹	3299, 1765, 1713, 1608, 1505.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	9.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (s, 3H), 7.29 (s, 2H), 7.18 (t,
ppm	J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.89 (s, 3H), 6.64
	(t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	169.6 (C), 165.4 (C), 158.9 (C), 149.6 (C), 141.2 (C), 137.1
ppm	(C), 136.1 (C), 135.2 (CH), 134.6 (C), 131.3 (C), 130.8 (C),
	130.8 (C), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (C), 128.7 (CH),
	128.4 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 125.5
	(CH), 122.1 (CH), 117.5 (C), 116.1 (CH), 115.9 (C), 19.9
	(CH ₃).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para $C_{29}H_{20}N_2O_4$ -H-: 459.1350 Encontrada:
	459.1365.

4.22.7. 2-Bromo-11-(*terc*-butilamino)-7,9-difenilcromeno[3,4-*f*]isoindol-6,8,10(9*H*)-triona, **505f**; (> 100 h, 11%, 100 ° C).



4.22.8. 2-Bromo-7-fenil-9-metil-11-(pentilamino)cromeno[3,4-*f***]isoindol-6,8,10(9***H***)-triona, 505g**; (87 h, 63%, 100 ° C).



4.22.9. 2-Bromo-11- ((2,6-dimetilfenil)amino) -7-fenilcromeno [3,4-*f*] isoindol-6,8,10(9*H*)-triona, 505h; (67 h, 31%, 100 ° C).

O HN NH O O	Estado de agregación sólido naranja.
505h	Punto de fusión (°C) 314.3-324.9 °C (desc.)
IR, cm ⁻¹	3319, 1765, 1737, 1710, 1607, 1477.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 4H),
ppm	7.00 (s, 1H), 6.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.31 Hz,
	1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.74 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	169.4 (C), 165.3 (C), 158.3 (C), 148.5 (C), 141.4 (C), 136.7
ppm	(C), 135.8 (C), 134.6 (C), 133.2 (CH), 131.1 (C), 130.0 (CH),
	129.5 (C), 129.3 (CH), 129.2 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH),
	128.1 (CH), 126.4 (C), 125.9 (CH), 117.8 (C), 117.6 (C),
	117.4 (C), 115.8 (C), 20.1 (CH ₃).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₄ H ⁺ : 539.0601 Encontrada:
	539.0414.

4.22.10. 2-Bromo-11-(ciclohexilamino)- 9-fenil-7-metilcromeno[3,4-*f***]isoindol-6,8,10(9***H***)triona, 505i**; (7 h, 99%, 100 ° C).



4.22.11. 2-Bromo-11-(*terc*-butilamino)-7,9-dimetilcromeno[3,4-*f*]isoindol-6,8,10(9*H*)-triona, **505**j; (27 h, 6%, 100 ° C).



4.22.12. 2-Bromo-7,9-dimetil-11-(pentilamino)cromeno [3,4-*f*] isoindol-6,8,10 (9*H*) -triona, **505k**; (13 h, 52%, 100 ° C).

	Estado de agregación sólido naranja fluorescente.
Br 505k	Punto de fusión (°C) 135.7-142.3 °C.
IR, cm ⁻¹	3324, 2931, 1740, 1698, 1606, 1436.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.91 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.67 Hz,
ppm	1H), 6.45 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.01-
	2.96 (m, 3H), 1.61 (t, <i>J</i> = 6.34 Hz, 2H), 1.31-1.30 (m, 6H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	169.3 (C), 167.7 (C), 159.3 (C), 149.2 (C), 145.0 (C), 135.4
ppm	(C), 133.7 (CH), 131.2 (C), 129.0 (CH), 128.9 (C), 126.9 (C),
	121.4 (C), 119.9 (C), 118.5 (CH), 117.2 (C), 49.5 (CH ₂), 30.3
	(CH ₂), 29.0 (CH ₂), 24.1 (CH ₃), 22.5 (CH ₂), 16.2 (CH ₃), 14.0
	(CH ₃).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ O ₄ H+: 457.0758. Encontrada:
	457.0755.

4.22.13. 11-(Bencilamino)-2-bromo-7-metilcromeno[3,4-*f***jisoindol-6,8,10(9***H***)-triona, 5051**; (18 h, 77%, 100 ° C)

O NH HN O Br	Estado de agregación sólido naranja fluorescente.
5051	Punto de fusión (°C) 233.2-237.9 °C.
IR, cm ⁻¹	3431, 1757, 1737, 1709, 1606, 1424.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm	9.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.66 Hz, 1H), 7.24- 7.17 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.96 Hz, 2H), 6.73 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz,
	1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.49 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	168.5 (C), 167.0 (C), 159.1 (C), 149.4 (C), 144.6 (C), 137.5
ppm	(C), 136.8 (C), 134.2 (CH), 131.9 (C), 129.2 (C), 129.1 (CH),
	129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (C), 122.4 (C),
	119.8 (C), 118.7 (CH), 117.5 (C), 52.9 (CH ₂), 16.2 (CH ₃).
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ H ⁺ : 463.0288 Encontrada:
	463.0289.

4.22.14. 2-Bromo-11-((2,6-dimetilfenil)amino)-7-metilcromeno[3,4-*f*]isoindol-6,8,10(9*H*)triona, 505m; (18 h, 42%, 100 ° C).

HN ONH HN ONH	Estado de agregación sólido naranja fluorescente.
Br 0000	Punto de fusión (°C) 336.9-341.8 (desc.).
IR, cm ⁻¹	3441, 2919, 2850, 1739, 1713, 1634.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.69 Hz,
ppm	1H), 6.95-6.88 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	No se disponen de datos de resonancia de carbono.
ppm	
EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₄ H ⁺ : 477.0445 Encontrada:
	4/6.0316.

4.22.15. 2-Bromo-11-((4-metoxifenil)amino)-7-metilcromeno [3,4-*f*] isoindol-6,8,10 (9*H*) - triona, 505n; (32h, 54%, 100 ° C).

OCH ₃ ONH HN	Estado de agregación aceite rojo claro.
Br O 505n	Punto de fusión
IR, cm ⁻¹	3441, 2919, 2850, 1759, 1732, 1702, 1509.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ ppm ¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 101 MHz), δ	8.54 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.26 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.69 Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.16 (s, 3H). No se disponen de datos de resonancia de carbono.
ppm EM-AR (ESI-ICP-Q-TOF)	Calculada para C ₂₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₅ H+: 479.0237 Encontrada: 479.0234.

4.22.16. 8-Bromo-1-(ciclohexilamino)-3-fenil-4*H*-furo[3,4-*c*]cromen-4-ona, 511; (40 h, 66%). Esta reacción fue llevada a cabo con 2 equivalentes de acrilonitrilo a 70 °C en condiciones térmicas. El residuo sólido fue purificado mediante cromatografía de columna CombiFlash (con un gradiente de acetato de etilo: ciclohexano 2:8 en una colunma de 4g de sílica).

