

UNIVERSIDAD DE BURGOS

Departamento de Química

Área de Química Orgánica



Síntesis de sistemas heterocíclicos
nitrogenados en secuencias Ugi/ciclación a
partir de glioxales y ácidos haloacéticos

por

Pablo Peña Calleja

Tesis Doctoral

2018



MARÍA GARCÍA VALVERDE, Profesora Titular del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que la presente memoria titulada “Síntesis de sistemas heterocíclicos nitrogenados en secuencias Ugi/ciclación a partir de glioxales y ácidos haloacéticos” ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por el graduado Pablo Peña Calleja y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, julio 2018

Fdo.: María García Valverde

*A Alicia,
a mis padres,
y a mis amigos*

Agradecimientos

A la Dra. María García Valverde, por su dedicación desde el primer día, accesibilidad, por orientarme en el transcurso de esta tesis y más importante aún, enseñarme a pensar y a tomar mis propias decisiones. Por los buenos y los malos momentos, gracias de todo corazón.

Al Dr. Roberto Quesada Pato, por la confianza depositada en mí, por su apoyo, gracias por la exigencia y por lo que hemos aprendido en las reuniones de grupo.

A mis padres, a Alicia, a mis abuelos, tíos, primos... y a mis amigos, por su apoyo constante a lo largo de todos estos años.

A Pablo Pertejo, siempre con nuevas ideas, con pasión, a Sandra Díaz, Óscar Fernández, Helena Montes, Dra. Elsa Hernando, Dr. Israel Carreira, Dr. Marcin Mielczarek, Daniel Alonso, Andrea Sancho, Cintia Virumbrales, Claudia Feberero, muchas gracias por todo este tiempo.

A Daniel San José, Víctor González, Mainer Garrido, César Acha, Tomás Hermosilla, Beatriz González, Javier Gómez, muchas gracias por enseñarme a enseñar, espero que hayáis aprendido de mí tanto como yo de vosotros.

Y toda la gente con la que he compartido buenos momentos en congresos, comidas, cafés... con los que he disfrutado y me han animado a seguir caminando.

Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
AdCO ₂ H	Ácido 1-adamantilcarboxílico
AIBN	Azobisisobutironitrilo
B3LYP	<i>Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr</i>
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
cy	Ciclohexilo
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
dept	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMSO-d ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
eq. or equiv.	Equivalentes
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
IEFPCM	<i>Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model</i>
IMCR	Reacción multicomponente con isonitrilo
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i>
LDA	Diisopropilamiduro de litio
MCR	Reacción multicomponente
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>

P-3CR	Reacción de Passerini, Reacción de 3-componentes
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PIDA	(Diacetoxiyodo)benceno
PMB	<i>p</i> - Metoxibencil
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<i>py</i>	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TEA	Trietilamina
TEBA	Cloruro de benciltrietilamonio
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
TfOH	Ácido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
U-4CR	Reacción de Ugi, Reacción de 4 componentes
UDC	Ugi/desprotección/ciclación

ÍNDICE

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	1
A.1. Reacciones Multicomponente	3
A.2. Reacciones Multicomponente con isonitrilos. La reacción de Ugi	4
A.3. Arilglioxales en la reacción de Ugi	6
PARTE I. DERIVADOS DE ÁCIDOS MONOHALOACÉTICOS	15
Introducción	17
Objetivos	27
Discusión de resultados	29
1.1. Estudios preliminares	29
1.2. Secuencia de reacción. Intermedios de reacción	43
1.3. Síntesis de diferentes sistemas heterocíclicos	53
1.3.1. Aminas bencílicas	53
1.3.1.1. La importancia de la acidez en las reacciones de expansión	53
1.3.1.2. Diversidad en la síntesis de sistemas heterocíclicos	64
1.3.2. Otras aminas activadas	75
1.4. Posibilidades sintéticas de las reacciones de expansión	81
1.4.1. 4-Aril-2-azetidionas	81
1.4.1.1. Síntesis de las 4-aril-2-azetidionas	81
1.4.1.2. Reacciones de expansión sobre 4-aril-2-azetidionas	84
1.4.2. 4-vinil-2-azetidionas	85
1.4.2.1. Síntesis de las 4-vinil-2-azetidionas	85
1.4.2.2. Reacciones de expansión sobre 4-vinil-2-azetidionas	90
1.5. Mecanismo de reacción	93
1.5.1. 4-Acil-4-carbamoil-2-azetidionas	94
1.5.2. 4-Aril-2-azetidionas	99
1.5.3. 4-Carbamoil-4-vinil-2-azetidionas	102
Conclusiones	105

PARTE II. DERIVADOS DE ÁCIDOS TRIHALOACÉTICOS	107
Introducción	109
Objetivos	115
Discusión de resultados	117
2.1. Estudios preliminares	117
2.1.1. Aductos Ugi. Tautomería Cetoenólica	120
2.1.2. Producto de ciclación. <i>N</i> -acilación frente a <i>O</i> -acilación	121
2.2.1.1. Ciclación espontánea	121
2.2.1.2. Ciclación en medio básico	123
2.2. Síntesis de 5-acilhidantoínas a través de una secuencia Ugi/ciclación	129
2.2.1. Reacción de Ugi	129
2.2.2. Reacción de ciclación	130
2.3. Mecanismo de reacción	132
2.3.1. Tautomería cetoenólica	132
2.3.2. Reacción de ciclación	133
Conclusiones	137
PARTE III. DERIVADOS DE ÁCIDOS DIHALOACÉTICOS	139
Introducción	141
Objetivos	145
Discusión de resultados	147
3.1. El aducto Ugi	147
3.2. Reacción de ciclación	149
3.2.1. Reacción con yoduro de samario (II)	149
3.2.2. Reacción con hidruro de tributilestaño	150
3.4. Conclusiones	153
CONCLUSIONES GENERALES	155
SECCIÓN EXPERIMENTAL	159
Procedimientos generales	161
Derivados de ácidos monohaloacéticos	165
Derivados de ácidos trihaloacéticos	219
Derivados del ácido dihaloacéticos	233

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

A.1 REACCIONES MULTICOMPONENTE

Las reacciones multicomponente (MCR) son aquellas en las que tres o más componentes se combinan en una sola etapa, de forma convergente, dando lugar a productos que contienen parte de cada uno de los reactivos de partida.¹

La alta convergencia de los reactivos de partida implican una elevada economía atómica y una reducción en el número de etapas (lo que supone reducción de disolventes, tiempo...). Todo ello, combinado con su compatibilidad con disolventes seguros o el alto rendimiento químico con que normalmente transcurren, hace que se trate de una metodología sintética muy interesante en el ámbito de la química sostenible (química verde).²

Muchas de las reacciones multicomponente descritas incorporan una imina (o sal de imonio),³ obtenida por reacción entre un compuesto carbonílico y una amina, generada en el medio de reacción. Entre ellas se encuentran reacciones como la síntesis de Strecker en la que se obtienen α -aminonitrilos, importantes intermedios en la síntesis de α -aminoácidos,⁴ la reacción de Mannich en la que se sintetizan compuestos β -aminocarbonílicos,⁵ la síntesis de hidantoínas descrita por Bucherer-Bergs,⁶ la síntesis de aminas sustituidas de Petasis en la que se utilizan ácidos borónicos⁷ o la reacción de Ugi en la que se sintetizan α -aminoacilamidas⁸ (Esquema A.1).

¹ (a) *Multicomponent Reactions*, Ed. Zhu, J.; Bienaymé, H., Wiley-VCH, **2005**. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

² Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2958.

³ Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8444.

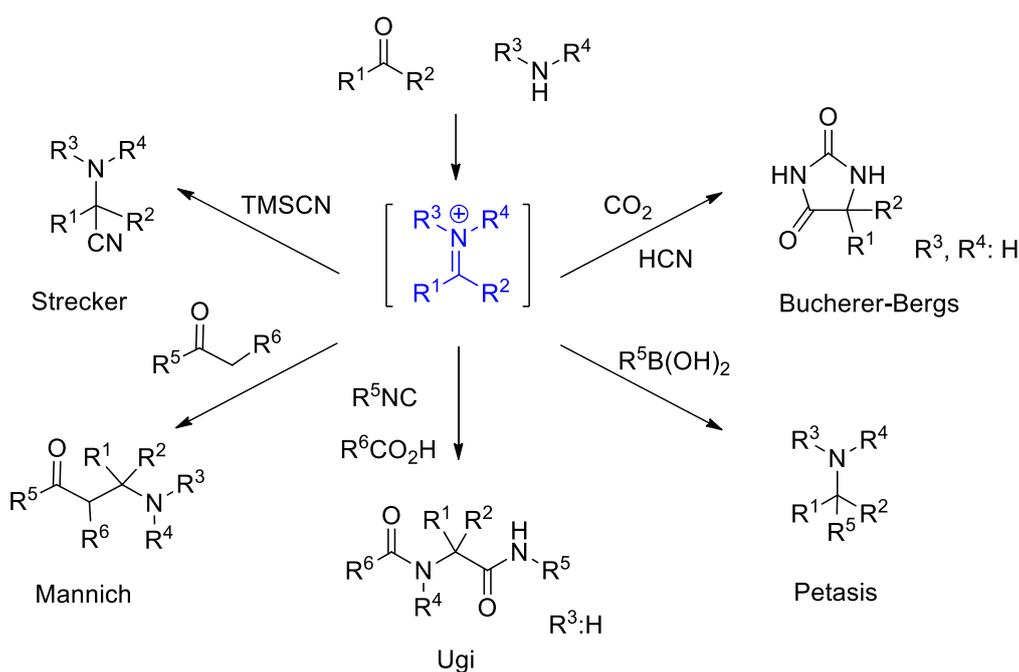
⁴ (a) Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. (b) Fontaine, P.; Chiaroni, A.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1509.

⁵ (a) Mannich, C.; Krosche, W., *Arch. Pharm.*, **1912**, *250*, 647. (b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *110*, 1096. (c) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1044.

⁶ (a) Bucherer, H. T.; Fischbeck, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 69. (b) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291. (c) Bergs, H. Ger. pat. 566,094 (1929).

⁷ (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583. (b) Frauenlob, R.; García, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 4445.

⁸ (a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *1*, 8.



Esquema A.1. Reacciones multicomponente con sal de imonio como intermedio de reacción

Se trata por tanto de reacciones en las que, a partir de reactivos normalmente económicos y comerciales, se puede conseguir de forma sencilla y rápida, estructuras complejas.

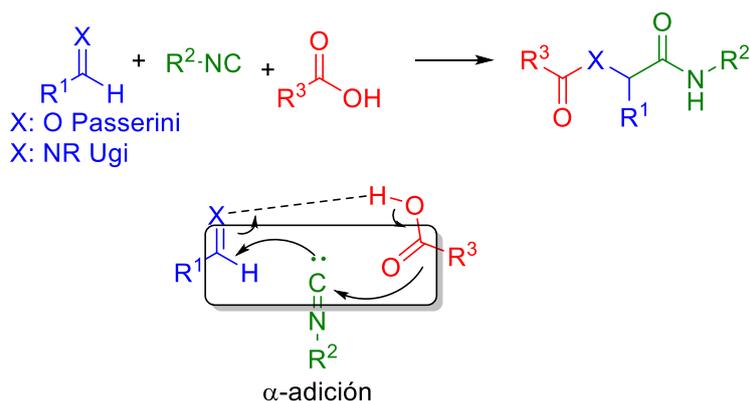
A.2. REACCIONES MULTICOMPONENTE CON ISONITRILOS. LA REACCIÓN DE UGI

Uno de los grupos funcionales que más interés ha despertado en los últimos años dentro del campo de las reacciones multicomponente es el grupo isonitrilo, un grupo funcional formalmente divalente que explica el gran número de reacciones en las que participa, reacciones de α -adición, α -metalación, radicalarias...⁹

Es la reacción de α -adición, reacción que tiene lugar con nucleófilos y electrófilos sobre el mismo átomo de carbono, la que explica la eficacia de este grupo funcional en reacciones multicomponente, como la reacción de Passerini (P-3CR) o la reacción de Ugi (U-4CR), en las que se generan de forma sencilla α -aciloxiamidas o α -aminoacilamidas respectivamente (Esquema A.2).¹⁰

⁹ Campo, J.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Rojo, M. J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 757.

¹⁰ Dömling, A. *Chem.Rev.* **2006**, *106*, 17.



Esquema A.2. Reacción de Passerini y Ugi

Otra de las características que explican el gran interés de las reacciones multicomponente con isonitrilos (IMCR) es la compatibilidad de éstos con un gran número de grupos funcionales. Esto permite que dichas reacciones se puedan llevar a cabo con reactivos doblemente funcionalizados, lo que incrementa enormemente las posibilidades sintéticas al poder llevar a cabo reacciones de post-condensación.

Es interesante destacar el hecho de que en la reacción de Ugi se generan, en condiciones muy suaves y con una alta eficiencia atómica, sistemas pseudopeptídicos, lo que contrasta con la baja economía atómica de las síntesis tradicionales de este tipo de sistemas (uso de grupos protectores, agentes condensantes,...).¹¹ A pesar del interés de los péptidos como fármacos, su uso como agentes terapéuticos se encuentra limitada debido a su baja estabilidad metabólica y su excesiva flexibilidad conformacional, lo que aumenta los efectos secundarios no deseados. Por ello, los sistemas peptidomiméticos, son muy interesantes desde el punto de vista farmacológico,¹² dado que se trata de sistemas con sustituyentes de naturaleza y disposición espacial análogas a los del péptido que imitan, modificando ligeramente su entorno para reducir su libertad de giro y aumentar su estabilidad metabólica al no ser reconocido por las enzimas que lo hidrolizan. Esto último se consigue en la mayoría de los casos introduciendo un heterociclo en su estructura.

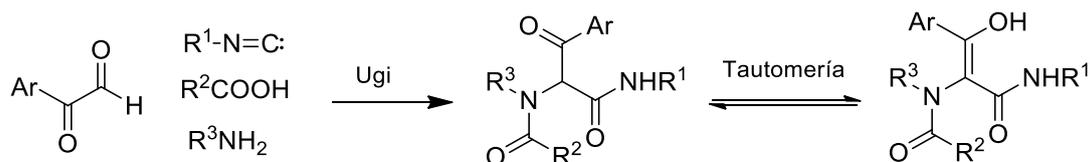
La posibilidad de llevar a cabo reacciones de post-condensación sobre los aductos Ugi (sistemas pseudopeptídicos) originando sistemas heterocíclicos nitrogenados, hacen que esta metodología sea una herramienta ideal para la construcción de sistemas peptidomiméticos.

¹¹ Constable, D. J.C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L. Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T.Y. *Green Chem.*, **2007**, 9, 411.

¹²Sawyer, T. K. *Peptidomimetics and nonpeptide drug discovery: chemical nature and biological targets*. In *Peptide and Protein Drug Analysis*; Reid, R. E., Ed.; Marcel Dekker: New York, **2000**; pp 81-114.

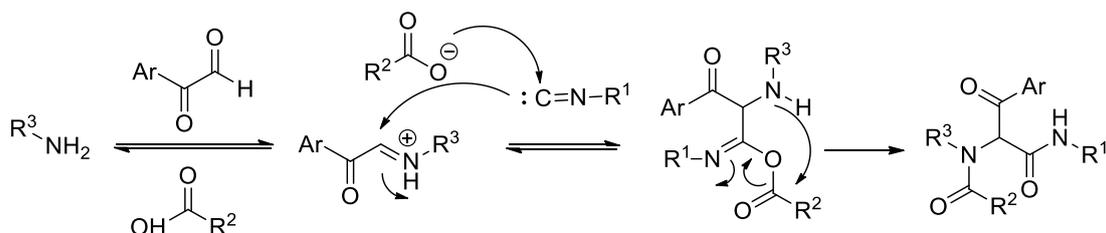
A.3. ARILGLIOXALES EN LA REACCIÓN DE UGI

Uno de los precursores más atractivos en la construcción de compuestos heterocíclicos son los arilglioxales.¹³ La diferencia de reactividad de los dos grupos carbonílicos que lo integran hace que se trate de un reactivo muy utilizado en secuencias que incluyen a la reacción de Ugi, generándose aductos en los que está muy favorecida la tautomería cetoenólica (Esquema A.3).



Esquema A.3. Reacción de Ugi con arilglioxales

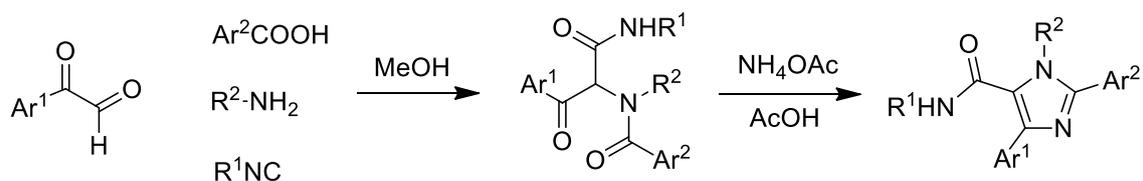
El mecanismo propuesto para la reacción de Ugi comienza por la reacción entre el compuesto carbonílico en presencia del ácido carboxílico generando la sal de imonio y el carboxilato correspondiente. La α -adición de éstos sobre el isonitrilo daría lugar a un intermedio que rápidamente evoluciona, a través de la transposición de Mumm, el aducto Ugi de forma irreversible (Esquema A.4).¹



Esquema A.4. Mecanismo de la reacción de Ugi

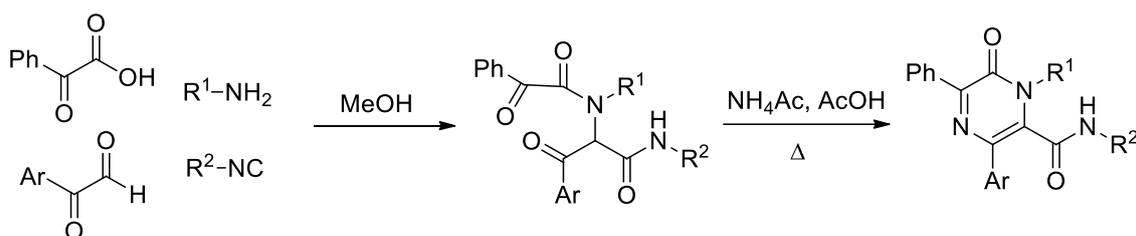
En algunos casos es suficiente que sólo uno de los reactivos de partida en la reacción de Ugi esté doblemente funcionalizado para poder llevar a cabo sobre él reacciones de post-condensación. Es el caso de la secuencia Ugi/Davidson a partir de arilglioxales, en la síntesis de imidazoles (Esquema A.5)

¹³ Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2958.



Esquema A.5. Síntesis de imidazoles a través de una secuencia Ugi/Davidson

La introducción de un segundo componente funcionalizado incrementa las posibilidades sintéticas de esta metodología. Así, al elegir un ácido α -cetocarboxílico como componente ácido, en una secuencia análoga a la anterior (Ugi/Davidson) se obtienen 1,6-dihidro-6-oxopirazinas (Esquema A.6)¹⁴



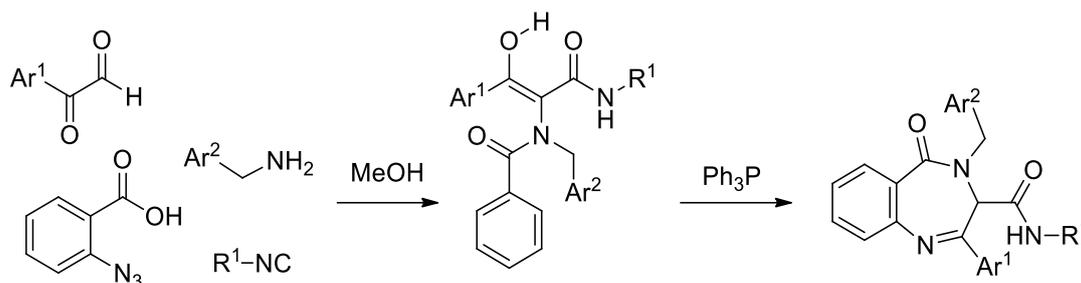
Esquema A.6. Síntesis de 1,6-dihidro-6-oxopirazinas mediante una secuencia Ugi/Davidson

Se han descrito otras muchas síntesis con el componente ácido funcionalizado, como la descrita por nuestro grupo en la síntesis de benzodiazepinas al utilizar el ácido 2-azidobenzoico¹⁵ en una secuencia Ugi/Staudinger/aza-Witig, secuencia en la que se genera un iminofosforano en la segunda etapa, intermedio que evoluciona de forma espontánea hacia el producto final (Esquema A.7).¹⁶

¹⁴ Faggi, C.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Synthesis* **2003**, 1553.

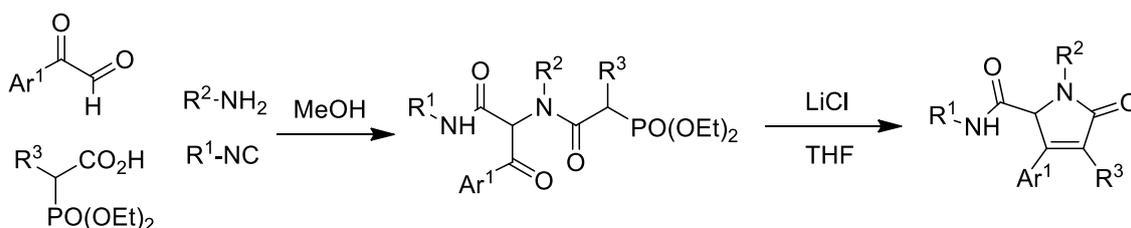
¹⁵ (a) Gunawan, S.; Nichol, G. S.; Chappeta, S.; Dietrich, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4689. (b) Sañudo, M.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Delgado, J. J.; Rojo, J.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2189.

¹⁶ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727.



Esquema A.7. Síntesis de benzodiazepinas mediante la secuencia Ugi/Staudinger/aza-Wittig

En lugar de generar el intermedio de fósforo en el seno de la reacción, el grupo de Dömling incorpora un fosfonato en el ácido carboxílico, compatible con las condiciones de la reacción de Ugi, lo que les permite llevar a cabo posteriormente una reacción de Horner/Wadsworth/Emmons (Esquema A.8).¹⁷

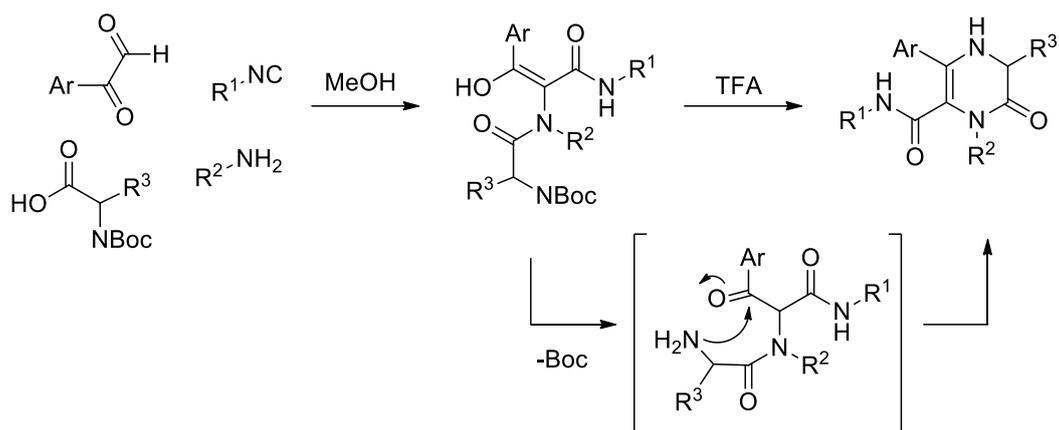


Esquema A.8. Síntesis de 2-pirrolinonas mediante la secuencia Ugi/Horner/Wadsworth/Emmons

La estrategia Ugi/desprotección/condensación (UDC) también es muy utilizada en la síntesis de sistemas heterocíclicos ya que, al introducirse grupos protectores, se puede ampliar el tipo de grupos funcionales introducidos como sustituyentes en los sustratos de partida. Esto ha permitido la síntesis de heterociclos como las pirazin-2-onas a partir de arilgloxales y aminoácidos protegidos como *N*-*tert*butilcarbamatos (*N*-Boc) (Esquema A.9).¹⁸

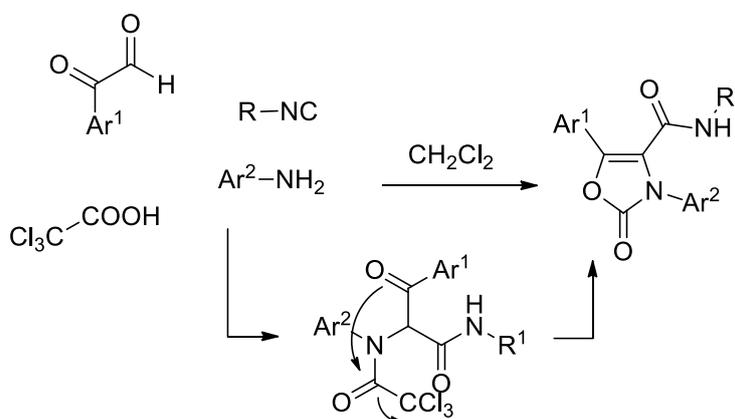
¹⁷ Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 39.

¹⁸ Azuaje, J.; El Maatougui, A.; Pérez-Rubio, J. M.; Coelho, A.; Fernández, F.; Sotelo, E.; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4402.



Esquema A.9. Síntesis de pirazin-2-onas empleando la estrategia UDC

Aunque muchas de las reacciones de ciclación descritas tienen lugar en procesos de adición, en los que el grupo carbonílico libre que proviene del arilgloxal sufre el ataque de un nucleófilo (Esquemas A.5-9), también se han descrito reacciones en las que es el sistema carbonílico el que actúa como nucleófilo, desde el oxígeno o el carbono. Dentro del primer grupo se encuentra la reacción que combina arilgloxales con ácido tricloroacético en la síntesis de oxazolonas, en una secuencia Ugi/*O*-acilación espontánea (Esquema A.10)¹⁹

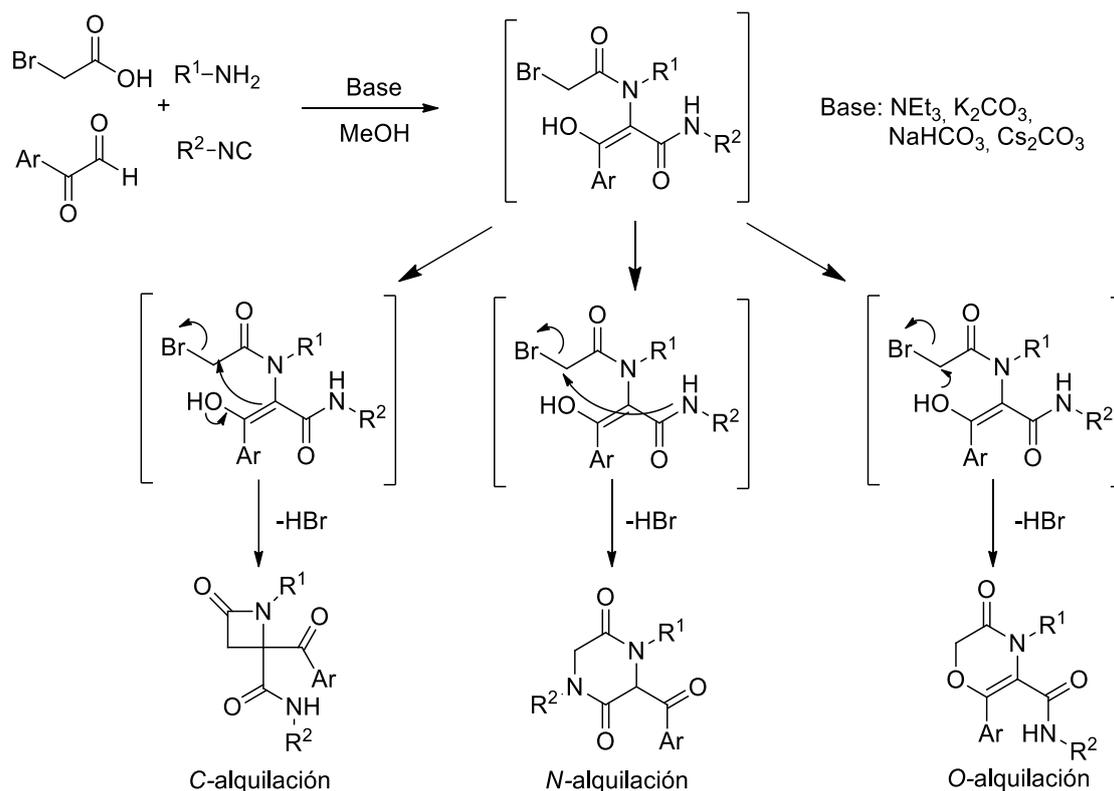


Esquema A.10. Síntesis de 2-oxazolonas en una secuencia Ugi/acilación

Dentro del segundo grupo se encuentran las síntesis de núcleos lactámicos propuestas por el grupo de Ding. Así, al utilizar ácido bromoacético obtienen 2-azetidionas en

¹⁹ García-Valverde, M.; Macho, S.; Marcaccini, S. Rodríguez, T.; Rojo, J.; Torroba, T. *Synlett* **2008**, 33.

una secuencia Ugi/sustitución nucleófila. Esta última tiene lugar en cierta extensión incluso en ausencia de base por lo que para que la ciclación tenga lugar de forma cuantitativa, los autores llevan a cabo la reacción de Ugi en medio básico. Es interesante indicar que en este trabajo se discuten tres posibles productos de ciclación, la azetidiona producto de C-alkilación, la dicetopiperazina producto de N-alkilación y una oxazinona producto de O-alkilación, aunque sólo observan la formación de la azetidiona, independientemente de la base empleada (Esquema A.11).²⁰

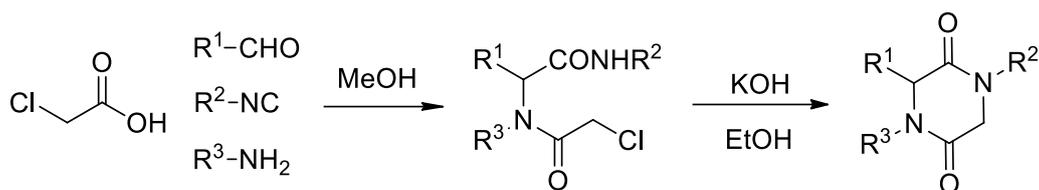


Esquema A.11. Síntesis de *N*-heterociclos en una secuencia Ugi//sustitución nucleófila-ciclación

La reacción de *N*-alkilación se explica por la química descrita por el grupo de Marcaccini al utilizar el ácido cloroacético como reactivo en una secuencia Ugi/ciclación en medio básico en la que se obtienen 2,5-dicetopiperazinas (Esquema A.12).²¹

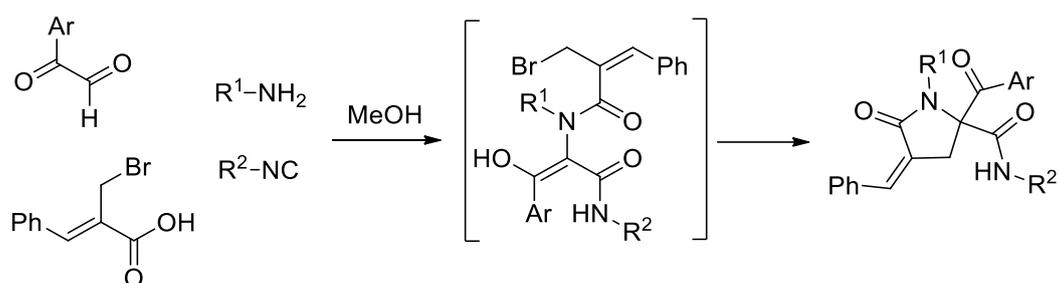
²⁰ Zeng, X.-H.; Wang, H.-M.; Yan, Y.-M.; Wu, L.; Ding, M.-W. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3647.

²¹ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727.



Esquema A.12. Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas en una secuencia Ugi/*N*-alquilación (SN₂)

También el grupo de Ding describe la síntesis de 2-pirrolidinonas al utilizar, junto a los arilglioxales, el ácido de Baylis-Hillman (ácido 2-bromometilcinámico). En este caso la ciclación está más favorecida al formarse un sistema menos tensionado que en la formación de azetidionas, por lo que la reacción tiene lugar cuantitativamente de forma espontánea (Esquema A.13).²²

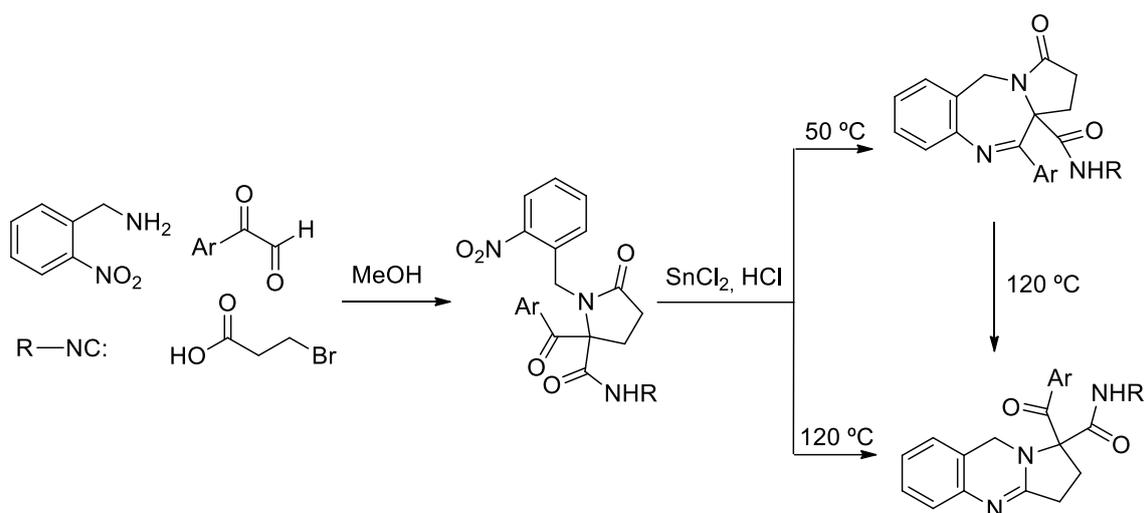


Esquema A.13. Síntesis de pirrolidinonas en una secuencia Ugi/sustitución nucleófila-ciclación

La introducción de un tercer componente doblemente funcionalizado permite sintetizar sistemas de mayor complejidad, como es el caso de la reacción entre arilglioxales, el ácido 3-bromopropiónico y la 2-nitrobenzilamina. En este caso, tras la obtención en un paso (Ugi/adición *one-pot*) del núcleo de pirrolidinona, la reducción del grupo nitro permite la obtención de nuevos sistemas heterocíclicos fusionados, obteniéndose de forma quimioselectiva dos sistemas diferentes dependiendo de la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción de reducción, pirrolobenzodiazepinas y pirroloquinazolininas (producto cinético y termodinámico respectivamente) (Esquema A.14).²³

²²) Zeng, X.-H.; Wang, H.-M.; Wu, L.; Ding, M. W. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3823.

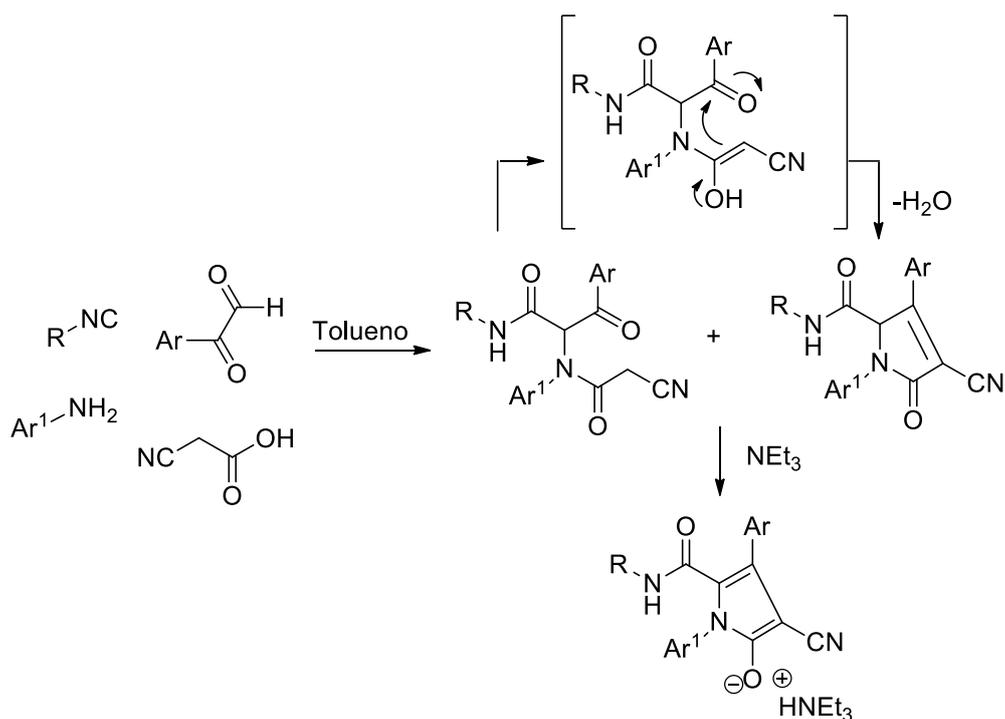
²³) Pertejo, P.; Peña-Calleja, P.; Carreira-Carral-I.; Quesada, R.; Cordero, N. A.; Rodríguez, F. J.; García-Valverde, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7549.



Esquema A.14. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas y pirroloquinazolinas en una secuencia Ugi/Sustitución nucleófila-ciclación/reducción/adición nucleófila-ciclación

En este tipo de reacciones es muy importante la elección de cada uno de los sustratos de partida. Así, aunque en el caso de los aductos Ugi generados a partir de arilglioxales se obtiene una posición ácida que da lugar en muchos casos a productos de C-alkilación tras el tratamiento con una base (Esquema A.13) o de forma espontánea (Esquemas A.11 y A.14) como se ha visto en los últimos casos, la introducción de nuevos componentes con hidrógenos ácidos puede modificar la quimioselectividad del proceso. Es el caso de la introducción del ácido cianoacético en combinación con arilglioxales, ya que el nuevo aducto Ugi generado contiene dos posiciones ácidas, la del enol y la de la cianoacetamida, siendo esta última más ácida que la del enol, lo que conduce de forma selectiva y espontánea a 3-ciano-2-pirrolinonas, sistemas que a su vez por tratamiento básico da lugar a núcleos pirrólicos (Esquema A.15).²⁴

²⁴ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Synthesis* **1994**, 765.



Esquema A.15. Síntesis de pirroles en una secuencia Ugi/adición.

La reactividad única de los isonitrilos, junto a las enormes posibilidades sintéticas de los glioxales, hacen que la metodología sintética en la que se combinan sea una herramienta con un gran potencial para la construcción de sistemas heterocíclicos nitrogenados.

PARTE I. DERIVADOS DE ÁCIDOS MONOHALOACÉTICOS

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

PARTE I. DERIVADOS DE ÁCIDOS MONOHALOACÉTICOS

INTRODUCCIÓN

Una de las familias de heterociclos más importantes por su utilidad en la industria farmacéutica son las lactamas,²⁵ concretamente las azetidionas (β -lactamas) y pirrolidinonas (γ -lactamas). Las β -lactamas (2-azetidionas) son uno de los heterociclos más conocidos por su actividad como potentes antibióticos (Figura 1.1),²⁶ aunque su aplicación como fármaco es mucho más extensa, ya que también son utilizados como antimicrobianos,²⁷ tratamiento de la tuberculosis,²⁸ inhibidores de la absorción del colesterol,²⁹ inhibidores de la trombina,³⁰ tratamiento de la diabetes,³¹ antiinflamatorios,³² antitumorales³³ o en el tratamiento del Parkinson.³⁴

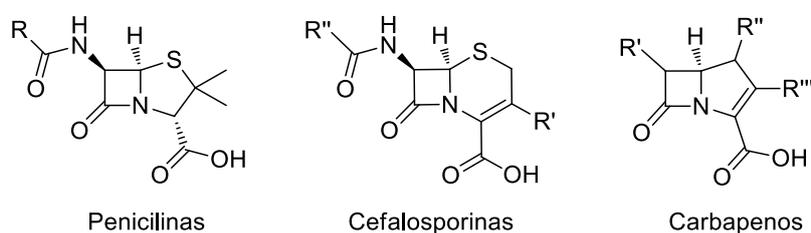


Figura 1.1. Antibióticos β -lactámicos

²⁵ (a) Zeng, X.-H.; Wang, H.-M.; Yan, Y.-M.; Wu, L.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3647. (b) Zeng, X.-H.; Wang, H.-M.; Yan, Y.-M.; Wu, L.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3823.

²⁶ (a) Edwards, P. D.; Bernstein, P. R. *Med. Res. Rev.*, **1994**, *14*, 127. (b) Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265. (c) Singh, G. S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69.

²⁷ (a) Lynch, J.E.; Riseman, S.M.; Laswell, W.L.; Tschaen, D.M.; Volante, R.P.; Smith, G.B.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3792. (b) Hegedus, L.S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784.

²⁸ Kagthara, P.; Upadhyay, T.; Doshi, R.; Parekh, H.H. *Indian J. Hetrocyclic Chem.* **2000**, *10*, 103.

²⁹ Burnett, D.A.; Caplen Jr., M.A.; Davis, H.R.; Burrrier, R.E.; Clader, J.W. *J. Med Chem.* **1994**, *37*, 1733.

³⁰ Han, W.T.; Trehan, A.K.; Wright, J.J.K.; Federici, M.E.; Seiler, S.M.; Meanwell, N.A. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1123.

³¹ Goel, R.K. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2004**, *7*, 80.

³² Bhati, S.K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2323.

³³ Veinberg, G.; Bokaldere, R.; Dikovskaya, K.; Vorona, M.; Mucel, D.; Kazhoka, Kh.; Turovskis, I.; Shestakova, I.; Kanepe, I.; Domracheva, I.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 1266.

³⁴ Srivastava, V.K.; Palit, G.; Singh, S.; Dhawan, R.; Shanker, K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1990**, *67*, 335.

Las γ -lactamas (2-pirrolidinonas) también tienen un amplio espectro de actividad biológica además de como antibióticos (Figura 1.2),³⁵ se utilizan en el tratamiento de la malaria,³⁶ como anticonvulsivos³⁷ o como analgésicos.³⁸

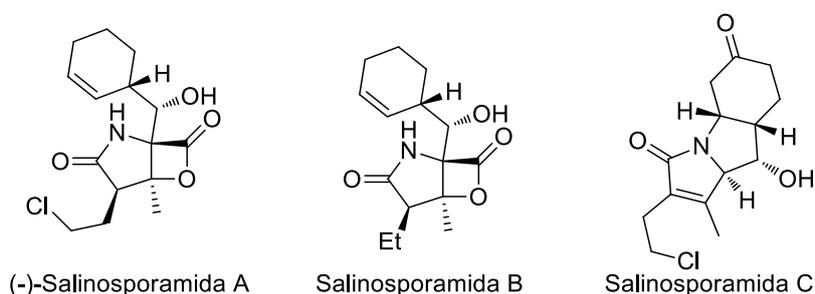


Figura 1.2. Antibióticos γ -lactámicos.

Uno de los métodos de síntesis de β -lactamas más conocido es la cicloadición [2+2] de Staudinger, reacción entre una imina y una cetena generada *in situ* a partir de cloruro de acilo en presencia de una base.³⁹ Otras cicloadiciones descritas son las que tienen lugar entre un alqueno y un isocianato,⁴⁰ entre un alquino y una nitrona (reacción de Kinugasa),⁴¹ o entre haluros de alilo e iminas (ciclocarbonilación de Torii).⁴²

La síntesis de 2-azetidionas también se puede llevar a cabo mediante reacciones de ciclación intramolecular, en formación de enlaces C-N o C-C. Dentro de estos últimos se encuentran las nuevas metodologías de síntesis por activación de enlaces desactivados C(sp³)-H, reacciones catalizadas por metales en amidaciones oxidativas intramoleculares de carboxamidas,⁴³ en la carbonilación de aminas alifáticas,⁴⁴ en la carbamoilación en cloruros de carbamoilo⁴⁵ o en la alquilación en cloroacetamidas⁴⁶ (Esquema 1.1).

³⁵ Caruano, J.; Muccioli, G. G.; R. Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134.

³⁶ Osterhage, C.; Kaminsky, R.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6412.

³⁷ Snider, B. B.; Gu, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1761.

³⁸ Tchissambou, L.; Benechie, M.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2687.

³⁹ Marques-Lopez, E.; Martin-Zamora, E.; Diez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *17*, 2960. (b) Van Brabandt, W.; Dejaegher, Y.; De Kimpe, N. *Pure Appli Chem.* **2005**, *77*, 2061.

⁴⁰ Lee, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 121.

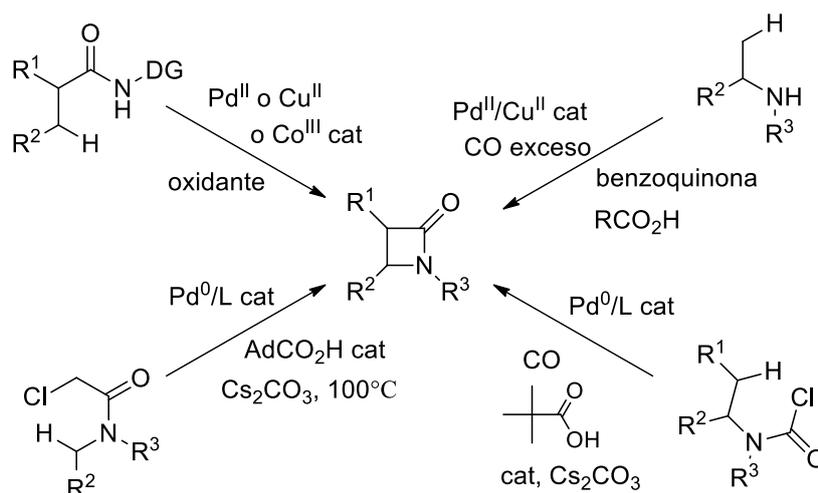
⁴¹ (a) Chen, J.-H.; Liao, S.-H.; Sun, X.-L.; Shen, Q.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5042. (b) Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.

⁴² (a) Xie, P.; Qian, B.; Huang, H.; Xia, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1613. (b) Troisi, L.; Pindinelli, E.; Strusi, V.; Trinchera, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 368.

⁴³ Con catalizador de paladio (a) Zhang, Q.; Chen, K.; Rao, W.; Zhang Y.; Chen, F.-J.; Shi, B.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 13833. (b) Zhang, S.-J.; Sun, W.-W.; Cao, P.; Dong, X.-P.; Liu, J.-K.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 956. Con catalizador de cobre (c) Wang, Z.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3564. Con catalizador de cobalto (d) Wu, X.; Yang, K.; Zhao, Y.; Sun, H.; Li, G.; Ge, H. *Nature Comm.* **2015**, *6*, 6462.

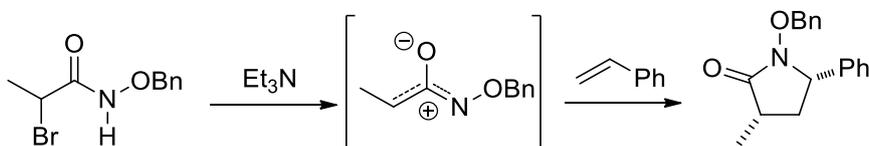
⁴⁴ (a) McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Nature*, **2014**, *510*, 129. (b) Willcos, D.; Chappell, B. G. N.; Hogg, K. F.; Calleja, J. Smalley, A. P.; Gaunt, M. J. *Science* **2016**, *354*, 851.

⁴⁵ (a) Dailler, D.; Rocaboy, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129*, 1. (b) Dailler, D.; Rocaboy, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7218.

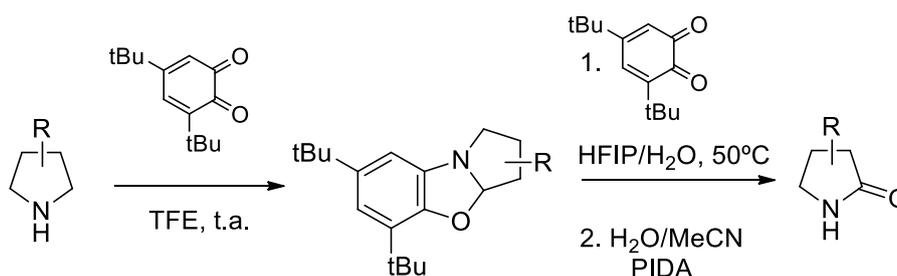


Esquema 1.1. Síntesis β -lactamas mediante catálisis utilizando paladio

En la síntesis de las γ -lactamas, la metodología más utilizada es la que se lleva a cabo a través de ciclaciones intramoleculares.⁴⁷ Aunque también se han descrito otras metodologías como reacciones de cicloadición [3+2] como la que tiene lugar entre cationes azaoxialilo con etilenos aromáticos (Esquema 1.2)⁴⁸ o de oxidación de la posición α -CH de pirrolidinas como la oxidación inducida por una benzoquinona (Esquema 1.3)⁴⁹



Esquema 1.2. Síntesis de 2-pirrolidinonas en reacciones de cicloadición [3+2]



Esquema 1.3. Síntesis de pirrolidinonas en reacciones de oxidación de pirrolidinas

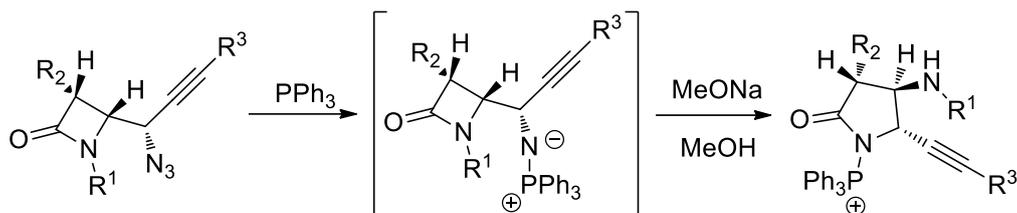
⁴⁶ Pedroni, J.; Boghi, M.; Saget, T.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9064.

⁴⁷ (a) Caruano, J. Muccioli, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4437.

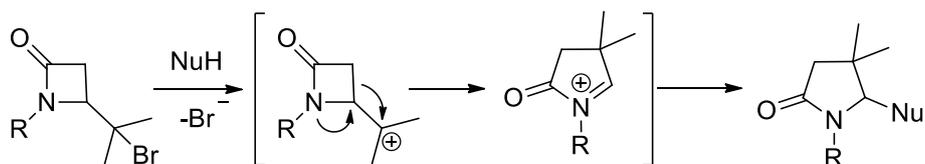
⁴⁸ Zhang, Y.; Ma, H.; Liu, X.; Cui, X.; Wang, S.; Zhan, Z.; Pu, J.; Huang, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4439.

⁴⁹ Rong, H.-J.; Cheng, Y.-F.; Liu, F.-F.; Ren, S.-J.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 532.

También se han descrito diferentes metodologías de síntesis de γ -lactamas a partir de β -lactamas en reacciones de expansión. La más abundante es la que tiene lugar en procesos de transamidación, como la que tiene lugar por ataque intramolecular del iminofosforano generado a partir de una azida (Esquema 1.4)⁵⁰ o la provocada por una posición deficiente de carga, como la reacción de expansión sobre 4-(1-bromoalquil)-2-azetidionas vía un intermedio catión carbenio formado por disociación del bromuro en un medio polar⁵¹ (Esquema 1.5).



Esquema 1.4. Síntesis de 2-pirrolidinonas a partir de 2-azetidionas por transamidación



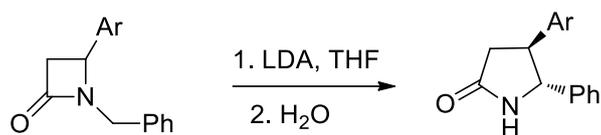
Esquema 1.5. Síntesis de 2-pirrolidinonas 5-sustituidas

Un método de expansión de las β -lactamas mucho menos explorado, es el que está provocado por un centro aniónico. Es el caso de la expansión de la *N*-bencil-4-aril-2-azetidiona promovida por su tratamiento con LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 1.6).⁵² La limitación de este método queda reflejado en los escasos trabajos que aparecen en bibliografía referidos a él, limitándose a modificar la base empleada (*n*BuLi o *t*BuLi), la temperatura de trabajo, o al estudio de la estereoquímica resultante. El número reducido de trabajos utilizando esta metodología se explica fundamentalmente por la limitación del método a sustratos muy específicos.

⁵⁰ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 993. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10154. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 621. (d) Alcaide, B.; Almendros, P. *The Chemical Record*, **2011**, *11*, 311.

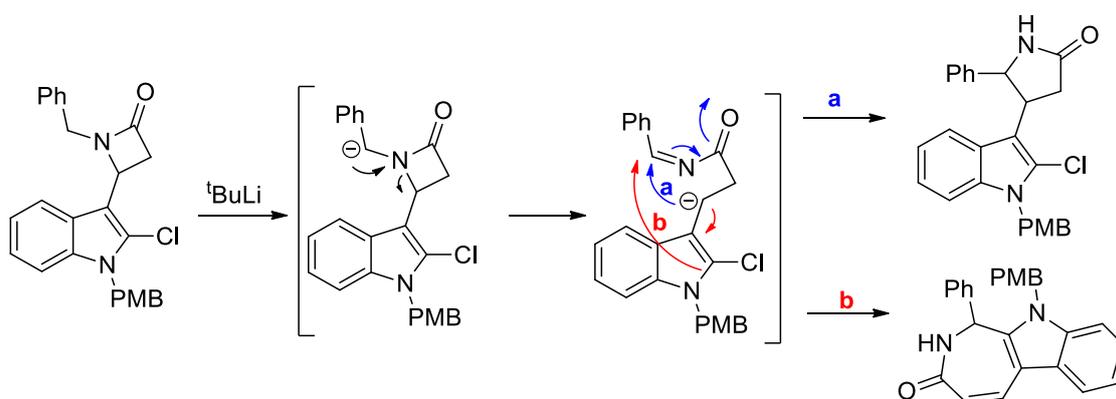
⁵¹Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3369.

⁵² (a) Durst, T.; Van Den Elzen, R.; LeBelle, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9261. (b) Ahn, C.; Shin, D.-S.; Park, J.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **1999**, *43*, 489. (c) Lee, M.-J.; Ahn, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, *37*, 580. (d) Escalante, J.; Gonzalez-Tototzin, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 981. (e) Sakai, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1486.



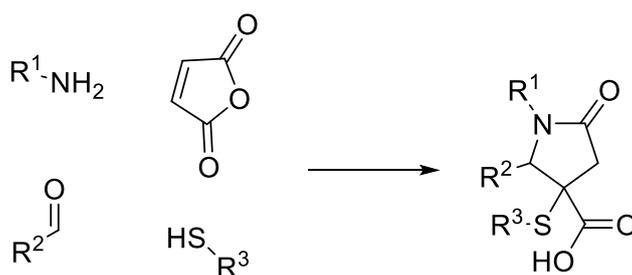
Esquema 1.6. Expansión de la *N*-bencil-4-aril-2-azetidiona en medio básico

La única modificación en el sustrato utilizando esta metodología es la llevada a cabo por el grupo de Tomioka sobre 4-(3-indolil)-2-azetidionas, aunque en este caso la pirrolidinona se obtiene como producto minoritario (vía a, Esquema 1.7), estando más favorecida la formación de la azepinona (vía b, Esquema 1.7).⁵³



Esquema 1.7. Reacción de expansión de la 4-(3-indolil)-2-azetidiona

También se han descrito reacciones multicomponente para la síntesis de núcleos lactámicos, como la descrita al utilizar anhídrido maleico, un tiol, una amina y un aldehído en la síntesis de 2-pirrolidinonas funcionalizadas (Esquema 1.8).⁵⁴

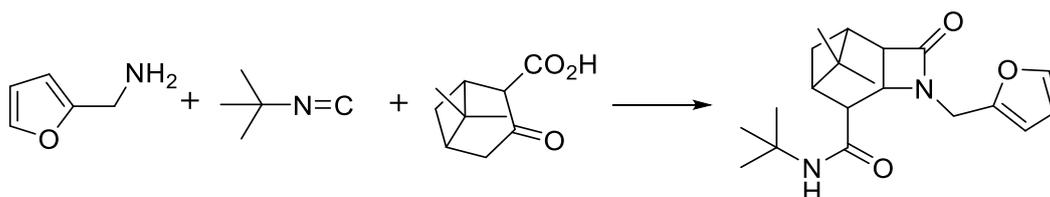


Esquema 1.8. Síntesis de γ -lactamas funcionalizadas vía MCR.

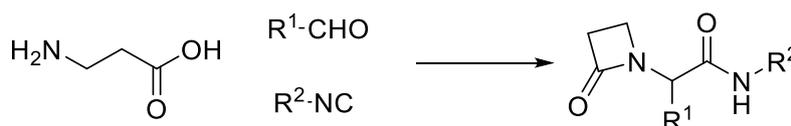
⁵³ (a) Sakai, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1486. (b) Elriati, A.; Loose, J.; Mayrhofer, R.; Bergmann, H.-J.; Otto, H.-H. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 835.

⁵⁴ (a) Wei, J.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4077. (b) Martin, K. S.; Di Maso, M. J.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 356.

Sin embargo, la metodología que utiliza la reacción de Ugi es la que más se ha utilizado en la construcción de lactamas a través de MCRs. Existen dos estrategias diferentes centradas en esta reacción, por un lado están las reacciones que integran dos de los cuatro componentes de partida en un mismo sustrato, es decir, una reacción de 4 centros y 3 componentes (U-4C-3CR) como la síntesis de lactamas de diferentes tamaños utilizando cetoácidos⁵⁵ (Esquema 1.9) o la síntesis de β-lactamas a partir de β-aminoácidos⁵⁶ (Esquema 1.10).



Esquema 1.9. Reacción de Ugi en la síntesis de lactamas a partir de β-aminoácidos

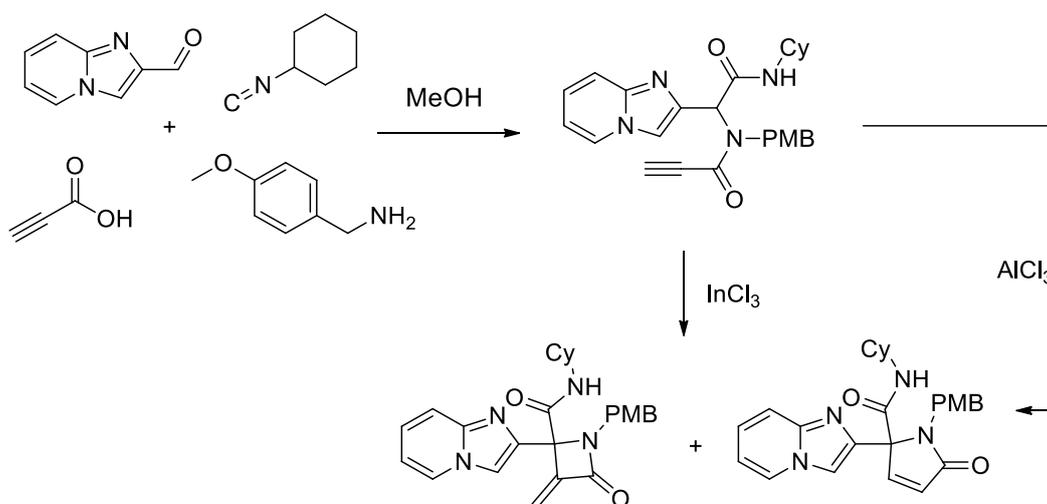


Esquema 1.10. Esquema 1.8.- Síntesis de azetidinonas vía Ugi (U-4C-3CR) con β-cetoácidos.

Por otro lado se encuentran las estrategias que llevan a cabo reacciones de Ugi (U-4C-4CR) seguidas de reacciones de post-condensación. Dentro de esta última metodología el grupo de Van der Eycken describe la síntesis de una mezcla de isómeros de α-metilen-β-lactamas y γ-lactamas insaturadas al utilizar sales de indio (III), logrando la formación selectiva de γ-lactamas insaturadas al utilizar cloruro de aluminio (Esquema 1.11).

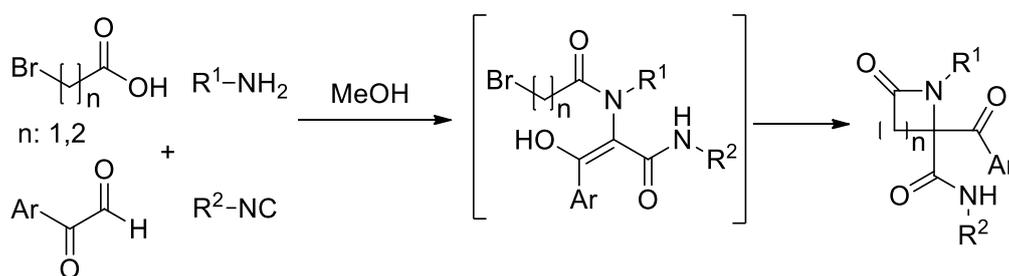
⁵⁵(a) Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591. (b) Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *Synlett* **2004**, *8*, 1425.

⁵⁶(a) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802. (b) Vishwanatha, T. M.; Narendra, N.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5620. (c) Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967. (d) Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Mol. Diversity* **2010**, *14*, 59. (e) Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444.



Esquema 1.11. Síntesis de 2-azetidionas y pirrolinonas vía Ugi/ciclación

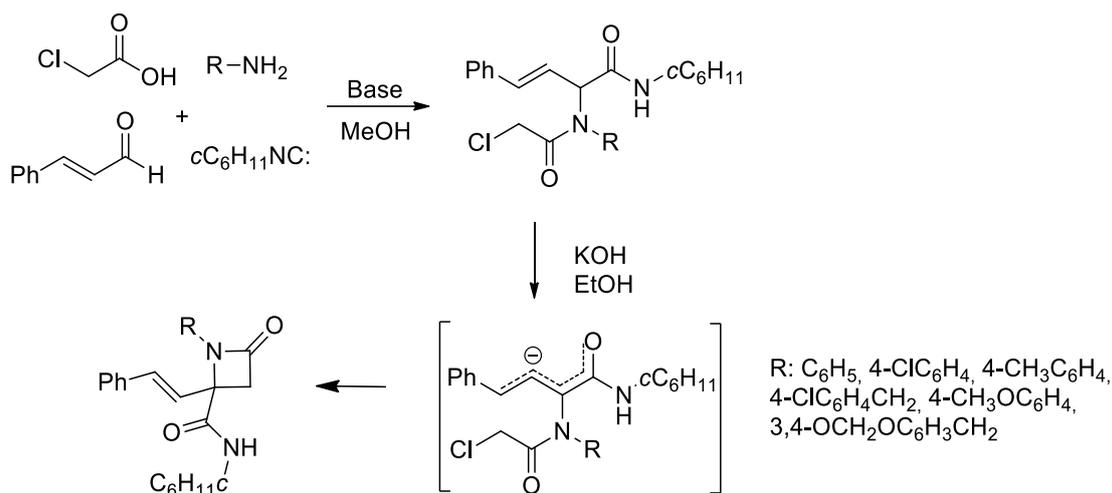
En el capítulo de antecedentes bibliográficos se encuentra descrita la síntesis de β - y γ -lactamas a partir del ácido bromoacético²⁰ y 3-bromopropiónico²³ respectivamente con arilgloxales (Esquema 1.12).



Esquema 1.12. Síntesis de lactamas a partir de haloácidos y arilgloxales en secuencias Ugi/ciclación

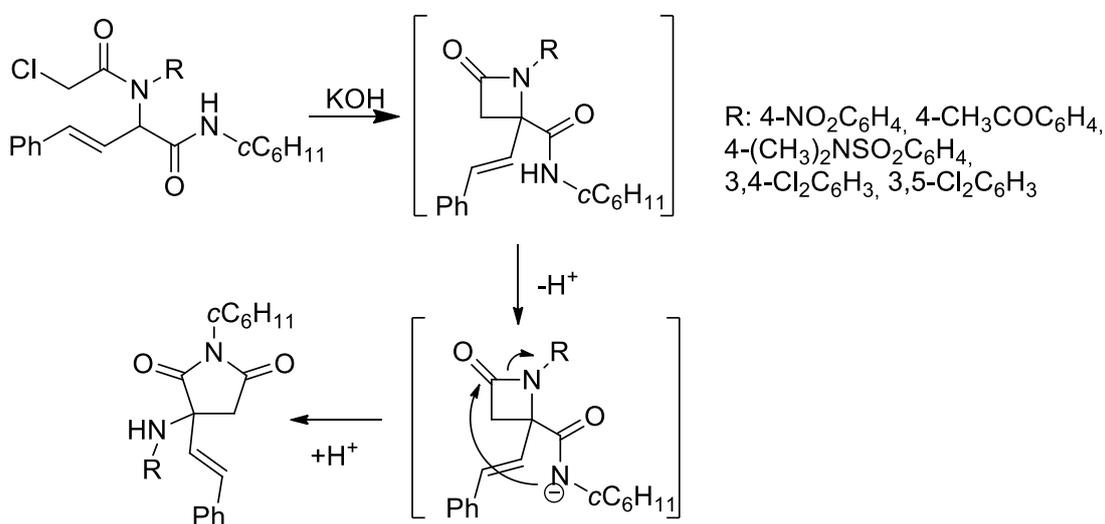
Utilizando también el ácido cloroacético junto al cinamaldehído como componente carbonílico, el grupo de Marcaccini describe la síntesis de azetidionas al tratar el aducto Ugi en medio básico. La presencia del sistema alílico favorece la formación del C-anión frente al N-anión, lo que conduce a la azetidionona de forma mayoritaria (Esquema 1.13).⁵⁷

⁵⁷ Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2519.



Esquema 1.13. Síntesis de β -lactamas vía Ugi/ciclación en medio básico

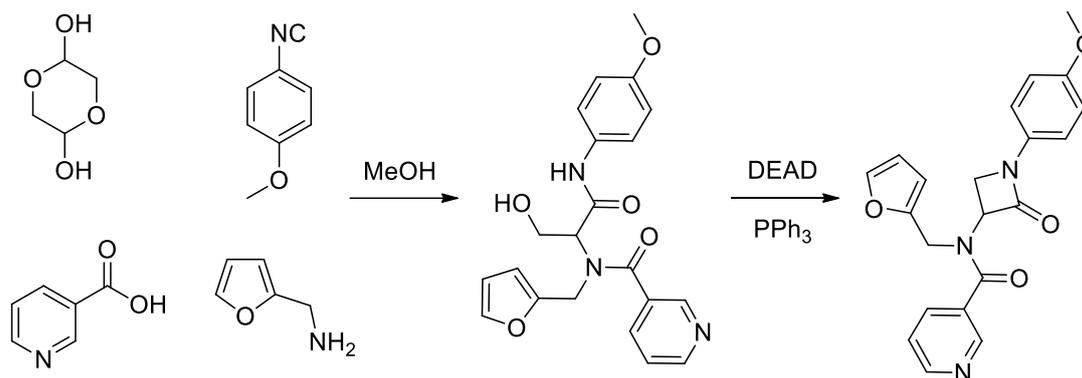
Hay que destacar la importancia de la naturaleza de la sustitución de la amina de partida en la secuencia anterior, ya que al utilizar en una secuencia análoga aminas aromáticas sustituidas por grupos extractores de carga no se aíslan azetidionas, sino *N*-alquil succinimidas, lo que se explica por una mayor electrofilia en el grupo carbonilo de la lactama que favorece el ataque intramolecular del anión generado sobre la amida secundaria (Esquema 1.14).⁵⁸



Esquema 1.14. Síntesis de succinimidas en una secuencia Ugi/ciclación/expansión

⁵⁸ Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Synthesis*, **1997**, 1389.

En casi todas las síntesis de azetidionas llevadas a cabo en secuencias Ugi/ciclación, el nitrógeno de la azetidionona resultante proviene de la amida terciaria. Sin embargo, el grupo de Banfi describe la síntesis de β -lactamas que integran el nitrógeno de la amida secundaria proveniente del isonitrilo. Para ello parten del dímero del glicolaldehído como componente carbonílico, lo que permite la obtención de un aducto Ugi con un grupo alcohol que es desplazado a través de la reacción de Mitsunobu por el nitrógeno de ese grupo amida secundario (Esquema 1.15).⁵⁹

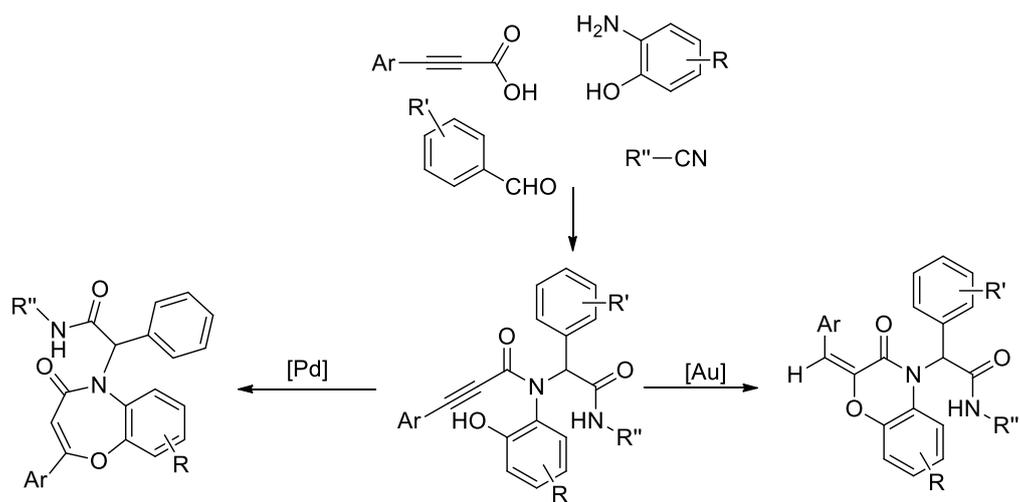


Esquema 1.15. Síntesis de β -lactamas vía Ugi/Mitsunobu.

Por último, hay que destacar el interés de aquellas reacciones de post-condensación sobre los aductos Ugi que permitan generar, bajo diferentes condiciones de reacción en reacciones de ciclación quimioselectiva, distintas estructuras. Este es el caso de la ciclación intramolecular selectiva *7-endo-dig* y *6-exo-dig* de aductos Ugi, que contienen un grupo propiolamida, en los que se obtienen benzooxazepinonas y benzoxazinonas respectivamente, simplemente cambiando el catalizador (Esquema 1.16).⁶⁰

⁵⁹ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Lecinska, P.; Riva, R. *Mol. Div.* **2008**, *12*, 187.

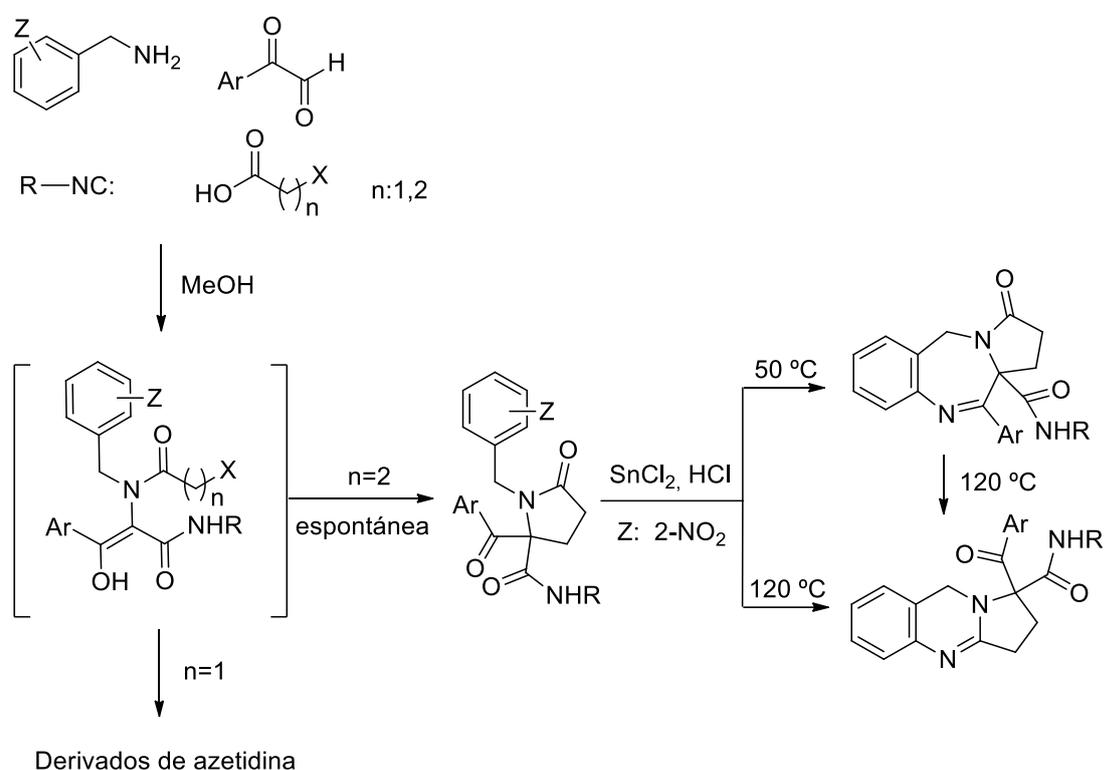
⁶⁰ Sings, K.; Malviya, B. K.; Roy, T. K.; Mithu, V. S.; Bhardwaj, V. K.; Verman, V. P.; Chimni, S. S.; Sharma, S. *J. Org. Chem* **2018**, *83*, 57.



Esquema 1.16. Síntesis de benzoxazepinonas y benzoxazinona a partir de un mismo aducto Ugi

OBJETIVOS

Como se ha comentado anteriormente, en estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la construcción *one-pot* de pirrolidinonas (γ -lactamas) en secuencias Ugi/ciclación, y de algunos derivados de ellas, como pirrolobenzodiazepinas y pirrolobenzopirimidinas. La secuencia parte de la 2-nitrobenzilamina y el ácido 3-bromopropiónico como componentes de partida en la reacción de Ugi, junto a arilgloxales y el correspondiente isonitrilo (Esquema 1.17, $n=2$).²³



Esquema 1.17. Síntesis de lactamas y derivados de éstas a través de una secuencia Ugi/ciclación

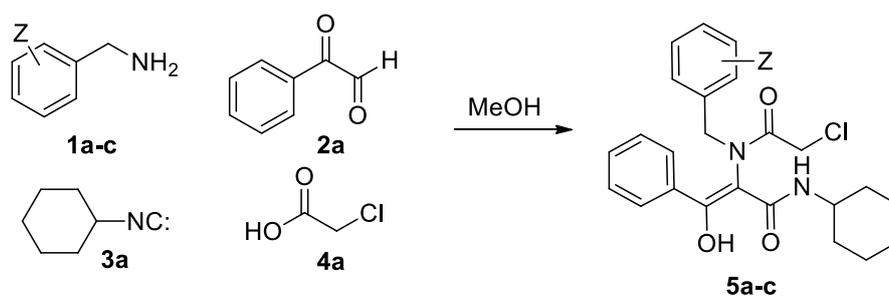
En base a estos resultados, planteamos la posibilidad de construir anillos de azetidionas (β -lactamas) y algunos derivados de éstas, mediante secuencias análogas (Esquema 1.17, $n=1$).

Para ello, como punto de partida en esta parte del trabajo, se eligieron tres de los cuatro componentes de partida idénticos a los utilizados para la síntesis de las pirrolidinonas, la 2-nitrobencilamina **1c**, arilgloxales **2** e isonitrilos **3**, y se sustituyó el componente carboxílico, el ácido 3-bromopropiónico (Esquema 1.17, X: Br, n=2), por el ácido cloroacético **4a** (Esquema 1.17, X: Cl, n=1), para poder generar anillos de 4 eslabones en una reacción de post-condensación tras la reacción de Ugi.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.1. ESTUDIOS PRELIMINARES

Para llevar a cabo un estudio preliminar, inicialmente se eligieron como reactivos de partida la 2-nitrobencilamina **1c**, el fenilglioxal **2a**, el ciclohexilisonitrilo **3a** y el ácido cloroacético **4a**. La reacción de Ugi se llevó a cabo en las condiciones habituales, dejando agitar la mezcla de los cuatro componentes, en metanol a temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtuvo un precipitado que tras ser filtrado y purificado se caracterizó utilizando diversas técnicas espectroscópicas (^1H RMN, ^{13}C RMN, Espectrometría de Masas, IR). El producto aislado corresponde al aducto Ugi **5c** (Esquema 1.18, Tabla 1.1). Es interesante indicar que en la síntesis análoga desarrollada por el grupo de Ding,²⁰ en la que el ácido carboxílico utilizado era el ácido bromoacético, se originaba una mezcla de producto Ugi junto a la azetidiona resultado de la C-alkilación intramolecular, lo que no se observa en nuestro caso. Para determinar si ese resultado dependía de la naturaleza de la amina se probaron otras dos bencilaminas, la bencilamina **1a** y la 4-clorobencilamina **1b**, obteniéndose de nuevo exclusivamente el aducto Ugi (Esquema 1.18, Tabla 1.1).

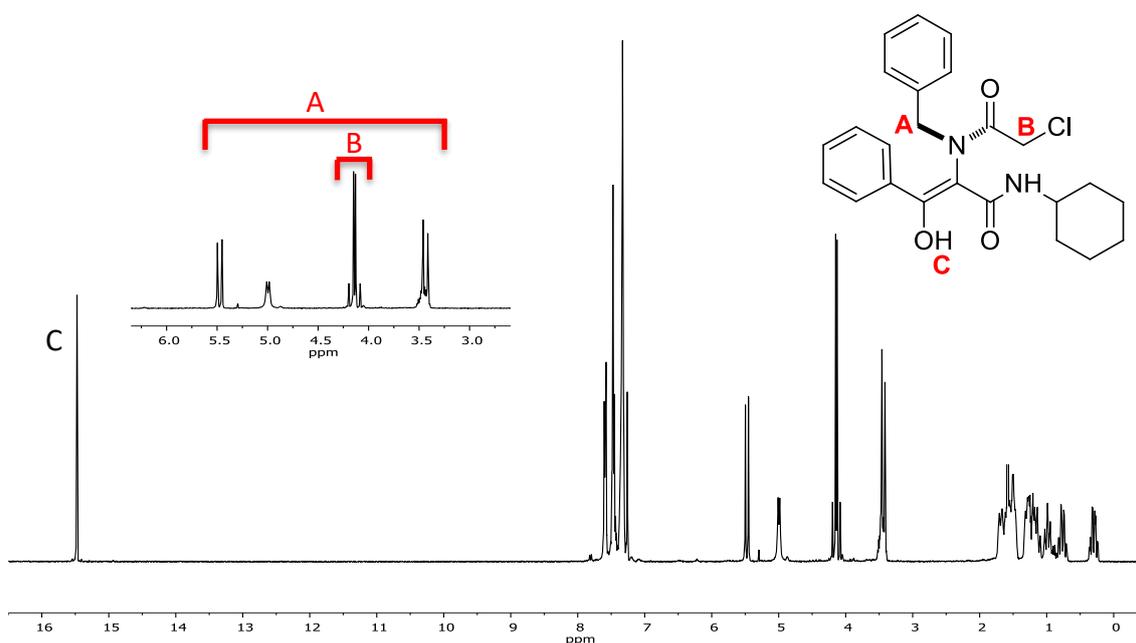


Esquema 1.18. Síntesis de los aductos Ugi **5a-c** derivados del ácido cloroacético

Tabla 1.1. Resultados de la síntesis de los aductos Ugi **5a-c**

Entrada	1 (Z)	5 (%)
1	1a (H)	5a (70)
2	1b (4-Cl)	5b (75)
3	1c (2-NO ₂)	5c (89)

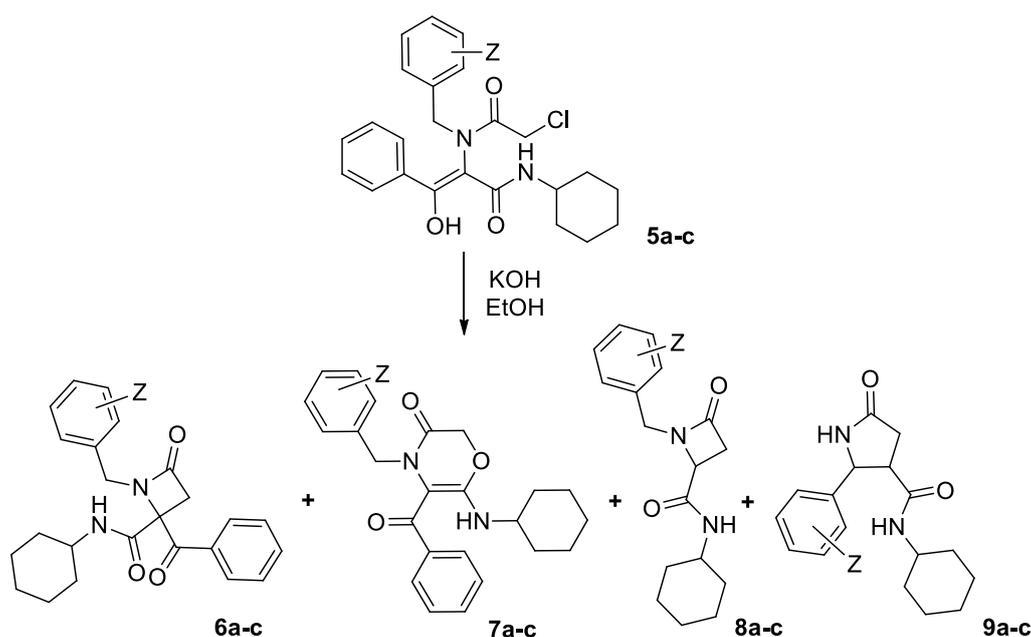
Para los tres productos Ugi, en el espectro de RMN de protón de los aductos Ugi (Espectro 1.1, ^1H RMN de **5a**) se observa una señal fuertemente desapantallada en torno a 15 ppm (**C**) que corresponde a un OH enólico, es decir, el aducto Ugi se encuentra exclusivamente como tautómero enólico. Se observan además cuatro dobletes que corresponden a los protones de los dos grupos metileno, los protones bencílicos (**A**) con desplazamientos químicos muy diferentes ($\Delta\delta \approx 2.0$ ppm) y los del grupo metileno contiguo al cloro (**B**), mucho más próximos entre sí. La no equivalencia química de estos protones se explica por la atropoisomería existente en este sistema debido a la falta de libertad de giro en torno al enlace N-C_{enol}, lo que origina un eje quiral que hace que esos protones sean diastereotópicos (Espectro 1.1).⁶¹



Espectro 1.1. RMN de protón del aducto Ugi **5a**

Al no tener lugar la ciclación de forma espontánea, se trataron los aductos Ugi con una base, concretamente con una disolución de hidróxido potásico (1 eq) en etanol (0.05 M), a temperatura ambiente agitando en ultrasonidos, en un intento de obtener las correspondientes azetidinas **6**, sin embargo se observa un resultado diferente en función de la naturaleza de la amina de partida (Esquema 1.19, Tabla 1.2). Así, aunque en todos los casos se obtuvo un producto de O-alkilación **7** sólo se obtuvo la azetidina **6** esperada (producto de C-alkilación) al partir de los aductos Ugi **5a** y **5b**, sin embargo en el caso de **5c** ésta no se obtuvo, siendo en este caso el producto mayoritario un sistema que, tras estudios de RMN (ver más adelante), pudo ser caracterizado como un nuevo sistema heterocíclico, la pirrolidinona **9c**.

⁶¹ Clark, A. J.; Curran, D. P.; Fox, D. J.; Ghelfi, F.; Guy, C. S.; Hay, B.; James, N.; Phillips, J. M.; Roncaglia, F.; Sellars, P. B.; Wilson, P.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5547.



Esquema 1.19. Productos de ciclación en el tratamiento de los aductos Ugi **5a-c** con hidróxido potásico

Tabla 1.2. Resultados en el tratamiento básico de los aductos Ugi **5a-c** con hidróxido potásico

Entrada	5 (Z)	6 (%) ^a	7 (%) ^a	8 (%) ^a	9 (%) ^a
1	5a (H)	6a (70)	7a (20)	8a (10)	9a (0)
2	5b (4-Cl)	6b (31)	7b (52)	8b (17)	9b (0)
3	5c (2-NO ₂)	6c (0)	7c (42)	8c (0)	9c (58)

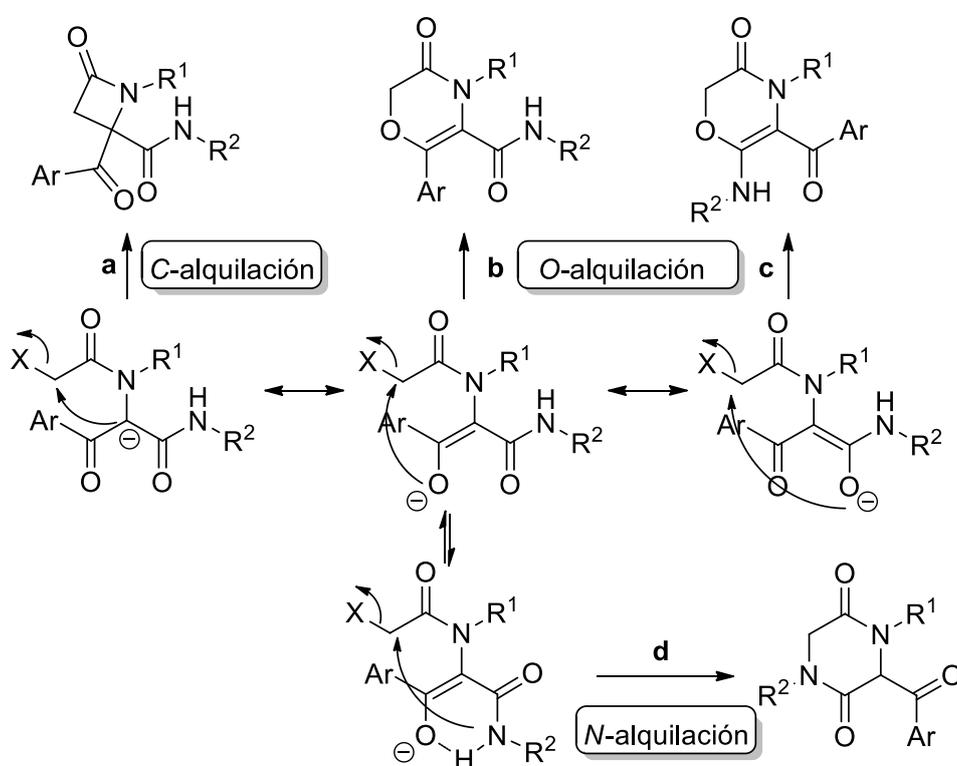
a. Relación obtenida a partir de RMN de protón sobre la masa de reacción.

A partir de esto, es importante distinguir entre el resultado obtenido a partir de derivados Ugi procedentes de bencilaminas no activadas (**5a** y **5b**) y los derivados de la 2-nitrobencilamina (**5c**). En este último caso la posición bencílica en la amida terciaria en el aducto Ugi es bastante más ácida que en los casos anteriores, lo que afecta al resultado obtenido tras el tratamiento básico. Por ello, la discusión en este estudio preliminar de ciclación se ha dividido en dos apartados, en función de las características de esa posición bencílica proveniente de la amina en el reactivo de partida.

1. Posición bencílica no activada.

El tratamiento con hidróxido potásico de los aductos Ugi **5a** y **5b**, derivados de la bencilamina **1a** y la 4-clorobencilamina **1b** respectivamente, dio lugar a tres productos diferentes que pudieron ser separados por cromatografía en columna y caracterizados.

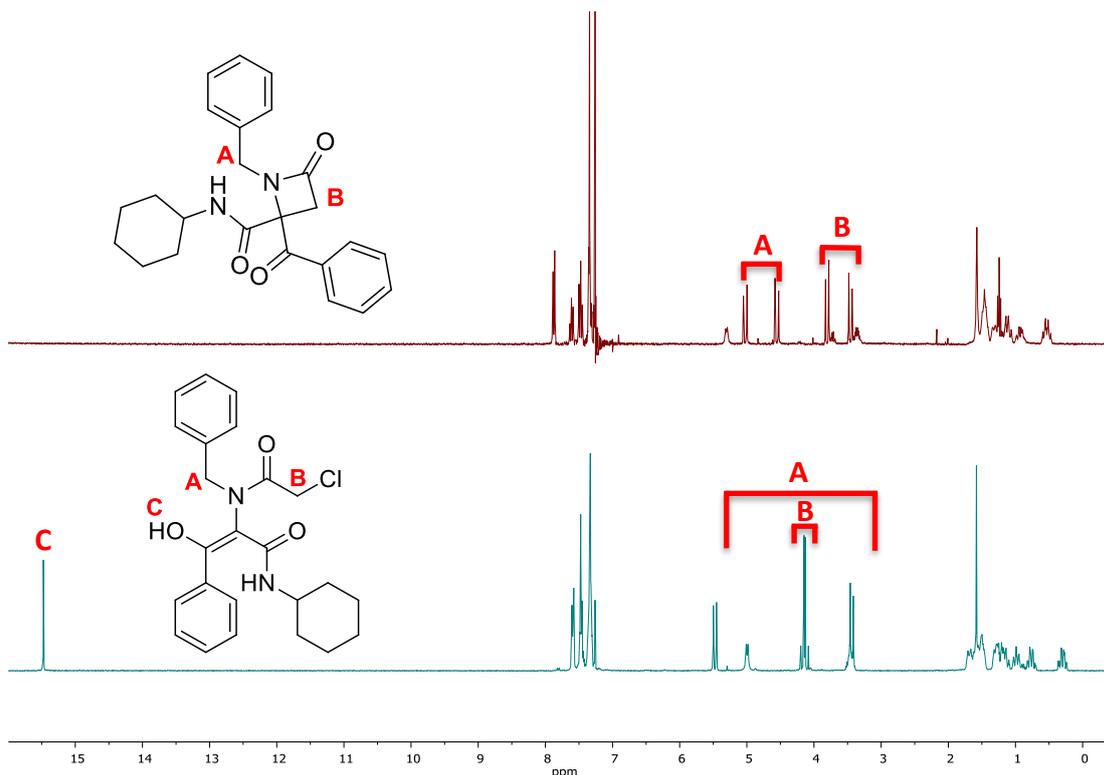
Son cuatro los productos que se podrían obtener a partir del enolato generado en medio básico, en la reacción de sustitución nucleófila intramolecular, dependiendo de la posición que actúe como nucleófilo, la azetidinona producto de C-alkilación (Esquema 1.20, *vía a*),^{20,57} las oxazinonas, productos de O-alkilación (Esquema 1.20, *vías b y c*) y la 2,5-dicetopiperazina producto de la N-alkilación (Esquema 1.20, *vía d*).²¹



Esquema 1.20. Posibles productos de sustitución nucleófila intramolecular en los aductos Ugi **5**

a) Producto de C-alkilación (Esquema 1.20, vía a).

Al tratar los aductos Ugi **5a** y **5b** con hidróxido potásico se obtiene el producto de C-alkilación, la azetidinona **6**, en diferentes proporciones (Tabla 1.2). En el RMN de protón de estos sistemas no se observa el protón correspondiente al OH enólico, aunque de nuevo los protones en cada grupo metileno vuelven a ser diastereotópicos, en este caso por la presencia de un centro estereogénico sobre el núcleo lactámico. Para cada grupo metileno se observan dos dobletes con constantes de acoplamiento grandes, correspondientes a los acoplamientos geminales en la posición bencílica ($J \approx 14$ Hz) y en el anillo de cuatro eslabones ($J \approx 17$ Hz) (Espectro 1.2).



Espectro 1.2. ¹H-RMN del aducto Ugi **5a** (abajo) y azetidinona **6a** (arriba)

b) Productos de O-alkilación (Esquema 1.20, vías b y c).

Se genera también en una alta proporción una oxazinona, producto de O-alkilación (Figura 1.3). De las cuatro estructuras planteadas en el Esquema 1.20, las oxazinas son las únicas en las que los grupos metileno están integrados por protones químicamente equivalentes (enantiotópicos), es decir, cada grupo metileno en estos sistemas dará lugar a un singlete en ¹H-RMN, por lo que lo más probable es que teniendo en cuenta el espectro RMN de protón (Espectro 1.3) correspondiente a un segundo producto corresponda con una de esas estructuras.

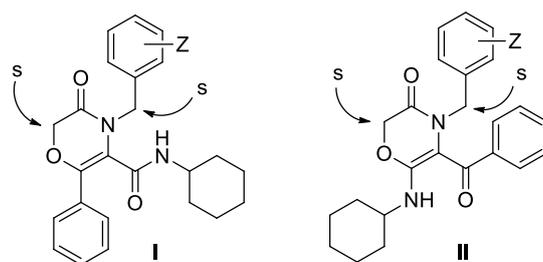
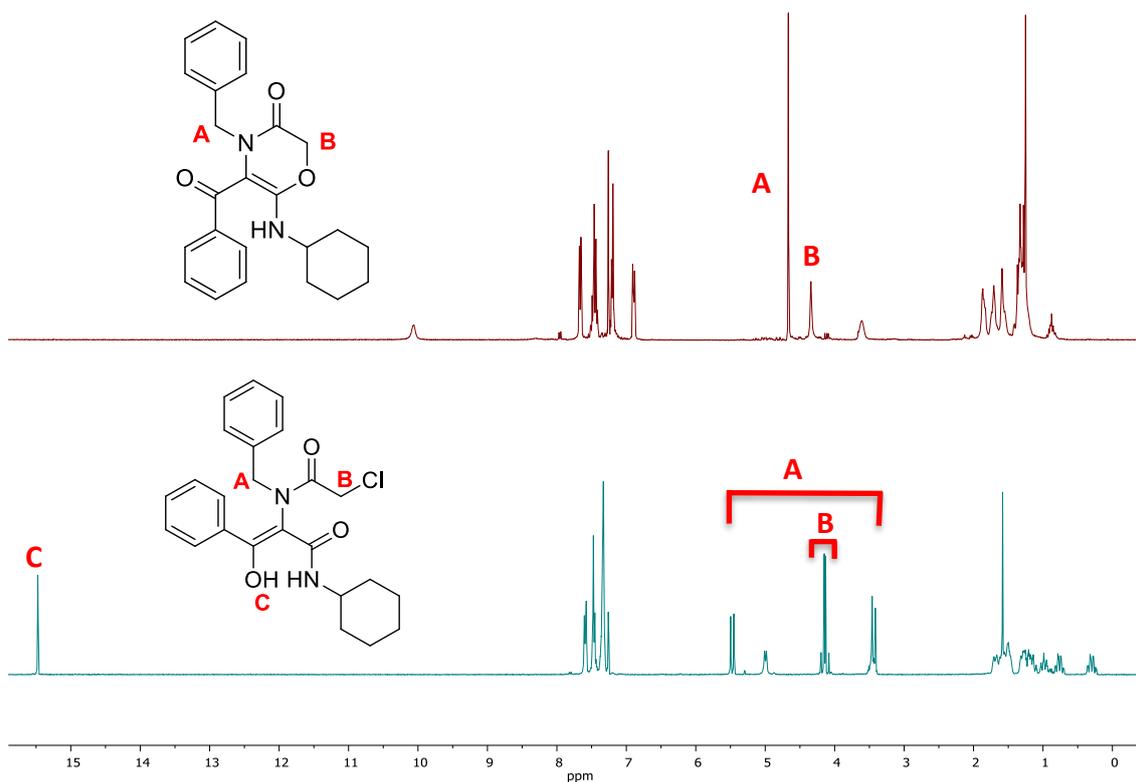


Figura 1.3. Posibles productos de *O*-alquilación

Más complicado es determinar cuál de las dos oxazinonas se genera, ya que los espectros de RMN en ambos productos serían muy similares. La mayor densidad de carga sobre el oxígeno de la amida en el enolato, nos hizo pensar que lo más probable era que el ataque se produjera desde esta posición (*vía c*), generando la oxazinona II (4-bencil-5-benzoil-6-ciclohexilamino-2*H*-1,4-oxazin-3-ona). Esto se pudo confirmar mediante un análisis de difracción de Rayos X sobre un monocristal obtenido en una de las oxazinonas sintetizadas a lo largo de este trabajo.