HN	Estado de agregación sólido marrón claro.
Br Contraction of the second s	Durate de fusión (°C) 211 1 217 2 ° C
511	Fundo de fusion (C) = 211.1-217.2 C.
IR, cm ⁻¹	3402, 2933, 2852, 1758, 1707, 1641, 1599.
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz), δ	8.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.48
ppm	(m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.10
	(s, 1H), 3.24 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.81- 0.97 (m, 8H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl ₃ , 126 MHz), δ	164.4 (C), 154.5 (C), 140.4 (C), 135.8 (CH), 135.1 (C), 135.0
ppm	(C), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 118.4
	(CH), 118.3 (C), 116.2 (C), 90.9 (C), 53.9 (CH), 30.5 (CH ₂),
	29.2 (CH ₂), 26.2 (CH ₂), 26.2 (CH ₂), 25.3 (CH ₂).
EM (IQ), m/z (%)	
EM-AR (IQ)	

CONCLUSIONES

5.1 CONCLUSIONES.

- La reacción tándem de cicloadiciones [4+1] + [4+2] de isonitrilos, 3-carbonilcromonas y dienófilos cíclicos simétricos constituye un método directo de síntesis de 4-aminoxantonas. Esta metodología es el primer ejemplo multicomponente de síntesis de este tipo de compuestos.
- 2. La reacción tiene lugar en condiciones suaves o moderadas sobre 3-carbonilcromonas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático y sobre el carbono carbonílico, sin necesidad de catálisis, aunque transcurre con mayor facilidad con 3-carbonilcromonas que tienen grupos capaces de retirar carga del carbonilo. En todos los casos se obtienen los compuestos deseados con alta selectividad y buenos rendimientos.
- 3. Los datos experimentales sugieren que el mecanismo de la reacción transcurre a través de una cicloadición [4+1] del isonitrilo y la 3-carbonilcromona, dando lugar a un aminofurano. Esta especie reacciona *in situ* con el dienófilo en una cicloadición [4+2] generando un oxabiciclo, que posteriormente sufre una apertura facilitada por el par no enlazante del nitrógeno y una posterior deshidratación de manera espontánea.
- 4. Se ha demostrado que esta metodología es también aplicable a la reacción de isonitrilos, 3carbonilcromonas y dienófilos con un solo grupo atrayente de electrones, constituyendo éste un método directo para la obtención de 1-hidroxi-2,9-dihidro-4-aminoxantonas. El mecanismo transcurre de manera análoga que para dienófilos simétricos, pero tras la apertura del oxabiciclo, la deshidratación se encuentra dificultada debido a la ausencia de hidrógenos ácidos en la posición 2, por lo que no se produce la aromatización del intermedio hidroxilado.
- 5. Esta reacción con dienófilos con un solo grupo atrayente de electrones da lugar a la formación de un único regioisómero de 1-hidroxi-2,9-dihidro-4-aminoxantona. Esto se puede explicar debido a la diferencia de energía entre los orbitales implicados en la formación de los enlaces, así como en los coeficientes de dichos orbitales, determinando la regioselectividad de la cicloadición de Diels-Alder entre el aminofurano y el dienófilo, lo que está apoyado por los resultados de los estudios de química computacional realizados.
- Las 1-hidroxi-2,9-dihidro-4-aminoxantonas pueden sufrir deshidratación por calentamiento en medio básico, lo que permite obtener fácilmente las correspondientes 4-aminoxantonas sustituidas en la posición 3, en dos pasos de reacción, o bien de forma secuencial.

Conclusiones | 312

- 7. La reacción de isonitrilos, 3-carbonilcromonas y nitroalquenos quirales derivados de manosa transcurre de forma estereoselectiva, obteniéndose una razón diastereomérica de 7:3. Esto se puede explicar por la preferencia general de la aproximación *endo* del nitroalqueno sobre la cara inferior/superior del intermedio aminofurano en la cicloadición de Diels-Alder. Estos resultados, aún preliminares, sugieren que ésta puede ser una excelente estrategia para la síntesis de 1-hidroxidihidrocumarinas homoquirales relacionadas con micotoxinas de gran interés biológico.
- 8. La reacción tándem [4+1]-[4+2] de isonitrilos, dienófilos y 3-carbonilcumarinas da lugar a 6Hbenzo[*i*]cromen-6-onas, demostrando que esta estrategia es aplicable a diferentes sistemas heterocíclicos que contienen un sistema carbonílico α,β -insaturado.

En resumen, en esta tesis se demuestra por vez primera la viabilidad del atrapado mediante reacciones Diels-Alder, de aminofuranos generados por la cicloadición de isonitrilos con sistemas carbonílicos α,β -insaturados. Esta estrategia se ha aplicado a sustratos derivados de cromonas y cumarinas, permitiendo obtener de una forma fácil y eficiente diferentes sistemas heterocíclicos de gran interés biológico.

RESUMEN

6.1 RESUMEN.

Las reacciones tipo tándem son aquellas en las que se combinan varios procesos de manera sucesiva, de forma que pueden existir especies inertes que no reaccionen en un primer paso de reacción pero sí lo hagan en los siguientes. Por otra parte, las reacciones multicomponente con isonitrilos son muy importantes, ya que permiten la creación de compuestos con potencial actividad biológica. Los isonitrilos poseen un carbono divalente y destacan por tener la capacidad de reaccionar simultáneamente como nucleófilos y electrófilos sobre una misma especia química.

En 2013 nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo procedimiento de síntesis tándem multicomponente para obtener anilinas, a partir de derivados del (E)-2-oxo-fenilbut-3-enoato, isonitrilos y dienófilos, siendo éstos últimos los que permanecen inertes en la primera etapa de reacción. En esta Tesis se ha aplicado esta metodología para sintetizar diferentes sistemas heterocíclicos a partir de 3-carbonilcromonas y 3-carbonilcumarinas.

Para obtener las 3-carbonilcromonas se han empleado dos estrategias de síntesis, que incluyen ambas dos etapas de reacción. La primera de ellas consiste en una condensación aldólica entre el dimetilacetal de la *N*, *N*'-dimetilformamida y diferentes *o*-hidroxiacetofenonas para generar enaminonas. Éstas se hacen reaccionar posteriormente con agentes acilantes adecuados, tales como: anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético y clorooxacetato de metilo, dando lugar a las deseadas cromonas. El segundo método consiste en la reacción de Baylis-Hillman entre la cromona y nitrobenzaldehídos en metanol, y la posterior oxidación de los alcoholes resultantes con MnO₂ en CH₂Cl₂ lo que conduce a las 3-benzoilcromonas.



Esquema 108. Rutas de síntesis alternativas empleadas en este trabajo para obtener 3-carbonilcromonas.

Todas las cromonas se hicieron reaccionar con 1,2 equivalentes de *N*-fenilmaleimida y ciclohexilisonitrilo en distintos disolventes. Para las cromonas sustituidas con ρ -NO₂Ph, p-NO₂Ph, CF₃ y CH₃ las mejores condiciones fueron en THF a 80 °C. Estas condiciones se extendieron a la utilización de otros isonitrilos y dienófilos, de forma que se obtuvo una gran variedad de xantonas

diferentemente sustituidas, con rendimientos de moderados a buenos. Todas las xantonas sintetizadas, excepto las sustituidas con el grupo -*o*-NO₂Ph, mostraron poseer una intensa fluorescencia con emisión en el espectro visible.

Las carbonilcromonas sustituidas con el grupo –CO₂Me permitieron suavizar las condiciones de síntesis, de manera que se obtuvieron xantonas a 25 y 35 °C en THF con rendimientos de buenos a cuantitativos. Además para estos casos los productos precipitaban en el medio de reacción facilitando su purificación.

Esta reacción transcurre mediante la cicloadición [4+1] entre el isonitrilo y el sistema α,β insaturado de la cromona de manera que se genera un aminofurano. Éste es atrapado in situ por un dienófilo de manera que se forma un oxabiciclo. El oxabiciclo se abre promovido por el par de electrones del nitrógeno formándose una 1-hidroxi-2,9-dihidroxantona que deshidrata espontáneamente dando lugar a las xantonas. El hecho de que este proceso transcurra mejor en un disolvente polar como el THF hace pensar en una cierta asincronía en la secuencia de cicloadiciones.



Esquema 109. Mecanismo de la reacción tándem multicomponente para sintetizar 4-aminoxantonas.