Espectro 1.3. ^1H -RMN del aducto Ugi **5a** (abajo) y de la oxazina **7a** (arriba)

c) Producto de *N*-alquilación (Esquema 1.20, *vía d*)

El cuarto producto posible de ciclación intramolecular, la piperazina, no se detectó en ningún caso. Este sistema daría lugar a un conjunto de señales que no se observan en ninguno de los compuestos aislados, como la señal con multiplicidad de triple triplete, característico en aquellas reacciones en las que la ciclación tiene lugar por el NH derivado del isonitrilo, los cuatro dobles correspondientes a los dos grupos metileno con protones diastereotópicos, o el singlete del protón sobre el centro quiral en el anillo (Figura 1.2).

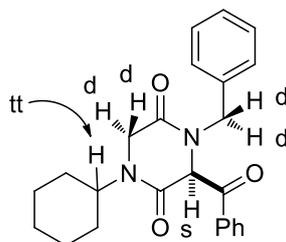
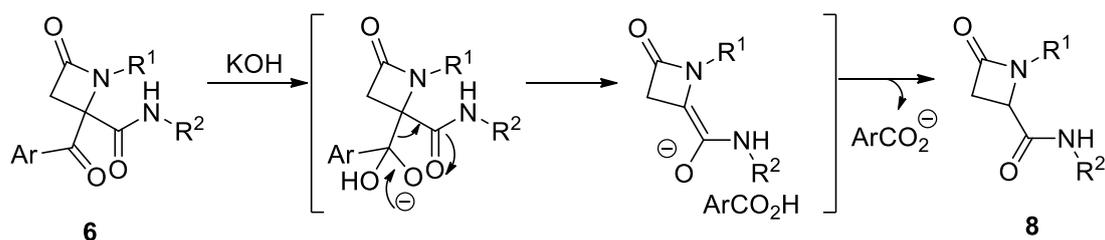


Figura 1.4. Producto de *N*-alquilación

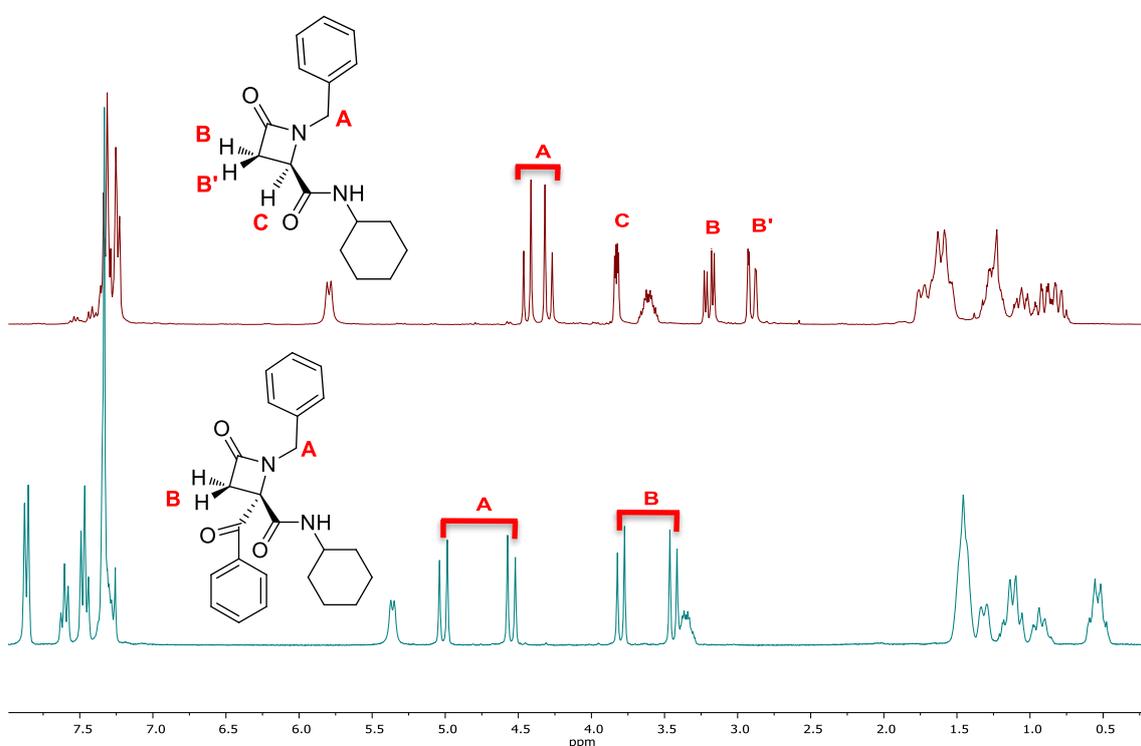
Esto quiere decir que únicamente dos de los productos generados durante el tratamiento de los aductos Ugi **5a** y **5b** con hidróxido potásico se obtienen directamente a partir de la reacción de sustitución nucleófila intramolecular, la azetidionona **6** (*C*-alquilación) y la oxazinona **7** (*O*-alquilación).

Sin embargo, en la reacción con los aductos Ugi **5a** y **5b** se genera un tercer producto que corresponde con las azetidiononas desbenzoiladas **8a** y **8b**, generadas en una reacción retro-Claisen sobre las azetidiononas correspondientes **6a** y **6b** en las que el hidróxido actúa como nucleófilo, generándose ácido benzoico como grupo saliente (Esquema 1.21).



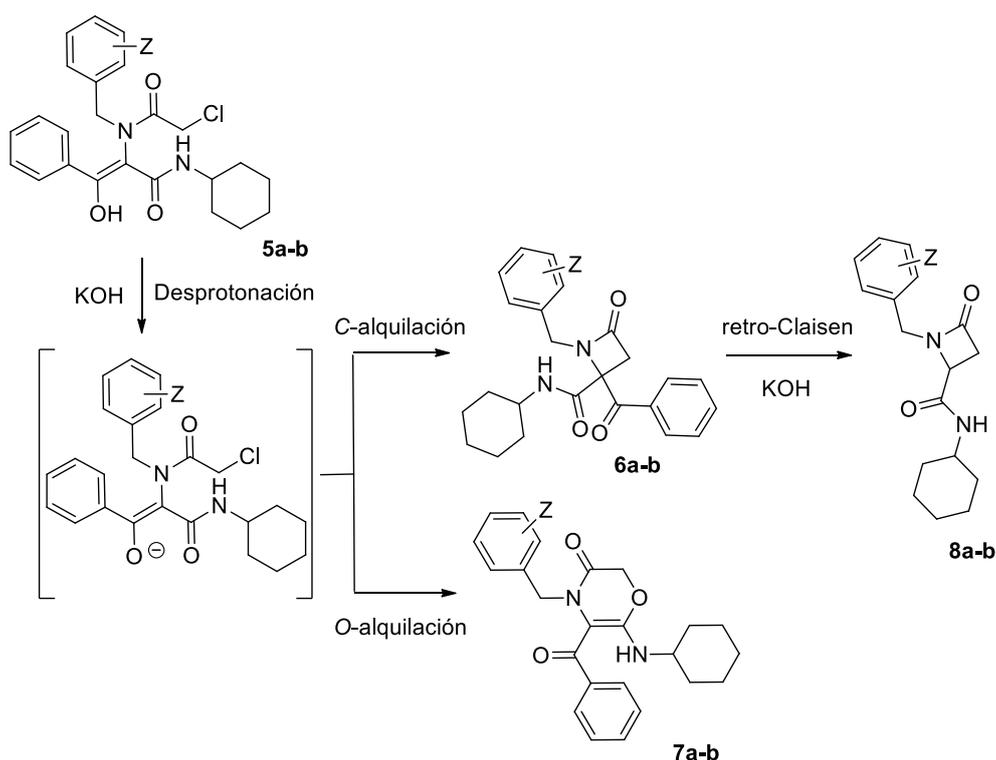
Esquema 1.21. Mecanismo de la reacción retro-Claisen en la obtención de las azetidiononas desbenzoiladas **8**

Comparando los espectros de RMN de protón de las azetidionas **6** y las obtenidas tras la desbenzoilación **8** (Espectro 1.4), se observa cómo se reduce el número de señales aromáticas y cómo cambia la multiplicidad de las señales del grupo metileno sobre el anillo. Así, mientras que en la azetidiona **6** éstas constituyen un sistema AB con una constante de acoplamiento grande ($J_{gem} = 14.6$ Hz), en la azetidiona desbenzoilada **8** se observa un sistema ABC, dos dobles dobletes correspondientes a cada uno de los protones del grupo metileno con constantes de acoplamiento $J_{gem} = 14.8$ Hz, $J_{cis} = 5.8$ Hz (**B**) y $J_{gem} = 14.8$ Hz, $J_{trans} = 2.7$ Hz (**B'**) debido a su acoplamiento con el protón del grupo metino resultante de la desbenzoilación, que como es de esperar aparece como un doble doblete con constantes de acoplamiento pequeñas (**C**, $J_{cis} = 5.8$ Hz, $J_{trans} = 2.7$ Hz), correspondientes a acoplamientos vecinales en ciclos de cuatro eslabones.



Espectro 1.4. ^1H -RMN de la azetidiona **6a** (abajo) y azetidiona desbenzoilada **8a** (arriba)

De acuerdo con todo lo discutido anteriormente, la obtención de los tres productos aislados tendría lugar según la secuencia de reacciones mostrado en el Esquema 1.22. Tras la formación del enolato, en reacciones competitivas se generan los productos de *O*-alquilación, la oxazinona **7**, y de *C*-alquilación, la azetidiona **6**. Sobre el grupo benzoilo de esta última el hidróxido actúa como nucleófilo, originando las azetidionas desbenzoiladas **8** a través de una reacción retro-Claisen.



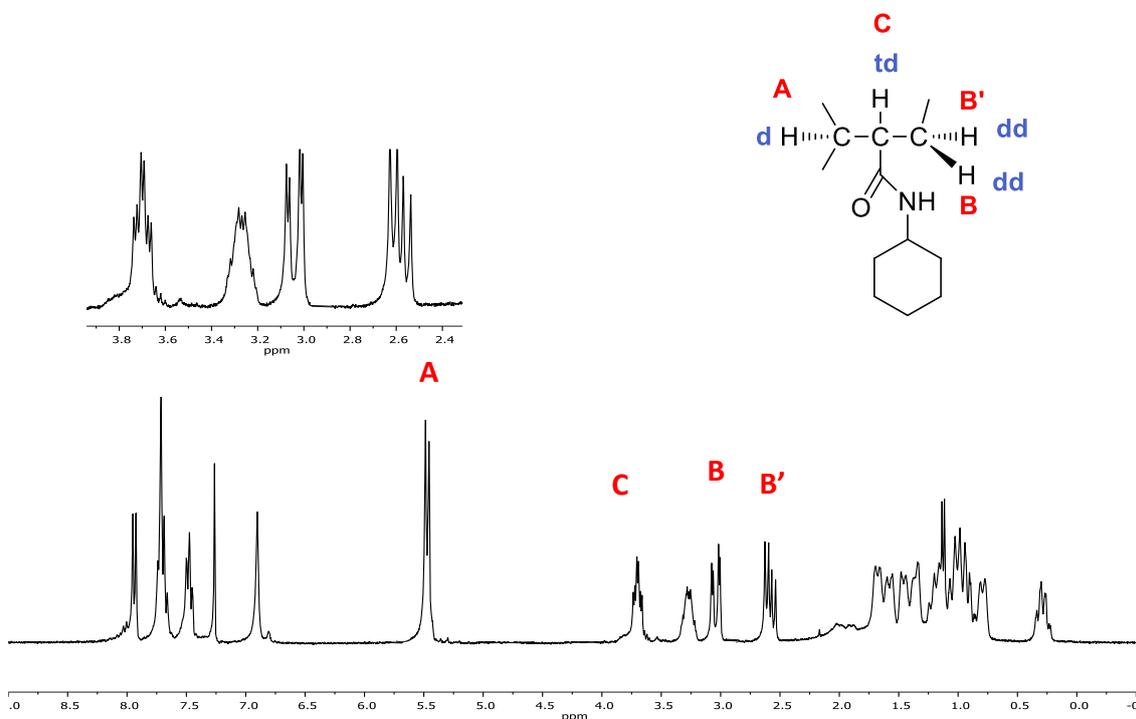
Esquema 1.22. Resultado del tratamiento con hidróxido de los aductos Ugi **5a-b**

2. Posición bencílica activada.

Como se ha indicado anteriormente, la acidez de la posición bencílica en la amina utilizada en la reacción de Ugi, es clave en el resultado de la ciclación posterior llevada a cabo en medio básico. Así, al tratar el aducto Ugi **5c**, proveniente de la 2-nitrobencilamina, con hidróxido potásico se originaron dos productos (Esquema 1.19, Tabla 1.2), la 5-benzoil-6-ciclohexilamino-4-(2-nitrobencil)-2*H*-1,4-oxazin-3-ona **7c**, producto de *O*-alquilación (Esquema 1.20, *vía* c) y un segundo producto que no correspondía con ninguno de los otros posibles productos de ciclación directa (Esquema 1.20). Se trata de un nuevo producto cuya estructura pudo determinarse mediante estudios de RMN mono- y bidimensionales, y que corresponde a la 2-pirrolidinona **9c**.

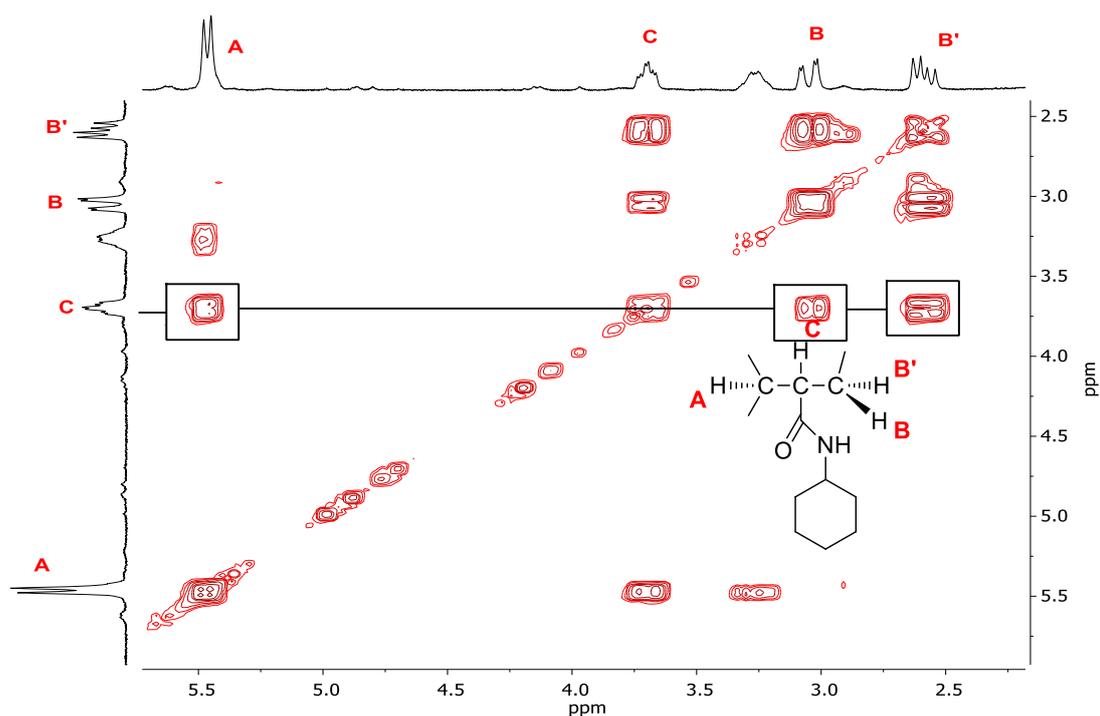
Lo primero que se observa al analizar sus espectros de RMN de protón y de carbono es la disminución del número de señales aromáticas lo que, junto a la desaparición de la señal correspondiente al grupo carbonílico en el espectro de $^{13}\text{CRMN}$, indica que se ha producido una desbenzoilación (confirmado mediante espectrometría de masas). Inicialmente se pensó que ésta podía haber tenido lugar sobre la azetidina esperada **6c**, pero el patrón de señales en la región entre 2.5 y 4.0 ppm no se parece al de la azetidina desbenzoilada **8a** analizado anteriormente (Espectro 1.4), sino que se observa un sistema más complejo. En este caso la señal del

protón del grupo metino que ocupa la posición desbenzoilada se acopla con un nuevo protón, pasando de ser un doble doblete (si el sistema fuera del tipo **8a**) a ser un triple doblete (**C**), es decir, parece que existe una agrupación del tipo CH-CH-CH₂ (Espectro 1.5), con los dos protones del grupo metileno (**B** y **B'**) diastereotópicos.



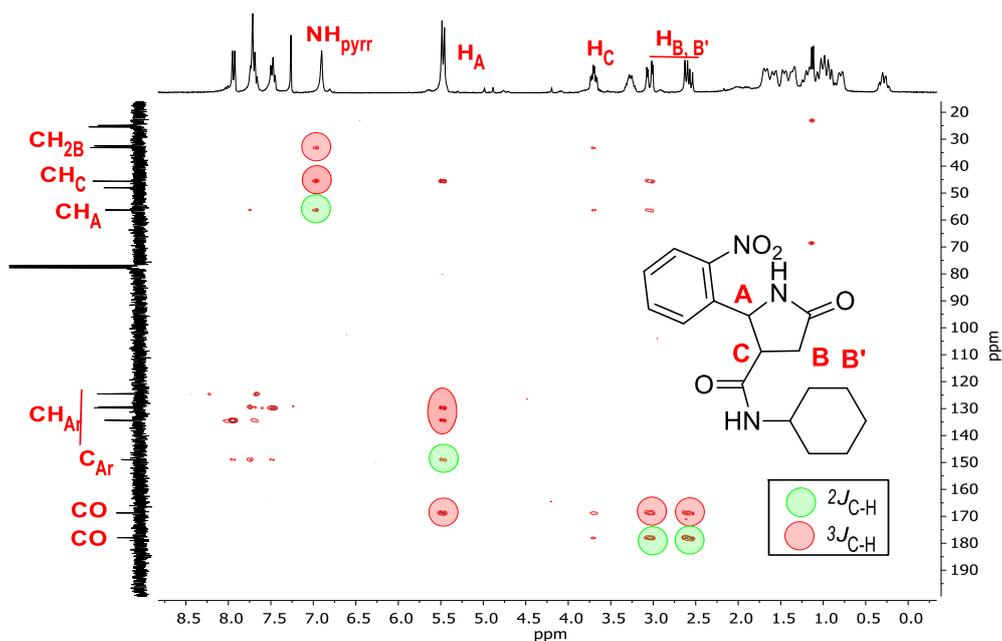
Espectro 1.5. ¹HRMN del producto **9c** obtenido al tratar aducto Ugi **5c** con hidróxido

El análisis del experimento COSY (Espectro 1.6) permitió confirmar la existencia de esa agrupación CH-CH-CH₂. Un aspecto muy importante es el hecho de que el sistema AB característico del grupo metileno bencílico ha desaparecido. Además, otro dato a tener en cuenta es el que nos ofrece la espectrometría de masas, ésta técnica nos indica que el nuevo producto **9c** y el que correspondería a la azetidinona desbenzoilada **8c** son isómeros, lo que indica que ha tenido lugar algún tipo de transposición originándose una especie isómera a la esperada.



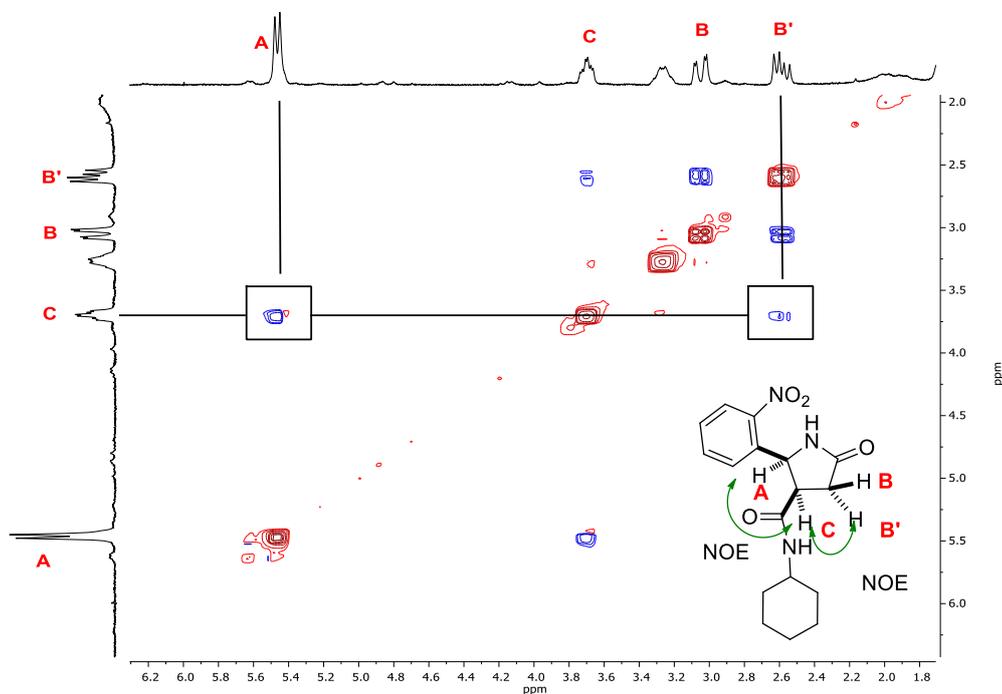
Espectro 1.6. Experimento COSY del producto **9c**

El análisis del experimento HMBC (Espectro 1.7) (unido a la información obtenida a través del HMQC) permite confirmar que el protón denominado **A** en el espectro anterior está junto al núcleo aromático, es decir, parece que se trata de una posición bencílica, que además se acopla con un único grupo carbonilo (sobre la estructura propuesta el no acoplamiento con el grupo carbonilo en el anillo se explica por ser el ángulo diedro entre ellos próximo a 90° , en estos casos el acoplamiento es cercano a cero). Además, se observa como el protón del grupo NH de la lactama se acopla con los carbonos sp^3 que están sobre el anillo (**A**, **B** y **C**). Todo ello permitió establecer la estructura del nuevo sistema como la 4-ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona **9c**, producto de expansión isómero de la azetidiona desbenzoilada.



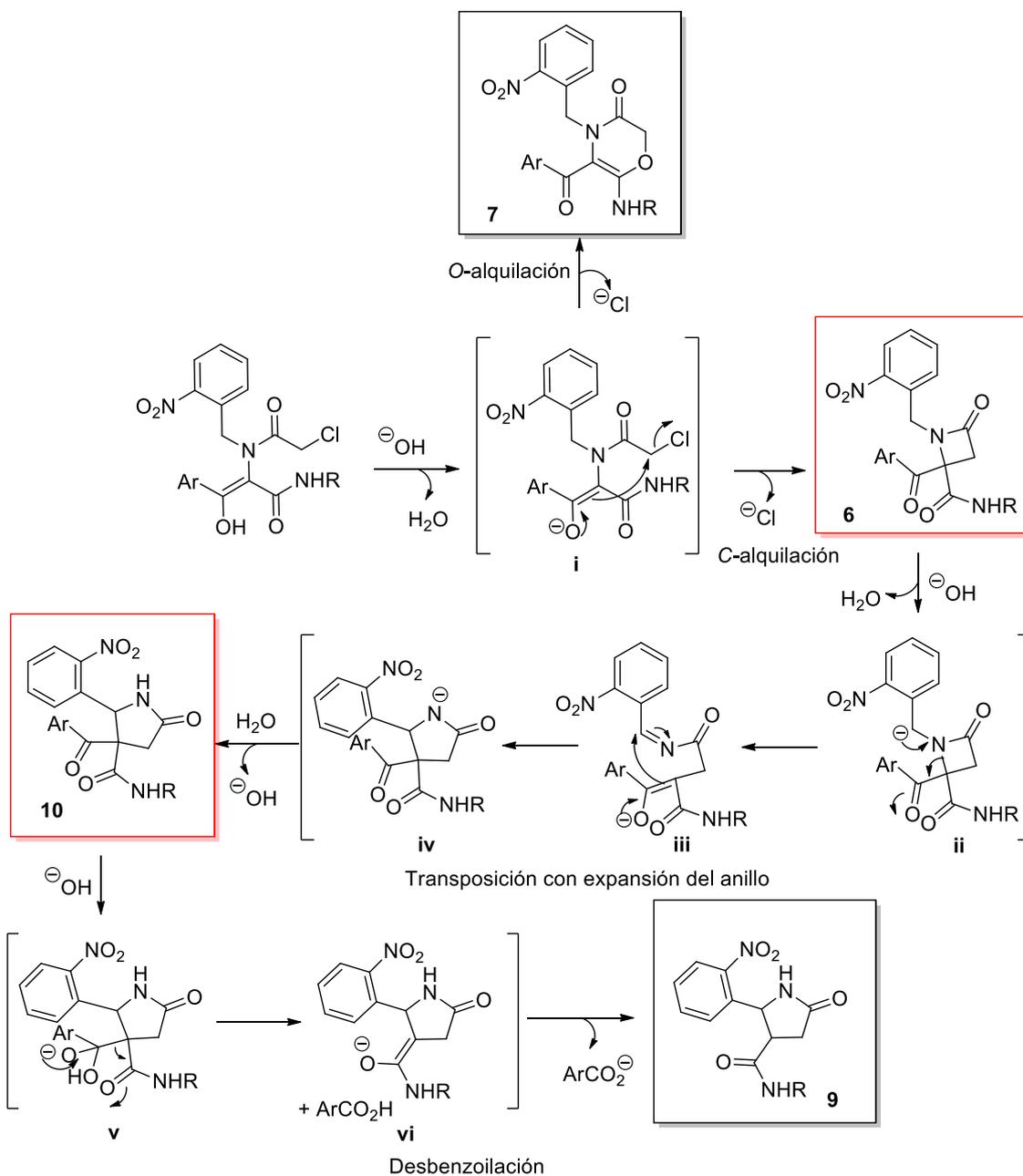
Espectro 1.7. Experimento HMBC del producto **9c**

Otro dato interesante es el hecho de que la pirrolidinona obtenida contiene dos centros estereogénicos contiguos, observándose únicamente un producto. El estudio del experimento NOESY indica que se obtiene el isómero *cis* (Espectro 1.8).



Espectro 1.8. Experimento NOESY del producto **9c**

De acuerdo con esto, la obtención de los dos productos aislados (enmarcados en negro) podría tener lugar según la secuencia de reacciones propuesta en el Esquema 1.23.



Esquema 1.23. Secuencia de reacciones propuesta para la formación de la oxazina **7** y la pirrolidinona desbenzoilada **9**

Las etapas de síntesis propuestas serían las siguientes:

a) Formación del enolato (**i**) seguida de ciclación intramolecular. Como ya se ha discutido con anterioridad, la sustitución nucleófila intramolecular puede dar lugar a varios productos, como la oxazinona **7** o la azetidinona **6**, productos de *O*-alquilación y *C*-alquilación respectivamente.

b) Formación del anión bencílico (**ii**), favorecido por la presencia del grupo nitro en posición 2 del núcleo aromático bencílico, con expansión del anillo de azetidinona. El anión se podría generar tanto en la oxazinona **7** como en la azetidinona **6**. La estabilidad del ciclo de 6 eslabones en la oxazinona hace que dicho producto, una vez obtenido, sea estable, sin embargo, en el caso de la azetidinona el resultado es muy diferente. La tensión del ciclo facilita su apertura, favorecida también por la formación de un intermedio suficientemente estable como es la imina-enolato **iii**. La condensación intramolecular entre ese enolato y la imina formada daría lugar a la formación del núcleo de la pirrolidinona **iv**, ciclo de 5 eslabones, más estable que la azetidinona de partida, que una vez protonada en el propio medio de reacción originaría la pirrolidinona **10**.

c) Actuación del hidróxido como nucleófilo (**v**) seguida de desbenzoilación. En este último paso, como ya se explicó anteriormente (Esquema 1.21), tiene lugar una reacción de desbenzoilación de la pirrolidinona generada en la etapa anterior, a través de una reacción retro-Claisen, lo que conduce a la pirrolidinona **9**.

A partir de este mecanismo de reacción propuesto, planteamos continuar el trabajo centrándonos en los siguientes puntos:

1. Demostrar que la reacción tiene lugar según la secuencia anterior, intentando aislar las especies estables propuestas, intermedios de reacción (enmarcadas en rojo en el Esquema 1.23).
2. Unido al anterior punto, desarrollar métodos de síntesis de las cuatro familias de sistemas heterocíclicos (enmarcadas en el Esquema 1.23) partiendo de un mismo aducto Ugi.
3. Determinar las posibilidades sintéticas de la reacción de transposición.
4. Estudio del mecanismo de reacción mediante cálculos teóricos.

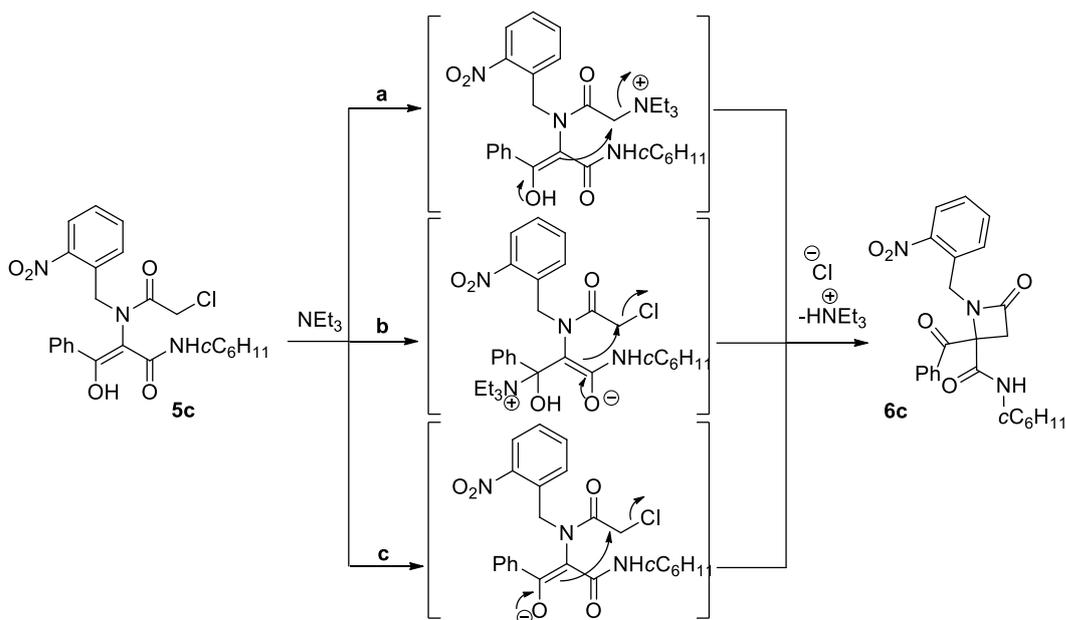
1.2. SECUENCIA DE REACCIÓN. INTERMEDIOS DE REACCIÓN

La posibilidad de controlar cada una de las etapas de reacción propuestas anteriormente permitiría determinar tanto el mecanismo de reacción, como el alcance de ésta. Para ello se llevaron a cabo distintas pruebas de tratamiento básico sobre el aducto Ugi **5c** (Y: 2-NO₂C₆H₄, Z: H) con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas en cada etapa de reacción.

a. Reacción con trietilamina (TEA)

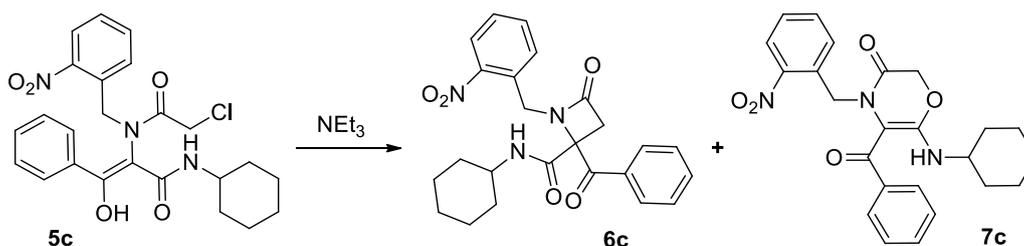
Inicialmente se eligió la trietilamina (pKa Et₃NH⁺ = 10.75), de menor basicidad y nucleofilia que el hidróxido empleado anteriormente, en un intento de detener la reacción en la C-alkilación, ya que la acidez de la posición bencílica en **5c** es bastante inferior a la del enol en ese mismo sistema, lo que evitaría la expansión de anillo.

La trietilamina podría reaccionar de tres formas diferentes, conduciendo en todos los casos al producto de C-alkilación (o de O-alkilación) (Esquema 1.24), (a) como nucleófilo en una reacción de S_N2, lo que originaría una sal de amonio, haciendo más electrófilo al carbono del grupo metileno que en el cloruro de partida y un excelente grupo saliente, lo que favorecería la ciclación intramolecular generando los productos de ciclación correspondientes, (b) como nucleófilo en una adición conjugada sobre la amida α,β-insaturada en una reacción tipo Baylis-Hillman, donde el enolato generado actuaría como nucleófilo y (c) como base frente al enol generando un enolato que en una reacción intramolecular generaría también la azetidiona **6c** (o la correspondiente oxazina **7c**).



Esquema 1.24. Posibles mecanismos en la obtención de la azetidiona **6c** al hacer reaccionar el aducto Ugi **5c** con trietilamina

La reacción del aducto Ugi con trietilamina dio lugar a una mezcla de 4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidina **6c** (C-alquilación) y 5-benzoil-6-ciclohexilamino-4-(2-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3-ona **7c** (O-alquilación), sin observarse el producto de expansión. En un intento de minimizar el producto de O-alquilación, se llevaron a cabo diferentes pruebas agitando con ultrasonidos a temperatura ambiente, variando el número de equivalentes de base, el disolvente empleado y la concentración. La reacción se siguió por TLC hasta ver la desaparición del reactivo de partida (el tiempo de reacción estaba en torno a 90 min) (Esquema 1.25, Tabla 1.3).



Esquema 1.25. Reacción del aducto Ugi **5c** con trietilamina

Tabla 1.3. Optimización de las condiciones de reacción de los aductos Ugi **5c** con trietilamina para generar la azetidina **6c**

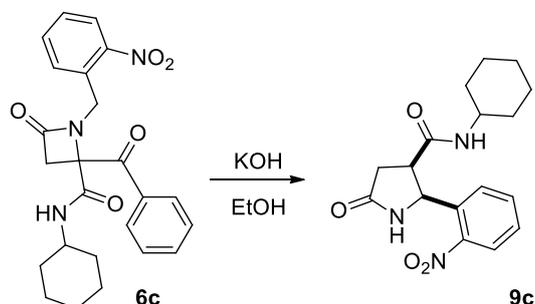
Entrada	Equivalentes TEA	Concentración (Ugi)	Disolvente	6c ^a (%)	7c ^a (%)
1	1	0.01 M	EtOH	42	58
2	2	0.01 M	EtOH	50	50
3	2	0.01 M	MeCN	56	44
4	2	0.02 M	MeCN	60	40
5	2	0.05 M	MeCN	56	44

a. Relación calculada por RMN de protón.

La utilización de 2 equivalentes de TEA mejora la relación del producto de C-alquilación frente al de O-alquilación respecto a la utilización de 1 equivalente (Entradas 1 y 2, Tabla 1.3), por lo que se trabajó con esta cantidad en las siguientes reacciones. El disolvente también afecta al resultado final, mejorando la relación en favor de la azetidina al utilizar acetonitrilo en lugar de etanol (Entradas 2 y 3, Tabla 1.3). Se observa también una mejora al trabajar con una concentración 0.02 M de aducto Ugi **5c** en acetonitrilo respecto a las condiciones iniciales 0.01 M o en mayor concentración (Entradas 3-5, Tabla 1.3).

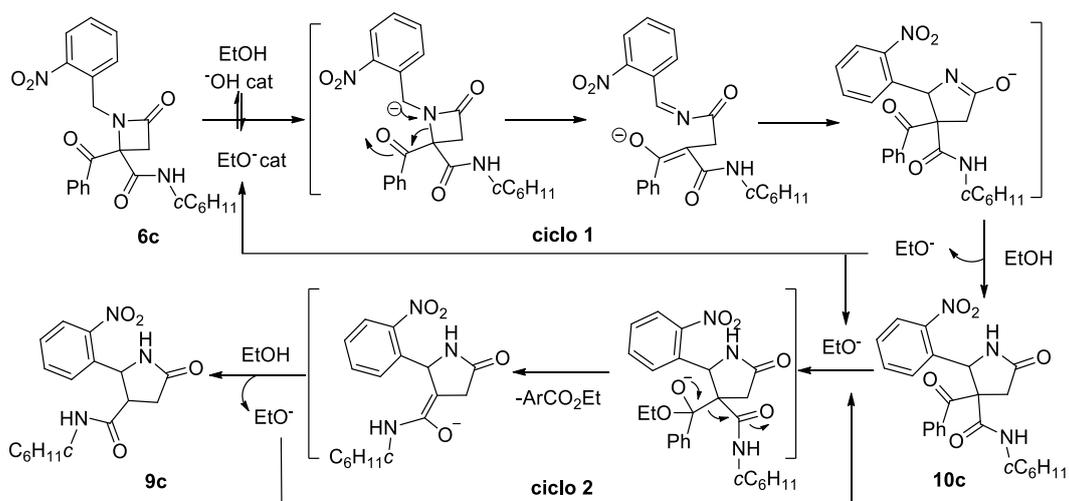
Para confirmar que la azetidina **6c** es una especie intermedia precursora de la pirrolidinona desbenzoilada **9c** se la trató con 2 equivalentes de hidróxido potásico en etanol (0.05 M), a temperatura ambiente y agitación en ultrasonidos, es decir, las condiciones que inicialmente llevaron al aducto Ugi **5c** al producto de trasposición con expansión del anillo y desbenzoilación. Como habíamos propuesto se obtuvo de forma

cuantitativa la 4-ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona **9c** (Esquema 1.26), lo que permite confirmar que la azetidina **6** es el primer intermedio en la obtención de la pirrolidinona **9** tal como se propuso en el Esquema 1.23.



Esquema 1.26. Reacción de la azetidina **6c** con hidróxido potásico

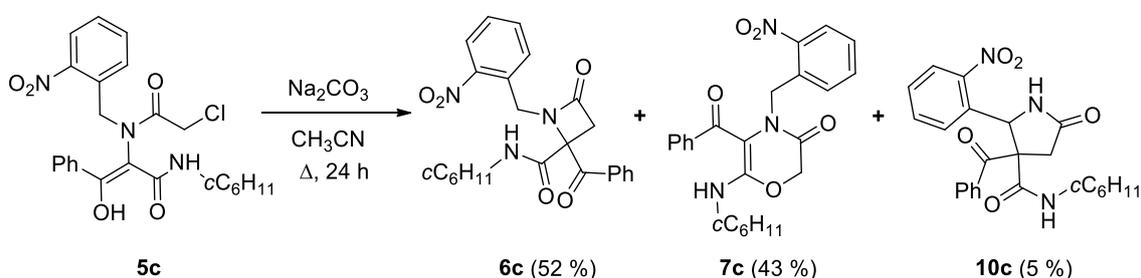
En un intento de detener la reacción antes de la desbenzoilación, es decir, en la pirrolidonona **10c**, se trató la azetidina **6c** con un solo equivalente de hidróxido potásico y el resultado fue idéntico al obtenido anteriormente. Sorprendentemente, el tratamiento de la azetidina **6c** con una cantidad catalítica de hidróxido potásico condujo de nuevo de forma cuantitativa a la pirrolidinona desbenzoilada **9c**. Este último resultado se puede explicar a través de un mecanismo en dos ciclos catalíticos, (a) en el primero (ciclo 1), tras la expansión, el enolato generado toma un protón del etanol formándose el intermedio **10c** y regenerándose la base, y (b) en un segundo ciclo (ciclo 2), el etóxido actúa como nucleófilo en la reacción retro-Claisen, generándose el benzoato de etilo y un nuevo enolato que al protonarse da lugar de nuevo a etóxido, entrando este de nuevo en el ciclo (Esquema 1.27).



Esquema 1.27. Mecanismo catalítico propuesto para la formación de la pirrolidinona desbenzoilada **9c** a partir de la azetidina **6c**

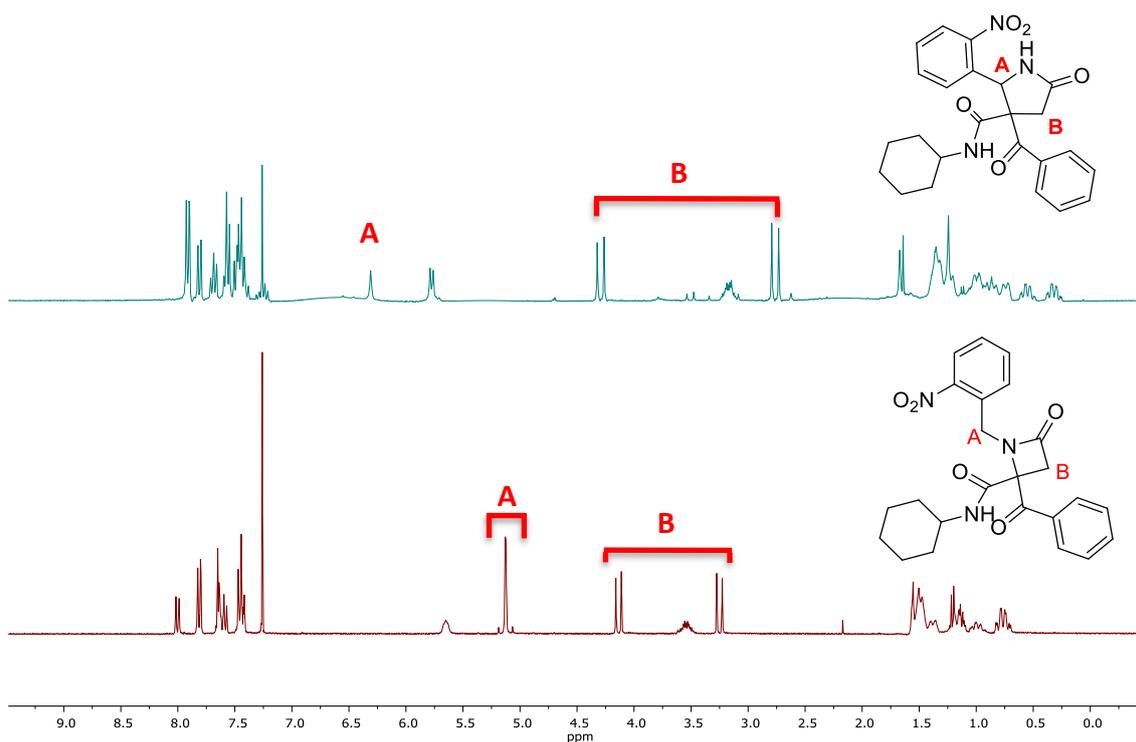
b. Reacción con carbonato

El carbonato, con una basicidad algo inferior a la trietilamina ($pK_a \text{ HCO}_3^- = 10.32$) y una pobre nucleofilia, fue la siguiente base elegida. Inicialmente se trató el aducto Ugi **5c** disuelto en acetonitrilo (0.04 M) con 2 equivalentes de carbonato sódico, a reflujo durante 24 h. El análisis de la masa de reacción por RMN permitió determinar que junto a la azetidionona **6c** y la oxazinona **7c**, productos mayoritarios, se obtenía un nuevo producto que correspondía con la 4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona **10c** (Esquema 1.28), es decir, se logró obtener, aunque de forma minoritaria, el intermedio de C-alkilación/transposición propuesto como intermedio de reacción en la obtención de la 4-ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona **9c** (Esquema 1.23).



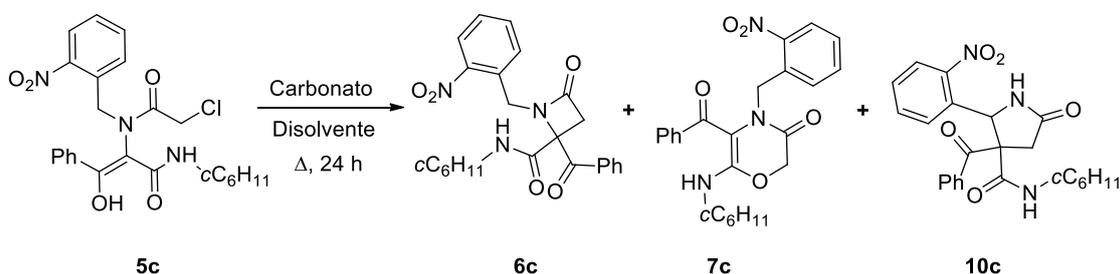
Esquema 1.28. Productos obtenidos al tratar el aducto Ugi **5c** con carbonato sódico

El nuevo producto se aisló por cromatografía en columna y se caracterizó empleando diversas técnicas espectroscópicas. Comparando el RMN de protón de la azetidionona **6c** (aislada previamente) frente al nuevo producto **10c** se observan notables diferencias. Por un lado, el sistema AB correspondiente al grupo metileno bencílico **A** en la azetidionona **6c**, que aparece a 5.15 y 5.10 ppm ($J = 18.0$ Hz), pasa a ser un singlete a 6.55 ppm que integra como un solo protón. Mientras, el sistema AB del grupo metileno **B** que se encuentra sobre el anillo se conserva, aunque la diferencia en el desplazamiento químico entre los dos dobletes y en la constante de acoplamiento es notable, pasando de $\Delta\delta = 0.89$ ppm y $J = 14.5$ Hz en la azetidionona **6c** a $\Delta\delta = 1.52$ ppm y $J = 18.3$ Hz en la pirrolidinona **10c** (Espectro 1.9).



Espectro 1.9. RMN de protón de la azetidinona **6c** (abajo) y pirrolidinona **10c** (arriba)

Es decir, con este son cuatro los productos que se pueden obtener a partir de un mismo aducto Ugi por un simple tratamiento básico. Se llevó a cabo la optimización de la síntesis de este nuevo producto eligiendo distintos carbonatos y disolventes. La reacción se llevó a cabo a reflujo durante 24 h al tratar una disolución del aducto Ugi **5c** en el disolvente indicado (0.05 M) con el correspondiente carbonato (Esquema 1.29).



Esquema 1.29. Productos resultantes al tratar el aducto Ugi **5c** con diferentes carbonatos

Tabla 1.4. Resultados en el tratamiento los aductos Ugi **5c** con diferentes carbonatos

Entrada	Carbonato	Equivalentes	Disolvente	6c (%) ^a	7c (%) ^a	10c (%) ^a
1	Li ₂ CO ₃	1	Acetonitrilo	-	-	- ^b
2	Li ₂ CO ₃	2	Acetonitrilo	-	-	- ^b
3	Na ₂ CO ₃	1	Acetonitrilo	64	36	0
4	Na ₂ CO ₃	2	Acetonitrilo	52	43	5
5	K ₂ CO ₃	1	Acetonitrilo	40	60	0
6	K ₂ CO ₃	2	Acetonitrilo	0	78	22
7	Cs ₂ CO ₃	1	Acetonitrilo	0	100	0
8	Li ₂ CO ₃	1	Acetona	-	-	- ^b
9	Li ₂ CO ₃	2	Acetona	-	-	- ^b
10	Na ₂ CO ₃	1	Acetona	40	60	0
11	Na ₂ CO ₃	2	Acetona	0	45	55
12	K ₂ CO ₃	1	Acetona	14	86	0
13	K ₂ CO ₃	2	Acetona	0	65	35
14	Cs ₂ CO ₃	1	Acetona	0	100	0

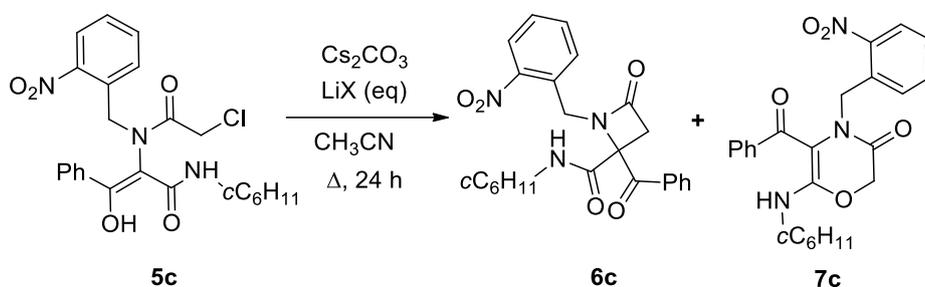
a. Relación calculada por RMN de protón. b. Se recupera el aducto Ugi sin reaccionar.

El número de equivalentes de carbonato empleado es importante en la reacción de C-alquilación, para detener la reacción antes (1 eq) o después de la expansión (2 eq). Al utilizar dos equivalentes de carbonato, tanto sódico como potásico, se obtiene producto de expansión **10c**, siendo la proporción de éste mayor al utilizar acetona como disolvente (Entradas 4, 6 frente a 12, 14, Tabla 1.4). Sin embargo, en ningún caso se logró evitar la formación de la oxazinona **7c**.

El factor determinante en la quimioselectividad del proceso de ciclación es la naturaleza del catión, así, cationes de mayor tamaño favorecen la O-alquilación, mientras que los de menor tamaño favorecen la C-alquilación. De esta forma, el tratamiento del aducto Ugi **5c** con carbonato de cesio en acetona a reflujo, conduce a la 5-benzoil-6-ciclohexilamino-4-(2-nitrobencil)-2H-1,4-oxazin-3-ona **7c** (producto de O-alquilación) como único producto. La proporción del producto de C-alquilación aumenta progresivamente al reducir el tamaño del catión empleado, así, la relación C-alquilación/O-alquilación para el carbonato potásico es 40/60 (Entrada 5, K₂CO₃ (1eq) en acetonitrilo), mientras que para el carbonato sódico pasa a ser 64/36 (Entrada 3, Na₂CO₃ (1eq) en acetonitrilo). Sin embargo, la baja solubilidad del carbonato de litio en disolventes orgánicos evita que la reacción tenga lugar, recuperándose el producto de partida sin transformar (Entradas 1, 2, 8 y 9).

Probablemente, el resultado utilizando el litio como contraión hubiera sido favorable para la reacción de C-alquilación, por ello se trabajó con una combinación de

carbonato de cesio (1 eq) con una cantidad variable de halogenuros de litio, para llevar a cabo una transmetalación en el seno de la reacción, eligiendo el acetonitrilo como disolvente ya que era el que mejor resultado daba en la formación de la azetidiona **6** (Entradas 3, 5 frente a 11, 13, Tabla 1.4) (Esquema 1.30).



Esquema 1.30. Productos resultantes al tratar el aducto Ugi **5c** con carbonato de cesio en presencia de halogenuros de litio

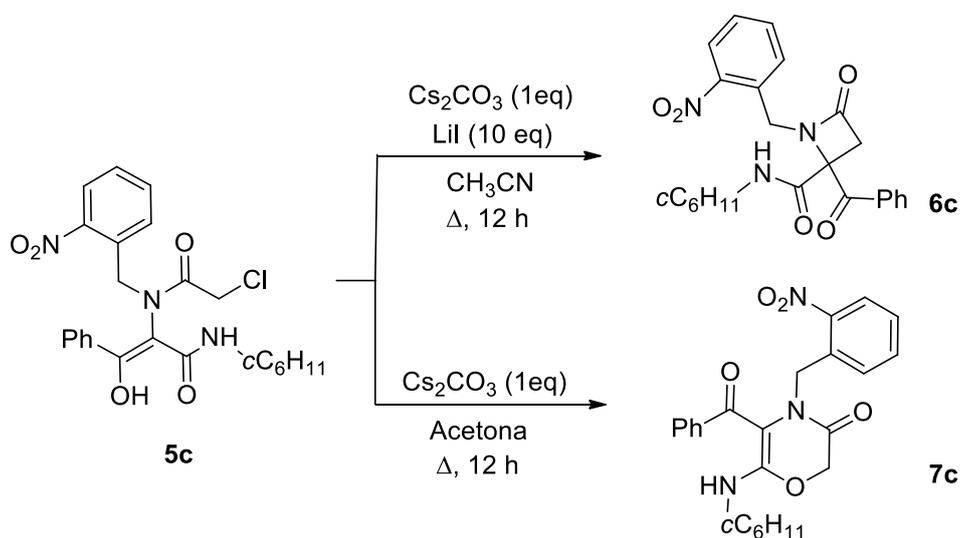
Tabla 1.5. Resultados en el tratamiento de los aductos Ugi **5c** con carbonato de cesio en presencia de halogenuros de litio

Entrada	LiX	Eq LiX	6c (%) ^a	7c (%) ^a
1	-	-	0	100
2	LiI	2	37	63
3	LiI	5	60	40
4	LiI	10	100	0
5	LiCl	10	75	25

a. Relación calculada por RMN de protón.

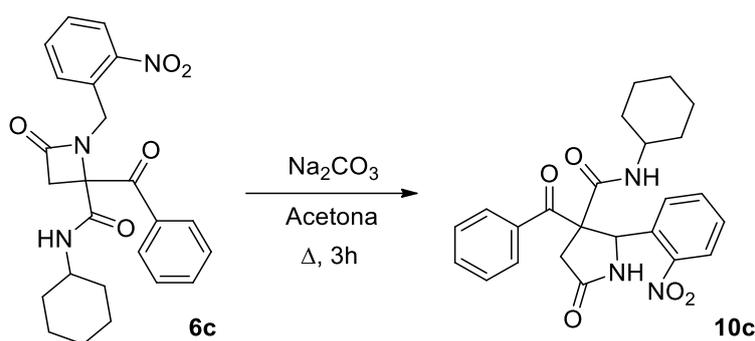
En la Tabla 1.5 se observa como la adición de halogenuros de litio en la reacción con carbonato de cesio modifica la quimioselectividad del proceso, pasando de ser completamente selectiva hacia el producto de *O*-alquilación en ausencia de sales de litio, a obtenerse exclusivamente el producto de *C*-alquilación en presencia de 10 equivalentes de yoduro de litio (Entradas 1 y 4, Tabla 1.5). Hay que señalar que, sin embargo, al utilizar la misma proporción de cloruro de litio, aunque el producto mayoritario vuelve a ser el de *C*-alquilación, se obtiene un 25% del producto de *O*-alquilación (Entrada 5, Tabla 5). Esto se puede explicar porque probablemente al utilizar el yoduro de litio, no sólo tiene lugar la transmetalación, sino que se produce una transhalogenación del cloro por yodo tipo Finkelstein haciendo la posición electrófila contigua al yodo más blanda, y por tanto favoreciendo la *C*-alquilación.

De esta forma, utilizando carbonato se ha logrado obtener de forma totalmente selectiva dos productos muy diferentes. Por un lado, la oxazinona **7c** al utilizar carbonato de cesio (1 eq) a reflujo de acetona y por otro la azetidina **6c** cuando se utiliza una combinación de carbonato de cesio (1 eq) y yoduro de litio (10 eq) a reflujo de acetonitrilo (Esquema 1.31).



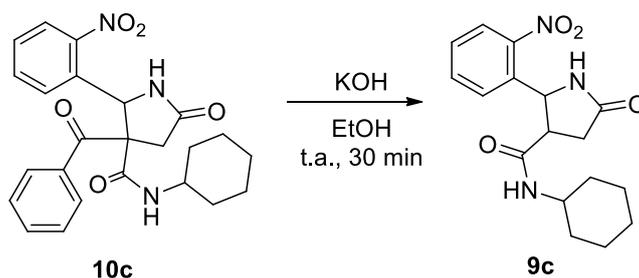
Esquema 1.31. Condiciones óptimas en la obtención de la azetidina **6c** y la oxazinona **7c**

Otro aspecto de gran interés es el resultado obtenido en el tratamiento del aducto Ugi **5c** con dos equivalentes de carbonato de sodio o de potasio, ya que en estos casos se obtiene el producto de expansión sin desbenzoilar en una proporción considerable (Tabla 1.4). Por ello, tras haber optimizado la síntesis de la azetidina **6c**, se trató ésta con carbonato sódico (1.1 eq) a reflujo de acetona (0.02 M). La reacción de expansión tuvo lugar de forma cuantitativa tras 3 horas, generándose la pirrolidina **10c** (Esquema 1.32). Además del interés sintético de la reacción, se demuestra que la 4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidina **6c** es un intermedio en la síntesis de la 4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5(2-nitrofenil)-2-pirrolidina **10c**.



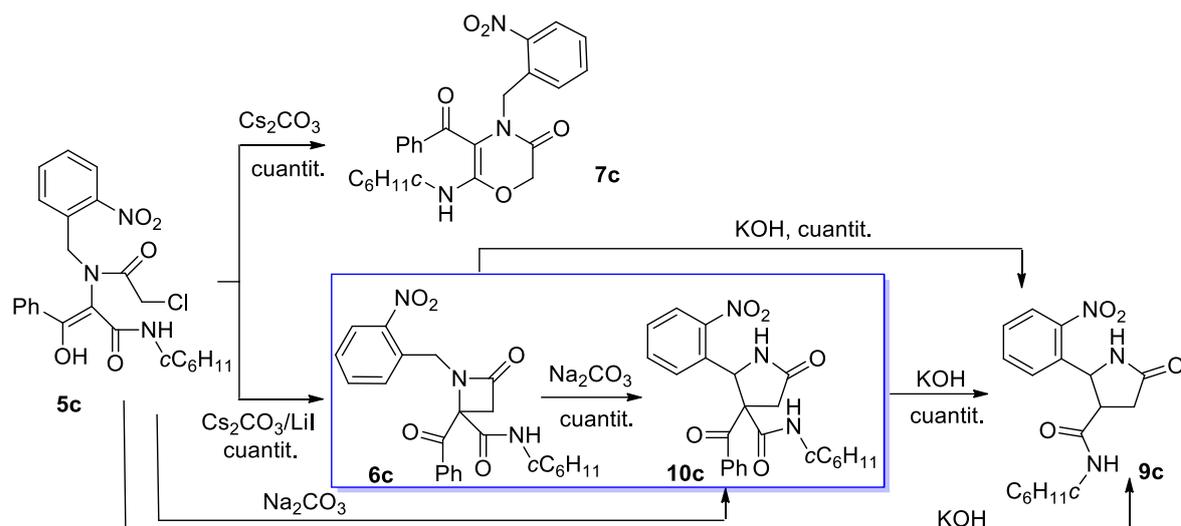
Esquema 1.32. Expansión de la azetidinona **6c** en presencia de carbonato potásico

Para demostrar que la 4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona **10c** es un intermedio en la formación de la 4-ciclohexilcarbamoil-5(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona **9c**, se trató ésta con hidróxido potásico en etanol a temperatura ambiente. Tras 30 min agitando en ultrasonidos la desbenzoilación del producto se había completado, obteniéndose de esta forma la pirrolidinona **9c** cuantitativamente (Esquema 1.33).



Esquema 1.33. Reacción de la pirrolidinona **10c** en presencia de un electrófilo

Por tanto, a lo largo de este apartado se ha demostrado que la reacción que conduce desde el aducto Ugi **5c** a la pirrolidinona desbenzoilada **9c** transcurre a través de los dos intermedios propuestos, la azetidinona **6c** y la pirrolidinona **10c**. Además, se han encontrado las condiciones óptimas para obtener cuatro sistemas heterocíclicos diferentes a partir de un mismo aducto Ugi (Esquema 1.34). Por último, es interesante indicar que de esos cuatro sistemas el tipo de sustitución en dos de ellos (5-acil-6-alquilamino-2*H*-1,4-oxazin-3-onas **7** y 4-acil-4-carbamoil-2-pirrolidinonas **10**) no ha sido descrita en bibliografía.



Esquema 1.34. Secuencia sintética optimizada para la obtención de distintos sistemas heterocíclicos a partir de un mismo aducto Ugi

1.3. SÍNTESIS DE DIFERENTES SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

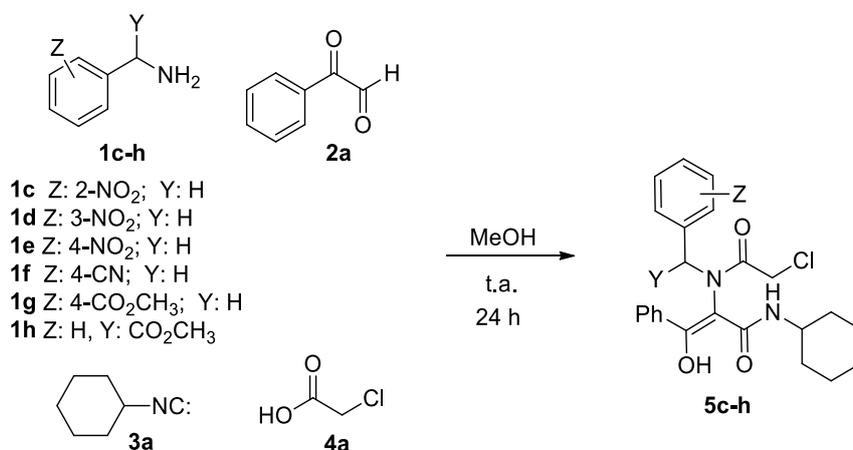
1.3.1. AMINAS BENCÍLICAS

1.3.1.1. La importancia de la acidez en las reacciones de expansión

Inicialmente se llevó a cabo la reacción de Ugi utilizando distintas aminas bencílicas activadas en la posición contigua a ella, junto al fenilglioxal **2a**, el ciclohexilisonitrilo **3a** y el ácido cloroacético **4a** para determinar la importancia de la acidez de la posición bencílica en la reacción de expansión posterior a la C-alkilación.

a. Reacción de Ugi

Se eligieron diferentes aminas bencílicas activadas con distintos grupos extractores situados en distintas posiciones, sobre el grupo aromático, como la 2-nitrobencilamina **1c**, la 3-nitrobencilamina **1d**, la 4-nitrobencilamina **1e**, la 4-cianobencilamina **1f** o el 4-aminometilbenzoato de metilo **1g**, o unidos directamente al grupo metileno, como el éster metílico de la fenilglicina **1h** (Esquema 1.35).



Esquema 1.35. Síntesis de aductos Ugi utilizando diferentes aminas bencílicas

Siguiendo el procedimiento habitual de trabajo, inicialmente se trató la suspensión del clorhidrato de la correspondiente bencilamina **1c-h** (1.1 mmol) en ultrasonidos con una disolución de hidróxido sódico (1.0 mmol) en metanol - la base se adiciona en defecto para evitar que haya base sobrante en el medio que perjudique la posterior formación de la imina. Tras 15 min, sobre la disolución anterior se adiciona el ácido 2-cloroacético **4** (1.0 mmol), el fenilglioxal **2a** (1.0 mmol) y el ciclohexilisonitrilo **3a** (1.0 mmol) dejando agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado obtenido se separa mediante filtración, se lava y se caracteriza por espectroscopia de RMN. Los diferentes aductos Ugi **5c-h** se

obtuvieron con rendimientos químicos entre moderados y excelentes (Tabla 1.6), siendo el tautómero enólico el único observado.

Tabla 1.6. Resultados en la síntesis de los aductos Ugi **5c-h**

Entrada	1 (Z, Y)	5 (%)
1	1c (Z: 2-NO ₂ , Y: H)	5c (89)
2	1d (Z: 3-NO ₂ , Y: H)	5d (92)
3	1e (Z: 4-NO ₂ , Y: H)	5e (93)
4	1f (Z: 4-CN, Y: H)	5f (87)
5	1g (Z: 4-CO ₂ CH ₃ , Y: H)	5g (58)
6	1h (Z: H, Y: CO ₂ CH ₃)	5h (70) ^a

a. Por RMN solo se observa un diastereoisómero.

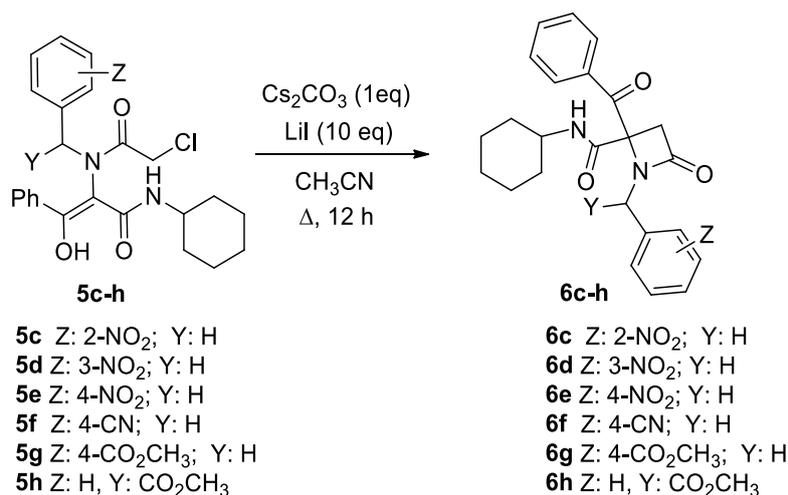
En el caso del aducto Ugi **5h** derivado del éster metílico de la (S)-fenilglicina, sólo se observa un producto por RMN, lo que indica que la reacción es altamente diastereoselectiva.

b. Productos de Ciclación Intramolecular. Azetidionas y Oxazinonas

Tras la síntesis de los aductos Ugi se llevaron a cabo reacciones en medio básico para la obtención de distintos sistemas heterocíclicos. En el apartado 1.3.2. se demostró que, si bien todas las síntesis se pueden llevar a cabo en un sólo paso a partir del aducto Ugi, es preferible que la primera etapa de ciclación, C- u O-alkilación, se lleve a cabo en una etapa inicial, ya que es la única etapa en la que la quimioselectividad puede ser fácilmente controlada.

b.1. Azetidionas

Utilizando las condiciones óptimas halladas anteriormente para la formación de la azetidionona **6c** (Apartado 1.3.2.), se llevaron a cabo las reacciones sobre los aductos **5d-h**. Para ello se preparó una disolución del correspondiente aducto en acetonitrilo (0.05 M), y sobre ella se adicionó el carbonato de cesio (1 eq) y el yoduro de litio (10 eq), agitando la reacción a reflujo durante 12 h. Tras el *work up* se obtuvieron las correspondientes azetidionas **6** con buenos rendimientos químicos (Esquema 1.36, Tabla 1.7).



Esquema 1.36. Síntesis de azetidinonas **6c-h** derivadas de distintas aminas bencílicas

Tabla 1.7. Resultados de la síntesis de azetidinonas **6c-h**

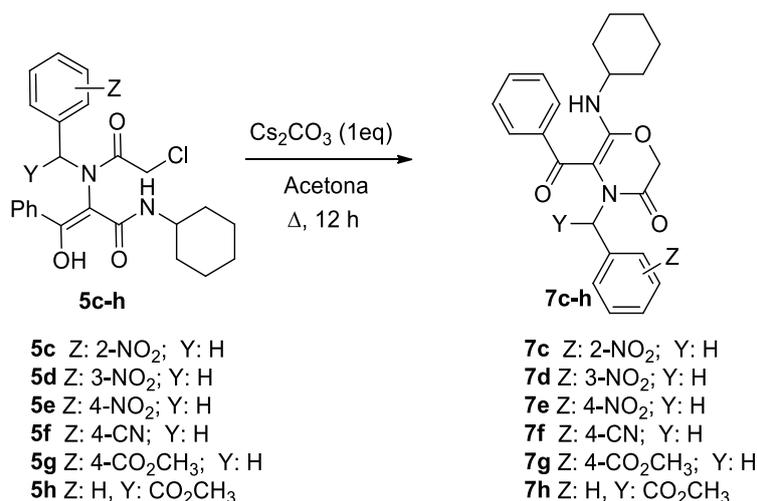
Entrada	5 (Z, Y)	6 (%)
1	5c (Z: 2-NO ₂ , Y: H)	6c (79)
2	5d (Z: 3-NO ₂ , Y: H)	6d (81)
3	5e (Z: 4-NO ₂ , Y: H)	6e (61)
4	5f (Z: 4-CN, Y: H)	6f (80)
5	5g (Z: 4-CO ₂ CH ₃ , Y: H)	6g (81)
6	5h (Z: H, Y: CO ₂ CH ₃)	6h (70) ^a

b. Por RMN solo se observa un diastereoisómero.

Se observa por tanto que el método de síntesis de 2-azetidinonas optimizado para la 2-nitrobencilamina es válido para cualquiera de las aminas bencílicas utilizadas, siendo los rendimientos químicos buenos. Además, en el caso de la azetidinona **6h** derivada del aducto Ugi **5h** sólo se observa un diastereoisómero.

b.2. Oxazinonas

Al igual que para el caso de las azetidinonas, en la síntesis de las oxazinonas **7** se utilizó el método de síntesis optimizado para el aducto Ugi **5c** derivado de la 2-nitrobencilamina. Para ello, se trataron los aductos **5d-h** con carbonato de cesio (1 eq) a reflujo de acetona (0.05 M) durante 12 h (Esquema 1.37).



Esquema 1.37. Síntesis de oxazinonas **7** derivadas de distintas aminas bencílicas

Tabla 1.8. Resultados de la síntesis de oxazinonas **7c-h**

Entrada	5 (Z, Y)	7 (%)
1	5c (Z: 2-NO ₂ , Y: H)	7c (82)
2	5d (Z: 3-NO ₂ , Y: H)	7d (67)
3	5e (Z: 4-NO ₂ , Y: H)	7e (71)
4	5f (Z: 4-CN, Y: H)	7f (65)
5	5g (Z: 4-CO ₂ CH ₃ , Y: H)	7g (61)
6	5h (Z: H, Y: CO ₂ CH ₃)	7h (51)

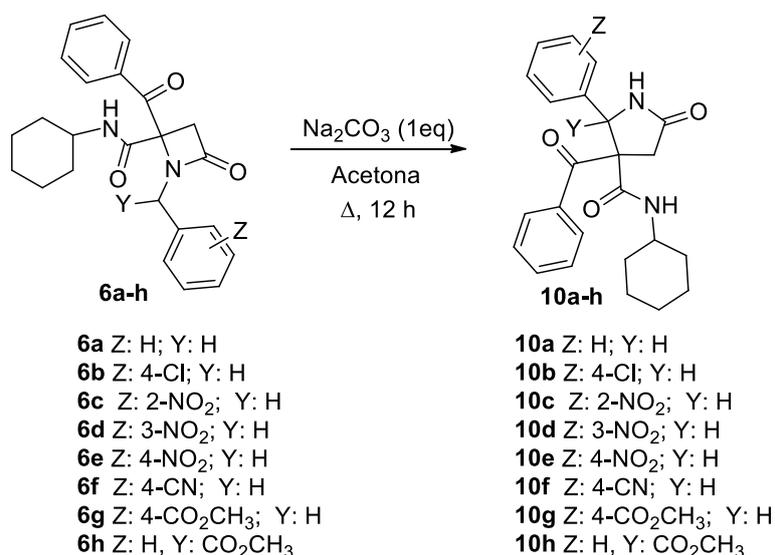
Al igual que para las azetidionas, el resultado químico en la obtención de las oxazinonas no se ve influenciado por la naturaleza de las aminas bencílicas utilizadas (Tabla 1.8), por lo que puede utilizarse como una metodología sintética general en la síntesis de este nuevo tipo de sistemas.

c. Producto de expansión. Pirrolidinonas 4,4-disustituidas

Como ya se discutió anteriormente, el tratamiento de la azetidionona **6c** con carbonato sódico a reflujo de acetona generaba de forma cuantitativa un producto de transposición con expansión del anillo generando la γ -lactama **10c**.

El interés de los núcleos γ -lactámicos en el desarrollo de nuevos fármacos hizo que nos centráramos en esta novedosa reacción, reacción en la que se genera, por lo menos un carbono cuaternario en la posición 4, con una sustitución (4-acil-4-carbamoil) no descrita en bibliografía. Ésto, unido al hecho de que la nueva metodología se lleva a cabo en condiciones muy sencillas, con reactivos muy económicos y en disolventes seguros, en reacciones muy robustas y fácilmente escalables.

Para determinar las posibilidades de esta reacción, estudiando cómo influía la acidez de los hidrógenos contiguos al nitrógeno del núcleo de la azetidionona en **6**, se trataron las azetidiononas **6a-h**, descritas anteriormente, en las condiciones óptimas de expansión de **6c**. Para ello se trataron las azetidiononas disueltas en acetona (0.02 M) con carbonato sódico a reflujo durante 12 h (Esquema 1.38), tras lo cual se obtuvieron los resultados reflejados en la Tabla 1.9.



Esquema 1.38. Reacción de expansión sobre las azetidiononas **6a-h**

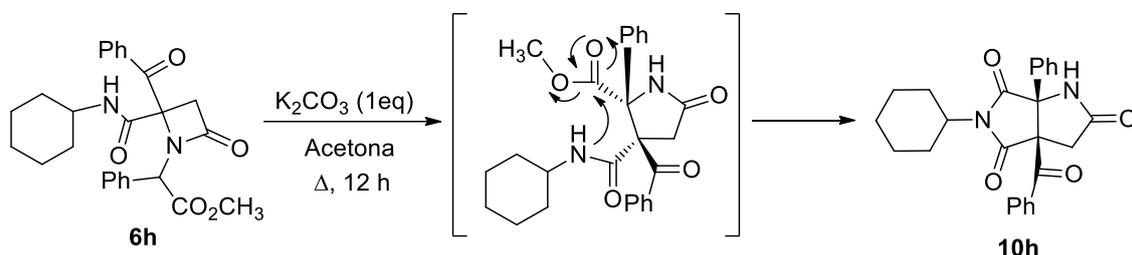
Tabla 1.9. Estudio de la influencia de la naturaleza de la amina bencílica en la expansión

Entrada	6 (Z, Y)	10 (%)	e.d. ^c
1	6a (Z: H, Z: H)	10a (0) ^a	-
2	6b (Z: 4-Cl, Z: H)	10b (0) ^a	-
3	6c (Z: 2-NO ₂ , Z: H)	10c (90)	>99
4	6d (Z: 3-NO ₂ , Z: H)	10d (0) ^a	-
5	6e (Z: 4-NO ₂ , Z: H)	10e (86)	>99
6	6f (Z: 4-CN, Z: H)	10f (0) ^a	-
7	6g (Z: 4-CO ₂ CH ₃ , Z: H)	10g (0) ^a	-
8	6h (Z: H, Y: CO ₂ CH ₃)	10h (58) ^b	>99

a. Se recupera la azetidionona sin reaccionar. b. El producto de expansión se obtiene como sistema bicíclico pirrolidinona-succinimida. c. Determinado por ¹H RMN

En el caso del derivado de la fenilglicina, el producto de expansión **10h**, éste se obtiene como sistema bicíclico al producirse una ciclación intramolecular entre la amida secundaria y el éster provenientes del isonitrilo y de la amina respectivamente, que se

encuentran en una disposición relativa *cis* (Esquema 1.39), obtenida en una reacción en la que sólo se observa un diastereoisómero.

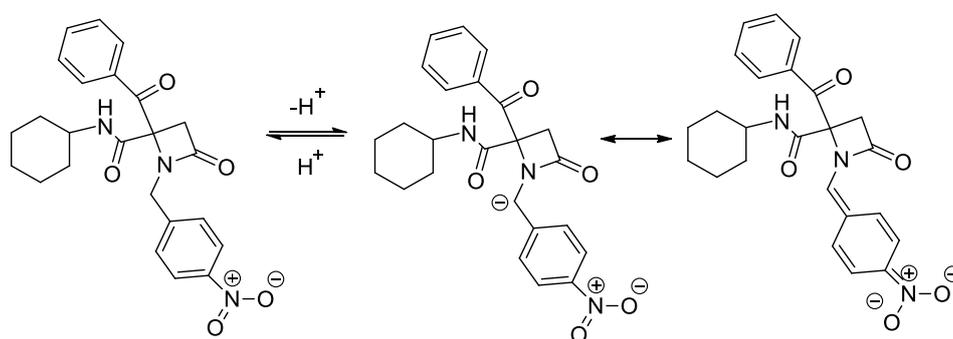


Esquema 1.39. Sistema bicíclico pirrolidinona-succinimida **10h** obtenida en la expansión de la azetidionona **6h**

Como habíamos previsto, la naturaleza de la amina es clave en la reacción de expansión de las azetidionas. De las diferentes aminas bencílicas utilizadas, sólo tres de las azetidinas derivadas de ellas dan lugar al producto de expansión al utilizar carbonato como base, las azetidinas derivadas de la 2-nitrobencilamina **6c**, de la 4-nitrobencilamina **6e** y de la fenilglicina **6h**.

Dos son los factores que determinan este resultado, (1) la naturaleza del grupo extractor de carga y (2) la posición de éste en el sistema bencílico.

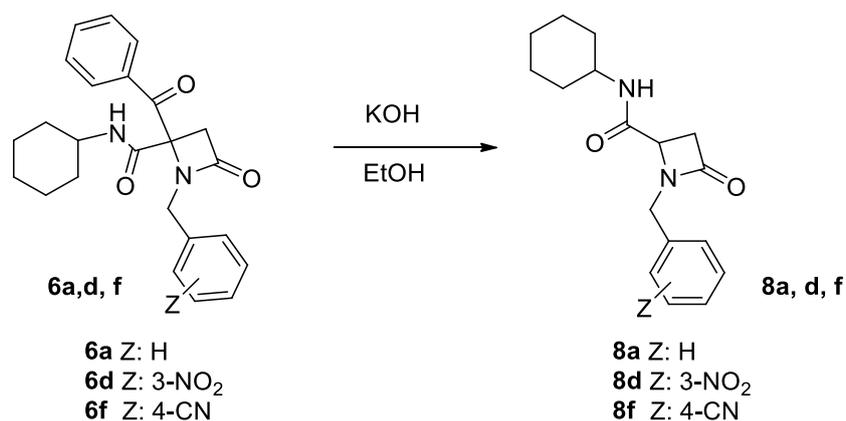
Así, el grupo nitro es un excelente grupo extractor de carga pero, cuando se encuentra sobre el anillo, para que active suficientemente la posición bencílica éste grupo debe estar en posiciones relativas *orto* o *para* para que la carga negativa del anión bencílico formado se deslocalice en una conjugación extendida con el grupo nitro (Esquema 1.40), el grupo nitro en posición *meta* no activa suficientemente la posición bencílica y la reacción en las condiciones descritas no tiene lugar (Tabla 1.9, Entrada 4).



Esquema 1.40. Desprotonación de la azetidionona derivada de la 2-nitrobencilamina

Otros grupos situados en posición *para* como el cloro (Tabla 1.9, Entrada 2) o como el nitrilo o el éster (Tabla 1.9, Entradas 6 y 7) no son suficientemente activantes como para que tenga lugar la desprotonación. Sin embargo, si el grupo extractor éster se une directamente a la posición bencílica (Tabla 1.9, Entrada 8) la reacción de expansión tiene lugar en las condiciones ensayadas. Este resultado es muy importante, ya que va a permitir extender la reacción a aminas activadas no bencílicas, como se verá en posteriores apartados.

Se intentó entonces determinar si era posible conseguir la expansión del anillo utilizando otras bases, y para ello se trataron las azetidionas **6a**, **6d** y **6f** con bases más fuertes para intentar llevar a cabo la expansión. Inicialmente se probó con el hidróxido potásico en etanol, agitando a temperatura ambiente durante dos horas en ultrasonidos. Aunque se probaron tanto cantidades equimolares como catalíticas de KOH el resultado obtenido en todos los casos era la desbenzoilación de la azetidionona de forma cuantitativa (Esquema 1.41, Tabla 1.10), no detectándose en ninguno de los casos el producto de expansión.



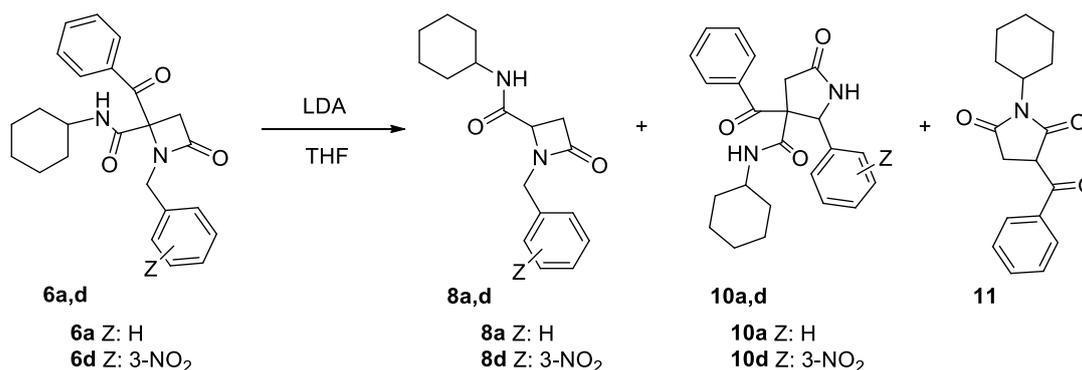
Esquema 1.41. Reacciones de azetidiononas, derivadas de aminas bencílicas poco activadas, con KOH

Tabla 1.10. Resultados del tratamiento de azetidiononas derivadas de aminas bencílicas poco activadas con KOH

Entrada	6 (Z)	8 (%)
1	6a (Z: H)	8a (98)
2	6d (Z: 3-NO ₂)	8l (96)
3	6f (Z: 4-CN)	8n (96)

Posteriormente se eligió el terc-butóxido potásico como base, debido a su mayor basicidad (pKa tBuOH 17.0) respecto al hidróxido (pKa H₂O 15.7) y menor nucleofilia, debido a su volumen. Se llevó a cabo la reacción con ^tBuOK en ^tBuOH sobre el sustrato **6d** y el resultado fue idéntico al obtenido con el hidróxido potásico (excepto en la salida de benzoato de t-butilo).

Por último, se ensayaron las condiciones descritas para la expansión de *N*-bencil-4-fenil-2-azetidionona,⁵² utilizando una base más fuerte y poco nucleófila, el LDA en THF seco y atmósfera de nitrógeno. Para ello, se trató la azetidionona correspondiente **6a,6d** disuelta en THF con 1.2 eq de LDA a 0 °C durante 5 h, tras el *work up* se analizó la masa de reacción obteniéndose una mezcla de compuestos, los productos de expansión sin desbenzoilar **10a,d** (como mezcla de diastereoisómeros), las azetidiononas desbenzoiladas **8a,d** y producto de partida. El incremento del número de equivalentes (3 eq) originó junto a los productos de expansión **10** y de desbenzoilación **8**, un nuevo compuesto que pudo ser identificado como la imida **11** (Esquema 1.42, Tabla 1.11). Todos los productos se aislaron y caracterizaron utilizando diversas técnicas espectroscópicas (Parte experimental).



Esquema 1.42. Reacciones de azetidiononas, derivadas de aminas bencílicas poco activadas, con LDA

Tabla 1.11. Resultado en el tratamiento de azetidiononas derivadas de aminas bencílicas poco activadas con LDA

Entrada	6 (Z)	Equiv. LDA	8 (%)	10 (%) ^a	11 (%)
1	6a (Z: H)	1.2 ^b	8a (21) ^d	10a (23)	11 (0)
2	6a (Z: H)	3.0	8a (0)	10a (27)	11 (14)
3	6d (Z: 3-NO ₂)	1.2 ^b	8d (25) ^d	10d (22)	11 (0)

a. Como mezcla de diastereoisómeros en una relación aproximada 1:1. *b.* Se recupera parte del producto de partida sin reaccionar.

Se trata de una reacción mucho más sensible a la presencia de agua que otras que utilizan LDA en la generación de carbaniones. Si bien el problema habitual en este tipo de reacciones es que el agua hidroliza una pequeña proporción de la base o del enolato generado, en nuestro caso el problema es que el hidróxido que se produce en esa hidrólisis es el reactivo que da lugar a la reacción de desbenzoilación. Al utilizar 1.2 equivalentes de LDA, parte de la base se hidroliza y el hidróxido generado actúa como nucleófilo, quedando parte de producto de partida sin reaccionar (Tabla 1.11, entradas 1 y 3). La utilización de un número mayor de equivalentes de LDA permitió que todo el producto de partida reaccionara, pero en este caso se obtuvo un nuevo producto muy diferente a los anteriores, que tras la separación por cromatografía en columna pudo ser identificado como la 3-benzoil-1-ciclohexilsuccinimida **11** (Esquema 1.42, Tabla 1.11).

Es interesante comentar dos aspectos en esta reacción que difieren en el respecto a lo observado hasta ahora en las reacciones de transposición, (1) el aspecto estereoquímico y (2) la generación de un nuevo producto **11**.

1. El resultado estereoquímico en la expansión. En este caso la diastereoselectividad observada es muy baja, llegándose a una mezcla casi equimolar de los diastereoisómeros; mientras que las reacciones de expansión con carbonato sobre las azetidionas derivadas de aminas bencílicas activadas transcurren con una alta diastereoselectividad, observándose en pocos casos un segundo diastereoisómero.

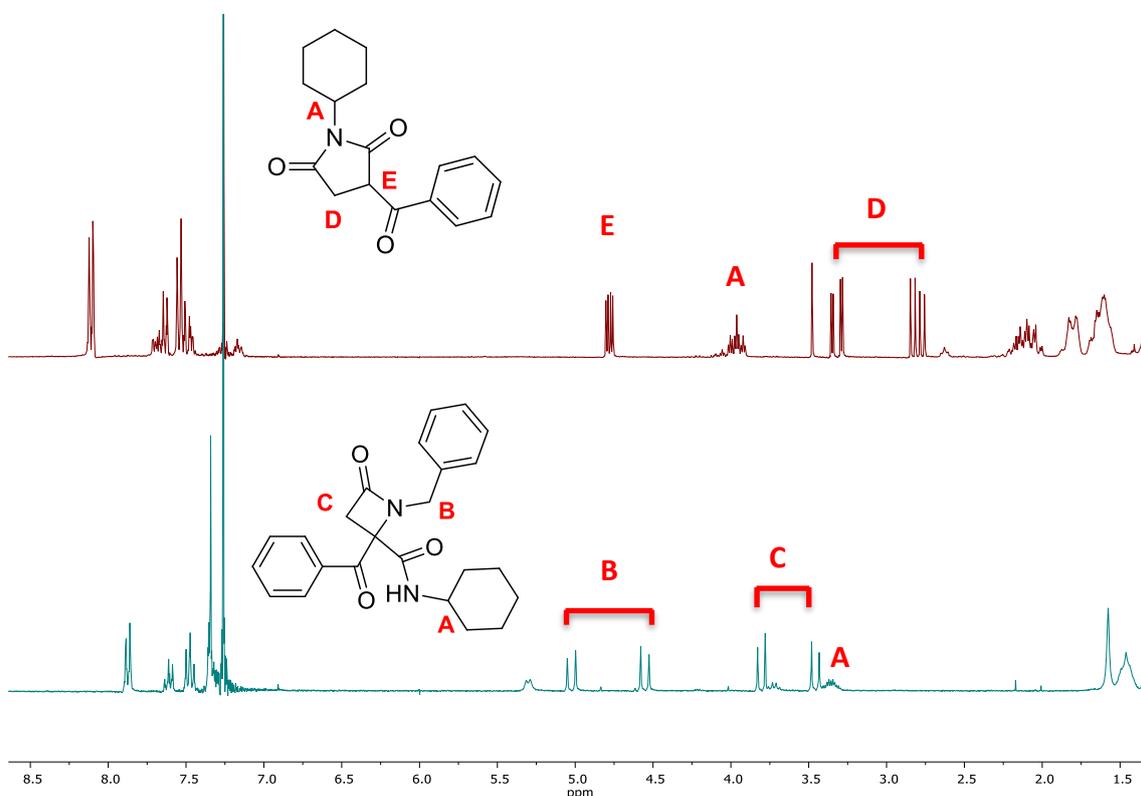
2. El resultado químico al trabajar con un exceso de LDA. En este caso se aísla un nuevo compuesto que pudo ser caracterizado como un nueva imida. En el espectro de RMN de protón se observa un cambio significativo respecto a la azetidiona de partida (Espectro 1. 10).

Se observa que las señales aromáticas se reducen, y parece que es el grupo benzoilo el que se mantiene, tanto por la multiplicidad e intensidad de las señales aromáticas, como por la señal en ^{13}C RMN en la que se mantiene el grupo carbonilo (194 ppm), es decir, parece que el grupo que se pierde es el grupo bencilo.

Una de las señales que nos da más información es la del grupo metino en el ciclohexilo, tanto por su desplazamiento químico, en el que se observa un claro desapantallamiento (de 3.2 ppm en la azetidiona (**A**) a 4.0 en el nuevo producto (**D**), lo que indica que el nitrógeno al que está unido es más deficitario de carga, como por su multiplicidad. Se observa que el multiplete característico en el grupo *N*-ciclohexilcarbamoil pasa a ser un triple triplete que indica que el nitrógeno ha perdido su hidrógeno y que probablemente esté formando parte de un ciclo.

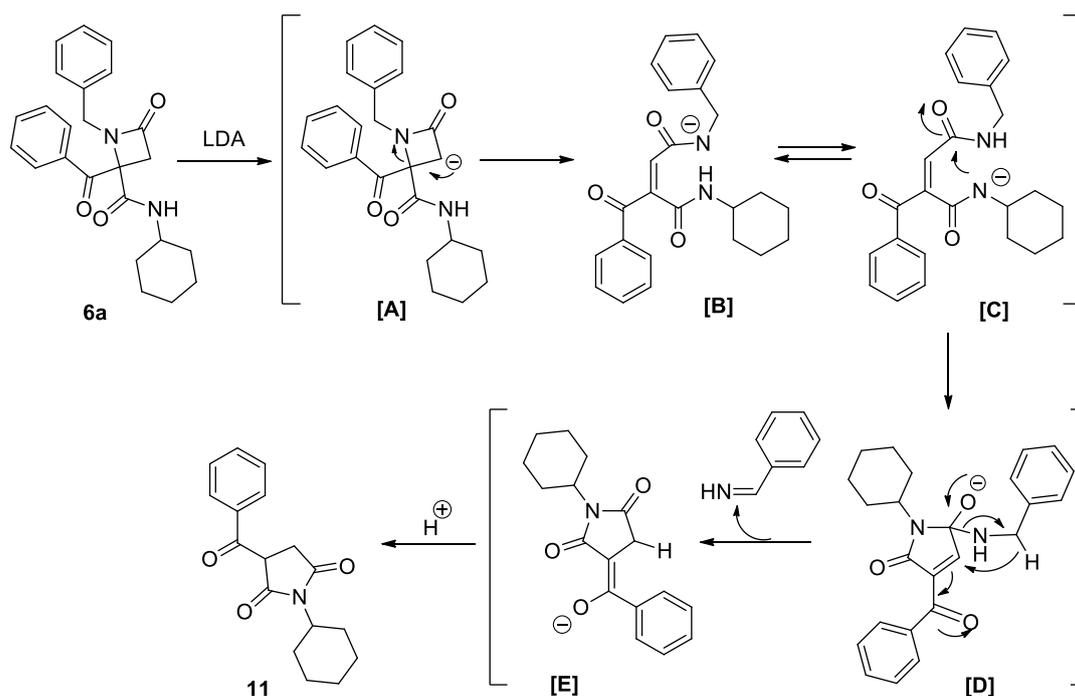
El siguiente grupo de señales que experimentan un gran cambio son los sistemas AB de los grupos metileno (**B** y **C**). Uno de esos grupos parece que se mantiene pero acoplándose a un tercer protón, son las señales a 3.32 y 2.80 ppm (**D**), que se acoplan entre sí ($J_{\text{gem}} = 18.0$ Hz), y con ese protón contiguo (a 4.78 ppm, **E**) con constantes de

acoplamiento diferentes ($J_{\text{trans}} = 4.1 \text{ Hz}$ y $J_{\text{cis}} = 9.0 \text{ Hz}$ con las señales a 3.32 y 2.80 respectivamente), lo que indica que esos tres protones están en una agrupación -CH-CH₂- dentro de un ciclo. Todo esto permite establecer que el nuevo compuesto es la 3-benzoil-1-ciclohexilsuccinimida **11**.



Espectro 1.10. ¹H-RMN de la azetidinona **6a** (abajo) y la succinimida **11** (arriba)

El mecanismo propuesto para la formación de la imida comenzaría por la desprotonación del grupo metileno que se encuentra en el núcleo lactámico, generando un C-anión **[A]** que provoca apertura del ciclo, generándose un N-anión **[B]**. El equilibrio ácido/base entre ese N-anión y el del grupo N-ciclohexilcarbamoil **[C]** permitiría la ciclación intramolecular hasta el intermedio **[D]**. Las malas características del anión amiduro como grupo saliente permite explicar el siguiente paso en el que tendría lugar una reacción intramolecular de reducción con la salida de una imina y el enolato **[E]**. Tras la hidrólisis final se obtendría la 3-benzoil-1-ciclohexilsuccinimida **11** (Esquema 1.43).

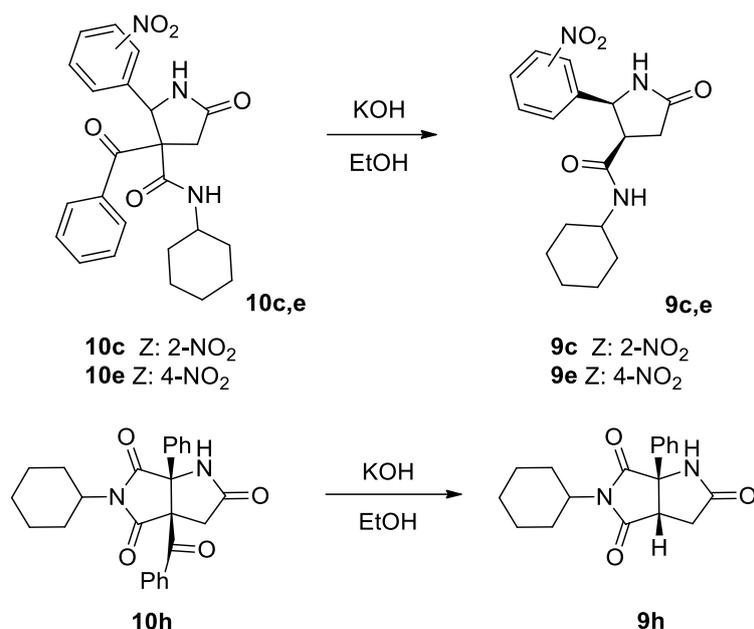


Esquema 1.43. Mecanismo propuesto para la formación de la succinimida **11** a partir de la azetidinona **6a**.

Con estos resultados se puede indicar que aunque una base suficientemente fuerte es capaz de provocar la expansión en el anillo en azetidinonas derivadas de aminas poco activadas, el método no tiene interés sintético, ya que en las distintas condiciones ensayadas el rendimiento en el producto de expansión es muy pobre, lo que se explica por la sensibilidad de estos sustratos a la presencia de hidróxido (generado al hidrolizarse el amiduro) y por la fuerza de la base que puede desprotonar otras posiciones diferentes a la bencílica generando nuevos productos de expansión.

d. Productos de desbenzoilación

Las pirrolidinonas **10**, productos de expansión, se trataron con KOH en etanol durante 30 min, tras lo cual se obtuvo el correspondiente producto de desbenzoilación **9** (Esquema 1.44), observándose el isómero *cis* como único diastereoisómero (Espectro 1.8).



Esquema 1.44. Desbenzoilación de pirrolidinonas **10**.

Tabla 1.12. Resultados en la desbenzoilación de las pirrolidinonas **10**

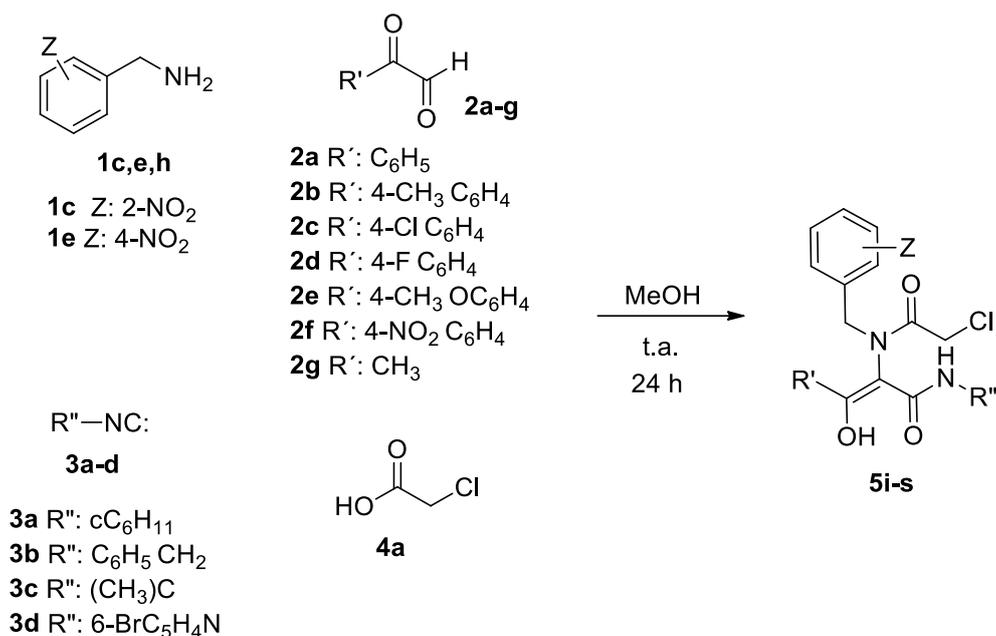
Entrada	5 (Z, Y)	9 (%)
1	10c (Z: 2-NO ₂ , Y: H)	9c (76)
2	10e (Z: 4-NO ₂ , Y: H)	9e (67)
3	10h (Z: H, Y: CO ₂ CH ₃)	9h (65)

1.3.1.2. Diversidad en la síntesis de sistemas heterocíclicos

Una vez determinada la naturaleza de las aminas con las que dicha reacción de expansión tiene lugar, se llevaron a cabo con ellas nuevas reacciones modificando otros componentes, tanto el glioxal **2** como el isonitrilo **4** de partida.

a. Reacción de Ugi

Se eligieron diferentes glioxales e isonitrilos, no sólo para generar pequeñas librerías de compuestos heterocíclicos diferentemente sustituidos, sino también para determinar si éstos influían en el resultado químico de las reacciones de post-condensación. Para ello se llevó a cabo la reacción según la metodología descrita anteriormente, observándose de nuevo en casi todos los casos exclusivamente el tautómero enólico (Esquema 1.45, Tabla 1.13).