En la mayoría de los casos los isonitrilos aromáticos proporcionaron peores rendimientos y tiempos de reacción más largos, ya que poseen una menor nucleofilia. Por otro lado, cuando la reacción se realiza con carbonilcromonas sustituidas con el grupo -CO₂Me transcurre más rápido con sustituyentes dadores en el anillo de cromona y no se ha encontrado una influencia en la naturaleza del dienófilo, seguramente debido a la rapidez de la reacción de Diels-Alder, mientras que para cromonas con sustituyentes como -*o*-NO₂Ph, -*p*-NO₂Ph, -CF₃ sí tiene influencia el tipo de dienófilo, lo que sugiere que la reacción de Diels-Alder es el paso limitante en el mecanismo de reacción.

También se hicieron reacciones con derivados de 3-formilcromona, isonitrilos y dienófilos. Esta vez las mejores condiciones fueron en tolueno a 110 °C. La idoneidad de este disolvente apolar parece

indicar una menor separación de cargas en las cicloadiciones. La síntesis previa de furo[3,4b]cromonas realizadas por nuestro grupo de investigación sugiere que para el caso del grupo aldehído la etapa limitante es la cicloadición Diels-Alder.

A partir de los compuestos 272k-m se sintetizaron las fenantridinodionas 260a-c mediante una reacción de post-condensación con ácido acético y hierro. Estas fenantridinodionas presentan una intensa fluorescencia naranja, que contrasta con la ausencia de fluorescencia de las xantonas de partida.



Esquema 110. Reacción de post-condensación para obtener fenantridinodinonas.

Por otra parte, se han sintetizado 1-hidroxi-2,9-dihidroxantonas empleando dienófilos asimétricos con un solo grupo atractor de electrones. Para ello, se hicieron reaccionar diferentes carbonilcromonas sustituidas con el grupo – CO_2Me , con isonitrilos y acrilonitrilo o metil vinil cetona. Satisfactoriamente, el proceso se detiene en la obtención de las dihidroxantonas, ya que la reacción es completamente regioselectiva, y la acidez de los hidrógenos en α al grupo hidroxilo es insuficiente para que se produzca la deshidratación de manera espontánea. Las mejores condiciones con el dienófilo acrilonitrilo consisten en la utilización de 1 equivalente de cromona, 1,2 equivalentes de isonitrilo y 2 equivalentes de dienófilo a 70 °C, mientras que para metil vinil cetona, las condiciones óptimas implican el uso de 1,2 equivalentes de dienófilo a 100 °C en microondas. Cuando se realiza la reacción con acrilonitrilo un sustituyente metoxilo en la posición 7 de la cromona reduce la velocidad, lo que sugiere que la cicloadición [4+1] es la etapa limitante, mientras que con metil vinil cetona.



Esquema 111. Síntesis de 1-hidroxi-2,9-dihidroxantonas y posterior deshidratación.

La deshidratación del compuesto **256g** con DBU en tolueno a 140 °C transcurre satisfactoriamente en tan solo 10 min, obteniéndose la xantona **227ar** totalmente aromatizada. El análisis de rayos X de monocristal del compuesto **227ar** permitió confirmar de manera inequívoca la regioquímica de la reacción tándem.



Figura 53. Estructura del compuesto 227ar.

La obtención de xantonas con un solo grupo atractor en la posición 3 pudo trambién llevarse a cabo en un proceso secuencial *one-pot* en dos etapas. Para ello se hicieron reaccionar las cromonas **230d-g** con 1,2 equivalentes de ciclohexilisonitrilo y 1,2 equivalentes de metil vinil cetona a 100 °C en microondas; o 2 equivalentes de acrilonitrilo a 70 °C, en THF. Una vez se consumió toda la cromona se añadieron 2 equivalentes de DBU y se siguió calentando hasta la desaparición de la hidroxixantona intermedia. De esta forma, se sintetizaron xantonas con los grupos -CN y -COMe en el C3. Este método resultó ser mejor que la obtención de las xantonas previo aislamiento del intermedio 1hidroxi-2,9-dihidroxantona. Esta estrategia de síntesis se ha aplicado con éxito a la obtención de un dímero de hidroxixantona y otro dímero de xantona, estructuralmente relacionados con la micotoxina ácido secalónico.



Figura 54. Estructura de los dímeros de hidroxantona y xantona sintetizados en este trabajo.

Se ha realizado una síntesis homoquiral de 1-hidroxi-dihidroxantonas y tetrahidro-1,4-epoxixantonas mediante la reacción de la cromona **230g** con 1,2 equivalentes de, o bien *tere*-butilisonitrilo, o bien ciclohexilisonitrilo, y 1,2 equivalentes de un nitroalqueno derivado de D-manosa, en THF a 100 °C. Ambos isómeros se han obtenido como mezcla de diastereómeros con una proporción de 70:30.



Esquema 112. Síntesis homoquiral de 1-hidroxi-dihidroxantonas y tetrahidro-1,4-epoxixantonas.

Finalmente se sintetizaron cuatro 3-carbonilcumarinas con diferentes grupos dadores de electrones: -Ph, -CH₃ y -OEt. Para ello se partió de diferentes salicilaldehídos y β -cetoésteres, empleando piperidina catalítica en metanol.



Esquema 113. Síntesis de 3-carbonilcumarinas realizada en este trabajo.

Una vez sintetizadas las 3-carbonilcumarinas, se hicieron reaccionar con N-fenilmaleimida y ciclohexilisonitrilo bajo diferentes condiciones de reacción. De esta manera, se obtuvieron 6H-benzo[a]cromen-6-onas. Estos compuestos también resultaron fluorescentes a simple vista. Se eligieron como condiciones óptimas la reacción llevada a cabo en etanol a 100 °C sin catálisis. Los rendimientos fueron de moderados a excelentes. De nuevo los isonitrilos aromáticos, y también en este caso el *tere*-butilisonitrilo, presentan una peor reactividad.



Esquema 114. Reacción tándem multicomponente para obtener 6H-benzo[c]cromen-6-onas.

ÍNDICE DE ESTRUCTURAS

Índice de estructuras de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Enaminonas











230d











Ο







o v

0



4-Aminoxantonas




















227q







227t







227w











227ad



0 n

νн





227af

















227ak



227am





Fenantridinodionas









2, 9-Dihidro-4-aminoxantonas





O HO CO₂Me

₩Н₿





256a









256i





256h





256e

MeO

256f



256g

Cl



Enaminona y Cromona doble. Dímeros



351

Derivados de D-manosa



3-Nitro-2,9-dihidroxantonas y 3-Nitro-1,4-epoxixantonas











256m diastereómero 1



399b diastereómero 1



256n diastereómero 1



399a diastereómero 2



256m diastereómero 2



399b diastereómero 2



256n diastereómero 2



Cumarinas

Aminofurano



511

ESPECTROS

Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los productos sintetizados.

Enaminonas

(E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona, 203a.



(E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona, 203b.



(E)-1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona, 203c.



(E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxi-5-metilfenil)prop-2-en-1-ona, 203d.



(E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxinaftalen-1-il)prop-2-en-1-ona, 203e.



(E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, 203f.



Cromonas









<u>3-Acetil-4H-cromen-4-ona</u>, 230c.



2-Oxo-2-(4-oxo-4H-cromen-3-il)acetato de metilo, 230d.



2-(7-Metoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo, 230e.



2-(6-Cloro-4-oxo-4H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo, 230f.



2-(6-Metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-2-oxoacetato de metilo, 230g.



<u>2-Oxo-2-(1-oxo-1H-benzo[/]cromen-2-il)acetato de metilo</u>, 230h.



3-(Hidroxi-(2-nitrofenil)metil)-4H-cromen-4-ona, 234a.



3-(2-Nitrobenzoil)-4H-cromen-4-ona, 233a.



3-(4-Nitrobenzoil)-4H-cromen-4-ona, 233b.









4-Aminoxantonas

4-(Ciclohexilamino)-2-fenil-11-(trifluorometil)cromeno[2,3-/[isoindol-1,3,10(2H)-triona, 227a.