Esquema 1.45. Reacción de Ugi utilizando diferentes glioxales e isonitrilos, junto a las aminas bencílicas activadas

Tabla 1.13. Resultados de la reacción de Ugi con aminas bencílicas activadas

Entrada	1 (Z)	2 (R')	3 (R'')	Aducto Ugi (%)
1	1c (Z: 2-NO ₂)	2a (C ₆ H ₅)	3b (C ₆ H ₅ CH ₂)	5i (67)
2	1c (Z: 2-NO ₂)	2a (C ₆ H ₅)	3c ((CH ₃) ₃ C)	5j (56)
3	1c (Z: 2-NO ₂)	2a (C ₆ H ₅)	3d (6-Br C ₅ H ₄ N)	5k (57)
4	1c (Z: 2-NO ₂)	2b (4-CH ₃ C ₆ H ₄)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5l (86)
5	1c (Z: 2-NO ₂)	2c (4-Cl C ₆ H ₄)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5m (85)
6	1c (Z: 2-NO ₂)	2d (4-F C ₆ H ₄)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5n (86)
7	1c (Z: 2-NO ₂)	2e (4-CH ₃ O C ₆ H ₄)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5o (54) ^a
8	1c (Z: 2-NO ₂)	2f (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5p (82)
9	1c (Z: 2-NO ₂)	2g (CH ₃)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5q (38)
10	1e (Z: 4-NO ₂)	2g (CH ₃)	3a (c-C ₆ H ₁₁)	5r (39)

a. Se encuentra en forma de tautómero carbonílico

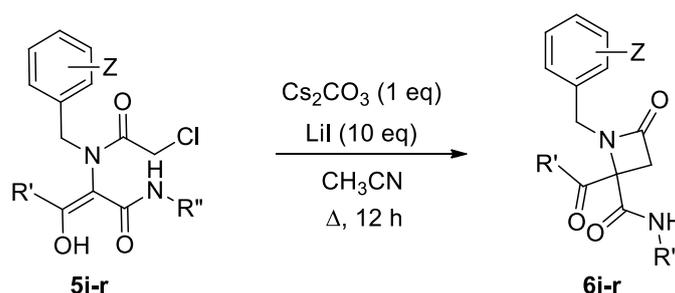
Los peores rendimientos químicos se obtienen al utilizar el piruvaldehído como glioxal de partida (Entradas 9 y 10, Tabla 1.13), lo que puede explicarse tanto por el hecho de que el reactivo de partida se utilice como disolución acuosa (al 40%) como por la mayor reactividad de la metilcetona frente a las arilcetonas presentes en los otros glioxales, dando lugar a reacciones competitivas.

b. Productos de Ciclación Intramolecular. Azetidionas y Oxazinonas

Las reacciones de ciclación se llevaron a cabo en las condiciones óptimas obtenidas anteriormente (Esquema 1.31).

b.1. Azetidionas

Cada uno de los aductos Ugi **5i-r** obtenidos anteriormente se trató en acetonitrilo a reflujo con carbonato de cesio (1 eq) y yoduro de litio (10 eq) durante 12 h, tras lo cual se obtuvo en todos los casos de forma exclusiva el producto de C-alkilación, la azetidionona **6i-r** correspondiente (Esquema 1.46), con unos rendimientos químicos entre excelentes y moderados (Tabla 1.14)



- 5,6i** (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': C₆H₅CH₂)
5,6j (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': (CH₃)₃C)
5,6k (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': 6-Br C₅H₄N)
5,6l (Z: 2-NO₂, R': 4-CH₃ C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,6m (Z: 2-NO₂, R': 4-Cl C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,6n (Z: 2-NO₂, R': 4-F C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,6o (Z: 2-NO₂, R': 4-CH₃O C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,6p (Z: 2-NO₂, R': 4-NO₂ C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,6q (Z: 2-NO₂, R': CH₃, R'': c-C₆H₁₁)
5,6r (Z: 4-NO₂, R': CH₃, R'': c-C₆H₁₁)

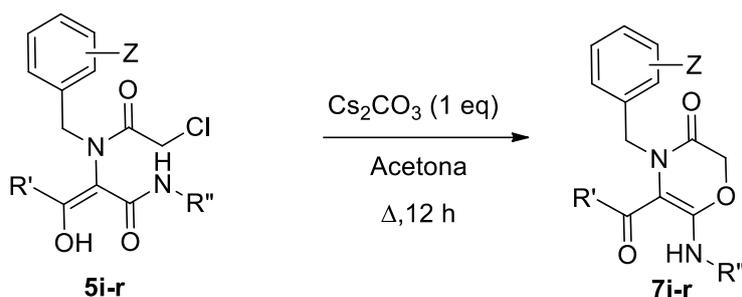
Esquema 1.46. Síntesis de azetidionas **6** con diferentes puntos de diversidad

Tabla 1.14. Resultados en la síntesis de las azetidionas **6i-s**

Entrada	5 (Z, R', R'')	6 (%)
1	5i (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': C ₆ H ₅ CH ₂)	6i (79)
2	5j (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': (CH ₃) ₃ C)	6j (47)
3	5k (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': 6-Br C ₅ H ₄ N)	6k (65)
4	5l (Z: 2-NO ₂ , R': 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6l (58)
5	5m (Z: 2-NO ₂ , R': 4-Cl C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6m (61)
6	5n (Z: 2-NO ₂ , R': 4-F C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6n (57)
7	5o (Z: 2-NO ₂ , R': 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6o (76)
8	5p (Z: 2-NO ₂ , R': 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6p (69)
9	5q (Z: 2-NO ₂ , R': CH ₃ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6k (90)
10	5r (Z: 4-NO ₂ , R': CH ₃ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	6r (82)

b.2. Oxazinonas

Para la obtención de las oxazinonas correspondientes, se trataron los aductos Ugi **5i-r** en acetona a reflujo con un equivalente de carbonato de cesio (Esquema 1.47), aunque en este caso el resultado se ve muy influenciado tanto por la naturaleza del glioxal como del isonitrilo utilizados en la reacción de Ugi (Tabla 1.15).



- 5,7i** (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': C₆H₅CH₂)
5,7j (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': (CH₃)₃C)
5,7k (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': 6-Br C₅H₄N)
5,7l (Z: 2-NO₂, R': 4-CH₃ C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,7m (Z: 2-NO₂, R': 4-Cl C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,7n (Z: 2-NO₂, R': 4-F C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,7o (Z: 2-NO₂, R': 4-CH₃O C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,7p (Z: 2-NO₂, R': 4-NO₂ C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
5,7q (Z: 2-NO₂, R': CH₃, R'': c-C₆H₁₁)
5,7r (Z: 4-NO₂, R': CH₃, R'': c-C₆H₁₁)

Esquema 1.47. Síntesis de oxazinonas **7** con diferentes puntos de diversidad

Tabla 1.15. Resultados de la síntesis de oxazinonas **7i-r**

Entrada	5 (Z, R', R'')	7 (%)
1	5i (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': C ₆ H ₅ , R'': C ₆ H ₅ CH ₂)	7i (50)
2	5j (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': C ₆ H ₅ , R'': (CH ₃) ₃ C)	7j (74)
3	5k (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': C ₆ H ₅ , R'': 6-Br C ₅ H ₄ N)	7k (0) ^a
4	5l (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7l (84)
5	5m (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': 4-Cl C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7m (85)
6	5n (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': 4-F C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7n (81)
7	5o (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7o (83)
8	5p (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7p (81)
9	5q (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': CH ₃ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7q (0) ^a
10	5r (Z: 4-NO ₂ , Y: H, R': CH ₃ , R'': c-C ₆ H ₁₁)	7r (0) ^a

a. Se obtienen las azetidionas correspondientes de forma cuantitativa

Al utilizar como isonitrilo la 2-bromo-6-isocianopiridina (isonitrilo convertible no comercial),⁶² en el aduto Ugi resultante **5k** la menor densidad de carga sobre el oxígeno de la amida derivada del isonitrilo (debido a la conjugación del nitrógeno de la amina con el núcleo de piridina, Figura 1.5) evita que se forme la oxazinona, obteniéndose exclusivamente la azetidinona (Tabla 1.15, Entrada 3), resultado idéntico al utilizar otras bases como la trietilamina).

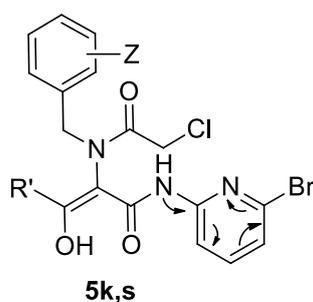


Figura 1.5. Conjugación que explica la menor nucleofilia del oxígeno en el grupo *N*-(6-bromopiridin-2-il)carboxamida

En el caso de los glioxales, el resultado depende del sustituyente de la cetona. Así, al utilizar arilglioxales (arilcetina) el único producto que se observa en la masa de reacción es el de *O*-alquilación, independientemente de la sustitución del núcleo aromático, tanto con grupo fuertemente atractores como el grupo nitro (Entrada 8, Tabla 1.15), como con grupos dadores como el metoxi (Entrada 7, Tabla 1.15). Sin embargo, al utilizar el piruvaldehído (metilcetona), sólo se observa el producto de *C*-alquilación (Entradas 9 y 10, Tabla 1.15), siendo probablemente el factor estérico el determinante en el resultado químico.

La obtención de un monocristal de la oxazinona **7p** de las características adecuadas para poder llevar a cabo un estudio de Rayos X, permitió confirmar de forma inequívoca que las oxazinonas obtenidas son las 5-acil-6-alquil(o aril)amino-2*H*-1,4-oxazin-3-onas (Figura 1.6), productos de *O*-alquilación resultantes de la actuación del oxígeno de la amida como nucleófilo y no el del enol (estructuras planteadas en la Figura 1.3).

⁶² van der Heijden, G.; Jong, J. A. W. S.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 984.

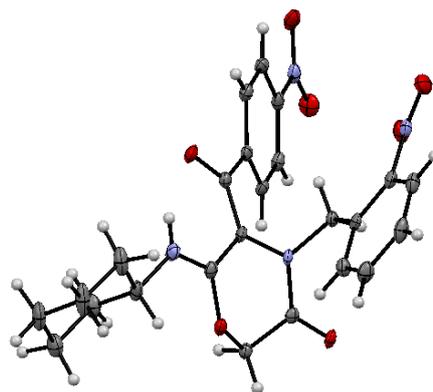
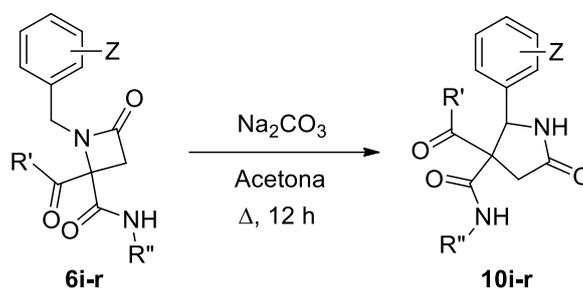


Figura 1.6. Difracción de Rayos X de la oxazinona **7p**

c. Producto de expansión. Pirrolidinonas 4,4-disustituidas

Para la obtención de las pirrolidinonas **10i-r**, productos de expansión, se trataron las azetidionas **6i-r** con carbonato sódico a reflujo de acetona durante 12 horas (0.02 M) (Esquema 1.48).



- 6,10i** (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': C₆H₅CH₂)
6,10j (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': (CH₃)₃C)
6,10k (Z: 2-NO₂, R': C₆H₅, R'': 6-Br C₅H₄N)
6,10l (Z: 2-NO₂, R': 4-CH₃ C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
6,10m (Z: 2-NO₂, R': 4-Cl C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
6,10n (Z: 2-NO₂, R': 4-F C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
6,10o (Z: 2-NO₂, R': 4-CH₃O C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
6,10p (Z: 2-NO₂, R': 4-NO₂ C₆H₄, R'': c-C₆H₁₁)
6,10q (Z: 2-NO₂, R': CH₃, R'': c-C₆H₁₁)
6,10r (Z: 4-NO₂, R': CH₃, R'': c-C₆H₁₁)

Esquema 1.48. Reacciones de expansión sobre las azetidionas **6i-r**

Tabla 1.16. Resultado en las reacciones de expansión sobre las azetidionas **6i-r**

Entrada	5 (Z, R', R'')	10 (%)	r.d.
1	6i (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': C ₆ H ₅ CH ₂)	10i (79)	98:2
2	6j (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': (CH ₃) ₃ C)	10j (61)	>99:1
3	6k (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': 6-Br C ₅ H ₄ N)	10k (62)	85:15
4	6l (Z: 2-NO ₂ , R': 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10l (79)	86:14
5	6m (Z: 2-NO ₂ , R': 4-Cl C ₆ H ₄ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10m (44)	>99:1
6	6n (Z: 2-NO ₂ , R': 4-F C ₆ H ₄ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10n (42)	>99:1
7	6o (Z: 2-NO ₂ , R': 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10o (66)	84:16
8	6p (Z: 2-NO ₂ , R': 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10p (-) ^a	-
9	6q (Z: 2-NO ₂ , R': CH ₃ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10q (76)	>99:1
10	6r (Z: 4-NO ₂ , R': CH ₃ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	10r (75)	>99:1

a. El producto se degrada en la reacción

También en este caso se logró obtener un monocristal de uno de los productos, el diastereoisómero mayoritario de la pirrolidinona **10l** (Figura 1.7), lo que permitió confirmar la estructura de estos sistemas, y determinar la configuración relativa de los centros quirales formados en los diastereoisómeros mayoritarios, observándose una configuración relativa (4R*, 5R*).

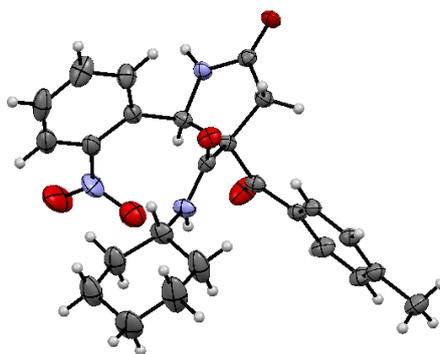
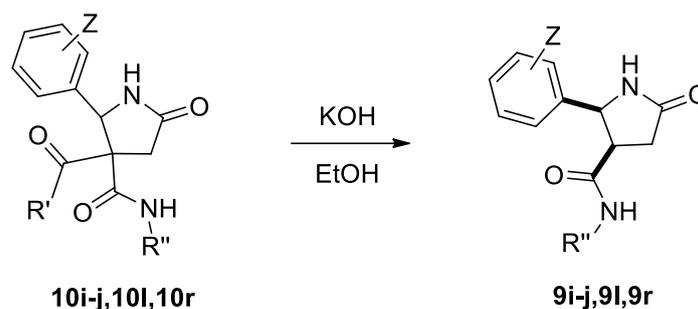


Figura 1.7. Difracción de Rayos X de la pirrolidinona **10l**.

d. Productos de desacilación

Al igual que en los estudios anteriores, se trataron algunas de las pirrolidinonas obtenidas con hidróxido potásico en etanol. La reacción tipo retro-Claisen tuvo lugar en todos los casos de forma cuantitativa (Esquema 1.49), excepto para el derivado del isonitrilo 2-bromo-6-isocianopiridina. En este caso no se llevó a cabo la reacción sobre todas las pirrolidinonas, ya que la pérdida del grupo acilo en algunos caso origina el mismo sistema (es el caso de la desacilación de **10c** respecto a **10l-q**, o de **10e** respecto a **10r**).


Esquema 1.49. Desacilación de algunas pirrolidinonas **10**
Tabla 1.17. Resultado de la desacilación de algunas pirrolidinonas **10**

Entrada	10 (Y, Z, R', R'')	9 (%)
1	10i (Z: 2-NO ₂ , R': C ₆ H ₅ , R'': C ₆ H ₅ CH ₂)	9i (58)
2	10j (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': C ₆ H ₅ , R'': (CH ₃) ₃ C)	9j (72)
3	10k (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': C ₆ H ₅ , R'': 6-Br C ₅ H ₄ N)	9k^a
4	10l (Z: 2-NO ₂ , Y: H, R': 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	9l=9c (62)
5	10r (Z: 4-NO ₂ , Y: H, R': CH ₃ , R'': <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	9r=9e (71)

a. El producto se degrada en la reacción

e. Estereoquímica

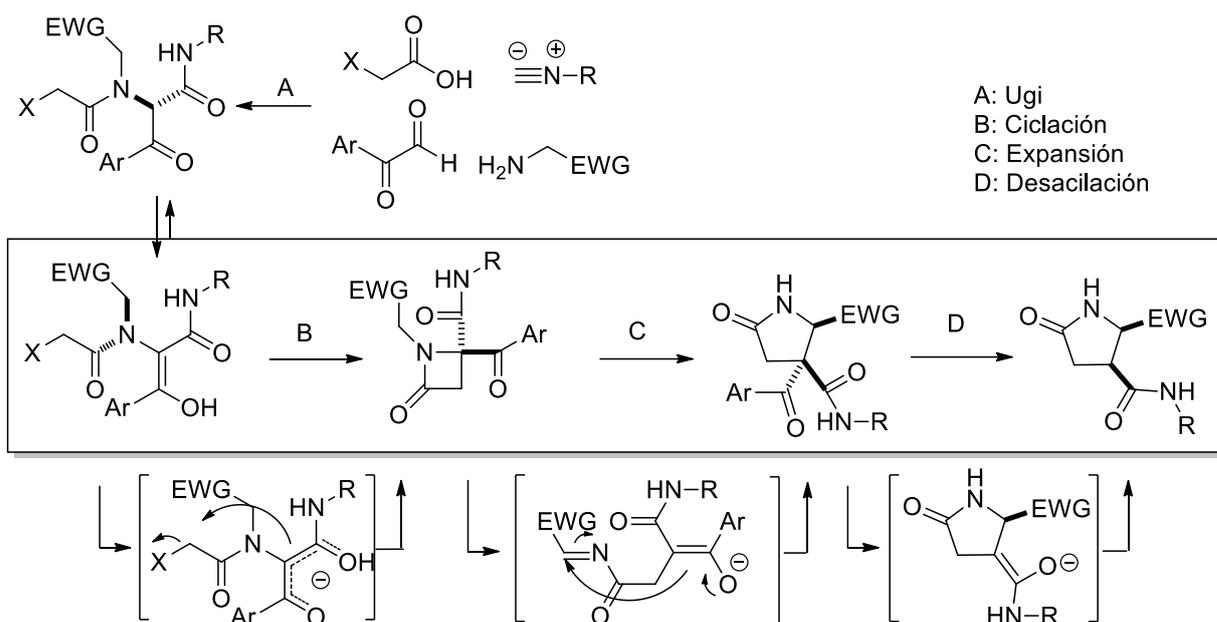
En todas las reacciones descritas hasta ahora, excepto en la formación de las oxazonas, se generan nuevas unidades estereogénicas (Esquema 1.50).

Una de las características de la reacción de Ugi (etapa **A**, Esquema 1.50) es que normalmente en ella se genera un centro quiral, aunque al trabajar con glioxales está muy favorecida la tautomerización hasta el enol y por tanto dicho centro se elimina. Sin embargo, el impedimento estérico y la falta de libertad de giro en torno al enlace C_{enol}-N da lugar a una quiralidad conformacional (atropoisomería), es decir, aparece un eje quiral.⁶¹

En la reacción de ciclación hasta azetidiona (etapa **B**, Esquema 1.50), en la reacción de sustitución nucleófila intramolecular, se genera un nuevo centro quiral en posición C-4.

La reacción de expansión (etapa **C**, Esquema 1.50) transcurre a través de un intermedio aniónico abierto (discusión en apartado 1.5) imina/enolato, que en la ciclación origina dos nuevos centros estereogénicos normalmente con una alta diastereoselectividad (Tabla 1.16).

Por último, la reacción de desacilación (etapa **D**, Esquema 1.50) transcurre de nuevo a través de un intermedio enolato (retro-Claisen) que en la protonación vuelve a generar el centro quiral perdido, dirigido por el centro estereogénico contiguo, con una alta diastereoselectividad.



Esquema 1.50. Construcción de unidades estereogénicas en la secuencia Ugi/ciclación/expansión/desacilación

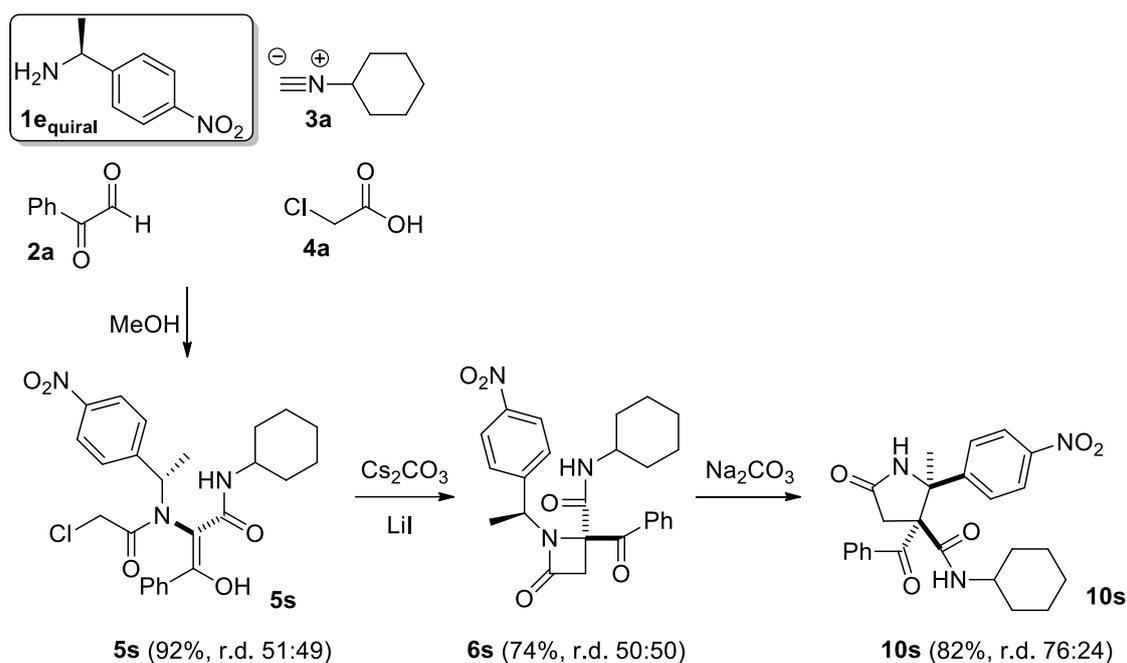
Todos estos compuestos en ausencia de información quiral se obtienen como racematos, por lo que se intentó controlar la estereoquímica de las nuevas unidades estereogénicas trabajando con reactivos de partida enantioméricamente puros.

e.1. Aminas quirales

Como amina quiral se eligió la (*S*)- α -metil-4-nitrobencilamina **1e_{quiral}**, junto con el ácido cloroacético **4a**, fenilglioxal **2a** y el ciclohexilisonitrilo **3a**, y cada una de las reacciones se llevaron a cabo utilizando las condiciones que habían sido optimizadas previamente (Esquema 1.51).

En todos los casos las reacciones tuvieron lugar con altos rendimientos químicos, aunque el resultado estereoquímico no fue bueno. El aducto Ugi **5s** se obtuvo como una mezcla equimolar de los dos diastereoisómeros, lo que coincide con el resultado habitual en este tipo de reacción,⁶³ aunque en este caso podría explicarse por la pérdida del control en la estereoquímica por la tautomería cetoenólica.

⁶³ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Multicomponent Reactions*, ed Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA,, Weinheim, 2005, cap. 1, pp. 1-32



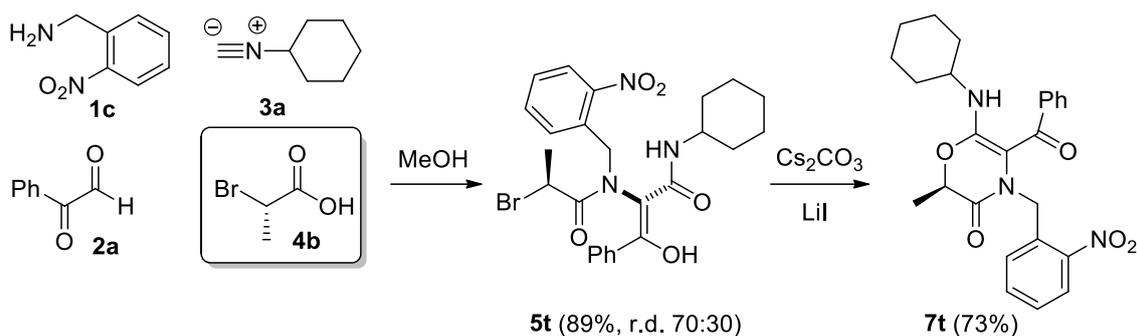
Esquema 1.51. Secuencia Ugi/ciclación/expansión utilizando aminas quirales

A diferencia de lo que ocurría con el derivado de la (S)-fenilglicina en el que la reacción era totalmente diastereoselectiva (Tabla 1.7, Entrada 6), la ciclación hasta azetidina dio lugar a una mezcla equimolar de diastereoisómeros. El diferente resultado se puede explicar por la ausencia en este caso de heteroátomos que favorecerían la quelación, interviniendo exclusivamente efectos estéricos.

Los diastereoisómeros pudieron ser separados por cromatografía en columna y tratados por separado con carbonato sódico dando un resultado idéntico, una mezcla 78:24 de los dos diastereoisómeros. Estos se separaron por cromatografía y su rotación específica pudo ser determinada, siendo nula. Esto parece confirmar que la reacción transcurre a través de un intermedio aniónico abierto y no a través de un mecanismo concertado (Apartado 1.5), ya que en este último caso se podría esperar una transferencia interna de la quiralidad.

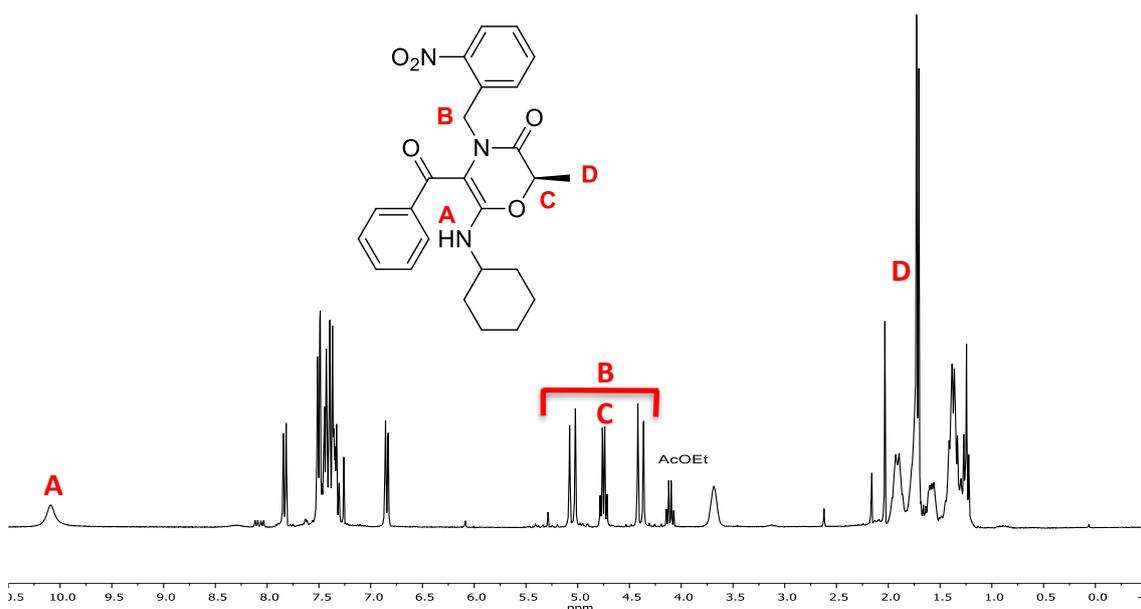
e.2. Ácido quiral

Al llevar a cabo las reacciones con el ácido (S)-2-bromopropiónico **4b** el aducto Ugi se obtuvo con buen rendimiento químico, sin embargo, al ser tratado con la combinación carbonato de cesio/yoduro de litio no se logró la ciclación hasta azetidina, sino que el único producto generado era la oxazinona **7t** (Esquema 1.52), probablemente por ser menor el requerimiento estérico de la O-alkilación que el de la C-alkilación. Al tratarse de una S_N2, la configuración del centro estereogénico será R (inversión de la configuración), aunque no se ha llevado a cabo un estudio para determinarlo.



Esquema 1.52. Secuencia Ugi/ciclación utilizando un ácido quiral

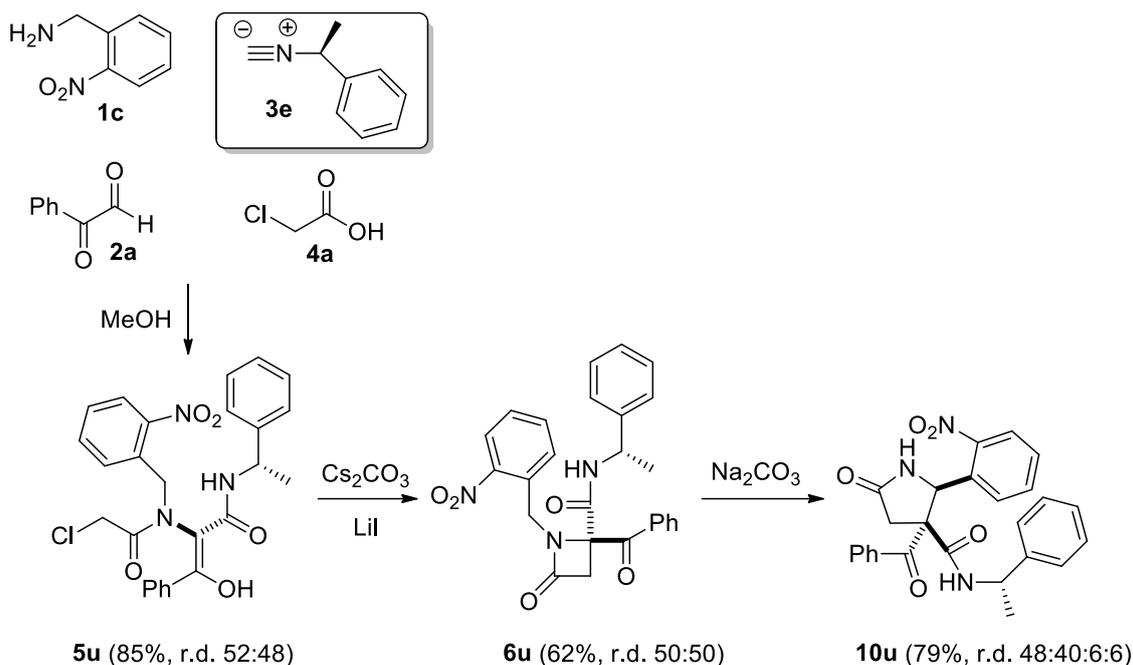
En el espectro de RMN se observa la señal característica del NH a campo bajo (**A**). Sin embargo, a diferencia de las azetidionas sintetizadas hasta ahora, los protones en el grupo metileno bencílico son diastereotópicos (**B**) al tener el sistema en su estructura un centro quiral (Espectro 1.11).



Espectro 1.11. Espectro de ^1H RMN de la oxazinona **7t** obtenida a partir del ácido (S)-2-bromopropiónico

e.3. Isonitrilo quiral

El (S)- α -metilbencilisonitrilo **3e** fue el isonitrilo utilizado para introducir información quiral en ese punto. La diastereoselectividad observada en todas las dos primeras etapas es nula, mientras que en la reacción de expansión, dos de los estereoisómeros de los cuatro posibles son muy mayoritarios (Esquema 1.53). Debido al pobre resultado estereoquímico no se determinó la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos creados.



Esquema 1.53. Secuencia Ugi/ciclación/expansión utilizando un isonitrilo quiral

De acuerdo con estos resultados, se ha podido determinar que el control de la estereoquímica del producto final a través de los sustratos de partida quirales no quelantes es muy poco satisfactorio.

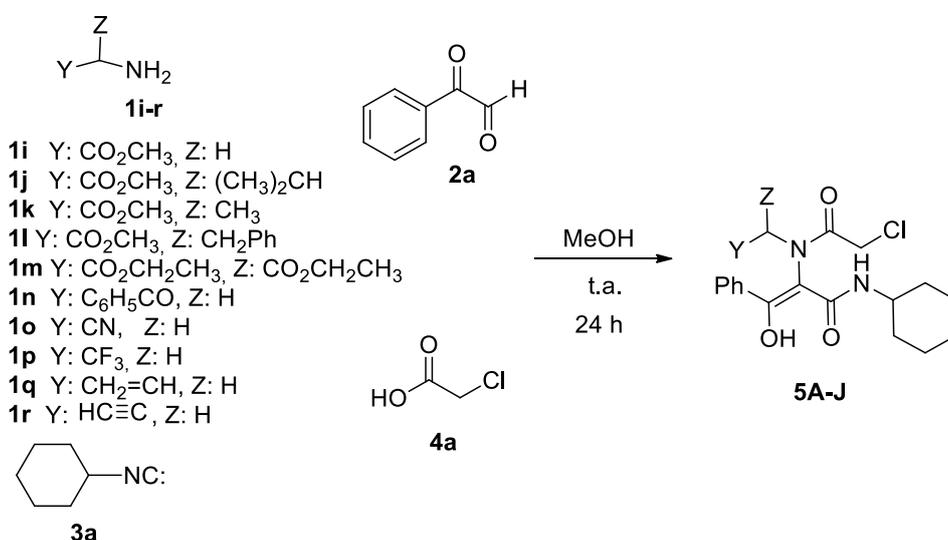
1.3.2. OTRAS AMINAS ACTIVADAS

a. Reacción de Ugi

La reacción de Ugi presenta la gran ventaja de ser compatible con una gran variedad de grupos funcionales en cualquiera de los productos de partida, lo que nos ha permitido estudiar el alcance de las síntesis descritas en el apartado anterior a aminas activadas no bencílicas.

Existe un gran número de aminas con estas características, entre las que destacan los ésteres derivados de los α -aminoácidos (deben estar en forma de éster para evitar que el grupo ácido compita con el ácido carboxílico de la reacción de Ugi) siendo muy amplia su disponibilidad comercial, pudiendo introducir una gran diversidad de sustituyentes que permitirán construir de forma sencilla centros cuaternarios diferentemente sustituidos en el C-5 de las pirrolidinonas generadas tras la expansión. Para ello se han elegido como α -aminoésteres, aparte del éster derivado de la fenilglicina (amina bencílica **1h**), la glicina **1i**, la valina **1j**, la alanina **1k**, la fenilalanina **1l** y el 2-aminoamalonato de etilo **1m**. Además, se han utilizado otros derivados como la 2-amino-1-feniletanona **1n** con un grupo carbonilo como grupo extractor, el 2-aminoacetonitrilo **1o** con un grupo nitrilo o la 2,2,2-trifluoroetilamina **1p** con el grupo CF_3 . Adicionalmente se ha utilizado la alilamina **1q** y la propargilamina **1r** para

comprobar si en posiciones tipo alílico la reacción de desprotonación/transposición también se produce (Esquema 1.54).



Esquema 1.54. Síntesis de aductos Ugi utilizando aminas activadas no bencílicas

Al utilizar aminas activadas no bencílicas **1i-q** el procedimiento llevado a cabo en la reacción de Ugi es similar al descrito anteriormente, sin embargo, en este caso tras finalizar la reacción (seguida por TLC) no se observa precipitado, por lo que se evapora el disolvente y el residuo se trata con una mezcla de cloroformo/éter isopropílico, obteniéndose un precipitado correspondiente al aducto Ugi **5A-J** (Tabla 1.8).

Tabla 1.18. Resultados de la síntesis de los aductos Ugi **5A-J**

Entrada	1 (Y, Z)	5 (%)
1	1i (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: H)	5A (52)
2	1j (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: (CH ₃) ₂ CH)	5B (89)
3	1k (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₃)	5C (93)
4	1l (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₂ Ph)	5D (61)
5	1m (Y: CO ₂ CH ₂ CH ₃ , Z: CO ₂ CH ₂ CH ₃)	5E (69)
6	1n (Y: C ₆ H ₅ CO, Z: H)	5F (75)
7	1o (Y: CN, Z: H)	5G (40)
8	1p (Y: CF ₃ , Z: H)	5H (59)
9	1q (Y: CH ₂ =CH, Z: H)	5I (54)
10	1r (Y: HC≡C, Z: H)	5J (83) ^a

a. Se encuentra como tautómero carbonílico

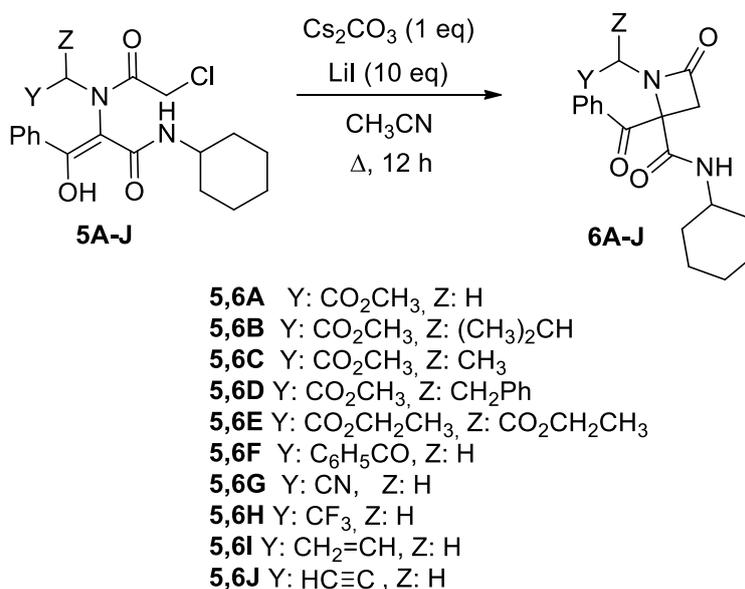
Cabe destacar que en casi todos los aductos Ugi sintetizados (excepto en el derivado de la propargilamina **5J**. Entrada 10, Tabla 1.18), el único tautómero observado es el tautómero enólico con un eje axial, y que en aquellos derivados de aminas quirales (los aminoésteres **1j-l**), sólo se observa un diastereoisómero.

b. Productos de Ciclación Intramolecular. Azetidionas y Oxazinonas

Al igual que en apartados anteriores, la siguiente etapa llevada a cabo fue la ciclación hasta los productos de *C*-alquilación y *O*-alquilación. El resultado obtenido con el éster de la fenilglicina **1h**, descrito en el apartado de las bencilaminas, hacía prever un resultado análogo para los derivados de los aminoácidos, así como para otras aminas no bencílicas activadas por diferentes grupos aceptores de carga.

b.1. Azetidionas

El tratamiento de los aductos Ugi **5A-J** con carbonato de cesio (1 eq) y yoduro de litio (10 eq) a reflujo en acetonitrilo durante 12 horas, dio lugar a las correspondientes azetidionas **6A-J** (Esquema 1.55) con unos rendimientos entre buenos y moderados (Tabla 1.18), un poco por debajo a los obtenidos para el caso de las aminas bencílicas (Tabla 1.6).



Esquema 1.55. Síntesis de azetidionas **6A-J** derivadas de aminas activadas no bencílicas

Tabla 1.19. Resultado en las síntesis de las azetidionas **6A-J** derivadas de aminas activadas no bencílica

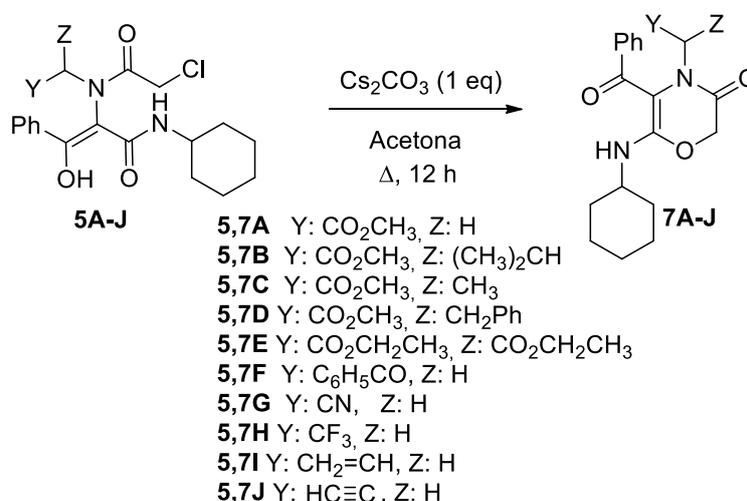
Entrada	5 (Y, Z)	6 (%)
1	5A (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: H)	6A (57)
2	5B (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: (CH ₃) ₂ CH)	6B (63) ^{a,d}
3	5C (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₃)	6C (74) ^{b,d}
4	5D (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₂ C ₆ H ₅)	6D (58) ^c
5	5E (Y: CO ₂ CH ₂ CH ₃ , Z: CO ₂ CH ₂ CH ₃)	6E (64)
6	5F (Y: C ₆ H ₅ CO, Z: H)	6F (68)
7	5G (Y: CN, Z: H)	6G (45)
8	5H (Y: CF ₃ , Z: H)	6H (74)
9	5I (Y: CH ₂ =CH, Z:H)	6I (46)
10	5J (Y: CHEC, Z:H)	6J (59)

a. Relación diastereomérica 56:44. b. Relación diastereomérica 63:37. c. Relación diastereomérica 82:18. D. Se introdujeron en la siguiente etapa de expansión sin purificar.

Como en reacciones anteriores, la síntesis de azetidionas utilizando la combinación carbonato de cesio/yoduro de litio tuvo lugar de forma quimioselectiva. Al igual que en la reacción con la fenilglicina, las reacciones de ciclación sobre aductos Ugi derivados de aminoésteres quirales (Tabla 1.19, Entradas 2-4) es diastereoselectiva, aunque el grado de diastereoselectividad depende de la naturaleza del aminoéster utilizado. Este resultado confirma la importancia de la presencia de heteroátomos capaces de formar quelatos en el sustituyente del nitrógeno de la azetidionona.

b.2. Oxazinonas

La quimioselectividad de la reacción en el sentido de la *O*-alquilación pudo ser controlada al utilizar el carbonato de cesio como base (Esquema 1.56), excepto en el caso del derivado de la trifluoroetilamina, en la que el producto mayoritario es el producto de *C*-alquilación **6H** (Tabla 1.20).



Esquema 1.56. Síntesis de oxazinonas **7A-J** derivadas de aminas activadas no bencílicas

Tabla 1.20. Resultados en la síntesis de las oxazinonas **7A-J** derivadas de aminas activadas no bencílicas

Entrada	5 (Y, Z)	7 (%)
1	5A(Y: CO ₂ CH ₃ , Z: H)	7A (75)
2	5B (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: (CH ₃) ₂ CH)	7B (63)
3	5C (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₃)	7C (72)
4	5D (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₂ C ₆ H ₅)	7D (82)
5	5E (Y: CO ₂ CH ₂ CH ₃ , Z: CO ₂ CH ₂ CH ₃)	7E (42)
6	5F (Y: C ₆ H ₅ CO, Z: H)	7F (72)
7	5G (Y: CN, Z: H)	7G (76)
8	5H (Y: CF ₃ , Z: H)	7H (10) ^a
9	5I (Y: CH ₂ =CH, Z:H)	7I (64)
10	5J (Y: CHEC, Z:H)	7J (59)

a. Se obtiene junto a un 62% de producto de C-alkilación **6H**.

c. Producto de expansión. Pirrolidinonas 4,4-disustituidas

El tratamiento de las correspondientes azetidionas **6A-O** con carbonato sódico a reflujo de acetona (Esquema 1.57) dio diferentes resultados dependiendo de la naturaleza de la amina de partida. Así, mientras que las aminas activadas por grupos aceptores como los ésteres, cetonas o nitrilos sí que originan de forma selectiva los productos de expansión, no ocurre así con otros grupos como el trifluorometilo o en los derivados de las aminas alílicas y propargílicas (Tabla 1.21), lo que se explica fácilmente por la menor acidez del grupo metileno.

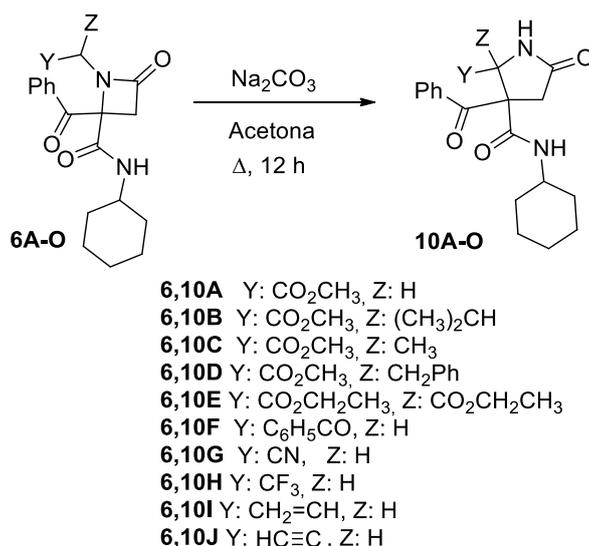

Esquema 1.57. Reacciones de expansión sobre las azetidionas **6A-O**

Tabla 1.21. Resultados en la expansión de las azetidionas **6A-O**

Entrada	6 (Y, Z)	10 (%)	r.d.
1	6A (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: H)	10A (70)	>99:1
2	6B (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: (CH ₃) ₂ CH)	10B (63)	>99:1
3	6C (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₃)	10C (62)	>99:1
4	6D (Y: CO ₂ CH ₃ , Z: CH ₂ C ₆ H ₅)	10D (65)	>99:1
5	6E (Y: CO ₂ CH ₂ CH ₃ , Z: CO ₂ CH ₂ CH ₃)	10E (8)	-
6	6F (Y: C ₆ H ₅ CO, Z: H)	10F (26)	60:40
7	6G (Y: CN, Z: H)	10G (54)	>99:1
8	6H (Y: CF ₃ , Z: H)	10H (0) ^a	-
9	6I (Y: CH ₂ =CH, Z:H)	10I (0) ^a	-
10	6J (Y: CH≡C, Z:H)	10J (0) ^a	-

a. Se recupera la azetidionas sin reaccionar.

La posibilidad de introducir diversidad en la posición 5 de las pirrolidinonas con diferentes grupos funcionales como cetonas **10F**, nitrilos **10G** o ésteres **10h**, **10A-E**, y en algunos casos dos carbonos tetrasustituídos contiguos en 4 y 5 (en derivados de los aminoésteres diferentes a la glicina), en una reacción tan sencilla como es el tratamiento de las azetidionas con carbonato sódico calentando a una temperatura de 50 °C, azetidionas que a su vez se sintetizan de una forma sencilla y selectiva, hacen que esta metodología tenga un gran interés sintético.

Es interesante destacar el aspecto estereoquímico en la expansión, ya que se logra un alto grado de diastereoselectividad. Además, cuando se parte de mezcla de diastereoisómeros o de diastereoisómeros puros, en el caso de los derivados de aminoésteres diferentes a la glicina (Entradas 2-3, Tabla 1.21), el resultado estereoquímico es el mismo, independientemente de la estereoquímica relativa en la azetidionas de partida.

En este grupo, sin embargo, no se consiguió en ningún caso el producto de desbenzoilación, lo que se explica fácilmente por la naturaleza de los grupos extractores de carga en posición 5 y su susceptibilidad a ser atacados por el hidróxido empleado para poder llevarlo a cabo.

1.4. POSIBILIDADES SINTÉTICAS DE LAS REACCIONES DE EXPANSIÓN

El interés sintético de esta nueva reacción de expansión hizo que nos planteásemos el ampliar el rango de sustratos. Una vez estudiada la importancia de la naturaleza de la sustitución del nitrógeno de la azetidionona, pensamos en determinar el alcance de la reacción modificando la sustitución de la azetidionona en la posición 4 (Figura 1.8).

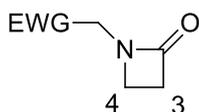


Figura 1.8. 2-Azetidinona

Como se ha visto anteriormente, una de las características que debe tener la azetidionona de partida para que la reacción de expansión se produzca en unas condiciones tan suaves como el uso de carbonato sódico a reflujo de acetona es que, además de que el sustituyente del nitrógeno tenga hidrógenos ácidos en posición 4, existan grupos capaces de estabilizar el anión formado en la apertura. Para ello se estudiaron dos tipos de sistemas, 4-aril-2-azetidiononas y 4-alil-2-azetidiononas.

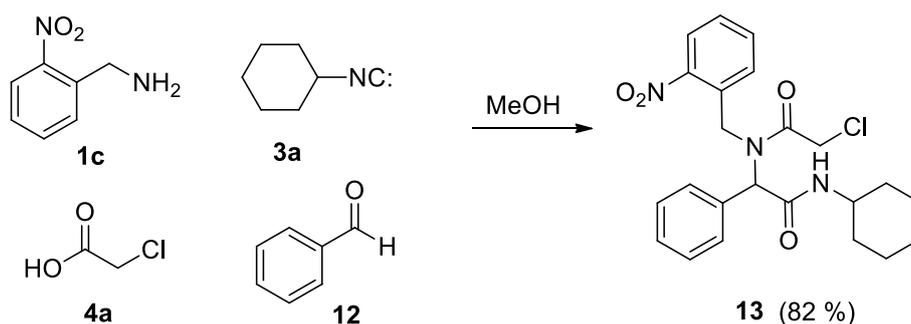
1.4.1. 4-ARIL-2-AZETIDINONAS

Como se comentó en los antecedentes bibliográficos, los pocos ejemplos descritos en bibliografía en los que se produce la expansión de β -lactama a γ -lactama provocada por la acción de una base, se lleva a cabo sobre *N*-bencil-4-aril-2-azetidiononas con bases fuertes como LDA o *n*BuLi,⁵² por ello se pensó que al hacer más ácida la posición bencílica del sustituyente sobre el nitrógeno de la azetidionona esa reacción de expansión se podría llevar a cabo en condiciones más suaves.

1.4.1.1. Síntesis de 4-aril-2-azetidiononas

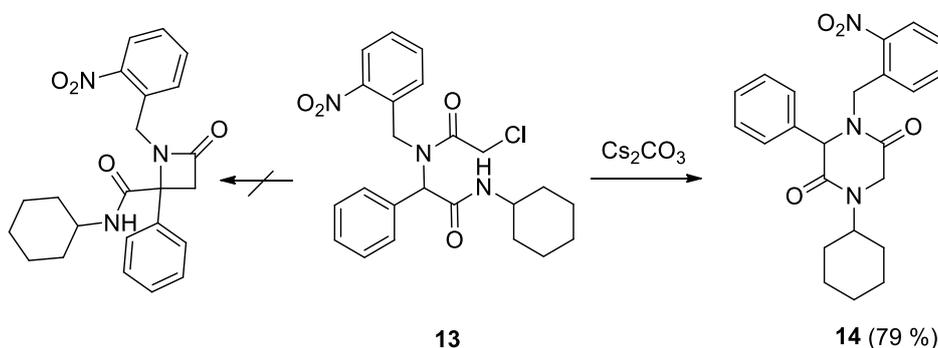
a. Síntesis a través de la reacción de Ugi

La primera metodología que se ensayó para la preparación de las 4-aril-2-azetidiononas fue la reacción de Ugi. Para ello se utilizó, además del ácido cloroacético **4a** y el ciclohexil isonitrilo **3a**, la 2-nitrobencilamina **1c** como amina activada y el benzaldehído **12** como compuesto carbonílico. La reacción de Ugi tuvo lugar con alto rendimiento químico (Esquema 1.58).



Esquema 1.58. Síntesis de aductos Ugi precursores de 4-aril-2-azetidionas

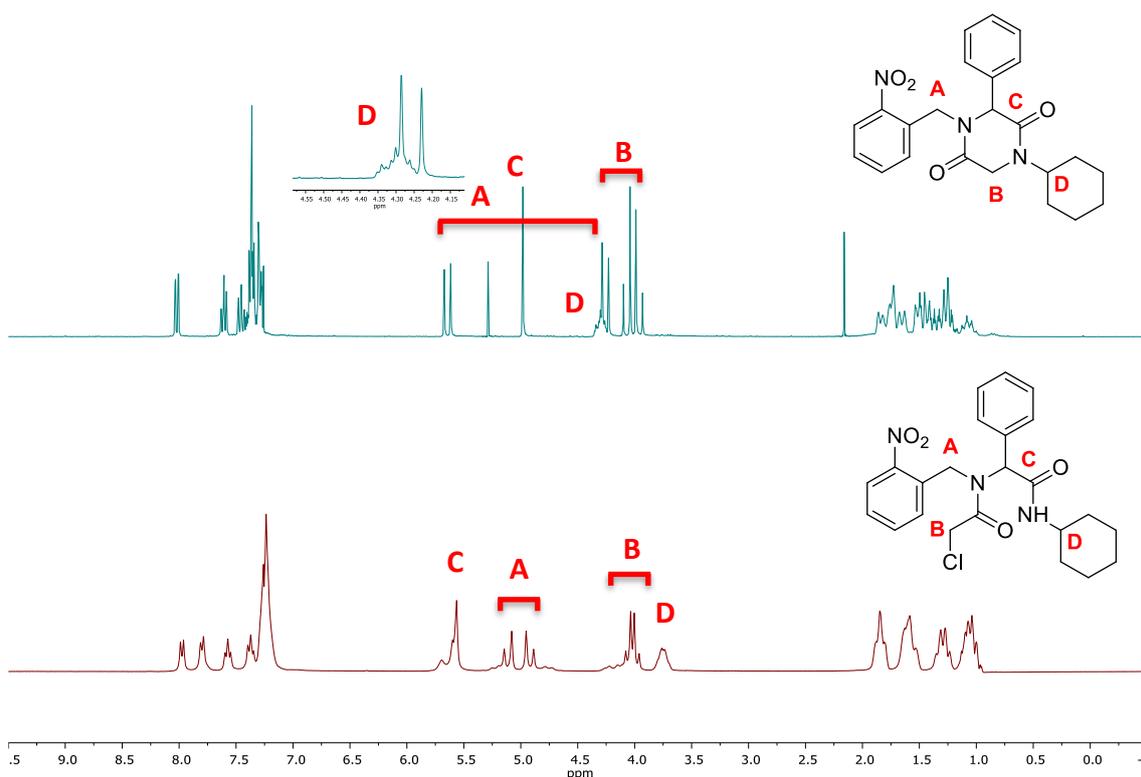
El tratamiento del aducto Ugi en medio básico para llevar a cabo la ciclación no dio lugar a la azetidiona esperada, sino que el único producto obtenido (en las diferentes condiciones básicas ensayadas) era la 2,5-dicetopiperazina **14**, producto de *N*-alquilación (Esquema 1.59). La menor acidez del hidrógeno en α de la amida secundaria en el aducto Ugi **13** derivado del benzaldehído respecto al de los derivados de los arilglioxales **5** explica este diferente resultado químico, siendo en este caso más ácido el hidrógeno sobre el NH de la amida.²¹



Esquema 1.59. Tratamiento básico del aducto Ugi **13** derivado del benzaldehído con carbonato de cesio.

A diferencia de lo que ocurría en las oxazinonas **7**, productos de *O*-alquilación derivados de arilglioxales (Espectro 1.3), en la 2,5-dicetopiperazina **14**, producto de *N*-alquilación derivado del benzaldehído, se mantiene un elemento quiral (en posición C-3), lo que hace que los hidrógenos de los grupos metileno sigan siendo diastereotópicos.

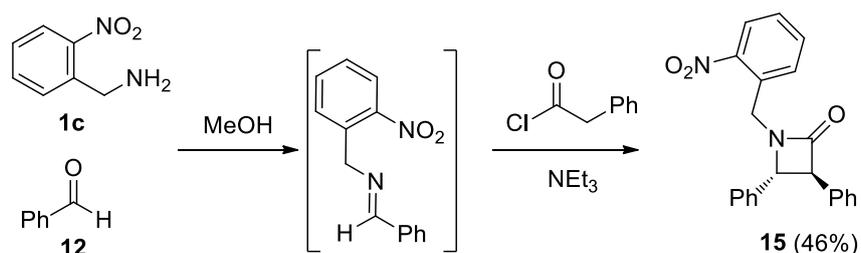
La señal más característica en el producto de *N*-alquilación es el del grupo metino del ciclohexilo **D** que pasa de ser un multiplete en el aducto Ugi a un triple triplete en la dicetopiperazina, al desaparecer el acoplamiento vecinal con el NH (Espectro 1.12).



Espectro 1.12. RMN de protón del aducto Ugi **13** (abajo) y de la 2,5-dicetopiperazina **14** (arriba).

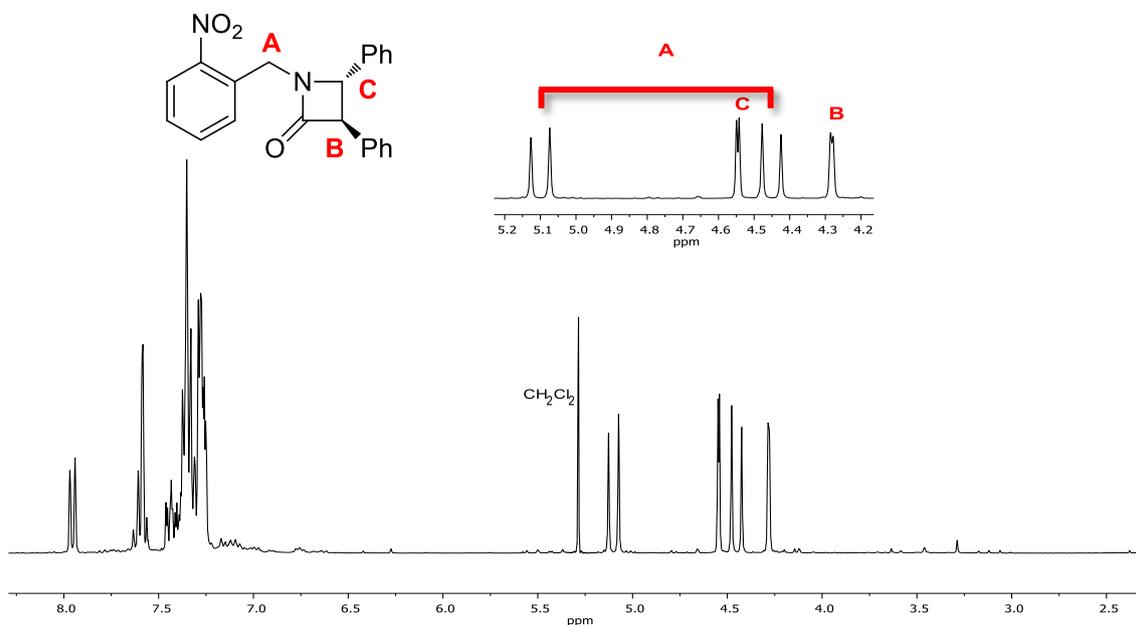
b. Síntesis a través de la cicloadición de Staudinger

El resultado negativo en la obtención de la 4-aryl-2-azetidiona a partir del aducto Ugi hizo que nos planteásemos la síntesis de estos sistemas a través de la reacción de cicloadición [2+2] de Staudinger. Para ello se hizo reaccionar la imina derivada del benzaldehído **12** y de la 2-nitrobenilamina **1c** con la cetena generada *in situ* a partir del cloruro de 2-fenilacetilo, obteniéndose la 3,4-difenil-N-(2-nitrobenil)-2-azetidiona **15** con buen rendimiento químico (Esquema 1.60).



Esquema 1.60. Síntesis de 4-fenil-2-azetidionas a través de una cicloadición [2+2]

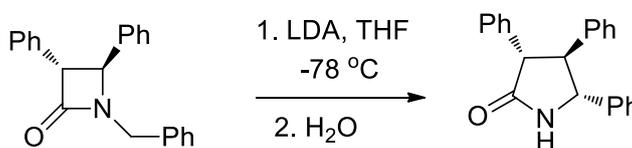
A través del espectro de RMN de protón de la masa de reacción se observa que la cicloadición es completamente diastereoselectiva. A partir de la constante de acoplamiento entre los protones **B** y **C** ($J = 2.3$ Hz), se determina que los grupos fenilo se encuentran en disposición relativa *trans* (Espectro 1.13).⁶⁴



Espectro 1.13. RMN de protón de la 3,4-difenil-*N*-(2-nitrobencil)-2-azetidiona **15**

1.4.1.2. Reacciones de expansión sobre 4-aryl-2-azetidinas

En bibliografía se encuentra descrita la reacción de expansión de la *N*-bencil-3,4-difenil-2-azetidina con LDA a baja temperatura, -78 °C, es decir, en estos sistemas una vez formado el *N*-anión la reacción de expansión está muy favorecida (Esquema 1.61).⁵²



Esquema 1.61. Expansión de *N*-bencil 3,4-difenil-2-azetidina promovida por LDA

Lo esperado era que la expansión de la *N*-(2-nitrobencil)-3,4-difenil-2-azetidina **15**, análoga a la anterior pero con una posición *N*-bencílica más activada, pudiera tener lugar con bases más suaves. Sin embargo, al tratar la azetidina **15** con carbonato

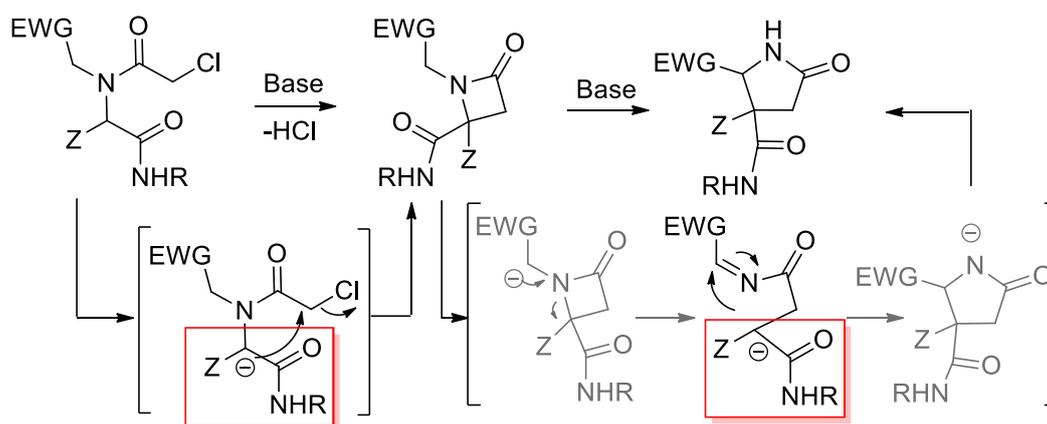
⁶⁴Pretsch E., Büllmann P., Baderscher M., *Structure Determination of Organic Compounds*, 4th Edition, Springer, 2009

sódico o hidróxido potásico a 40 °C ésta permanecía inalterada, mientras que un incremento de la temperatura originaba su degradación. Este resultado indica que en la apertura de la azetidiona no es sólo importante la acidez de los hidrógenos en el sustituyente del nitrógeno, sino de la sustitución en la posición 4 de la azetidiona. Este resultado se analizó mediante cálculos teóricos (Apartado 1.5).

1.4.2. 4-VINIL-2-AZETIDINONAS

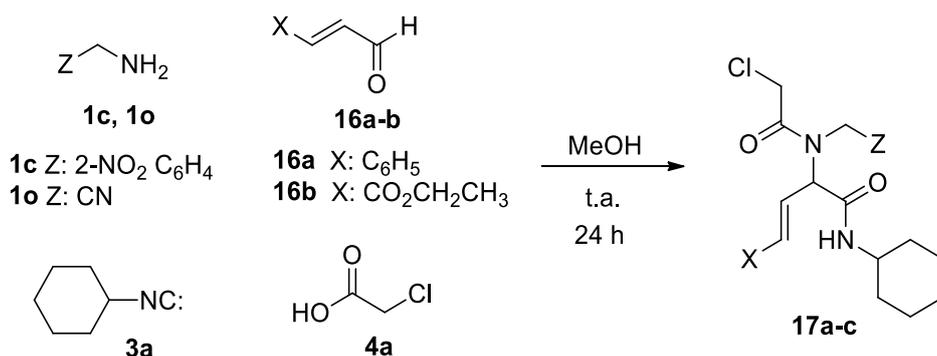
1.4.2.1. Síntesis de 4-vinil-2-azetidionas

El resultado anterior, tanto en el intento de síntesis de la azetidiona a través de la reacción de Ugi como en el resultado negativo en la reacción de expansión, indica la importancia de la estabilidad del anión en α respecto a la amida secundaria, tanto en la etapa de la formación de la azetidiona como en el intermedio abierto (C-4 en la azetidiona) en la reacción de expansión (Esquema 1.62).



Esquema 1.62. Intermedios aniónicos en la secuencia Ugi/ciclación/expansión

Las 2-azetidionas obtenidas por Marcaccini *et al.*⁵⁷ en una reacción Ugi/ciclación en medio básico utilizando el cinamaldehído como componente carbonílico, nos parecieron una posible alternativa para ensayar la reacción de expansión, ya que estos sistemas en posición C-4 cuentan con dos grupos capaces de estabilizar el carbanión intermedio. En nuestro caso llevamos a cabo una reacción de Ugi similar, pero introduciendo aminas con α -CH ácidos, como la 2-nitrobenilamina **1c** o el 2-aminoacetnitrilo **1o**. Se eligió como componente carbonílico, además del cinamaldehído **16a**, el (E)-4-oxobutenoato de etilo **16b**, junto con el ciclohexilisonitrilo **3a** y el ácido 2-cloroacético **4a** (Esquema 1.63).



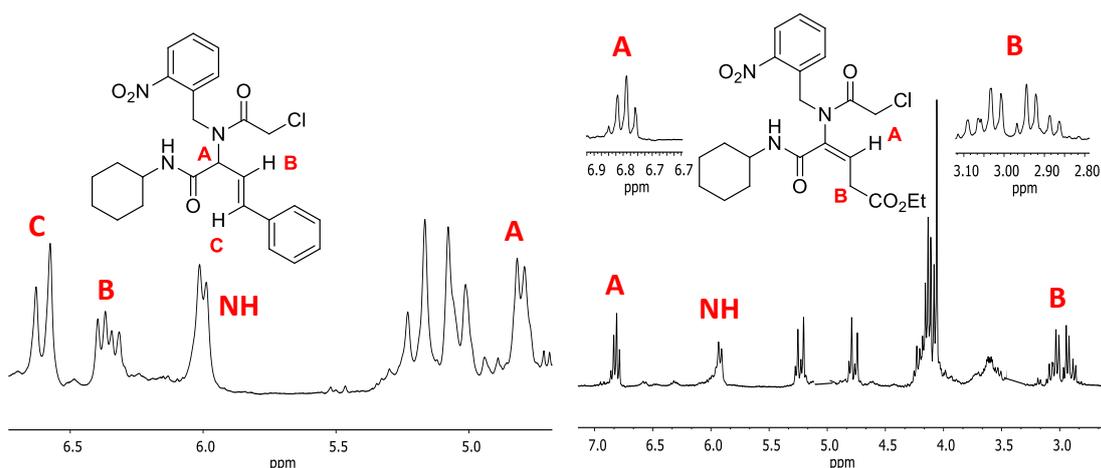
Esquema 1.63. Reacción de Ugi con aldehídos α,β -insaturados.

La reacción de Ugi se llevó a cabo en diferentes condiciones, variando disolventes (metanol, trifluoroetanol), concentración y el orden de adición de los reactivos, siendo los rendimientos obtenidos en todos los casos muy bajos. Al final la reacción se llevó a cabo sin preformar la imina, adicionando cada uno de los reactivos disueltos en metanol. En ningún caso precipitó el aducto Ugi, por lo que tras el lavado de la masa de reacción se procedió a purificar los aductos Ugi por cromatografía en columna. Los rendimientos obtenidos en todos los casos fueron muy bajos (Tabla 1.22). Este bajo rendimiento se puede explicar por la presencia de dos posiciones electrófilas en el aldehído de partida que pueden competir en la α -adición de la reacción de Ugi.

Tabla 1.22. Resultados en la síntesis de los aductos Ugi **5a-c**

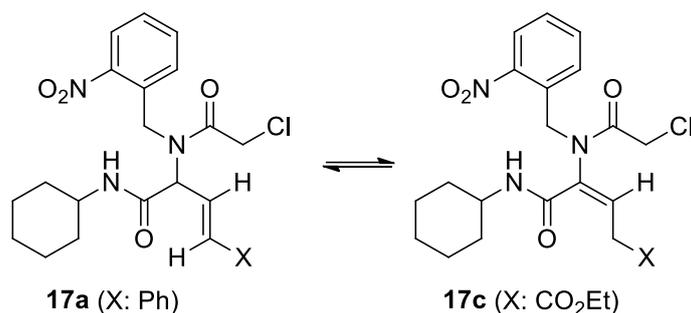
Entrada	1 (Z)	16 (X)	17 (%)
1	1c (Z: 2-NO ₂ C ₆ H ₄)	16a (X: C ₆ H ₅)	17a (14)
2	1o (Z: CN)	16a (X: C ₆ H ₅)	17b (29)
3	1c (Z: 2-NO ₂ C ₆ H ₄)	16b (X: CO ₂ CH ₂ CH ₃)	17c (24)

En el espectro de RMN de protón se observa que la multiplicidad de las señales del sistema alílico que provienen del aldehído para las estructuras de **17a** y **17c** es muy diferente (Espectro 1. 14). Así, para el aducto **17a** en la región de los dobles enlaces se observa, junto al doblete del NH, un doblete **C** ($J_{trans} = 16.0$ Hz) y un doblete **B** ($J_{trans} = 16.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz) correspondientes a los protones sobre el doble enlace, mientras que más apantallado (4.8 ppm) aparece otro doblete **A** ($J = 8.5$ Hz) que completa el sistema alílico. Sin embargo, para el aducto **17c** sólo se observa la señal de un protón olefínico como triplete **A** ($J = 8.5$ Hz), mientras que en el entorno de 3.0 ppm aparecen dos señales que corresponden a los protones diastereotópicos en la posición alílica, dos dobles dobletes **B** ($J_{gem} = 17.0$ Hz y $J = 8.5$ Hz).



Espectro 1.14. Regiones ampliadas de los RMN de protón en la que se observan las señales del grupo alilo en los aductos Ugi **17a** (izda) y **17c** (dcha)

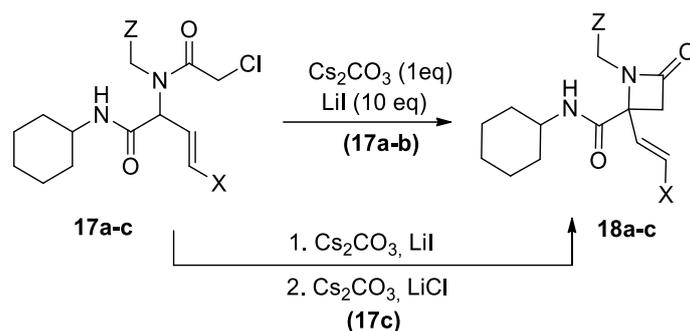
La conjugación en los dos sistemas explica la fácil isomerización del doble enlace en el medio de reacción (Esquema 1.64), reacción de isomerización favorecida tanto en medio ácido como básico.



Esquema 1.64. Estructuras **17** isómeras en el sistema alílico

Al tratar los aductos Ugi **17a-c** con el carbonato de cesio y yoduro de litio se obtuvo la azetidiona directamente, excepto para el aducto **17c** en el que el único producto formado era el derivado yodado producto de la reacción de Finkelstein. Este derivado es fácil de caracterizar por su espectro de RMN de carbono, ya que si bien el espectro de protón de los derivados clorado y yodado son muy similares, con un ligero apantallamiento para los protones del grupo metileno contiguo al halógeno, en el ¹³CRMN esa posición sufre un gran apantallamiento, pasando de 42 ppm en el cloruro a -5 ppm en el yoduro.

En este caso, el derivado yodado fue tratado de nuevo con carbonato de cesio en presencia de cloruro de litio, más económico que el yoduro de litio, para conseguir la transmetalación, obteniéndose en este caso la azetidiona **18c** (Esquema 1.65, Tabla 1. 23).



Esquema 1.65. Síntesis de azetidinonas **18** derivadas de los aductos Ugi **17**

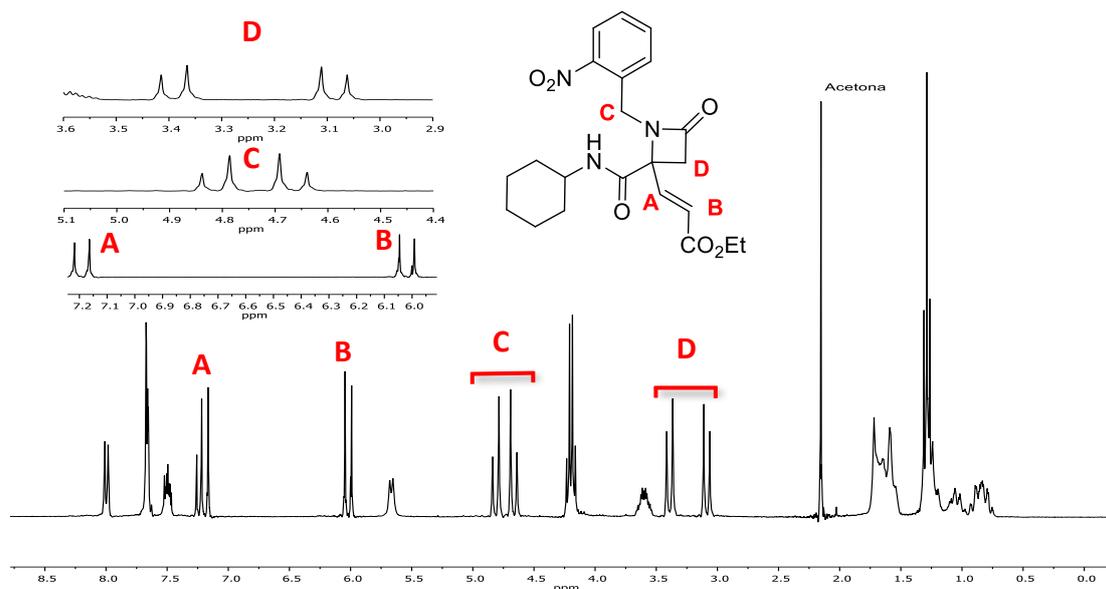
Tabla 1.23. Resultados de la síntesis de azetidinonas **18a-c**

Entrada	17 (Z, X)	18 (%)
1	17a (Z: 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , X: C ₆ H ₅)	18a (59)
2	17b (Z: CN, X: C ₆ H ₅)	18b (43)
3	17c (Z: 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , X: CO ₂ Et)	18c (35) ^a

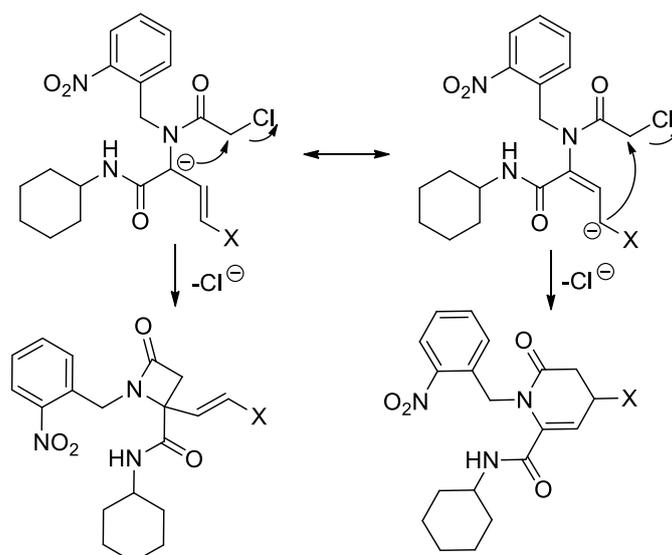
a. Rendimiento global tras las dos etapas, Finkelstein y ciclación

El espectro de RMN de protón de estas azetidinonas **18** es muy sencillo, a diferencia del espectro de la posible dihidropiridona (*N*-alquilación, Esquema A.12) que daría grupos de señales más complejas.

En el caso de las azetidinonas se observan tres sistemas AB con grandes constantes de acoplamiento, para los protones del doble enlace (**A** y **B**) se observan dos dobletes con $J_{\text{trans}} = 16.1$ Hz, mientras que en el caso de los protones de los grupos metileno (**C** y **D**) se observan en cada caso dos dobletes con $J_{\text{gem}} = 15.6$ y 14.7 Hz respectivamente (Espectro 1.15).

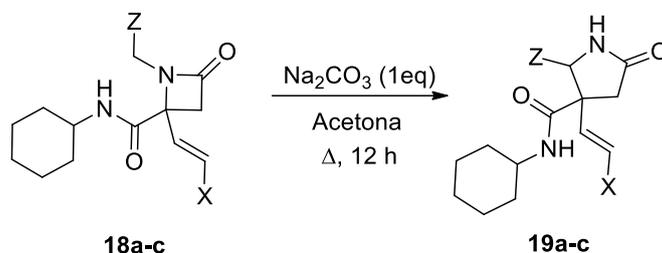

Espectro 1.15. RMN de protón de la azetidiona **18c**

Los rendimientos en la ciclación hasta azetidiona también fueron bajos a pesar de utilizar carbonato de cesio en presencia de yoduro de litio para evitar la *O*-alquilación (Tabla 1.23). Esto se puede explicar por la posibilidad de generación de un nuevo producto de alquilación, una dihidropiridinona (Esquema 1.66), debido a las características del anión alilo intermedio. Sin embargo, a pesar de la mayor tensión en el núcleo de cuatro eslabones, éste es el producto mayoritario.


Esquema 1.66. Posibles productos de *C*-alquilación sobre los derivados Ugi alílicos **17**

1.4.2.2. Reacciones de expansión sobre 4-vinil-2-azetidionas

Tras aislar las 4-ciclohexilcarbamoil-4-vinil-2-azetidionas **18**, se las hizo reaccionar con carbonato sódico a reflujo de acetona durante 12 h, obteniéndose la pirrolidinona **19** como producto mayoritario (Esquema 1.67, Tabla 1.24).



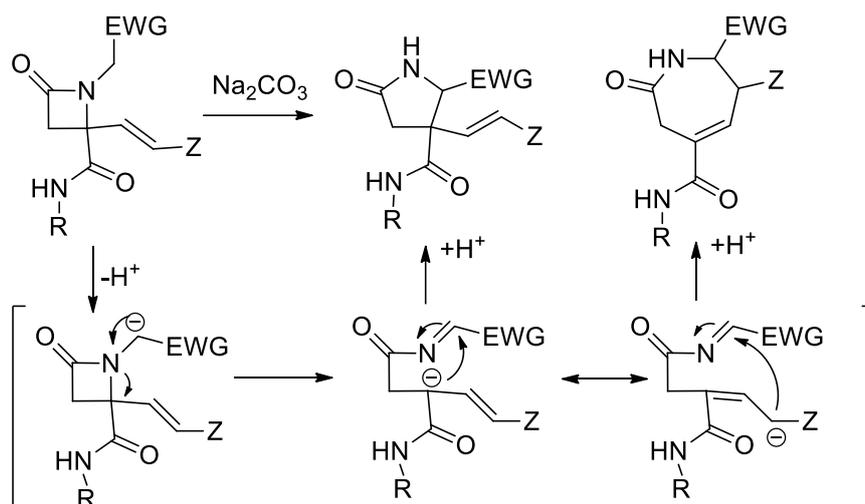
Esquema 1.67. Reacción de expansión sobre las azetidionas **18**

Tabla 1.24. Resultados de la síntesis de pirrolidinonas **19a-c**

Entrada	18 (Z, X)	19 (%)
1	18a (Z: 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , X: C ₆ H ₅)	19a (34)
2	18b (Z: CN, X: C ₆ H ₅)	19b (40)
3	18c (Z: 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , X: CO ₂ Et)	19c (48)

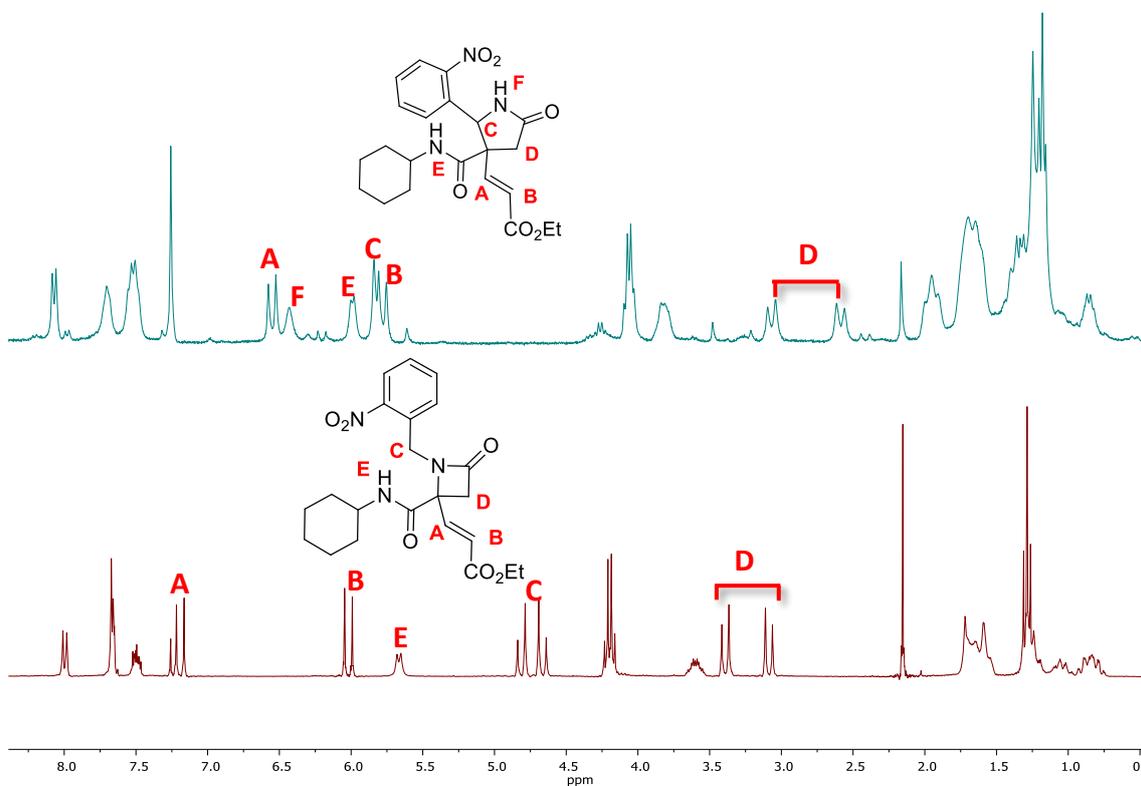
Como era previsible, no se observó en ningún caso la formación de la *N*-ciclohexil succinimida descrita por Marcaccini (Esquema 1.14),⁵⁸ al ser la acidez de los hidrógenos en α del sustituyente del nitrógeno de la azetidionona mayor al del NH de la amida secundaria.

Sin embargo, aunque la expansión tiene lugar, el rendimiento es inferior al obtenido para el caso de los 4-acilderivados, lo que se puede explicar de nuevo por las características del anión alilo intermedio (Esquema 1.68). Planteando un mecanismo análogo al propuesto para las 4-acil-2-azetidionas, derivadas de arilgloxales (Esquema 1.23), se observa que el intermedio aniónico alílico puede evolucionar hacia la pirrolidinona deseada o hacia una azepin-2-ona (Esquema 1.68), aunque éste último no se ha llegado a aislar en ningún caso.



Esquema 1.68. Posible mecanismo de la reacción de expansión de la 2-vinil-2-azetidinonas

En el espectro de RMN de protón de los productos de expansión se mantienen dos de los tres sistemas AB, los del doble enlace (**A** y **B**) y el grupo metileno que forma parte del heterociclo (**D**), sin embargo, desaparece el sistema AB que corresponde al grupo metileno bencílico en la azetidinona pasando este a ser un singlete que corresponde a un solo protón (**C**). Además, se observan dos grupos NH (**E** y **F**) (Espectro 1.16).

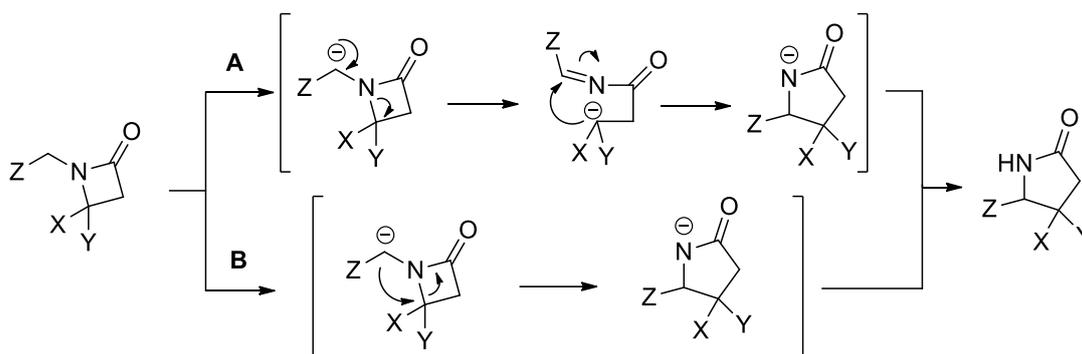


Espectro 1.16. RMN de protón de la azetidinona **18c** (abajo) y de la pirrolidinona **19c** (arriba)

Aunque el rendimiento global en esta última secuencia Ugi/ciclación/expansión empleando aldehídos α,β -insaturados es muy bajo, debido sobre todo al bajo rendimiento en la reacción de Ugi, se demuestra que la reacción de expansión desde β -lactamas a γ -lactamas en condiciones suaves puede aplicarse a sistemas con diferente sustitución, obteniéndose sistemas altamente funcionalizados de una forma sencilla.

1.5. MECANISMO DE REACCIÓN

Finalmente se llevó a cabo un estudio teórico para poder determinar el mecanismo a través del cual tiene lugar la reacción de expansión, si este tiene lugar en dos etapas (mecanismo A) o transcurre a través de un mecanismo concertado (mecanismo B) (Esquema 1.69). Este estudio permitirá racionalizar qué características debe tener la azetidiona de partida, así como la influencia de los sustituyentes sobre el nitrógeno y sobre la posición C-4 de la azetidiona en el resultado de la reacción de expansión.



Esquema 1.69. Posibles mecanismos de reacción en la expansión de las 2-azetidionas a 2-pirrolidinonas

Todos los cálculos fueron realizados empleando el programa Gaussian09.⁶⁵ Las geometrías de todas las especies fueron optimizadas al nivel B3LYP/6-31+G**. Los efectos ambientales fueron considerados empleando un Modelo Polarizable Continuo (PCM) usando la Variante del Formalismo Integral de Ecuaciones (IEFPCM).⁶⁶ Las geometrías empleadas en las reacciones de desprotonación fueron optimizadas en etanol mientras que aquellas empleadas para los cálculos de la reacción de expansión se optimizaron en fase gas. La naturaleza de todas las estructuras optimizadas fue determinada a partir de un análisis de la frecuencia armónica, sin frecuencia imaginaria para aquellas geometrías que fueran mínimos de energía y con una frecuencia imaginaria para los estados de transición. Todos los estados de transición y los mecanismos de reacción fueron validados por medio de cálculos de las coordenadas de reacción intrínseca (IRC) en sentidos progresivo e inverso. Todas las diferencias de energía corresponden a las energías libres de Gibbs.

⁶⁵M. J. Frisch, G. W. Trucks, et al., GAUSSIAN 09 program package, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

⁶⁶Scalmani, G.; Frisch, M. J., *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.

1.5.1. 4-ACIL-4-CARBAMOIL-2-AZETIDINONAS

Inicialmente se estudiaron dos sistemas sintetizados en secuencias Ugi/ciclación con una sustitución diferente en el nitrógeno de la azetidina, *N*-(2-nitrobencil) y *N*-bencil (Figura 1.9). Estos sistemas se comportan de forma muy diferente en la reacción de expansión; mientras la expansión de la primera ($4_{\text{carbamoil}}\text{AzNO}_2$) tiene lugar con carbonato sódico a reflujo de acetona (40 °C), la segunda ($4_{\text{carbamoil}}\text{AzH}$) precisa una base más fuerte como LDA aunque en este caso la reacción transcurre a baja temperatura (0 °C).

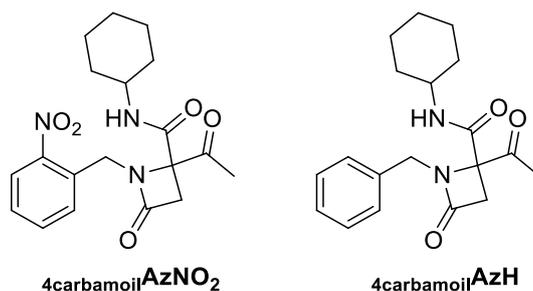
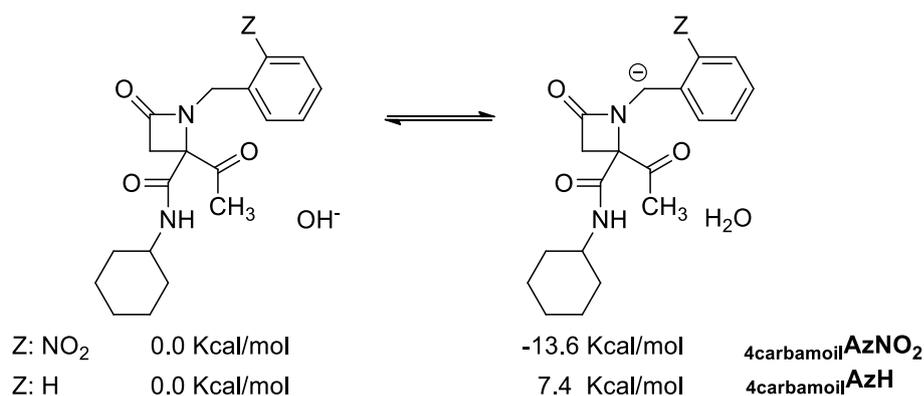


Figura 1.9. 4-Acil-4-carbamoil-2-azetidinas elegidas para el estudio teórico

La diferencia en la acidez de las posiciones bencílicas explica las diferentes condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo la desprotonación. Inicialmente se compararon las energías de la forma neutra y desprotonada en presencia de una base (hidróxido) y su ácido conjugado (agua) respectivamente, para determinar la viabilidad de esa primera reacción de desprotonación (Esquema 1.70).



Esquema 1.70. Energías calculadas para las especies $4_{\text{carbamoil}}\text{Az}$ que participan en el equilibrio de desprotonación en etanol

Como era previsible, la diferencia de energías en la desprotonación de esas dos especies es muy grande. Mientras que la desprotonación con hidróxido en la *N*-(2-nitrobencil)-2-azetidina ($4_{\text{carbamoil}}\text{AzNO}_2$) está muy favorecida ($k_{\text{eq}} = 8.7 \cdot 10^9$), no ocurre así en la *N*-bencil-2-azetidina ($4_{\text{carbamoil}}\text{AzH}$) donde la posición bencílica no

está activada ($k_{eq} = 4.03 \cdot 10^{-6}$), resultado que está en consonancia con el resultado experimental observado.

Otro factor que parece importante en la reacción de desprotonación es la naturaleza del sustituyente en la posición C-4, ya que el anión bencílico formado está estabilizado por un enlace de hidrógeno intramolecular con el NH del sustituyente carbamoilo (Figura 1.10).

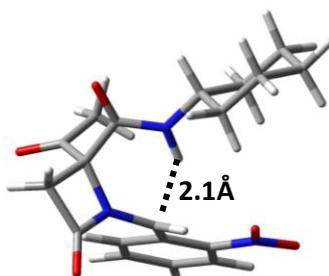
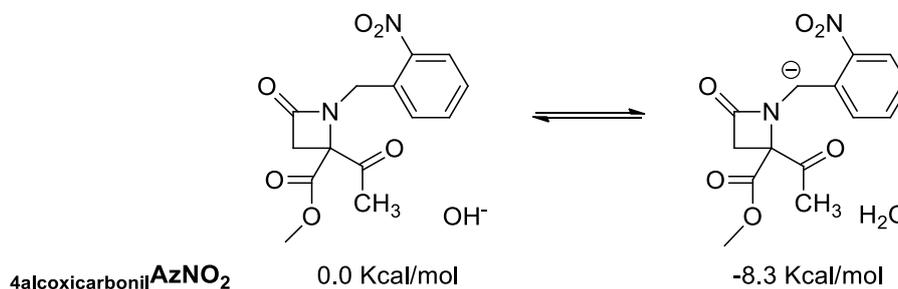


Figura 1.10. Geometría optimizada para la especie aniónica intermedia derivada de la *N*-(2-nitrobenzyl)-4-carbamoyl-2-azetidinona (${}_{4\text{carbamoyl}}\text{AzNO}_2$)

Para determinar la importancia del sustituyente en C-4 se llevó a cabo un estudio similar sobre una *N*-(2-nitrobenzyl)-2-azetidinona análoga a la anterior pero en la que el grupo carbamoilo se sustituyó por un grupo éster, eliminando la posibilidad de formar un enlace de hidrógeno intramolecular. El cálculo de energía en el equilibrio permitió determinar que efectivamente, aunque la desprotonación está muy favorecida ($k_{eq} = 1.2 \cdot 10^6$), lo está menos que cuando en C-4 hay una amida primaria (la diferencia de energía entre las dos reacciones de 5.3 Kcal/mol, Esquema 1.70 frente a 1.71).