4-((4-Metoxifenil)amino)-2-metil-11-(trifluorometil)cromeno[2,3-/jisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227c.



4-(Ciclohexilamino)-2-metil-11-(trifluorometil)cromeno[2,3-/[isoindol-1,3,10(2H)-triona, 227d.







4-(Ciclohexilamino)-11-(4-nitrofenil)-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227f.



4-((4-Metoxifenil)amino)-11-(4-nitrofenil)-2-fenilcromeno[2,3-f]isoindol-1,3,10(2H)-triona, 227g.



2-Metil-11-(4-nitrofenil)-4-(pentilamino)cromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227h.



11-(4-Nitrofenil)-4-(pentilamino)cromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227i.


11-(4-Nitrofenil)-4-(pentilamino)-1H-furo[3,4-b]xanten-1,3,10-triona, 227j.



4-(Ciclohexilamino)-11-(2-nitrofenil)-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227k.



4-(Ciclohexilamino)-11-(2-nitrofenil)-1H-furo[3,4-b]xanten-1,3,10-triona, 2271.



4-(Ciclohexilamino)-11-(2-nitrofenil)cromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227m.



4-(Ciclohexilamino)-11-metil-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227n.



4-(Ciclohexilamino)-1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11-carboxilato de metilo, **227ñ**.



4-(Ciclohexilamino) -7-metoxi-1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-/] isoindol-11carboxilato de metilo, **2270**.



<u>8-Cloro-4-(ciclohexilamino)</u> -1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-/]isoindol-11carboxilato de metilo, **227p**.



<u>4-(Ciclohexilamino)</u> -8-metil-1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-] isoindol-11carboxilato de metilo, **227q**.



8-(Ciclohexilamino)-9,11,13-trioxo-10-fenil-9,10,11,13-tetrahidrobenzo [5,6] cromeno [2,3-<u>flisoindol-12-carboxilato de metilo</u>, **227r**.



<u>4-(*tert*-Butilamino) -1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno[2,3-f]isoindol-11-carboxilato de</u> <u>metilo</u>, **227s**.



<u>4-(*terc*-Butilamino)</u> -8-cloro-1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11carboxilato de metilo, **227**t.



4-((2,6-Dimetilfenil)amino)- 1,3,10 -trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-*f*] isoindol-11carboxilato de metilo, **227u**.



4-(Bencilamino)-1,3,10-trioxo-2-fenil- 1,2,3,10 -tetrahidrocromeno [2,3-f] isoindol-11-carboxilato de metilo, 227v.



<u>1,3,10-Trioxo-4-(pentilamino)-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-f] isoindol-11-carboxilato de</u> metilo, **227w**.



<u>4-((4-Metoxifenil)amino) - 1,3,10 - trioxo - 2 - fenil - 1,2,3,10 - tetrahidrocromeno[2,3-/Jisoindol-11-</u> <u>carboxilato de metilo</u>, **227x**.



<u>4-((2-(*terr*-Butoxi)-2-oxoetil)amino) -1,2,10- trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-/]</u> isoindol-11-carboxilato de metilo, **227**y.



4-(Ciclohexilamino)-2-metil-1,3,10-trioxo- 1,2,3,10 -tetrahidrocromeno[2,3-*f*]isoindol-11-carboxilato de metilo, **227z**.



<u>4-(Ciclohexilamino)-7-metoxi-2-metil-1,3,10 -trioxo- 1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-/] isoindol-11-</u> <u>carboxilato de metilo</u>, **227aa**.







<u>4-(Ciclohexilamino)-7-metoxi- 1,3,10 -trioxo-3,10-dihidro-1*H*-furo[3,4-*b*]xanteno-11-carboxilato de metilo, **227ac**.</u>







<u>4-(*tert*-Butilamino)-8-metil-1,3,10-trioxo- 1,2,3,10 -tetrahidrocromeno[2,3-/]isoindol-11-carboxilato</u> <u>de metilo</u>, **227af**.



<u>8-Cloro-4-((2,6-dimetilfenil)amino)- 1,3,10 -trioxo-1,2,3,10-tetrahidrocromeno [2,3-/] isoindol-11-</u> <u>carboxilato de metilo</u>, **227ag**.



4-(Ciclohexilamino)-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227ah.





4-(Ciclohexilamino)-8-metilcromeno[2,3-/jisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227ai.



4-(Ciclohexilamino)-8-metil-1H-furo[3,4-b]xanten-1,3,10-triona, 227aj.



4-(Ciclohexilamino)-2,8-dimetilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227ak.







8-Cloro-4-(ciclohexilamino)-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227al.



Glicinato de tere-butil (1,3,10-trioxo-2-fenil-1,2,3,10-tetrahidrocromen[2,3-/[isoindol-4-ilo], 227am.



4-((4-Metoxifenil)amino)-2-fenilcromeno[2,3-f]isoindol-1,3,10(2H)-triona, 227an.



4-(tert-Butilamino)-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227añ.



4-(tere-Butilamino)-8-metil-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227ao.



4-(Ciclohexilamino)-8-metil-2-fenilcromeno[2,3-flisoindol-1,3,10(2H)-triona, 227ap.



Fenantridinodionas

8-(Ciclohexilamino)-6-fenil-5H-cromeno[4,3,2-gh]pirrolo[3,4-k]fenantridin-5,7(6H)-diona, 260a.



8-(Ciclohexilamino)-5H-cromeno[4, 3, 2-gh]pirrolo[3, 4-k]fenantridin-5,7(6H)-diona, 260b.


2,9-Dihidro-4-aminoxantonas

<u>3-Ciano-4- (ciclohexilamino) -1- hidroxi -7- metil -9- oxo -2,9- dihidro-1*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, **256a**.</u>

95 57 55 55 44 42 42	20	79	15 114 83	14	78 74 74 74 78 82 68 83 33 33 33 33 33 33 27 27
	بريخ	4	4440	က်ယ်	4344444444
	\sim	1	\sim	- NC	



3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-9-oxo-2,9-dihidro-1H-xanten-1-carboxilato de metilo, 256b.











<u>3-Ciano-1- hidroxi-4- ((4-metoxifenil)amino)-9-oxo-2,9-dihidro-1*H*-xanten-1- carboxilato de metilo, **256e**.</u>















3-Acetil-4- (ciclohexilamino)-1-hidroxi-9-oxo-2,9-dihidro-1H-xanten-1- carboxilato de metilo, 256i.



<u>3- Acetil – 4 -((4-metoxifenil)amino) -1- hidroxi - 4-7 -metil-9-oxo- 2,9 -dihidro- 1*H* -xanten-1carboxilato de metilo, **256**j.</u>







3-Acetil/Ciano-4-aminoxantonas





3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227as.



3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-6-metoxi-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227at.



3-Acetil-7-cloro-4-(ciclohexilamino)-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227au.



3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-7-metil-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227av.



3-Ciano-7-cloro-4-(ciclohexilamino)-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227aw.



4-(tere-Butilamino)-3-ciano-6-metoxi-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227ax.



4-(tere-Butilamino)-7-cloro-3-ciano-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227ay.



3-Ciano-7-cloro-4-((4-metoxifenil)amino)-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227az.



3-Ciano-6-metoxi-4-((4-metoxifenil)amino)-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227ba.



3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bb.



3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-7-metil-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bc.



3-Acetil-7-metil-9-oxo-4-(pentilamino)-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bd.



3-Acetil-7-cloro-9-oxo-4-(pentilamino)-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227be.



3-Acetil-4-((4-metoxifenil)amino)-7-metil-9-oxo-9H-xanten-1-carboxilato de metilo, 227bf.



4-(Ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-9-oxo-9H-xanten-3-carbonitrilo, 227bg.



3-Acetil-4-(ciclohexilamino)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-9H-xanten-9-ona, 227bh.