Esquema 1.71. Energías calculadas en la desprotonación de la 4-alcoxicarbonil-*N*-(2-nitrobenzyl)-2-azetidinona (${}_{4\text{alcoxicarbonil}}\text{AzNO}_2$)

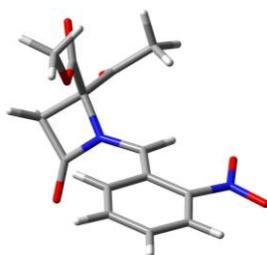


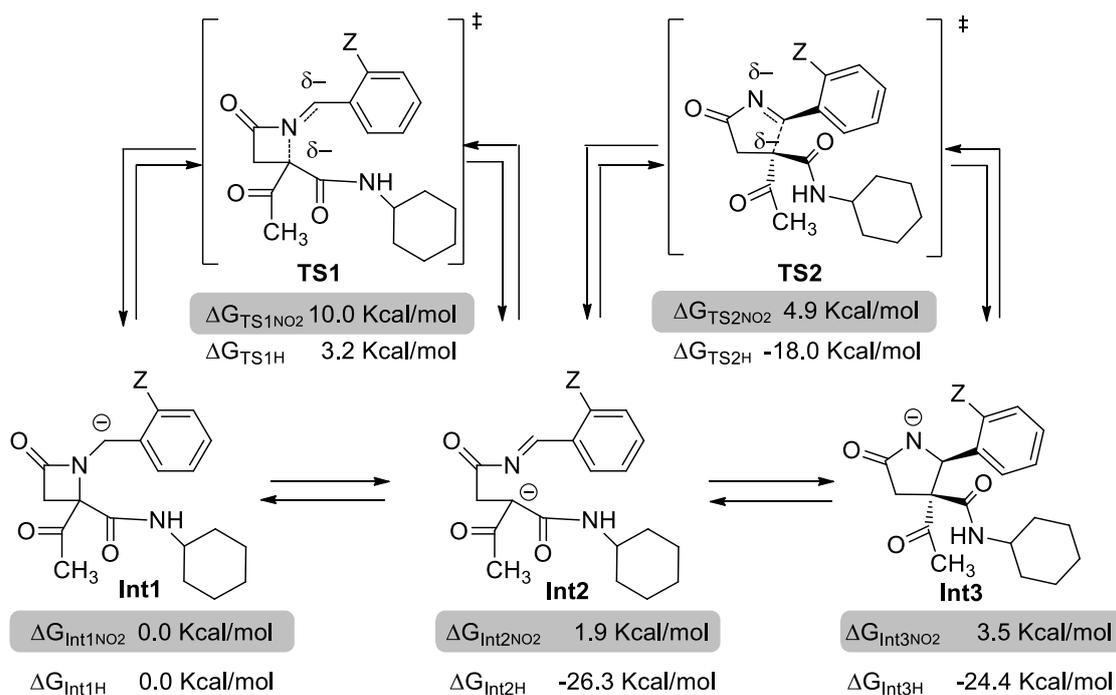
Figura 1.11. Geometría optimizada para la especie aniónica intermedia derivada de la *N*-(2-nitrobencil)-4-metoxicarbonil-2-azetidinona

De esta forma se demuestra que aunque, tal como era previsible, el factor determinante en la desprotonación es la acidez de la posición bencílica, la sustitución en la posición C-4 puede jugar un papel importante en el resultado final.

Una vez determinada la importancia de la sustitución de las azetidionas de partida en la etapa de desprotonación se pasó a estudiar la reacción de expansión.

Inicialmente se estudió la posibilidad de que la reacción tuviera lugar en una sola etapa a través de un mecanismo concertado, pasando directamente desde el C-anión en la posición bencílica del *N*-sustituyente en la azetidinona hasta el *N*-anión en la pirrolidinona (Esquema 1.69, Mecanismo B), pero el estudio computacional confirmó que la reacción tenía lugar en dos etapas a través de un intermedio aniónico abierto (Esquema 1.69, Mecanismo A).

En este caso el estudio sólo se llevó a cabo sobre los dos sustratos estudiados experimentalmente. Se optimizaron las estructuras de cada uno de los intermedios propuestos (con cálculos de frecuencia que no mostraran ninguna frecuencia negativa para indicar que las geometrías correspondían a mínimos) y se calculó su energía. En la ciclación hasta pirrolidinona se generan dos centros estereogénicos, pudiéndose obtener por tanto dos diastereoisómeros diferentes, siendo el isómero de menor energía el que tiene una configuración relativa (4R*,5R*), lo que coincide con el resultado experimental. Una vez optimizada la estructura de cada uno de los intermedios, se buscó el estado de transición para cada etapa (con una frecuencia negativa), y se calculó su energía (Esquema 1.72, Figura 1.12).



Esquema 1.72. Valores de las energías de Gibbs para cada una de las especies que intervienen en la expansión de la *N*-(2-nitrobenzyl)-2-azetidinona (gris) y la *N*-benzyl-2-azetidinona (blanco) en fase gaseosa

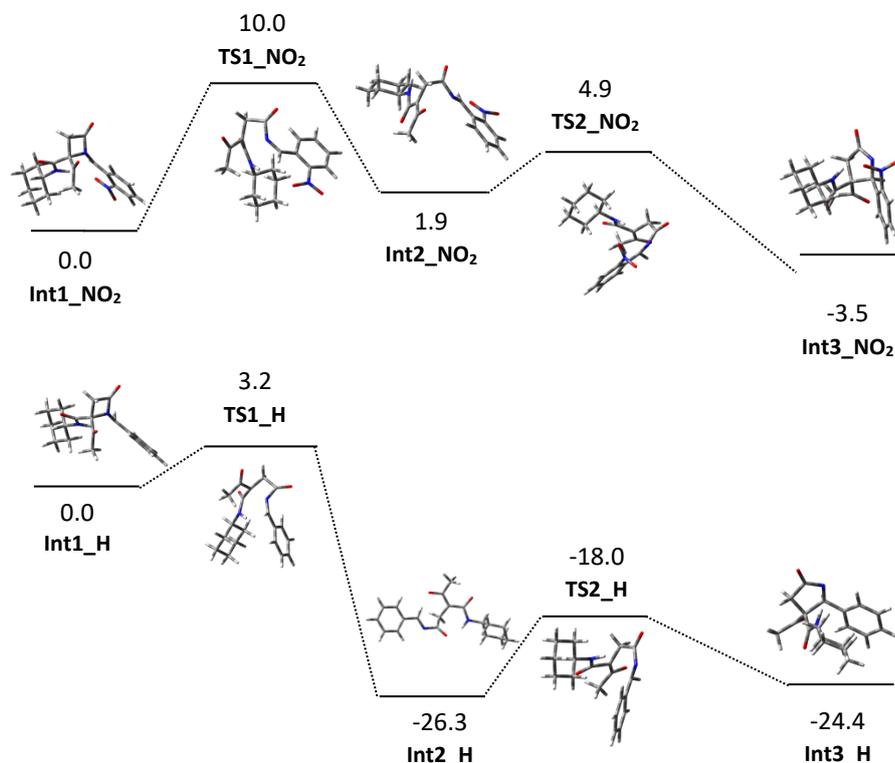


Figura 1.12. Perfiles energéticos (Kcal/mol) para la reacción de expansión de la *N*-(2-nitrobenzyl)-2-azetidinona (arriba) y la *N*-benzyl-2-azetidinona (abajo)

Los cálculos realizados demuestran que la reacción de expansión en la *N*-bencilazetidionona (${}_{4\text{carbamoil}}\mathbf{AzH}$) está mucho más favorecida que en la *N*-(2-nitrobencil)azetidionona (${}_{4\text{carbamoil}}\mathbf{AzNO}_2$), lo que está de acuerdo con los hechos experimentales, ya que mientras la primera transcurre a baja temperatura, la segunda se lleva a cabo a reflujo de acetona (40 °C). A partir de estos valores de energía se pudieron calcular las constantes de equilibrio y de velocidad aplicando las ecuaciones de Arrhenius y Eyring-Polany respectivamente (Tabla 1.25).

Tabla 1.25. Constantes de velocidad y de equilibrio calculadas para la reacción de expansión de las azetidionas a 40 °C (en fase gaseosa)

Azetidinona	K_1 (s^{-1})	K_2 (s^{-1})	K_{eq1}	K_{eq2}
${}_{4\text{carbamoil}}\mathbf{AzNO}_2$	$5,6 \cdot 10^5$	$5,4 \cdot 10^{10}$	$4,6 \cdot 10^{-2}$	$5,5 \cdot 10^3$
${}_{4\text{carbamoil}}\mathbf{AzH}$	$3,6 \cdot 10^{10}$	$1,1 \cdot 10^7$	$2,2 \cdot 10^{18}$	$6,3 \cdot 10^{-2}$

Este resultado se explica por la diferencia de estabilidad de los aniones bencílicos formados en la etapa de desprotonación comentada anteriormente. Así, aunque la estabilidad de los dos intermedios abiertos (Int2_NO₂ e Int2_H) es muy parecida, al tratarse de un anión de características similares (estabilizado por los grupos carbonilo y amida), la ganancia de estabilidad en la apertura es inferior cuando se parte del anión bencílico más estable.

Al analizar la distinta estabilidad de las especies aniónicas (Figura 1.12, Tabla 1.25) se observa que, si bien en el caso de la *N*-(2-nitrobencil)-2-azetidionona (${}_{4\text{carbamoil}}\mathbf{AzNO}_2$) la primera etapa del proceso está menos favorecida, en la segunda etapa hay una ganancia de estabilidad, lo que favorece la formación de la pirrolidinona. Sin embargo, en el caso de la *N*-bencil-2-azetidionona (${}_{4\text{carbamoil}}\mathbf{AzH}$), el intermedio de reacción (Int2_H) es más estable que el C-anión en la azetidionona de partida (Int1_H) y que el *N*-anión en la pirrolidona producto de expansión (Int3_H). Este puede ser uno de los factores que expliquen el bajo rendimiento obtenido en la reacción de expansión sobre este tipo de sistemas (Esquema 1.42, Tabla 1. 11).

1.5.2. 4-ARIL-2-AZETIDINONAS

Para el estudio de las 4-aril-2-azetidionas se eligieron la *N*-(2-nitrobencil)-3,4-difenil-2-azetidionona (${}_{4\text{Aril}}\text{AzNO}_2$) y la *N*-bencil-3,4-difenil-2-azetidionona (${}_{4\text{Aril}}\text{AzH}$) (Figura 1.13).

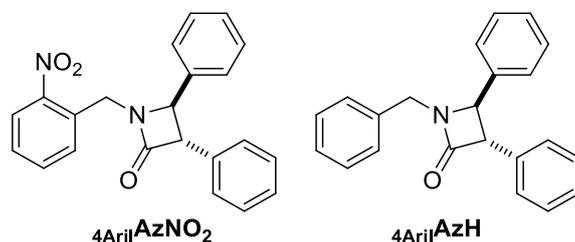
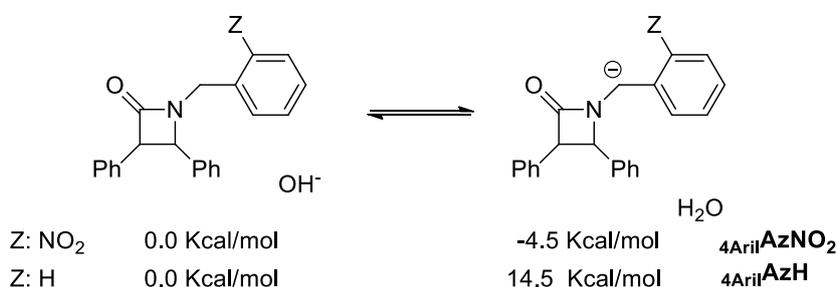


Figura 1.13. 4-Aril-2-azetidionas elegidas para el estudio teórico

Como se ha descrito anteriormente (Apartado 1.3.1.1), la expansión de la *N*-bencil-3,4-difenil-2-azetidionona descrita en bibliografía precisa, al igual que el *N*-bencil derivado (${}_{4\text{Aril}}\text{AzH}$) analizado anteriormente, de bases fuertes como LDA para que la reacción tenga lugar, produciéndose la expansión a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, por lo que de acuerdo con los resultados anteriores, lo más previsible es que si bien la reacción de desprotonación está desfavorecida, no ocurra así con la expansión. Sin embargo, la reacción de expansión sobre la *N*-(2-bencil)-2-azetidionona (${}_{4\text{Aril}}\text{AzNO}_2$) no tuvo lugar en las condiciones ensayadas en el laboratorio, probablemente por la menor estabilidad de la especie aniónica intermedia en la reacción de expansión.

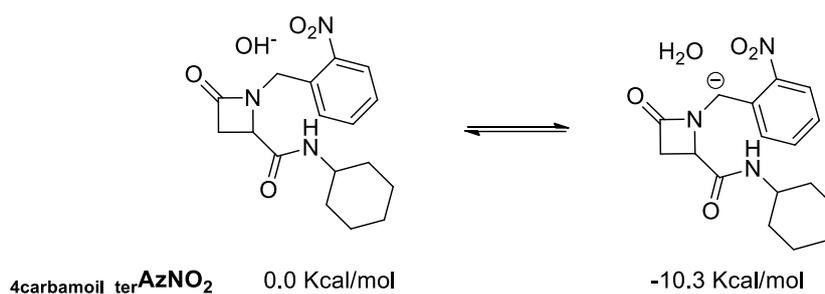
Al igual que en el apartado anterior, inicialmente se estudió el equilibrio de desprotonación, con previsión de que de nuevo la reacción estuviera mucho más favorecida sobre el nitrobencil derivado, pero para poder determinar cómo afecta la sustitución de C-4 en esta primera etapa (Esquema 1.73). También se estudiaron las azetidionas no sustituidas en posición 3, siendo las energías comparables a las sustituidas, por lo que sólo se muestra el estudio teórico sobre las azetidionas de las que tenemos datos experimentales.



Esquema 1.73. Energías calculadas para las especies ${}_{4\text{Aril}}\text{Az}$ que participan en el equilibrio ácido/base en etanol

Se observa que la estabilidad de las especies aniónicas en estos 4-arilderivados (Esquema 1.73) es menor que en los 4-carbamoilderivados con la misma *N*-sustitución (Esquema 1.70).

Para determinar si esta diferencia de energías entre las 4-carbamoil-2-azetidionas y las 4-aril-2-azetidionas se debía a la naturaleza de los sustituyentes en C-4 y no a su grado de sustitución, se hizo un estudio teórico similar sobre una 4-carbamoil-*N*-(2-nitrobenzil)-2-azetidionona, es decir, con un C-4 terciario en lugar de cuaternario (Esquema 1.74).



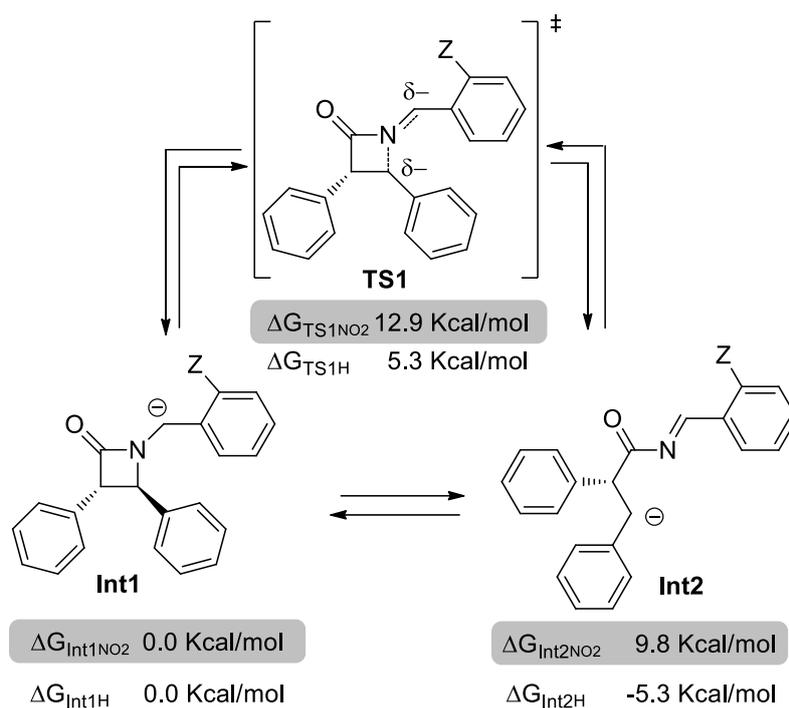
Esquema 1.74. Energías calculadas en la desprotonación de la 4-ciclohexilaminocarbonil-*N*-(2-nitrobenzil)-2-azetidionona

El cálculo de energía en el equilibrio permitió comprobar que, efectivamente, el grado de sustitución también es importante (diferencia de 3.3 Kcal/mol entre el C-4 cuaternario 4carbamoilAzNO_2 (Esquema 1.70) y terciario $4\text{carbamoil_terAzNO}_2$ (Esquema 1.74)), aunque menos que la naturaleza del sustituyente (diferencia de 5.8 Kcal/mol entre el carbamoilo $4\text{carbamoil_terAzNO}_2$ (Esquema 1.74) y el arilo 4arilAzNO_2 (Esquema 1.73)).

De esta forma, se confirma que, aunque en la etapa de desprotonación, la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno del núcleo de azetidionona es fundamental para determinar las condiciones experimentales para que ésta se produzca, la naturaleza de los sustituyentes en posición C-4 también es muy importante, estando más favorecida cuando se trata de carbonos cuaternarios con sustituyentes entre los cuales se encuentra una amida secundaria (como dador de hidrógeno).

A pesar de estar favorecida la formación del anión derivado de la *N*-(2-nitrobenzil)-4-fenil-2-azetidionona 4arilAzNO_2 la reacción de expansión no tuvo lugar, sin embargo, la expansión del *N*-benzilderivado 4arilAzH una vez generado el anión está muy favorecida, ya que tiene lugar a -78 °C.

La explicación se encuentra de nuevo en la primera etapa de la reacción de expansión, ya que aunque en ambos casos se libera la tensión del ciclo de 4 eslabones, en el *N*-nitrobenzil derivado se pasa de un carbanión menos estabilizado por la ausencia del grupo nitro, lo que hace que el intermedio aniónico abierto (Int2_NO₂) sea más inestable que el intermedio aniónico cerrado (Int1_NO₂) (Esquema 1.75).



Esquema 1.75. Valores de las energías de Gibbs para cada las especies que intervienen en la primera etapa de expansión de la *N*-(2-nitrobenzyl)-2-azetidinona (gris) y la *N*-benzyl-2-azetidinona (blanco) en fase gaseosa

El factor determinante en la etapa de expansión se encuentra en la diferencia de estabilidad entre el C-anión generado en la primera etapa de desprotonación (Int1) y el anión intermedio generado en la primera etapa de la expansión (Int2), por ello, en los derivados de azetidinonas *N*-sustituidas con grupos menos ácidos (C-anión menos estable), una vez generado el C-anión, la expansión está más favorecida que en sistemas análogos con sustituyentes más ácidos.

1.5.3. 4-CARBAMOIL-4-VINIL-2-AZETIDINONAS

El último grupo estudiado es el de las 4-carbamoil-4-vinil-2-azetidionas, eligiendo para ello la 4-ciclohexilaminocarbonil-4-estiril-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidionona (${}_{4\text{vinil}}\text{AzNO}_2$) sobre la que tenemos datos experimentales (Figura 1.14).

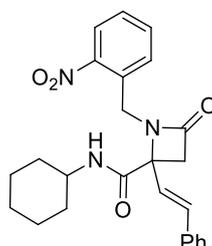
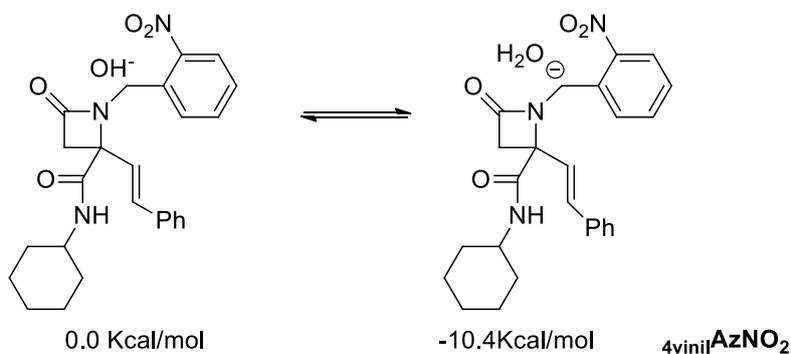


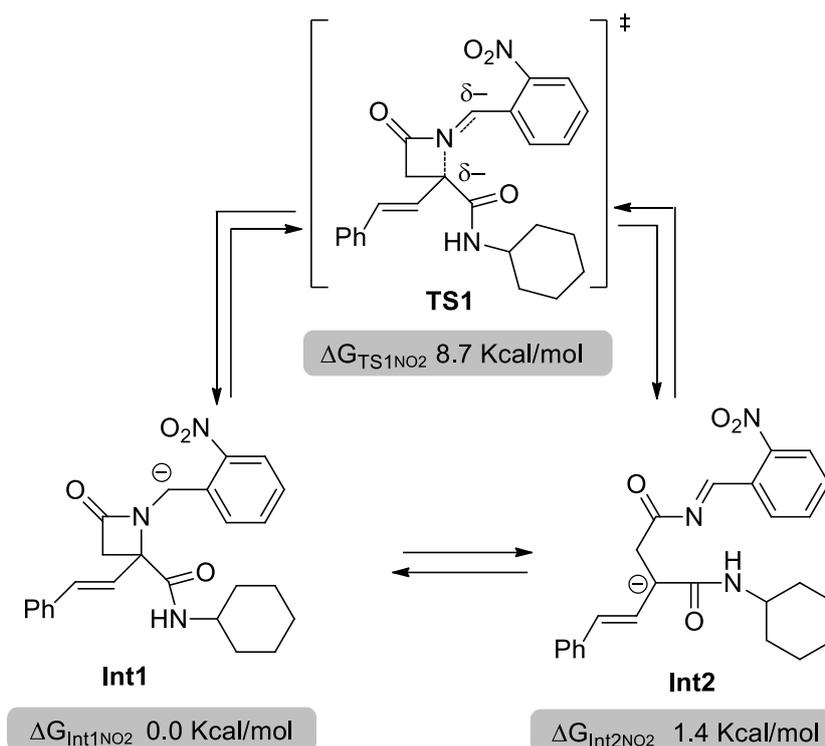
Figura 1.14. 4-Carbamoil-4-vinil-2-azetidionas elegida para el estudio teórico

Siguiendo el mismo orden expuesto en los apartados anteriores, se hizo un estudio de la reacción ácido/base que origina el anión desencadenante de la transposición, y se observa como en este caso la desprotonación está de nuevo claramente favorecida ($k_{\text{eq}} = 4.05 \cdot 10^7$), como era previsible, por combinar al igual que en el ${}_{4\text{carbamoil}}\text{AzNO}_2$ (Figura 1.10) el 2-nitrobenzilo como sustituyente en C-1, con la presencia de una amida secundaria en C-4 (Esquema 1.76).



Esquema 1.76. Energías calculadas en la desprotonación de la 4-ciclohexilaminocarbonil-4-estiril-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidionona

La barrera energética en la etapa de apertura en el 4-estiril derivado (Esquema 1.72) es muy similar a la observada en el caso del análogo con el grupo acilo ${}_{4\text{carbamoil}}\text{AzNO}_2$ (Esquema 1.79), lo que se comprueba con los resultados experimentales.



Esquema 1.77. Valores de las energías de Gibbs para cada las especies que intervienen en la primera etapa de expansión de la 4-ciclohexilaminocarbonil-4-estiril-1-(2-nitrobencil)-2-azetidinona

De esta forma se concluye que, a partir del estudio teórico se ha podido determinar que la reacción de transposición/expansión desde el anión derivado de la 2-azetidinona hasta la 2-pirrolidinona tiene lugar en dos etapas.

Además, este estudio teórico ha permitido determinar la importancia de los sustituyentes en posición 1 y 4 en el anillo de la azetidinona, tanto en la etapa de desprotonación como en la de apertura. Para la primera etapa de desprotonación la acidez de los hidrógenos en el sustituyente del nitrógeno de la azetidinona es clave para determinar la base necesaria para que dicha desprotonación se produzca, influyendo además las características de los sustituyentes en C-4 y su habilidad para actuar como dadores de hidrógeno.

En la etapa de expansión es muy importante que la estabilidad de la primera especie aniónica cerrada (**Int_1**) no sea muy superior a la de la especie aniónica abierta (**Int_2**), ya que en caso contrario la apertura del ciclo (y por tanto la expansión) no se produce, es decir, la diferencia de energías de estas dos especies aniónicas intermedias deben ser muy similares o favorables en el sentido de la especie aniónica intermedia abierta.

CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos al combinar el ácido cloroacético y arilglioxales con aminas con H- α ácidos en la reacción de Ugi son muy significativos, ya que a partir de un mismo aducto Ugi se pueden obtener cuatro familias de compuestos diferentes, 4-acil-4-carbamoil-2-azetidionas, 5-acil-6-aminoalquil-2H-1,4-oxazin-3-onas, 4-acil-4-carbamoil-2-pirrolidinonas y 4-carbamoil-2-pirrolidinonas, a través de una síntesis sencilla, económica y con bases que permiten trabajar en sistemas abiertos, a través de una metodología robusta.
2. Las etapas de expansión, desde 2-azetidionas a 2-pirrolidinonas, y de desacilación (retro-Claisen) transcurren con una alta diastereoselectividad, aunque no se ha logrado el control de la estereoquímica en las unidades estereogénicas creadas al introducir información quiral en alguno de los sustratos de partida.
3. Se ha llevado a cabo un estudio teórico de la etapa de expansión desde 2-azetidionas a 2-pirrolidinonas en la que se ha determinado la importancia de la sustitución en las posiciones 1 y 4 de la azetidionona, tanto en la etapa de desprotonación como de apertura. Esto permite el diseño racional de sistemas β -lactámicos que, en condiciones suaves, pueden dar lugar de forma selectiva a γ -lactamas.

PARTE II. DERIVADOS DE ÁCIDOS TRIHALOACÉTICOS

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

PARTE II. DERIVADOS DE ÁCIDOS TRIHALOACÉTICOS

INTRODUCCIÓN

El núcleo de hidantoína (imidazolidin-2,4-diona) aparece en numerosos compuestos con actividad farmacológica, como anticonvulsivo,⁶⁷ antimicrobiano,⁶⁸ antiinflamatorio,⁶⁹ modulador del colesterol HDL,⁷⁰ inhibidor de agregación plaquetaria,⁷¹ antiarrítmico,⁷² antiviral,⁷³... (Figura 2.1). Además, estos sistemas son utilizados como productos de partida en la síntesis de aminoácidos no naturales.⁷⁴

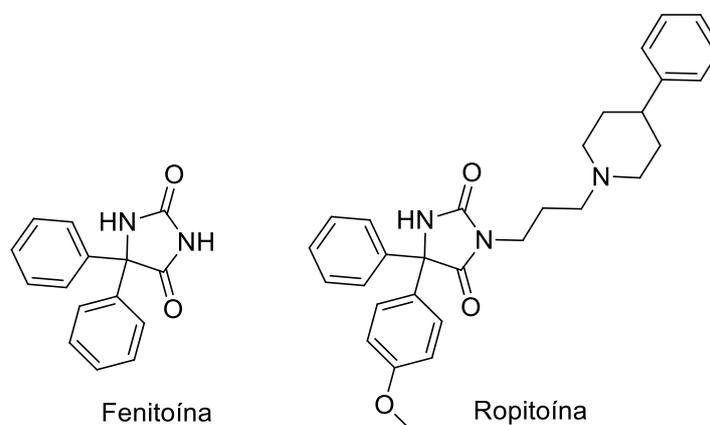


Figura 2.1. Hidantoínas utilizadas como fármacos

⁶⁷ Thenmozhiyal, J. C.; Wong, P. T. H.; Chui, W. K. *J Med. Chem.* **2004**, *47*, 1527.

⁶⁸ Albuquerque, J. F. C.; Rocha Filho, J. A.; Brandão, S. S. F.; Lima, M. C. A.; Ximenes, E. A.; Galdino, S. L.; Pitta, I. R.; Chantegrel, J.; Perrissin, M.; Luu-Duuc, C.; *Il Fármaco* **1999**, *54*, 77.

⁶⁹ Know, S. K.; Park, M. S.; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1845; Santos, L. C.; Mourão, R. H. V.; Uchoa, F. T.; Silva, T. G.; Malta, D. J. N.; Moura, R. O.; Lima, M. C. A.; Galdino, S. L.; Pitta, I. R.; Barbe, J.; *J. Heterocyclic Comm.* **2005**, *11*, 433.

⁷⁰ Elokda, H.; Sulkowski, T. S.; Abou-Gharbia, M.; Butera, J. A.; Chai, S. Y.; McFarlane, G. R.; McKean, M. L.; Babiak, J. L.; Adelman, S. J.; Quinet, E. M.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 681.

⁷¹ Barraclough, P.; Brockwell, M.; Cadwell, A. G.; Demaine, D. A.; Harris, C. J.; King, W. R.; Stepney, R. J.; Wharton, C. J.; Whittle, B. J. R.; *Arch. Pharm. - Weinheim.* **1994**, *327*, 307; Barraclough, P.; Bolofo, M. L.; Giles, H.; Gillam, J.; Harris, C. J.; Kelly, M. G.; Leff, P.; McNeill, A.; Robertson, A. D.; Stepney, R. J.; Whittle, B. J. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 81; Stilz, H. U.; Jablonka, B.; Just, M.; Knolle, J.; Paulus, E. F.; Zoller, G.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2118.

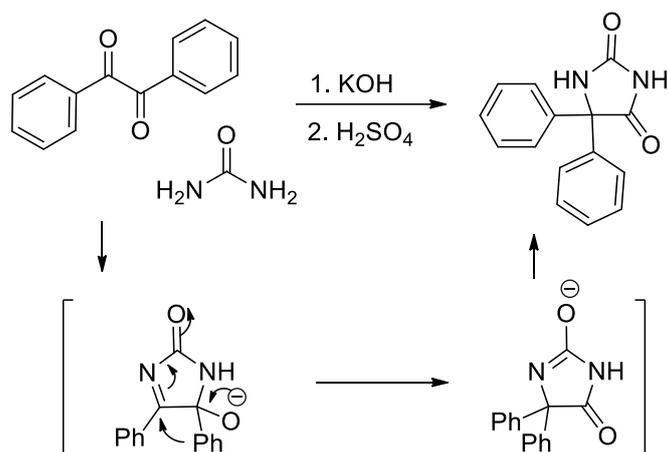
⁷² Dylag, T.; Zygmunt, M.; Maciag, D.; Handzlik, J.; Bednarski, M.; Filipek, B.; Kiec-Kononowicz, K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1013; Pekala, E.; Stadnika, K.; Broda, A.; Zygmunt, M.; Filipek, B.; Kiec-Kononowicz, K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 259.

⁷³ (a) Opačić, N.; Barbarić, M.; Zorc, B.; Cetina, M.; Nagl, A.; Frković, D.; Kralj, M.; Pavelić, K.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Raić-Malić, S.; Mintas, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 475.

(b) Verlinden, Y.; Cuconati, A.; Wimmer, E.; Rombaut, B.; *Antiviral Res.* **2000**, *48*, 61.

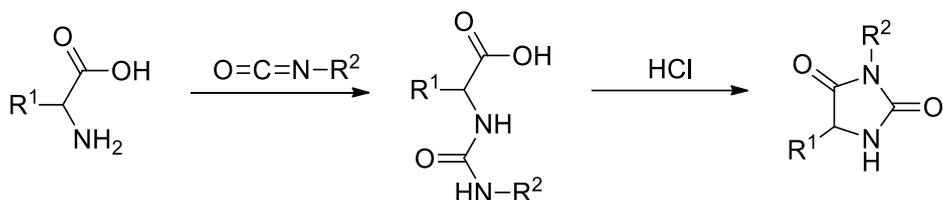
⁷⁴ Sutherland, J. C.; Hess, G. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621.

Un método clásico en la síntesis de la fenitoína (antiepiléptico, Figurar 2.1) es la reacción que tiene lugar entre α -dicetonas y ureas,⁷⁵ a través de una reacción de adición seguida de una transposición bencílica (Esquema 2.1). Reacción que puede llevarse a cabo utilizando otros compuestos α -dicarbonílicos, como arilglioxales, y ureas *N*-sustituidas, lo que permite la obtención de hidantoínas 1,5-disustituidas.⁷⁶



Esquema 2.1. Síntesis de hidantoínas a partir de compuestos α -dicarbonílicos

Uno de los primeros métodos descritos para la obtención de hidantoínas es la síntesis de Urech, en la que se utilizan α -aminoácidos e isocianatos como reactivos de partida. Tras la reacción de adición de la amina sobre el isocianato se generan ureas que, en una reacción de ciclación intramolecular en medio ácido, originan la hidantoína correspondiente (Esquema 2.2).⁷⁷



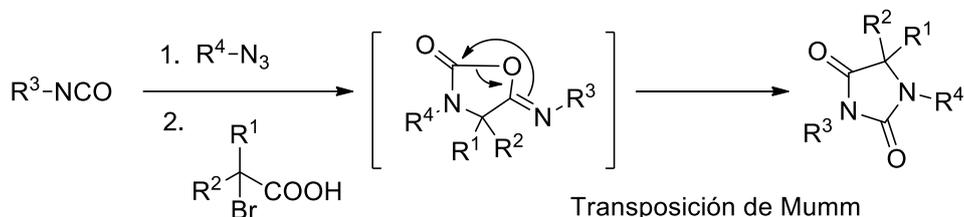
Esquema 2.2. Síntesis de Urech para la obtención de hidantoínas 3,5-disustituidas

⁷⁵ (a) Meusel, M.; Gütschow, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 391. (b) Butler, A. R.; Leitch, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1977**, 1972.

⁷⁶ Paul, S.; Gupta, M.; Gupta, R.; Loupy, A. *Synthesis*, **2002**, 75.

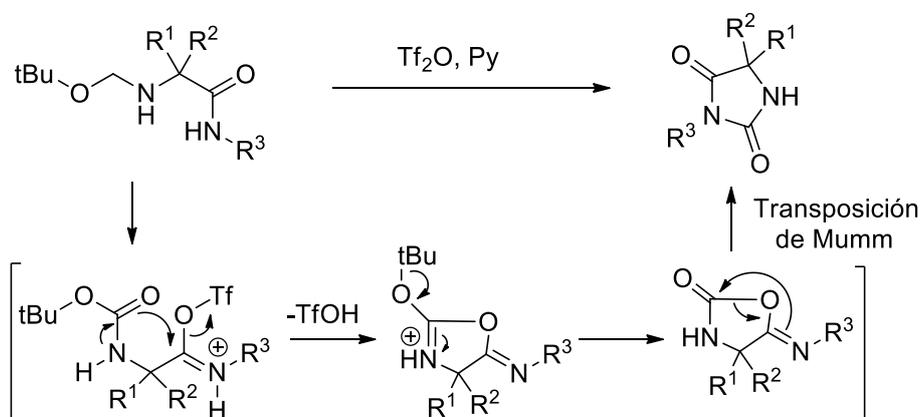
⁷⁷ Ware, E. *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 403.

Utilizando también isocianatos como reactivos de partida, en este caso junto a azidas y ácidos bromoacéticos sustituidos en una reacción secuencial de tres componentes, se ha descrito la síntesis de hidantoínas tetrasustituidas, reacción que transcurre a través de un intermedio cíclico que sufre la transposición de Mumm (análoga a la que tiene lugar en la reacción de Ugi) dando lugar a la hidantoína correspondiente (Esquema 2.3).⁷⁸



Esquema 2.3. Síntesis de hidantoínas a partir de isocianatos

Esta transposición es común en diferentes síntesis de hidantoínas, como la que tiene lugar a partir de dipéptidos *N*-Boc protegidos en una reacción mediada por anhídrido trifluorometanosulfónico (Esquema 2.4).⁷⁹

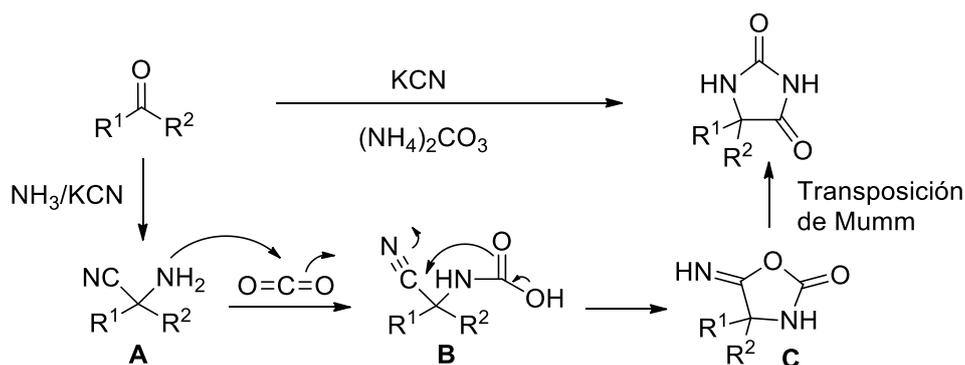


Esquema 2.4. Síntesis de hidantoínas en las que tiene lugar la transposición de Mumm

Esta transposición interviene también en algunas síntesis de hidantoínas a través de reacciones multicomponente, como es la reacción de Bucherer-Bergs, reacción que tiene lugar entre compuestos carbonílicos, cianuro y carbonato amónico (Esquema 2.5). La reacción transcurre a través de un intermedio α -aminonitrilo **A** que, tras la adición de CO_2 seguida de adición intramolecular, origina un intermedio cíclico **C** sobre el que tiene lugar la transposición de Mumm.⁶

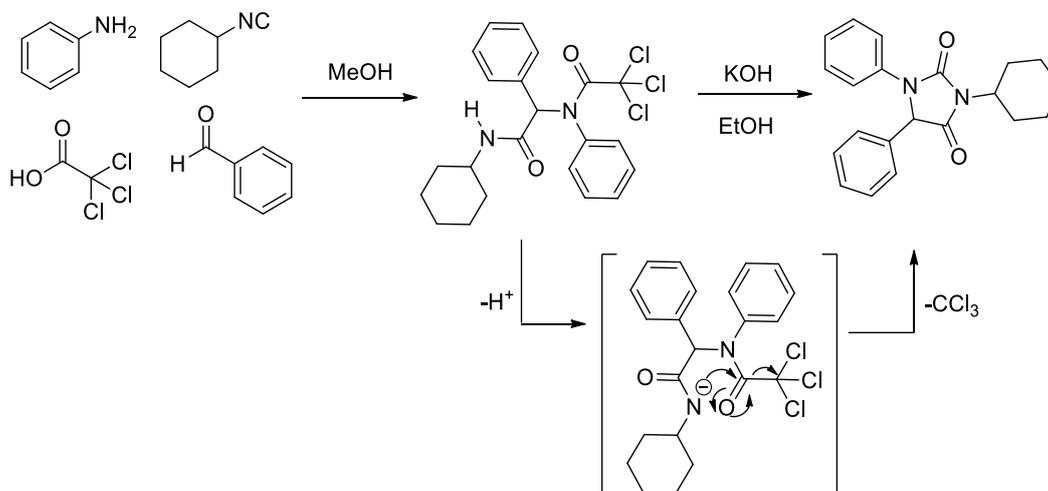
⁷⁸ Olimpieri, F.; Bellucci, M. C.; Marcelli, T.; Volonterio, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 9538.

⁷⁹ Liu, H.; Yang, Z.; Pan, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5902.



Esquema 2.5. Síntesis de Bucherer-Bergs

La reacción de Ugi también ha sido utilizada en la síntesis de hidantoinas, en secuencias Ugi/ciclación en medio básico, como la que tiene lugar al utilizar el ácido tricloroacético como reactivo de partida. En este caso, se propone la formación de un *N*-anión, al ser tratado el aducto Ugi en medio básico, que ataca al carbono carboxílico de la tricloroacetamida provocando la salida del grupo triclorometilo, lo que origina la hidantoina, producto de *N*-acilación (Esquema 2.6).⁸⁰

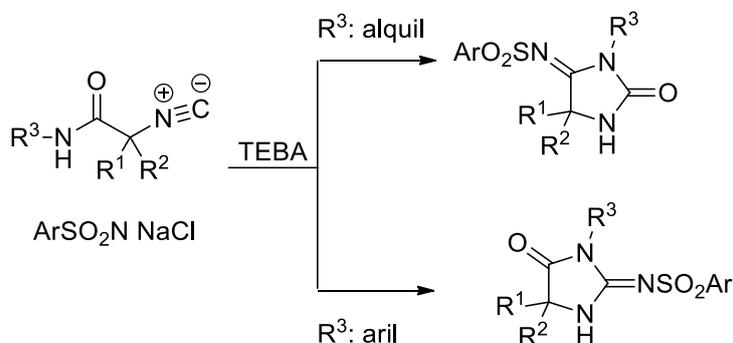


Esquema 2.6. Síntesis de hidantoinas mediante la secuencia Ugi/ciclación intramolecular en medio básico

Otra reacción que utiliza isonitrilos como reactivo de partida, en una reacción de tres centros-dos componentes, es la que tiene lugar entre isocianoacetamidas y cloraminas, en presencia de cloruro de benciltrietilamonio (TEBA) como catalizador de transferencia de fase. Es interesante destacar la regioselectividad observada en esta

⁸⁰ (a) Ignacio, J. M.; Macho, S.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synlett*, **2005**, 3051. (b) Sañudo, S.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Torroba, T.; *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2621.

reacción de ciclación, ya que está controlada por la naturaleza del sustituyente de la amida en la isocianoacetamida. Así, los sustituyentes arílicos originan 2-iminohidantoínas de forma mayoritaria, mientras que los sustituyentes alquílicos dan lugar a 4-iminohidantoínas (Esquema 2.7).⁸¹



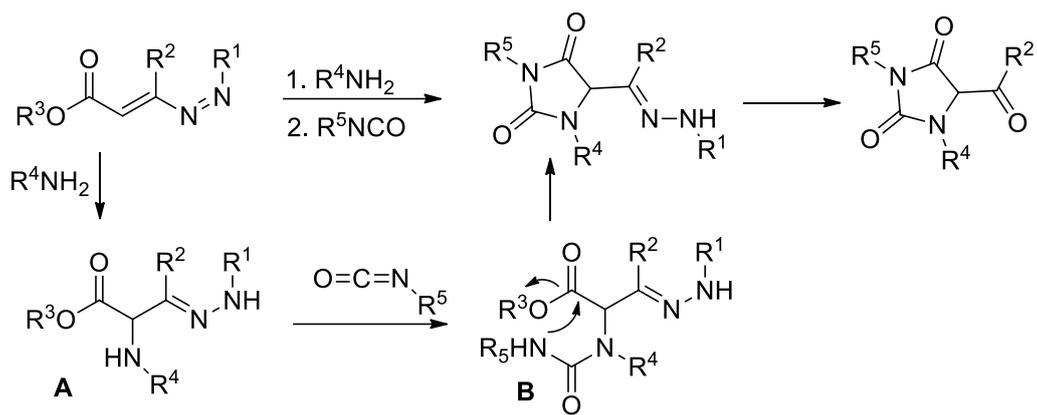
Esquema 2.7. Síntesis de iminohidantoínas a partir de isocianoacetamidas

A pesar del gran número de metodologías descritas para la síntesis de hidantoínas, algunas sustituciones son difíciles de obtener. Así, aunque hay descritas diferentes metodologías para la síntesis de 5-acilhidantoínas, éstas incluyen en su mayor parte un segundo sustituyente en posición 5,⁸² siendo las metodologías descritas para la síntesis de sistemas monosustituidos muy escasas. Entre ellas se encuentra una reacción secuencial de tres componentes, 1,2-diaza-1,3-dienos, aminas primarias e isocyanatos (Esquema 2.8),⁸³ en las que el dieno actúa como aceptor de Michael frente a la amina generando una aminohidrazona que reacciona *in situ* con el isocianato, originándose un intermedio **B** análogo al que se produce en la reacción de Urech (Esquema 2.2).⁷⁸ La quimioselectividad de la reacción de ciclación está controlada por la electrofilia reducida de la hidrazona, resultante en la primera etapa, que actúa enmascarando al grupo carbonilo.

⁸¹ García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; González-Ortega, A.; Rodríguez, F. J.; Rojo, J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 721

⁸² (a) Ramirez, F.; Bhatia, S. B.; Telefus, C. D.; Smith, C. P. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 771. (b) Kondoh, A.; Ota, Y.; Komuro, T.; Egawa, F.; Kanomata, K.; Terada, M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1057.

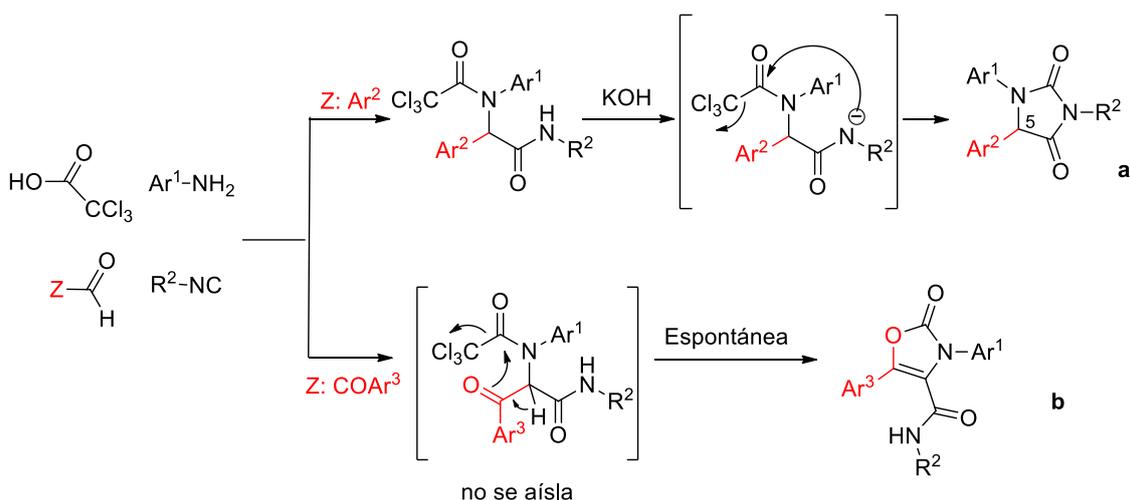
⁸³ Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Nicolini, S.; Perrulli, F. R.; Santeusano, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 353.



Esquema 2.8. Síntesis de 5-acilhidantoínas

OBJETIVOS

Como se ha indicado en la introducción, dentro de nuestro grupo de investigación se ha descrito la síntesis de 5-arilhidantoínas en una sencilla secuencia en dos etapas, una reacción de Ugi (U-4CR) entre anilinas, isonitrilos, aldehídos aromáticos y ácido tricloroacético seguida de una ciclación en medio básico.⁸⁰ Según el mecanismo propuesto, la reacción de ciclación comienza por la formación de un *N*-anión, generado por la acción de la base, que actúa como nucleófilo sobre el carbono carboxílico de la tricloroacetamida, generando el producto de acilación, una hidantoína (Esquema 2.9.a).



Esquema 2.9. Síntesis de 5-arilimidazolonas (a) y oxazolonas (b) en secuencias Ugi/ciclación intramolecular

Posteriormente, se intentó llevar a cabo una secuencia similar para obtener 5-acilhidantoínas. Para ello, se llevó a cabo una reacción de Ugi, similar a la descrita anteriormente, eligiendo en este caso como componente carbonílico arilgloxales, para introducir el grupo acilo en C-5. Sin embargo, en vez de obtenerse el aducto Ugi se producía una ciclación espontánea que no originó la 5-acilhidantoína, sino una 2(3*H*)-oxazolona-4-carboxamida, es decir, el producto de *O*-acilación resultado del ataque intramolecular del oxígeno del grupo acilo al carbono carboxílico de la tricloroacetamida (Esquema 2.9.b).¹⁹

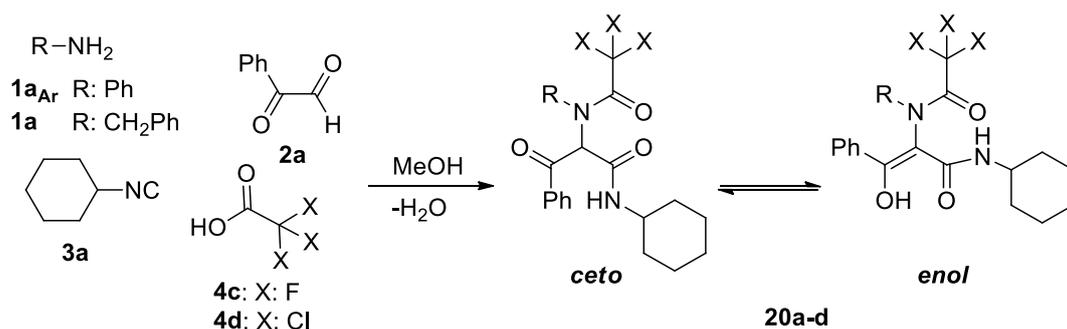
La diferente aplicación de las hidantoínas en función de su sustitución,⁶⁷⁻⁷⁴ unido a las escasas metodologías sintéticas descritas para la obtención de 5-acilhidantoínas,⁸³ ha hecho que planteásemos como nuevo objetivo de este trabajo la síntesis de este tipo de sistemas. Para ello nos basamos en los resultados expuestos anteriormente (Esquema 2.9), siguiendo una metodología análoga pero intentando controlar la reactividad en diferentes posiciones del aducto Ugi para favorecer la *N*-acilación (síntesis de hidantoínas) frente a la *O*-acilación (síntesis de oxazolonas).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1. ESTUDIOS PRELIMINARES

Para poder determinar cómo afecta al resultado químico de la ciclación la electrofilia del carbono carboxílico de la amida terciaria generada en la reacción de Ugi, se llevó a cabo un estudio preliminar de la secuencia Ugi/ciclación, utilizando diferentes ácidos trihaloacéticos y aminas.