4-(Ciclohexilamino)-9-oxo-1-(trifluorometil)-9H-xanten-3-carbonitrilo, 227bi.



Enaminona doble





Cromona doble

<u>2, 2'-(4, 4'-Dioxo-4H,4'H-[6, 6'-bicromen]-3, 3'-di-il)bis(2-oxoacetato) de dimetilo</u>, **346**.



Dímeros





<u>4,4'-Bis(ciclohexilamino)-1,1',3,3',10,10'-hexaoxo-2,2'-difenil-1,1',2,2',3,3',10,10'-octahidro-[8,8'-bicromeno[2,3-f]isoindol]-11,11'-dicarboxilato de dimetilo, **351**.</u>



3-Ciano-4-(ciclohexilamino)-7-metil-9-oxo-9H-xanten-1,2-dicarboxilato de 2-etil-1-metilo, 356.



Derivados de Xantonas sustituidas con NO2

4-(Ciclohexilamino)-2-fenil-1-hidroxi-7-metil-3-nitro-9-oxo-2,9-dihidro-1*H*-xanten-1-carboxilato de metilo, **2561**.



Mezclas diastereoméricas de los isómeros: Tetraacetato de (2R, 3R, 4R)-5-((1(S,R), 2R, 3(S,R), 4(R,S))-4-(N-(*terc*-butil)acetamido)-1-(metoxicarbonil)-7-metil-3-nitro-9-oxo-2,3,4,9 - tetrahidro- 1*H* - 1,4 - epoxixanten - 2 - il)-5-hidroxipentano- 1,2,3,4 - tetrailo **399a**; y Pentaacetato de (2R,3R,4R) - 1 - ((1(S,R), 2(R,S)) - 4 - (*terc*-butilamino) - 1 - hidroxi - 1 - (metoxicarbonil) - 7 - metil - 3 - nitro - 9 - oxo - 2,9 - dihidro - 1*H* - xanten - 2 - il)pentano-1,2,3,4,5-pentailo **256m**.





399a diastereómero 1



256m diastereómero 1

256m diastereómero 2

 NO_2

399a diastereómero 2

OAc

H OAcCH_OAc

MeO₂C OH O²C AcO H H OAc

нŃ

-Experimento a 100 ° C en THF.






Mezclas diastereoméricas de los isómeros: Tetraacetato de (2R,3R,4R)-5-((1(S,R),2R,3(S,R),4(R,S)) -4- (N-ciclohexilacetamido)-1-(metoxicarbonil)-7-metil-3-nitro-9-oxo - 2,3,4,9 - tetrahidro - 1*H* - 1,4 - epoxixanten - 2 - il) - 5 - hidroxipentano - 1,2,3,4 - tetrailo **399b**; y Pentaacetato de (2R,3R,4R)-1-((1(S,R), 2(R,S))-4-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-1-(metoxicarbonil) - 7 - metil - 3 - nitro - 9 - oxo - 2,9 - dihidro - 1*H* - xanten - 2 - il)pentano-1,2,3,4,5-pentailo **256n**.



399b diastereómero 1



399b diastereómero 2

MeO₂C OH O² AcO H H OAc

HN

OAc

H OAcCH₂OAc



256n diastereómero 1

256n diastereómero 2

 NO_2

```
-Experimento a 100 ° C en THF.
```

Fracción 1







Cumarinas

<u>3-Benzoil-2H-cromen-2-ona</u>, 508a.











3-Benzoil-6-bromo-2H-cromen-2-ona, 508b.











<u>3-Acetil-6-bromo-2H-cromen-2-ona</u>, 508c.



<u>6-Bromo-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo</u>, 508d.



6H-Benzo[c]cromen-6-onas

11-(Ciclohexilamino)-7,9-difenilcromeno[3,4-/jisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505a.



2-Bromo-11-(ciclohexilamino)-7,9-difenilcromeno[3,4-/[isoindol-6,8,10(9H)-triona, 505b.



11-(Ciclohexilamino)-9-metil-7-fenilcromeno[3,4-/[isoindol-6,8,10(9H)-triona, 505c.



7-Fenil-9-metil-11-(pentilamino)cromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505d.



11-((2,6-Dimetilfenil)amino)-7-fenilcromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505e.





2-Bromo-11-(tere-butilamino)-7,9-difenilcromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505f.



2-Bromo-7-fenil-9-metil-11-(pentilamino)cromeno[3,4-/[isoindol-6,8,10(9H)-triona, 505g.



2-Bromo-11-((2,6-dimetilfenil)amino)-7-fenilcromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505h.



2-Bromo-11-(ciclohexilamino)- 9-fenil-7-metilcromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505i.



2-Bromo-11-(tere-butilamino)-7,9-dimetilcromeno[3,4-f]isoindol-6,8,10(9H)-triona, 505j.



2-Bromo-7,9-dimetil-11-(pentilamino)cromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505k.



11-(Bencilamino)-2-bromo-7-metilcromeno[3,4-flisoindol-6,8,10(9H)-triona, 5051.



2-Bromo-11-((2,6-dimetilfenil)amino)-7-metilcromeno[3,4-/jisoindol-6,8,10(9H)-triona, 505m.



2-Bromo-11-((4-metoxifenil)amino)-7-metilcromeno[3,4-f]isoindol-6,8,10(9H)-triona, 505n.





Aminofurano

8-Bromo-1-(ciclohexilamino)-3-fenil-4H-furo[3,4-a]cromen-4-ona, 511.







DATOS CRISTALOGRÁFICOS

Crystallographic details Crystal structure of compound **227ar**

Table S1 Crystal data and structure refinement

Identification code	ABS3371_0m
Empirical formula	C48H50N2O12
Formula weight	846.94
Temperature/K	170.0
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	12.6115(2)
b/Å	13.0653(2)
c/Å	14.4113(2)
α/°	67.348
β/°	71.132
γ/°	86.941(1)
Volume/Å3	2066.77(5)
Z	2
Qcalcmg/mm3	1.3608
m/mm-1	0.098
F(000)	896.5
Crystal size/mm3	$0.4 \times 0.4 \times 0.24$
Radiation	Mo Kα ($\lambda = 0.71073$)
2Θ range for data collection	5.76 to 60.18°
Index ranges	$-17 \le h \le 17, -18 \le k \le 14, -20 \le l \le 11$
Reflections collected	21242
Independent reflections	$12058 [R_{int} = 0.0146, R_{sigma} = 0.0240]$
Data/restraints/parameters	12058/0/564
Goodness-of-fit on F2	1.149
Final R indexes $[I \ge 2\sigma (I)]$	$R_1 = 0.0434$, $wR_2 = 0.1384$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0540$, $wR_2 = 0.1506$
Largest diff. peak/hole / e Å-30.51,	/-0.25

Table S2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (Å2 $\times 10^3$) for **227ar**. Ueq is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalized UIJ tensor.

Atom	Х	у	Z	U(eq)
Ο	81.6(6)	9037.7(6)	6482.7(6)	21.66(15)
O1	995.0(6)	-26.8(6)	8842.1(7)	27.93(17)
O2	-234.5(6)	12938.8(6)	6648.1(6)	24.42(16)
O3	-3361.4(7)	7425.8(7)	6785.2(7)	29.99(18)
O4	5051.6(6)	-467.0(6)	8905.5(6)	22.07(15)
O5	8417.5(6)	-2059.8(6)	9331.8(6)	26.37(17)
O6	4175.5(6)	9561.6(7)	6273.9(7)	30.06(18)
O7	-920.0(7)	12155.8(6)	5417.2(7)	30.82(18)
O8	6465.1(7)	2677.5(6)	7879.8(7)	33.45(19)
N9	2871.8(7)	-900.0(7)	9048.6(7)	22.31(17)
C10	7794.0(8)	-1181.8(9)	9068.1(8)	20.84(19)
N11	2225.6(7)	8642.6(7)	6575.6(8)	24.44(18)
C12	6062.8(8)	1731.4(8)	8154.6(8)	21.06(19)
C13	4439.9(8)	428.1(8)	8611.0(7)	18.31(18)
C14	734.2(9)	12983.5(8)	5888.6(8)	23.6(2)
C15	-3135.9(9)	9338.7(10)	6326.9(8)	25.7(2)
C16	377.6(8)	10983.0(8)	6108.5(7)	19.00(18)
C17	3287.7(8)	-1988.3(8)	9507.0(8)	18.55(18)
O18	5257.9(9)	3871.1(8)	6424.8(7)	42.7(2)
C19	6671.1(8)	744.1(8)	8465.8(8)	19.34(18)
C1a	3781.1(8)	10472.2(9)	6053.2(8)	21.86(19)
C1b	1850.3(8)	9669.6(8)	6379.5(7)	18.91(18)
C1c	6146.0(8)	-306.1(8)	8821.8(8)	19.12(18)
C1d	3307.6(8)	149.3(8)	8729.9(7)	17.97(18)

C1e	1711.2(8)	7581.1(8)	6736.1(8)	20.96(19)
C1f	2263.6(8)	-2817.8(8)	10226.4(9)	24.1(2)
O1g	1283.2(8)	13838.6(7)	5255.6(9)	46.3(3)
C1h	743.0(8)	9922.8(8)	6329.9(7)	18.28(18)
C1i	2583.9(8)	10592.0(8)	6153.4(7)	19.23(18)
C1i	2629.2(8)	1061.2(8)	8502.4(8)	18.76(18)
C1k	4893.1(8)	1512.3(8)	8224.6(7)	19.00(18)
C11	4214.3(8)	2402.2(8)	7947.7(8)	20.85(19)
C1m	2177.6(8)	11649.5(8)	5982.8(8)	20.55(19)
C1n	7803.9(8)	810.4(9)	8416.6(8)	21.83(19)
C1o	8357.6(8)	-129.8(9)	8715.3(8)	23.0(2)
C1p	969.9(10)	6965.0(9)	7890.0(9)	29.1(2)
C1q	-687.5(8)	11207.3(8)	5865.4(8)	20.78(19)
C1r	3104.7(8)	2159.8(8)	8115.8(8)	20.69(19)
C1s	1098.5(8)	11855.8(8)	5985.1(7)	19.81(18)
C1t	-1591.8(8)	8212.5(9)	6638.0(8)	21.99(19)
C1u	7897.3(10)	-3142.0(9)	9660.1(9)	28.3(2)
C1v	4021.8(9)	-2380.1(9)	8653.1(9)	26.1(2)
O1w	4475.2(10)	4232.5(8)	7884.9(9)	53.5(3)
C1x	1416.7(8)	875.7(8)	8692.7(8)	20.39(18)
C1y	-1400.3(8)	10219.6(8)	6144.1(8)	20.51(19)
C1z	-980.1(8)	9179.8(8)	6425.4(8)	19.42(18)
C20	6682.9(8)	-1279.1(8)	9127.4(8)	21.11(19)
C21	-2504.7(9)	10276.8(9)	6101.3(8)	23.7(2)
C22	4672.9(9)	3590.6(9)	7452.0(9)	26.7(2)
C23	663.1(9)	1800.4(9)	8741.7(9)	26.9(2)
C24	2653.9(10)	6874.9(9)	6423.1(10)	30.7(2)
C25	4387(1)	-3539.9(9)	9162.5(11)	35.6(3)
C26	-2674.7(8)	8299.8(9)	6587.9(8)	22.8(2)
C27	2616.6(10)	-3984.3(9)	10728.0(9)	28.3(2)
C28	3371.3(10)	-4373.6(9)	9884.9(10)	31.8(2)
C29	-2952(1)	6347.2(10)	7105.6(10)	32.3(2)
C2a	-749.1(11)	13974.8(10)	6520.3(11)	36.1(3)
C2b	2173.8(13)	5743.0(11)	6586.1(13)	42.0(3)
C2c	4562.4(9)	11502(1)	5626.7(10)	30.9(2)
C2d	484.4(12)	5841.5(10)	8052.2(13)	43.9(3)
C2e	1415.7(13)	5130.6(10)	7719.4(14)	48.1(4)
C2f	5831.2(19)	4975.3(14)	5868.4(13)	68.8(6)

Table S3 Anisotropic Displacement Parameters (Å2×103). The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2$ [h2a*2U11+2hka*b*U12+...].

Atom	U 11	U22	U33	U 12	U 13	U23
0	15.8(3)	19.4(3)	31.1(4)	2.1(2)	-10.8(3)	-8.8(3)
O1	19.0(4)	23.0(4)	42.3(4)	2.1(3)	-13.1(3)	-10.7(3)
O2	25.9(4)	20.0(3)	23.4(3)	5.1(3)	-5.6(3)	-6.8(3)
O3	22.2(4)	33.0(4)	33.6(4)	-5.5(3)	-9.2(3)	-10.7(3)
O4	14.2(3)	18.4(3)	33.0(4)	0.6(2)	-10.1(3)	-7.3(3)
O5	18.7(3)	27.4(4)	35.0(4)	5.5(3)	-11.9(3)	-12.0(3)
O6	19.6(4)	25.9(4)	40.2(4)	2.1(3)	-12.4(3)	-6.1(3)
O7	36.6(4)	22.9(4)	39.9(4)	9.4(3)	-24.8(4)	-10.5(3)
O8	29.5(4)	21.3(4)	50.6(5)	-3.9(3)	-18.6(4)	-9.8(4)
N9	16.1(4)	16.5(4)	35.0(5)	1.7(3)	-11.4(3)	-8.3(3)
C10	17.2(4)	26.9(5)	20.0(4)	3.7(4)	-7.0(3)	-10.3(4)
N11	17.8(4)	18.2(4)	36.1(5)	2.5(3)	-12.0(4)	-6.9(3)
C12	20.1(4)	21.8(4)	21.3(4)	-2.1(3)	-7.1(4)	-7.7(4)
C13	15.7(4)	18.7(4)	20.2(4)	2.3(3)	-6.6(3)	-6.7(3)
C14	22.9(5)	19.4(4)	25.6(5)	2.0(4)	-6.8(4)	-6.8(4)
C15	18.9(5)	36.3(6)	22.4(5)	2.6(4)	-8.7(4)	-10.4(4)
C16	18.8(4)	19.9(4)	17.7(4)	2.8(3)	-7.3(3)	-5.9(3)
C17	15.8(4)	16.2(4)	23.0(4)	1.5(3)	-6.9(3)	-6.5(3)

O18	57.3(6)	37.7(5)	25.0(4)	-24.4(4)	-10.8(4)	-2.3(4)
C19	17.1(4)	22.3(4)	19.2(4)	-1.0(3)	-6.0(3)	-8.4(4)
C1a	18.3(4)	24.3(5)	21.0(4)	0.7(4)	-6.4(3)	-6.7(4)
C1b	17.7(4)	19.5(4)	17.8(4)	1.5(3)	-6.3(3)	-5.0(3)
C1c	13.8(4)	23.5(5)	20.5(4)	-0.7(3)	-5.8(3)	-8.5(4)
C1d	16.1(4)	17.7(4)	19.8(4)	0.7(3)	-6.3(3)	-6.6(3)
C1e	19.2(4)	17.0(4)	26.0(5)	2.8(3)	-9.1(4)	-6.5(4)
C1f	17.8(4)	20.6(4)	30.8(5)	-0.8(3)	-3.7(4)	-10.0(4)
O1g	33.9(5)	20.0(4)	56.6(6)	0.9(3)	6.4(4)	-2.5(4)
C1h	16.8(4)	18.8(4)	18.8(4)	0.7(3)	-6.4(3)	-6.3(3)
C1i	17.6(4)	20.9(4)	18.1(4)	0.6(3)	-6.3(3)	-6.0(3)
C1j	16.6(4)	18.7(4)	20.7(4)	2.0(3)	-7.1(3)	-6.8(3)
C1k	17.7(4)	19.7(4)	19.3(4)	-0.6(3)	-5.7(3)	-7.3(3)
C11	22.1(5)	18.0(4)	21.5(4)	-0.1(3)	-6.9(4)	-6.7(3)
C1m	20.0(4)	20.1(4)	19.9(4)	-0.4(3)	-5.8(3)	-6.4(3)
C1n	17.8(4)	25.6(5)	22.1(4)	-4.0(4)	-5.6(4)	-9.4(4)
C1o	15.7(4)	31.2(5)	23.7(5)	-0.6(4)	-6.9(4)	-11.6(4)
C1p	27.7(5)	25.0(5)	27.1(5)	0.9(4)	-5.6(4)	-5.1(4)
C1q	21.7(5)	22.3(4)	21.2(4)	6.1(4)	-10.6(4)	-9.0(4)
C1r	21.5(5)	17.7(4)	22.9(4)	3.1(3)	-8.7(4)	-6.9(4)
C1s	20.9(4)	17.9(4)	19.3(4)	2.2(3)	-6.9(3)	-5.7(3)
C1t	18.8(4)	25.0(5)	21.9(4)	1.7(4)	-7.3(4)	-8.4(4)
C1u	26.9(5)	24.6(5)	32.6(5)	5.3(4)	-10.4(4)	-10.1(4)
C1v	25.4(5)	21.5(5)	25.8(5)	1.4(4)	-2.2(4)	-8.6(4)
O1w	56.2(7)	28.4(5)	62.7(7)	-10.7(4)	8.6(5)	-25.1(5)
C1x	17.6(4)	21.6(4)	21.9(4)	3.3(3)	-8.7(3)	-6.8(4)
C1y	20.1(4)	23.9(5)	19.6(4)	3.9(4)	-9.1(3)	-8.8(4)
C1z	15.6(4)	24.0(5)	19.3(4)	2.6(3)	-7.0(3)	-8.2(4)
C20	16.8(4)	22.5(4)	24.7(5)	0.8(3)	-7.7(4)	-9.0(4)
C21	20.0(5)	30.7(5)	22.7(5)	7.2(4)	-10.8(4)	-10.4(4)
C22	24.5(5)	19.6(5)	32.8(5)	-1.0(4)	-10.0(4)	-5.9(4)
C23	21.5(5)	26.6(5)	36.3(6)	8.6(4)	-13.7(4)	-13.5(4)
C24	24.7(5)	25.9(5)	37.9(6)	7.6(4)	-7.3(4)	-11.9(5)
C25	28.8(6)	24.3(5)	43.7(7)	7.3(4)	-1.1(5)	-12.4(5)
C26	19.1(5)	29.4(5)	18.8(4)	-2.6(4)	-5.0(3)	-8.6(4)
C27	26.9(5)	19.3(5)	30.7(5)	-2.2(4)	-4.8(4)	-4.8(4)
C28	33.3(6)	18.5(5)	40.8(6)	4.0(4)	-9.0(5)	-11.3(4)
C29	29.5(6)	30.4(6)	35.5(6)	-5.0(4)	-6.9(5)	-13.3(5)
C2a	33.9(6)	24.5(5)	43.5(7)	10.3(4)	-6.0(5)	-13.0(5)
C2b	44.8(7)	29.2(6)	59.9(9)	13.0(5)	-19.7(6)	-24.9(6)
C2c	19.4(5)	29.1(5)	41.5(6)	-3.1(4)	-7.2(4)	-12.6(5)
C2d	35.3(7)	24.7(6)	53.9(8)	-4.3(5)	-4.9(6)	-3.9(5)
C2e	48.8(8)	19.6(5)	67.7(10)	2.5(5)	-18.8(7)	-8.5(6)
C2f	98.1(15)	52.7(10)	35.9(7)	-48.9(10)	-13.0(8)	2.8(7)
		· · ·		· · ·		

Table S4 Bond Lengths.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
0	C1h	1.3673(11)	O18	C2f	1.4465(16)
0	C1z	1.3664(11)	C19	C1c	1.3855(13)
O1	C1x	1.2317(12)	C19	C1n	1.4131(13)
O2	C14	1.3370(12)	C1a	C1i	1.4751(14)
O2	C2a	1.4418(12)	C1a	C2c	1.5073(14)
O3	C26	1.3531(12)	C1b	C1h	1.4359(13)
O3	C29	1.4286(14)	C1b	C1i	1.4269(13)
O4	C13	1.3698(11)	C1c	C20	1.3922(13)
O4	C1c	1.3665(11)	C1d	C1j	1.4250(12)
O5	C10	1.3564(12)	C1e	C1p	1.5268(15)
O5	C1u	1.4270(13)	C1e	C24	1.5247(14)
O6	C1a	1.2296(12)	C1f	C27	1.5266(14)
O7	C1q	1.2272(12)	C1i	C1m	1.4059(13)
O8	C12	1.2257(12)	C1j	C1r	1.4106(13)

N9	C17	1.4677(12)	C1j	C1x	1.4797(13)
N9	C1d	1.3508(12)	C1k	C1l	1.4147(13)
C10	C1o	1.4089(14)	C1l	C1r	1.3734(14)
C10	C20	1.3857(13)	C1l	C22	1.4932(14)
N11	C1b	1.3531(12)	C1m	C1s	1.3724(14)
N11	C1e	1.4662(12)	C1n	C1o	1.3702(14)
C12	C19	1.4576(14)	C1p	C2d	1.5242(17)
C12	C1k	1.4814(14)	C1q	C1y	1.4580(14)
C13	C1d	1.4318(13)	C1t	C1z	1.3925(14)
C13	C1k	1.3843(13)	C1t	C26	1.3872(14)
C14	O1g	1.2036(13)	C1v	C25	1.5280(15)
C14	C1s	1.4874(13)	O1w	C22	1.1979(14)
C15	C21	1.3680(15)	C1x	C23	1.5058(13)
C15	C26	1.4093(15)	C1y	C1z	1.3888(13)
C16	C1h	1.3854(13)	C1y	C21	1.4108(14)
C16	C1q	1.4820(13)	C24	C2b	1.5312(17)
C16	C1s	1.4172(13)	C25	C28	1.5244(17)
C17	C1f	1.5281(13)	C27	C28	1.5222(16)
C17	C1v	1.5268(14)	C2b	C2e	1.512(2)
O18	C22	1.3321(14)	C2d	C2e	1.528(2)

Table S5 Bond Angles.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1z	Ο	C1h	120.13(8)	C1b	C1i	C1a	121.34(8)
C2a	O2	C14	115.96(8)	C1m	C1i	C1a	118.74(9)
C29	O3	C26	117.33(9)	C1m	C1i	C1b	119.88(9)
C1c	O4	C13	120.09(8)	C1r	C1j	C1d	120.03(8)
C1u	O5	C10	117.39(8)	C1x	C1j	C1d	121.01(8)
C1d	N9	C17	132.06(8)	C1x	C1j	C1r	118.94(8)
C1o	C10	O5	115.18(8)	C13	C1k	C12	119.97(9)
C20	C10	O5	123.96(9)	C1l	C1k	C12	120.48(9)
C20	C10	C1o	120.87(9)	C1l	C1k	C13	119.48(9)
C1e	N11	C1b	132.35(8)	C1r	C1l	C1k	118.64(9)
C19	C12	O8	123.33(9)	C22	C1l	C1k	122.17(9)
C1k	C12	O8	121.55(9)	C22	C1l	C1r	119.16(9)
C1k	C12	C19	115.09(8)	C1s	C1m	C1i	122.80(9)
C1d	C13	O4	114.67(8)	C1o	C1n	C19	121.13(9)
C1k	C13	O4	122.09(8)	C1n	C1o	C10	119.61(9)
C1k	C13	C1d	123.23(8)	C2d	C1p	C1e	110.89(10)
O1g	C14	O2	123.48(10)	C16	C1q	O7	122.00(9)
C1s	C14	O2	112.00(8)	C1y	C1q	O7	122.90(9)
C1s	C14	O1g	124.30(10)	C1y	C1q	C16	115.02(8)
C26	C15	C21	119.85(9)	C1İ	C1r	C1j	122.64(9)
C1q	C16	C1h	119.09(9)	C16	C1s	C14	123.21(9)
C1s	C16	C1h	119.08(9)	C1m	C1s	C14	117.93(9)
C1s	C16	C1q	121.32(9)	C1m	C1s	C16	118.83(9)
C1f	C17	N9	107.45(8)	C26	C1t	C1z	117.97(9)
C1v	C17	N9	112.25(8)	C25	C1v	C17	110.61(9)
C1v	C17	C1f	110.09(8)	C1j	C1x	O1	121.89(9)
C2f	O18	C22	116.08(11)	C23	C1x	O1	118.63(9)
C1c	C19	C12	120.36(8)	C23	C1x	C1j	119.45(9)
C1n	C19	C12	122.20(9)	C1z	C1y	C1q	119.84(9)
C1n	C19	C1c	117.44(9)	C21	C1y	C1q	122.41(9)
C1i	C1a	O6	122.35(9)	C21	C1y	C1z	117.70(9)
C2c	C1a	O6	118.49(9)	C1t	C1z	Ο	115.05(8)
C2c	C1a	C1i	119.12(9)	C1y	C1z	Ο	122.17(9)
C1h	C1b	N11	123.85(9)	C1y	C1z	C1t	122.75(9)
C1i	C1b	N11	120.26(9)	C1c	C20	C10	117.92(9)
C1i	C1b	C1h	115.82(8)	C1y	C21	C15	120.96(9)
C19	C1c	O4	122.33(9)	C1İ	C22	O18	110.37(9)
C20	C1c	O4	114.63(8)	O1w	C22	O18	124.06(11)

C20	C1c	C19	123.03(9)	O1w	C22	C11	125.32(10)
C13	C1d	N9	123.97(8)	C2b	C24	C1e	110.74(10)
C1j	C1d	N9	120.30(8)	C28	C25	C1v	111.06(10)
C1j	C1d	C13	115.73(8)	C15	C26	O3	115.29(9)
C1p	C1e	N11	111.65(9)	C1t	C26	O3	123.97(10)
C24	C1e	N11	107.99(8)	C1t	C26	C15	120.74(9)
C24	C1e	C1p	110.08(9)	C28	C27	C1f	111.46(9)
C27	C1f	C17	111.17(8)	C27	C28	C25	110.73(9)
C16	C1h	0	122.15(8)	C2e	C2b	C24	111.59(11)
C1b	C1h	0	114.62(8)	C2e	C2d	C1p	111.19(11)
C1b	C1h	C16	123.20(9)	C2d	C2e	C2b	111.15(11)

Table S6 Hydrogen Atom Coordinates (Å×10⁴) and Isotropic Displacement Parameters (Å2×10³).

Atom	Х	У	Z	U(eq)
H1m	2671.0(8)	12246.8(8)	5860.7(8)	24.7(2)
H21	-2814.7(9)	10977.0(9)	5913.1(8)	28.4(2)
H15	-3883.3(9)	9387.4(10)	6307.6(8)	30.8(3)
H1t	-1277.1(8)	7514.1(9)	6812.2(8)	26.4(2)
H1r	2638.6(8)	2755.9(8)	7965.7(8)	24.8(2)
H20	6299.5(8)	-1987.6(8)	9369.1(8)	25.3(2)
H1o	9117.0(8)	-72.7(9)	8684.8(8)	27.7(2)
H1n	8188.3(8)	1519.0(9)	8172.3(8)	26.2(2)
H9	2215.6(7)	-938.2(7)	8965.9(7)	26.8(2)
H11	2909.8(7)	8604.5(7)	6614.1(8)	29.3(2)
H17	3737.0(8)	-1936.5(8)	9948.1(8)	22.3(2)
H1e	1242.4(8)	7727.4(8)	6262.6(8)	25.2(2)
H1fa	1811.6(8)	-2573.0(8)	10795.4(9)	28.9(2)
H1fb	1787.8(8)	-2834.8(8)	9803.7(9)	28.9(2)
H1pa	1419.8(10)	6851.1(9)	8366.5(9)	34.9(3)
H1pb	348.6(10)	7420.9(9)	8079.3(9)	34.9(3)
H1ua	7670(7)	-3181(3)	9085(3)	42.5(3)
H1ub	8431(3)	-37002(11)	9827(7)	42.5(3)
H1uc	7233(5)	-3287(3)	10294(4)	42.5(3)
H1va	3595 9(9)	-2396 5(9)	8189 4(9)	31 3(3)
H1vb	4694 8(9)	-1850.4(9)	8205 2(9)	31.3(3)
H23a	895(5)	2429(3)	8050(2)	40.3(3)
H23b	-116 3(14)	1533(2)	8917(7)	40.3(3)
H23c	720(6)	2041(5)	9290(5)	40.3(3)
H24a	3113 3(10)	72690(9)	5666 7(10)	36.8(3)
H24b	3147 8(10)	(763.1(9))	6860.6(10)	36.8(3)
H25a	4844 1(10)	-3787.8(9)	8597 3(11)	42.7(3)
H25b	4860 3(10)	-3510 3(9)	9583 2(11)	42.7(3)
H27a	3021 9(10)	3083.0(0)	11212 6(9)	33.0(3)
H27b	1937.8(10)	-4510 1(9)	11212.0(9) 11155.6(9)	33.9(3)
H280	2038 0(10)	4460.9(9)	$9452\ 5(10)$	38.2(3)
H28b	36294(10)	5107.2(9)	102356(10)	38.2(3)
H200	2316(5)	(305(3))	6515(3)	185(1)
H20b	2705(8)	6216(3)	7718(5)	48.5(4)
H20c	3553(3)	5781 4(11)	7304(8)	48.5(4)
H290	-3333(3)	1/277(4)	5833(4)	54.2(4)
H2ab	-079(0) 1468(4)	14277(4) 13845 2(18)	7096(5)	54.2(4)
	-1400(4)	14506(2)	(545(8)	54.2(4)
FIZac	-230(4)	14300(3)	(0.045)(0)	54.2(4)
П2Da Ц2bb	1/42.1(13) 2700.0(12)	5055.7(11)	(0095.0(15))	50.4(4)
	2/99.9(13)	5260.2(11)	(115(13))	50.4(4)
	4331(3)	11009(4)	5113(4)	40.5(4)
H2CD	5552.2(15)	11290.7(12)	5565(7)	46.3(4)
H2CC	4532(0)	11990(4) 5442 7(10)	4923(<i>3</i>) 9911 5(12)	40.3(4)
	30.5(12)	5445.7(10)	0011.3(13)	52.6(4)
H2db	-23.3(12)	5959.4(10)	/020.8(13)	52.6(4)
H2ea	10/5.4(13)	4431.1(10)	//82.5(14)	57.8(4)
H2eb	1867.3(13)	4934.4(10)	8203.3(14)	57.8(4)

Datos Cristalográficos | 462

H2fa	6017(12)	5192(6)	5099.5(14)	103.2(9)
H2fb	5341(5)	5505(3)	6091(10)	103.2(9)
H2fc	6524(7)	4977(3)	6037(10)	103.2(9)