Para ello, se eligieron junto al fenilgloxal **2a** y al ciclohexilisonitrilo **3a**, dos ácidos trihalogenados, el ácido trifluoroacético **4c** y el ácido tricloroacético **4d**, y dos aminas, la anilina **1a_{Ar}** y la bencilamina **1a** (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Reacción de Ugi utilizando ácidos trihaloacéticos

En las trihaloacetamidas formadas en la reacción de Ugi se incorpora el grupo trihalometilo que, además de ser un buen grupo saliente, activa la posición carboxílica de la amida terciaria al aumentar su electrofilia por efecto inductivo (-I) (Figura 2.2), siendo mayor en el caso del grupo trifluorometilo que en el del triclorometilo.

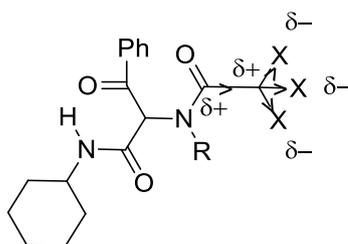


Figura 2.2. Influencia del grupo trihalometilo unido directamente al carbono carboxílico en la amida

La construcción de la amida terciaria, incorporando la amina utilizada como reactivo, hace que la elección de ésta sea muy importante en el resultado final de la reacción. Su naturaleza va a afectar también a la electrofilia del carbono carboxílico y, como consecuencia, a su reactividad. La deslocalización del par electrónico del nitrógeno sobre el anillo aromático en las *N*-arilamidas (Figura 2.3) hace que se incremente el efecto -I y se reduzca el efecto +M ejercidos por el nitrógeno sobre el grupo carboxílico de la trihaloacetamida, lo que las hace más electrófilas que las *N*-bencilamidas.

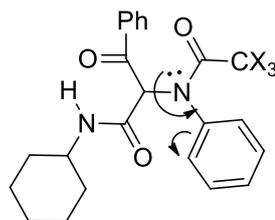


Figura 2.3. Deslocalización del par electrónico del nitrógeno en *N*-arilamidas

Como isonitrilo se eligió el ciclohexilisonitrilo **3a**, no solo por ser el isonitrilo comercial más económico, sino porque permite determinar rápidamente, por RMN de protón, si la reacción de ciclación tiene lugar por el oxígeno (*O*-acilación) o por el nitrógeno (*N*-acilación), ya que la participación de este último modifica tanto el desplazamiento químico como la multiplicidad del grupo metino del ciclohexilo (Figura 2.4).

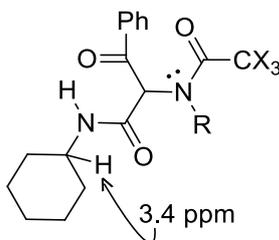


Figura 2.4. Desplazamiento químico en RMN para el protón del grupo metino en la *N*-ciclohexilamida del aducto Ugi

Como componente carbonílico se eligió el fenilglioxal **2a**, esencial para la introducción del grupo acilo (en este caso el grupo benzoilo) como sustituyente en la posición C-5 de la hidantoína final.

La reacción de Ugi se llevó a cabo en las condiciones habituales. Para ello se trató fenilglioxal **2a** (1 mmol) con la amina correspondiente **1** (1 mmol) en metanol (10 ml) durante 10 min para formar la imina. Transcurrido este tiempo se adicionó el correspondiente ácido trihaloacético **4c-d** (1 mmol) y el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 mmol)

y se dejó agitar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos dependen tanto de la naturaleza de la amina como del ácido carboxílico (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Resultados de la reacción de Ugi utilizando ácidos trihaloacéticos

Entrada	4 (X)	1 (R)	20 (%) ^a
1	4c (F)	1a _{Ar} (C ₆ H ₅)	20a (66) ^{b,f}
2	4c (F)	1a (CH ₂ C ₆ H ₅)	20b (70) ^{c,g}
3	4d (Cl)	1a _{Ar} (C ₆ H ₅)	20c (-) ^{d,g}
4	4d (Cl)	1a (CH ₂ C ₆ H ₅)	20d (14) ^{e,g}

a. Rendimiento químico del producto aislado. b. El producto Ugi no precipita y se aísla por cromatografía en columna, obteniéndose una pequeña cantidad de oxazolona. c. Precipita el aducto Ugi. d. Precipita la oxazolona, producto mayoritario (81%). e. Precipita la hidantoína, producto mayoritario (22%). De las aguas madres se aísla el aducto Ugi por cromatografía en columna y una pequeña cantidad de oxazolona. f. La reacción en diclorometano lleva de forma mayoritaria a la oxazolona. g. La reacción en diclorometano lleva a un resultado análogo.

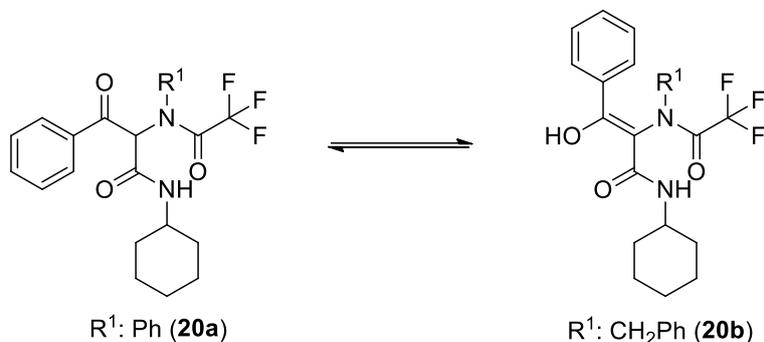
Para los derivados del ácido tricloroacético se obtienen como productos mayoritarios los productos de ciclación, la oxazolona para el derivado de la anilina (Tabla 2.1, Entrada 3) y la hidantoína como derivado de la bencilamina (Tabla 2.1, Entrada 4). Sin embargo, en el caso de los derivados del ácido trifluoroacético no tiene lugar la ciclación espontánea, aislándose en los dos casos el aducto Ugi como producto mayoritario (Tabla 2.1, Entradas 1 y 2). Esto permitió determinar que dependiendo de la naturaleza del resto R, la forma tautomérica en que se encuentra el aducto Ugi es diferente, siendo la forma carbonílica (mayoritaria) para el derivado de la anilina y la forma enólica para el derivado de la bencilamina (Esquema 2.11).

Hay que tener en cuenta por tanto dos aspectos muy diferenciados:

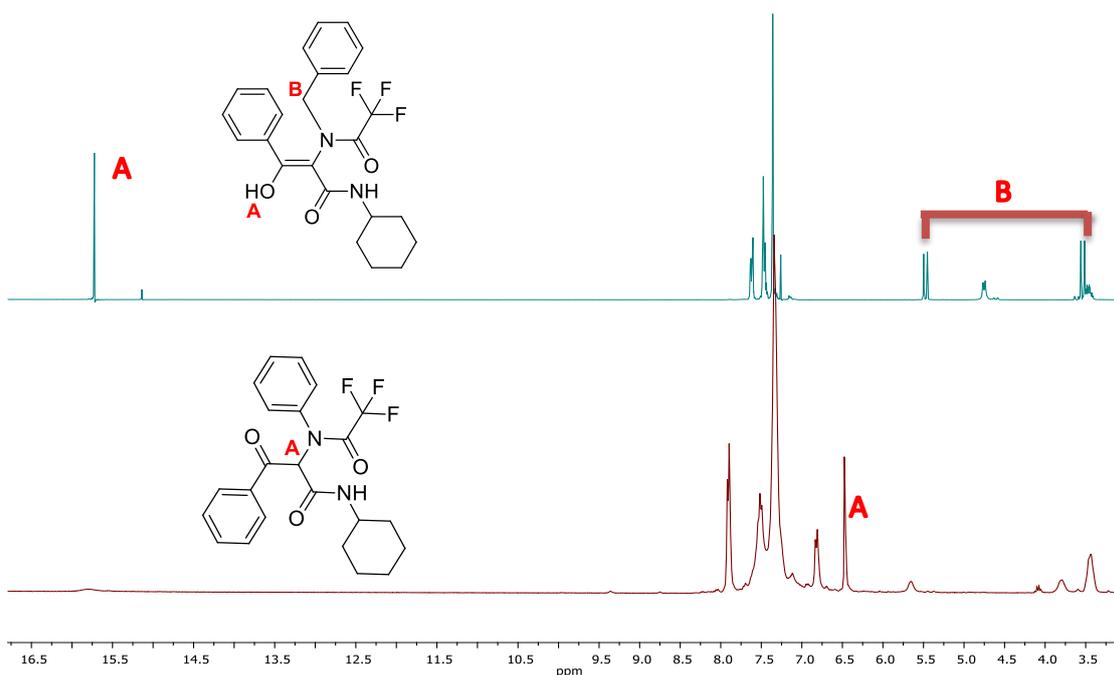
1. El diferente resultado obtenido cuando se trabaja con el ácido trifluoroacético o el ácido tricloroacético. Esto se explica fácilmente por las diferentes características de los grupos trifluorometilo y triclorometilo. A pesar de la menor electronegatividad del cloro, y por tanto menor electrofilia del carbono carboxílico de la trihaloacetamida, el anión triclorometilo es más estable debido a la participación de los orbitales *d* libres, lo que hace que este grupo sea mejor grupo saliente y, por tanto, favorece la ciclación espontánea en el seno de la reacción (Tabla 2.1, Entradas 3 y 4 vs 1 y 2).
2. El diferente resultado en la ciclación dependiendo del resultado de la amina. La naturaleza de la amina parece ser el factor determinante en el resultado químico, lo que a su vez se puede explicar por su papel en la tautomería cetoenólica.

2.1.1. ADUCTOS UGI. TAUTOMERÍA CETOENÓLICA

Al utilizar el ácido trifluoroacético en metanol, los aductos Ugi pudieron ser aislados y caracterizados. Esto permitió observar un hecho muy importante, como es el que dependiendo de la naturaleza de la amina utilizada el tautómero observado era diferente (Esquema 2.11), lo que parece definir el resultado en la ciclación posterior.



Esquema 2.11. Tautomería cetoenólica presente en los aductos Ugi al utilizar arilgloxales como reactivos de partida.



Espectro 2.1. RMN de protón de los aductos Ugi derivados de la anilina **20a** (abajo) y la bencilamina **20b** (arriba)

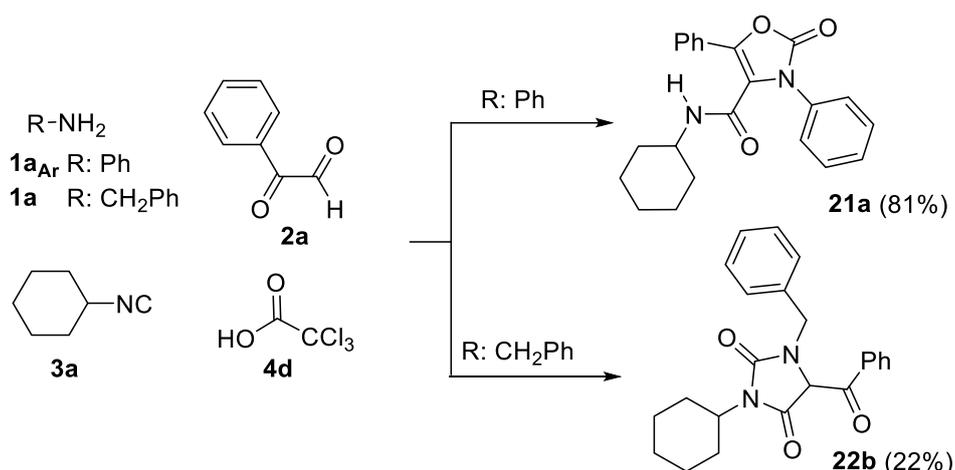
En el espectro de RMN de protón del aducto **20a**, derivado de la anilina (Espectro 2.1, abajo), aparece la señal del grupo metino presente en el tautómero carbonílico, a 6.35 ppm, mientras que en el aducto **20b**, derivado de la bencilamina (Espectro 2.1, arriba),

se observa una señal singlete muy desapantallada, a 15.7 ppm, que corresponde al OH del enol. En este caso, además, aparece un sistema AB correspondiente a los protones diastereotópicos bencílicos, lo que confirma la restricción de giro en torno al enlace $C_{enol}-N$ que da lugar a un eje quiral.⁶¹

2.1.2. PRODUCTO DE CICLACIÓN. *N*-ACILACIÓN FRENTE A *O*-ACILACIÓN

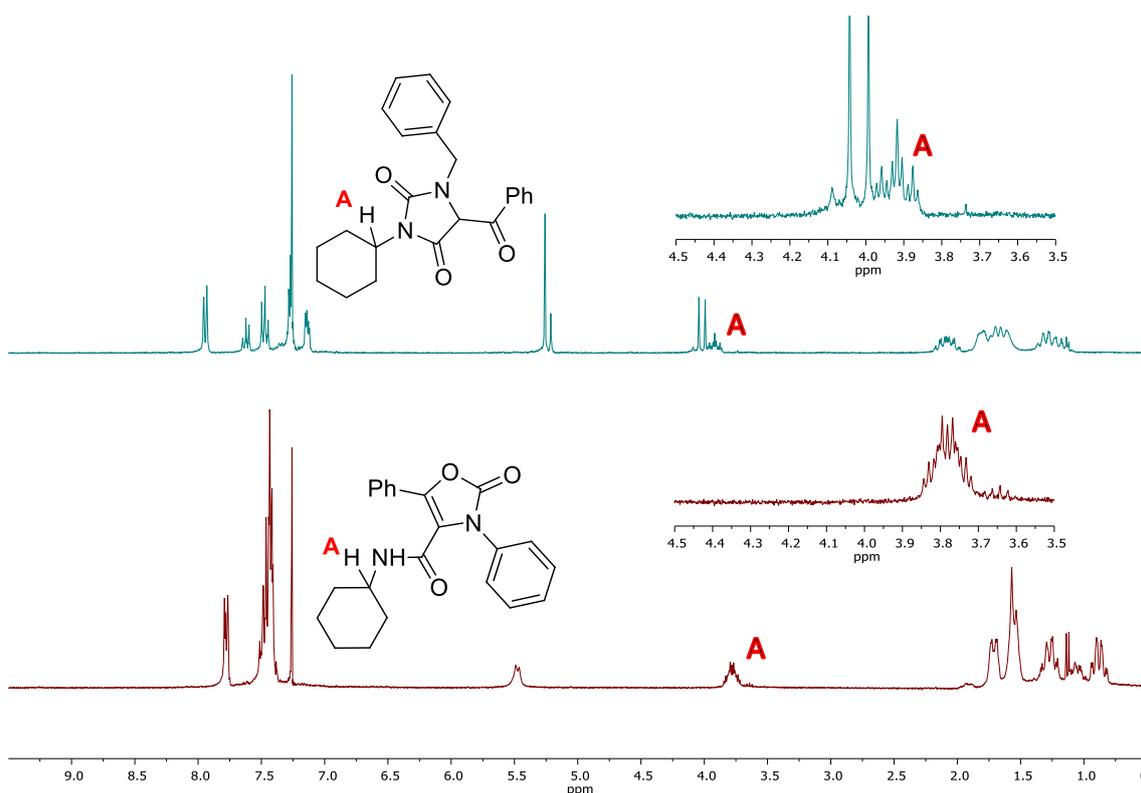
2.1.2.1. Ciclación espontánea

Como se ha visto anteriormente, cuando se trabaja con el ácido tricloroacético los aductos Ugi no se aíslan (o lo hacen con un rendimiento químico muy bajo, Tabla 2.1), sino que se produce la ciclación espontánea en el seno de la reacción, dependiendo el resultado final de la naturaleza de la amina de partida. De esta forma, al partir de la anilina se obtiene la oxazolona **21a** (*O*-acilación), mientras que cuando la amina de partida es la bencilamina el producto mayoritario es la hidantoína **22b** (*N*-acilación) (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Productos Ugi/ciclación en la reacción con ácido tricloroacético

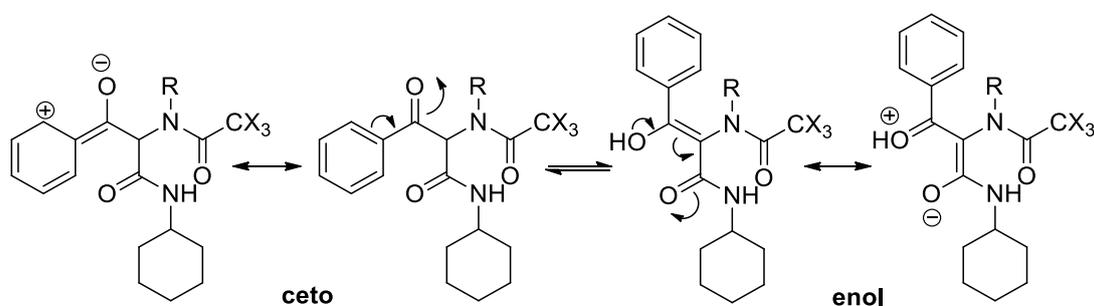
Para la determinación estructural de estos productos la técnica espectroscópica que más información nos da es la resonancia magnética nuclear. En el espectro de RMN de protón se observa un cambio significativo en la señal del grupo metino del ciclohexilo, no tanto en su desplazamiento químico como en su multiplicidad. Cuando el nitrógeno de la *N*-ciclohexilamida es el que actúa como nucleófilo, la señal del grupo metino pasa a ser un triplete (Espectro 2.2, arriba) a diferencia de lo que ocurre cuando ese nitrógeno no interviene en la ciclación (Espectro 2.2, abajo).



Espectro 2.2. ^1H RMN de la oxazolona **21a** (abajo) y la hidantoina **22b** (arriba)

Uniendo estos resultados a los obtenidos al trabajar con el ácido trifluoroacético, se puede deducir que lo más probable sea que el resultado en la ciclación espontánea esté determinado por la naturaleza del tautómero predominante en el aducto Ugi, que a su vez está controlado por la naturaleza de la amina.

Así, aunque como se indicó anteriormente, la naturaleza de la amina afecta a la electrofilia de la posición carboxílica de la trihaloacetamida, siendo más electrófila en la *N*-fenilamida que en la *N*-bencilamida. (Figura 2.3), el papel fundamental de la amina se encuentra en su influencia en la tautomería cetoenólica, lo que a su vez afecta a la distribución de carga en el sistema (Esquema 2.13), y por tanto a su reactividad.



Esquema 2.13. Formas canónicas en los tautómeros de los aductos Ugi

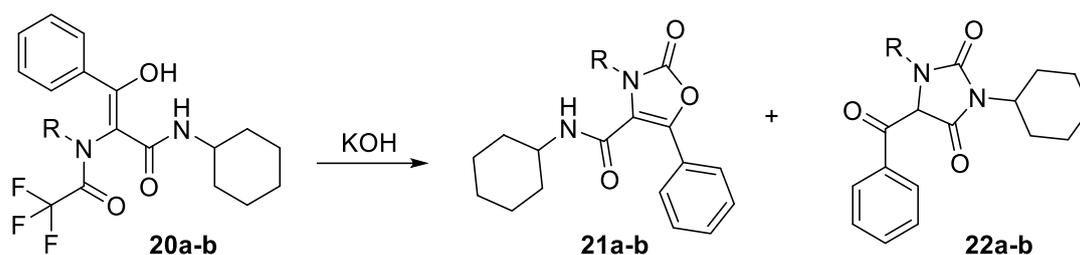
Esto parece estar de acuerdo con los hechos experimentales, ya que al trabajar con aminas aromáticas (aducto Ugi ceto) estaría más favorecido el ataque por parte del oxígeno carbonílico originando la oxazolona **21a**. Sin embargo, la nucleofilia de este oxígeno se reduce enormemente en el aducto enólico, mayoritario al trabajar con la bencilamina, incrementándose la nucleofilia del oxígeno de la amida secundaria, por lo que en este caso sería éste el que actuaría como nucleófilo, lo que daría lugar a un intermedio que, tras la transposición de Mumm originaría la hidantoína **22b**.

De esta forma, en aquellas reacciones en las que tras la reacción de Ugi tiene lugar la ciclación espontánea, controlando la naturaleza de la amina se puede controlar la quimioselectividad del proceso de ciclación, obteniéndose como producto mayoritario la oxazolona **21** o la hidantoína **22** (Tabla 2.1).

2.1.2.2. Ciclación en medio básico

Aunque la síntesis descrita en una sola etapa tiene una serie de ventajas, como el reducir el coste global del proceso al reducir el tiempo, disolventes, etapas de separación... que además minimiza el impacto ambiental, una de las ventajas de poder detener la reacción en los aductos Ugi es el poder controlar la etapa de ciclación. Así, aunque tanto las oxazolonas **21** como las imidazolonas **22** se pueden obtener en una sola etapa a partir del ácido tricloroacético (o para la síntesis de las 3-aril-2-oxazolonas también a partir del ácido trifluoroacético y anilina en diclorometano, Tabla 2.1), el rendimiento en la obtención de las imidazolonas es bajo y además las 1-aril-5-acilhidantoínas no se pueden obtener empleando esta metodología. Por ello se estudió la reacción de ciclación sobre los aductos Ugi **20a-b** derivados de ácido trifluoroacético.

Inicialmente se trataron los aductos Ugi **20a-b** con una disolución de KOH en etanol. Se esperaba que al generar el enolato, al ser éste un nucleófilo ambidentado, diera lugar a una mezcla de oxazolona **21a-b** e hidantoína **22a-b**, sin embargo, este último se obtuvo como producto único en el caso de la bencilamina y mayoritario en el caso de la anilina (Esquema 2.14, Tabla 2.2). El mejor rendimiento se obtuvo al trabajar con un exceso de KOH (2.5 eq) en etanol agitando en ultrasonidos durante 45 minutos a temperatura ambiente.



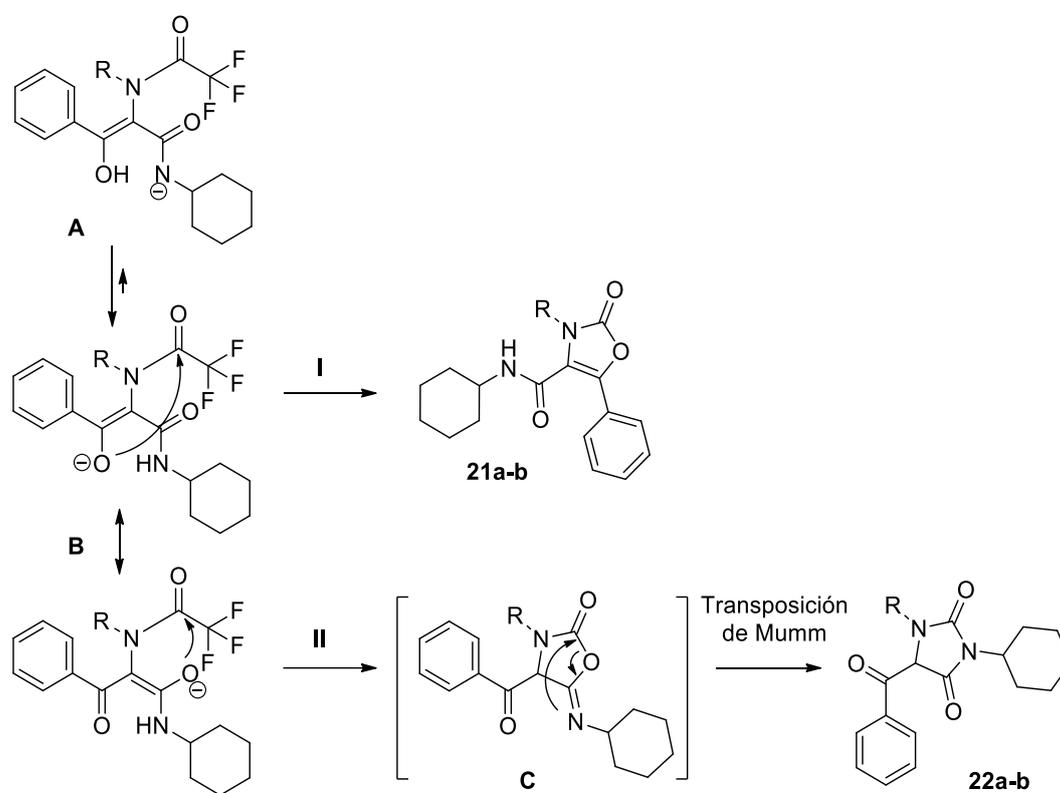
Esquema 2.14. Reacciones de ciclación en medio básico de los aductos derivados del ácido trifluoroacético

Tabla 2.2. Resultados de la reacción de ciclación sobre los aductos Ugi **20** derivados del ácido trifluoroacético

Entrada	20 (R)	21 (%)	22 (%)
1	20a (C ₆ H ₅)	21a (12) ^a	22a (35) ^a
2	20b (CH ₂ C ₆ H ₅)	- ^b	22b (77) ^c

a. Se obtiene como subproducto la *N*¹-ciclohexil-*N*²-feniloxalamida **23** (31%). *b.* No se observa oxazolona. *c.* Se obtiene como subproducto la imidazolidintriona **24**.

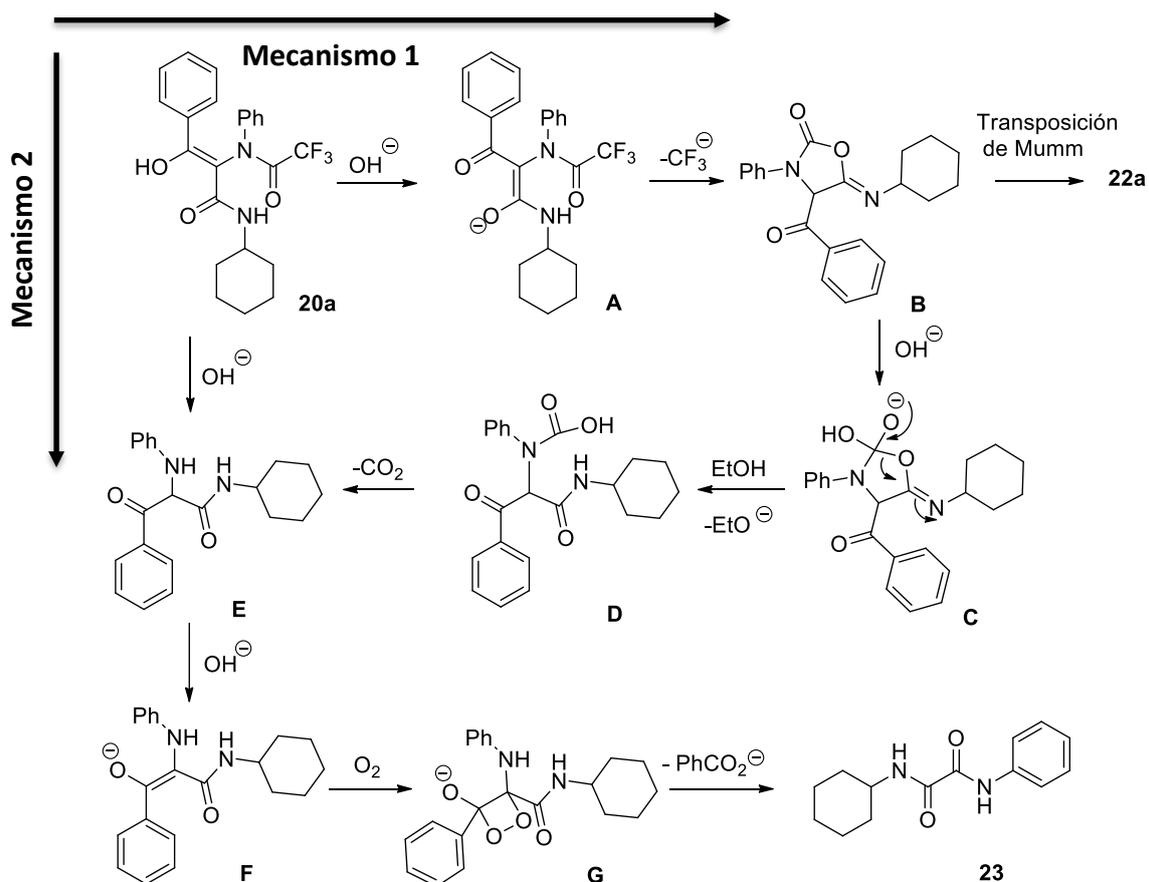
A pesar de que en la síntesis de 5-arylhidantoínas se propone la formación del *N*-anión como intermedio de reacción (Esquema 2.6),⁸⁰ es poco probable que en nuestro caso el *N*-anión **A** sea la especie intermedia, ya que es mucho más ácido el enol, por lo que está mucho más favorecida la formación del enolato **B**. Por ello, lo más probable es que sean las formas resonantes de éste último las que conduzcan, a través de reacciones de O-acilación, a la oxazolona (vía I) o la hidantoína (vía II), generándose esta última tras la transposición de Mumm sobre el intermedio 5-iminooxazolidin-2-ona **C** (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Especies aniónicas intermedias que intervienen en la síntesis de oxazolonas **21** e hidantoínas **22**

Este comportamiento es comparable con el resultado discutido en el Capítulo I en la obtención de oxazinonas (producto de *O*-alquilación) al tratar los aductos Ugi **5** en medio básico (Esquema 1.19). En ese caso, de los dos isómeros posibles, la 6-aryl(o alquil)-5-carbamoil-2*H*-1,4-oxazin-3-ona **I** (resultado del ataque intramolecular del oxígeno del carbonilo) y la 5-acil-6-amino-2*H*-1,4-oxazin-3-ona **II** (resultado del ataque intramolecular del oxígeno de la amida) (Figura 1.3) sólo se observa la formación de este último.

El resultado de la reacción de ciclación se ve muy influido por la naturaleza del *N*-sustituyente en la trifluoroacetamida (Tabla 2.2), no sólo en la quimioselectividad de la ciclación, sino también en la formación de subproductos. Así, al tratar el aducto Ugi **20a** derivado de la anilina con hidróxido potásico se obtuvo junto a la imidazolona **22a** un nuevo producto que pudo ser identificado como la *N*¹-ciclohexil-*N*²-feniloxalamida **23** (Esquema 2.16).



Esquema 2.16. Mecanismo propuesto para la formación de la N^1 -ciclohexil- N^2 -feniloxalamida **23** a partir del aducto Ugi **20a**

La formación de este subproducto podría explicarse a través de dos mecanismos diferentes, el primero a través del intermedio oxazolidinona **B** común con la formación de la hidantoína **22a** (*Mecanismo 1*) o por la hidrólisis directa de la trifluoroacetamida del aducto Ugi **20a** hasta la 3-oxopropanamida **E** (*Mecanismo 2*), ya que este tipo de amidas se hidrolizan fácilmente.⁸⁴

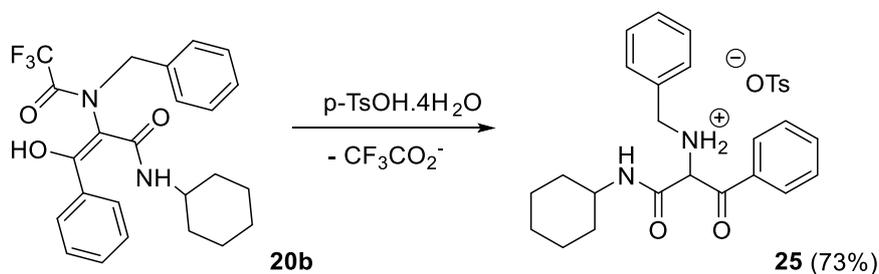
Según el *Mecanismo 1*, tanto la formación de la N^1 -ciclohexil- N^2 -feniloxalamida **23** como de la imidazolona **22a** tendría lugar a través del intermedio imino-oxazolidinona **B**, resultado del ataque intramolecular del oxígeno de la amida secundaria en el enolato **A** sobre el carbono carboxílico de la trifluoroacetamida. Este intermedio podría originar la hidantoína **22a** a través de la transposición de Mumm o sufrir el ataque del hidróxido en la posición carbonílica de la imino-oxazolidinona, originando la especie aniónica **C**. La apertura de este intermedio daría lugar al ácido carbámico **D**, especie

⁸⁴ Nordlander, J. E.; Catalane, D. B.; Eberlein, T. H.; Farkas, L. V.; Howe, R. S.; Stevens, R. M.; Tripoulas, N. A.; Stansfield, R. E.; Cox, J. L.; Payne, M. J.; Viehbeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4987.

inestable que rápidamente se descarboxilaría, originando la 3-oxopropanamida **E**, intermedio común con el segundo mecanismo propuesto (*Mecanismo 2*). La actuación del medio básico sobre **E** generaría el enolato **F** que en presencia de oxígeno sufriría la oxidación y ruptura del doble enlace, a través de un intermedio dioxetano **G**,⁸⁵ generándose de esta forma la *N*¹-ciclohexil-*N*²-feniloxalamida **23**, junto a benzoato (Esquema 2.16).

En el caso del derivado de la bencilamina no se observa la formación de este subproducto, lo que se puede explicar por la menor electrofilia tanto de la trifluoroacetamida en el aducto Ugi **20a** (en *Mecanismo 2*) como de la posición carbonílica en la oxazolidinona intermedia **B** (en *Mecanismo 1*). Esta menor reactividad evitaría el ataque del hidróxido y por tanto la formación del intermedio tipo **E**.

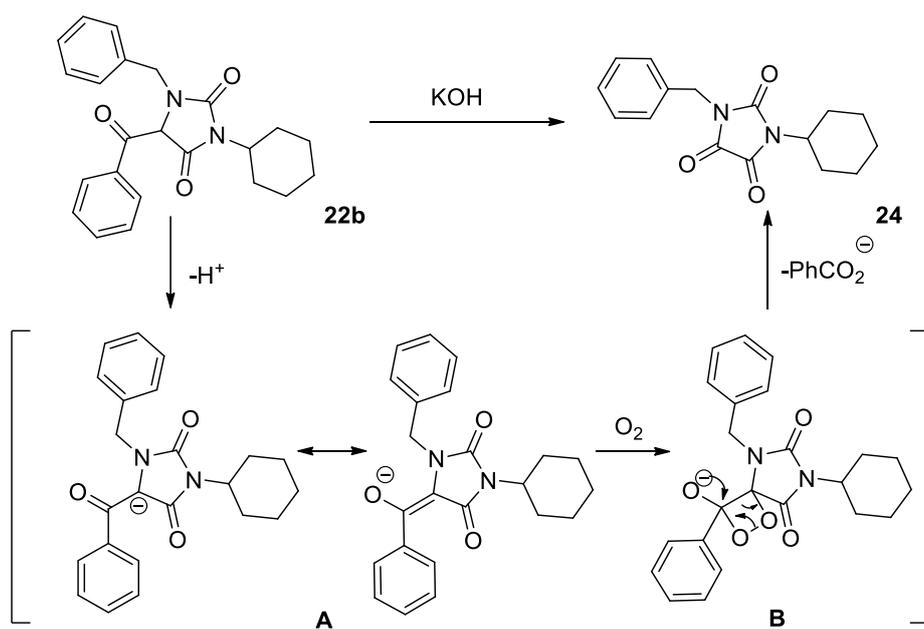
Sin embargo, al trabajar con el derivado de la bencilamina en la masa de reacción se observa, junto a la hidantoína (producto mayoritario), un nuevo compuesto en muy baja proporción (en torno al 5%). Para confirmar que ese subproducto no correspondía con el producto de hidrólisis de la trifluoroacetamida **20b** (intermedio tipo **E**) se llevó a cabo la hidrólisis de este compuesto en medio ácido, utilizando ácido *p*-toluensulfónico en metanol a reflujo, evitando el medio básico para que no se produjese la ciclación. Se aisló la amina **25** (Esquema 2.17), pero su espectro de RMN no coincidía con el del subproducto generado en medio básico.



Esquema 2.17. Hidrólisis de la trifluoroacetamida **20b** en medio ácido

Tras lograr aislar el subproducto se pudo determinar por diferentes técnicas espectroscópicas que correspondía a la imidazolidintriona **24**. La formación de ésta tendría lugar a partir del enolato generado sobre la hidantoína **22b** en el medio de reacción. Al igual que ocurría en la formación de la diamida **23** la alta densidad de carga del doble enlace del enolato favorece el ataque del oxígeno atmosférico (cicloadición [2+2])⁸⁵ generándose un dioxetano **B** que rápidamente sufre un reordenamiento originando dos fragmentos, el benzoato y la imidazolidintriona **24** (Esquema 2.18).

⁸⁵ García-Valverde, M.; Pedrosa, R.; Vicente, M. *Synlett* **2002**, 2092.



Esquema 2.18. Mecanismo propuesto para la formación de la imidazolidintrona **24**

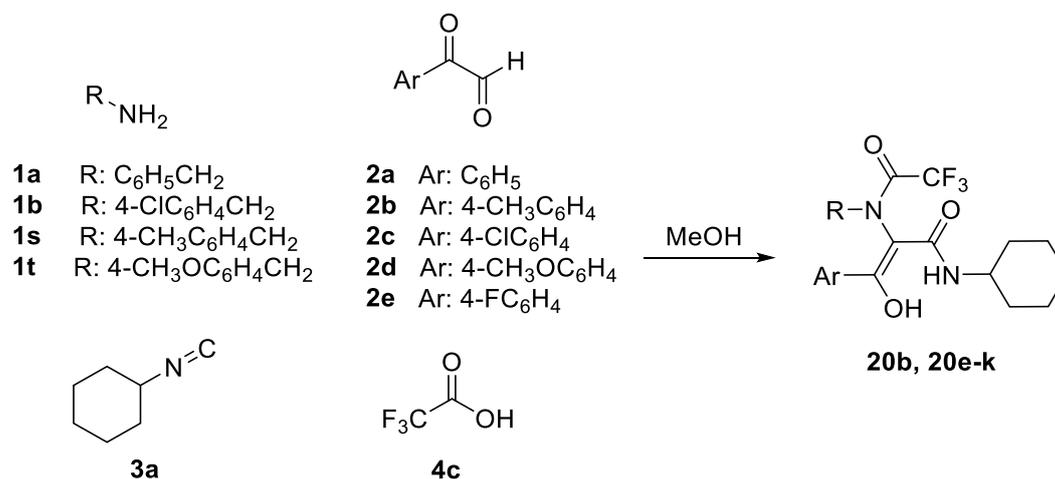
De acuerdo con estos resultados, este estudio ha permitido determinar la influencia de la naturaleza de los ácidos trihaloacéticos y las aminas utilizados en la síntesis de aductos Ugi, en la quimioselectividad de las reacciones de ciclación posterior, así como en la formación de diferentes subproductos.

2.2. SÍNTESIS DE 5-ACILHIDANTOÍNAS A TRAVÉS DE UNA SECUENCIA UGI/CICLACIÓN

Tras llevar a cabo el estudio preliminar se han podido establecer las condiciones óptimas para la obtención de 5-acilhidantoinas en una secuencia Ugi/ciclación, síntesis de los aductos Ugi a partir del ácido trifluoroacético **4b** en metanol como medio de reacción y tratamiento de éstos con hidróxido potásico en etanol a temperatura ambiente. Esto ha permitido elaborar una pequeña librería de 5-acilhidantoinas, lo que a su vez ha permitido demostrar la generalidad del método de síntesis.

2.2.1. REACCIÓN DE UGI

Para ello se sintetizaron una serie de aductos Ugi **20** utilizando diferentes arilgloxales **2** y bencilaminas **1**, junto al ácido trifluoroacético **4c** y el ciclohexilisonitrilo **3a** en metanol temperatura ambiente (Esquema 2.19, Tabla 2.3).



Esquema 2.19. Síntesis de aductos Ugi **20** derivados del ácido trifluoroacético

Tabla 2.3. Resultados de la reacción de Ugi a partir del ácido trifluoroacético

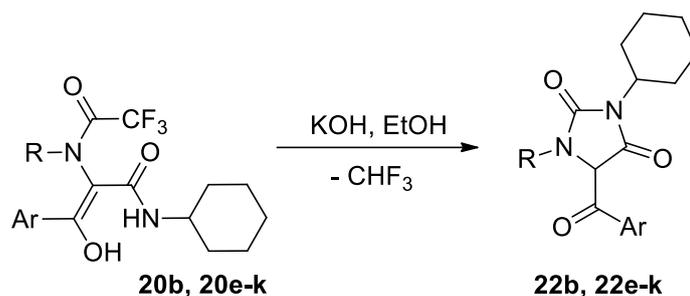
Entrada	1 (R)	2 (Ar)	20 (%)
1	1a (C ₆ H ₅ CH ₂)	2a (C ₆ H ₅)	20b (70) ^a
2	1a (C ₆ H ₅ CH ₂)	2b (4-CH ₃ C ₆ H ₄)	20e (42)
3	1a (C ₆ H ₅ CH ₂)	2c (4-ClC ₆ H ₄)	20f (63)
4	1b (4-Cl C ₆ H ₄ CH ₂)	2a (C ₆ H ₅)	20g (38)
5	1s (4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂)	2a (C ₆ H ₅)	20h (36)
6	1a (C ₆ H ₅ CH ₂)	2d (4-CH ₃ OC ₆ H ₄)	20i (42)
7	1a (C ₆ H ₅ CH ₂)	2e (4-FC ₆ H ₄)	20j (43)
8	1r (4-CH ₃ O C ₆ H ₄ CH ₂)	3a (C ₆ H ₅)	20k (68) ^a

a. Precipitan en el medio de reacción

Aunque sólo en algunos casos los aductos Ugi precipitan en el medio de reacción, el producto mayoritario de todas las reacciones es éste, observándose por RMN exclusivamente el tautómero enólico.

2.2.2. REACCIÓN DE CICLACIÓN

Los aductos Ugi obtenidos se trataron con hidróxido potásico (2.5 eq) en etanol agitando en ultrasonidos a temperatura ambiente durante 45 min (Esquema 20).



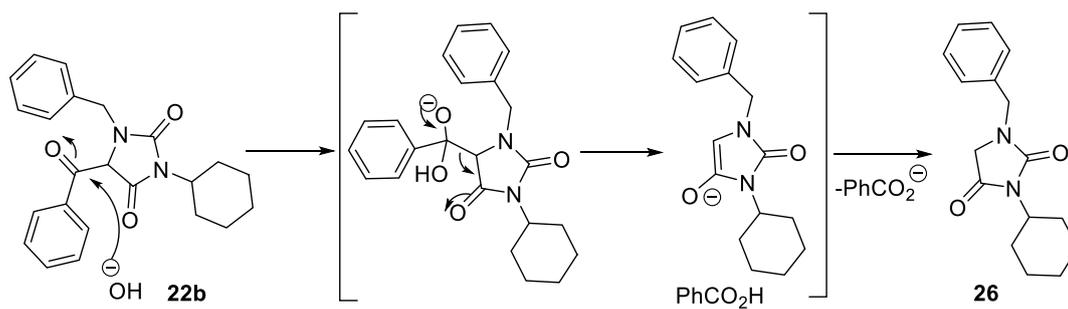
Esquema 2.20. Ciclación de los aductos Ugi derivados del ácido trifluoroacético

Las 5-acilhidantoínas se obtuvieron en todos los casos como productos de ciclación mayoritarios (Tabla 2.4), junto a varios subproductos, imidazolidintrionas **24** (Esquema 2.18) e hidantoinas desbenzoiladas **26**, generadas estas últimas en una reacción retro-Claisen (Esquema 2.21). La proporción de estos depende del tiempo de reacción, obteniéndose como producto mayoritario la imidazolidintriona **24** si las 5-acilhidantoínas **22** se mantienen durante tiempos prolongados en medio básico.

Tabla 2.4. Resultados en la reacción de ciclación de los aductos Ugi derivados del ácido trifluoroacético

Entrada	20 (R, Ar)	22 (%) ^a
1	20b (C ₆ H ₅ CH ₂ , C ₆ H ₅)	22b (77)
2	20e (C ₆ H ₅ CH ₂ , 4-CH ₃ C ₆ H ₄)	22e (60)
3	20f (C ₆ H ₅ CH ₂ , 4-ClC ₆ H ₄)	22f (62)
4	20g (4-Cl C ₆ H ₄ CH ₂ , C ₆ H ₅)	22g (51)
5	20h (4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ , C ₆ H ₅)	22h (64)
6	20i (C ₆ H ₅ CH ₂ , 4-CH ₃ OC ₆ H ₄)	22i (43)
7	20j (C ₆ H ₅ CH ₂ , 4-FC ₆ H ₄)	22j (41)
8	20k (4-CH ₃ O C ₆ H ₄ CH ₂ , C ₆ H ₅)	22k (86)

a. En todos los casos se obtiene como subproducto la imidazolidintriona **24**, junto con la hidantoina desacilada en una pequeña proporción.



Esquema 2.21. Mecanismo de formación de la hidantoína desbenzoilada **26**

De esta forma se puede concluir que se ha puesto a punto una nueva metodología sintética para la obtención de 5-acilhidantoínas, para las cuales existen muy pocos métodos descritos en bibliografía, y además se ha podido determinar su reducida estabilidad en medio básico.

2.3. MECANISMO DE REACCIÓN

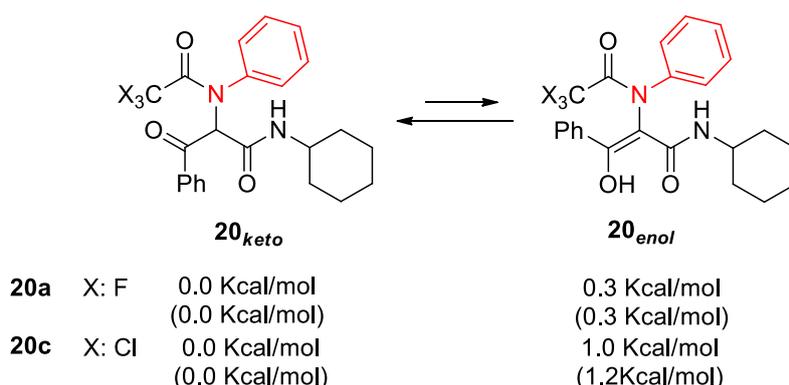
Por último, se llevó a cabo un estudio teórico, primero del equilibrio tautomérico en el aducto Ugi para determinar la influencia de la naturaleza del ácido y de la amina empleados como reactivos de partida, y posteriormente del mecanismo de la reacción de ciclación.

2.3.1. TAUTOMERÍA CETOENÓLICA

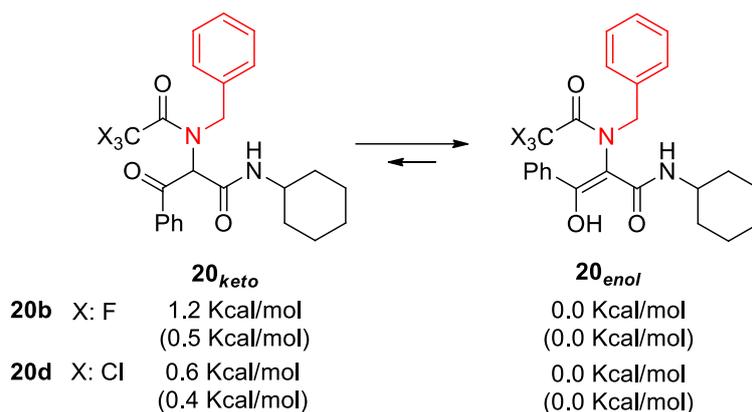
El estudio teórico se llevó a cabo al igual que el capítulo anterior utilizando el programa Gaussian09.⁶⁵ En este caso las geometrías de las especies estudiadas fueron optimizadas al nivel B3LYP/6-31G**, en metanol y en cloroformo utilizando el modelo de solvatación (IEFPCM).⁶⁶

Como se ha comentado anteriormente, la menor reactividad de los aductos Ugi derivados del ácido trifluoroacético hizo que estos pudieran ser aislados y caracterizados. Esta caracterización mostró que la naturaleza de la amina es crítica en la tautomería ceto-enólica que presentan estos aductos (Esquema 2.11, Espectro 2.1).

El estudio teórico permitió determinar la diferente estabilidad de cada uno de los tautómeros dependiendo de la naturaleza de la amina. Así, independientemente de la naturaleza del derivado carboxílico, se confirmó que en el caso de los derivados de las arilaminas el aducto Ugi era más estable en su forma carbonílica (**20_{keto}**) (Esquema 2.22), mientras que para los derivados de las bencilaminas la más estable era la forma enólica (**20_{enol}**) (Esquema 2.23).



Esquema 2.22. Energías calculadas para los tautómeros derivados de la anilina en metanol y cloroformo (paréntesis)



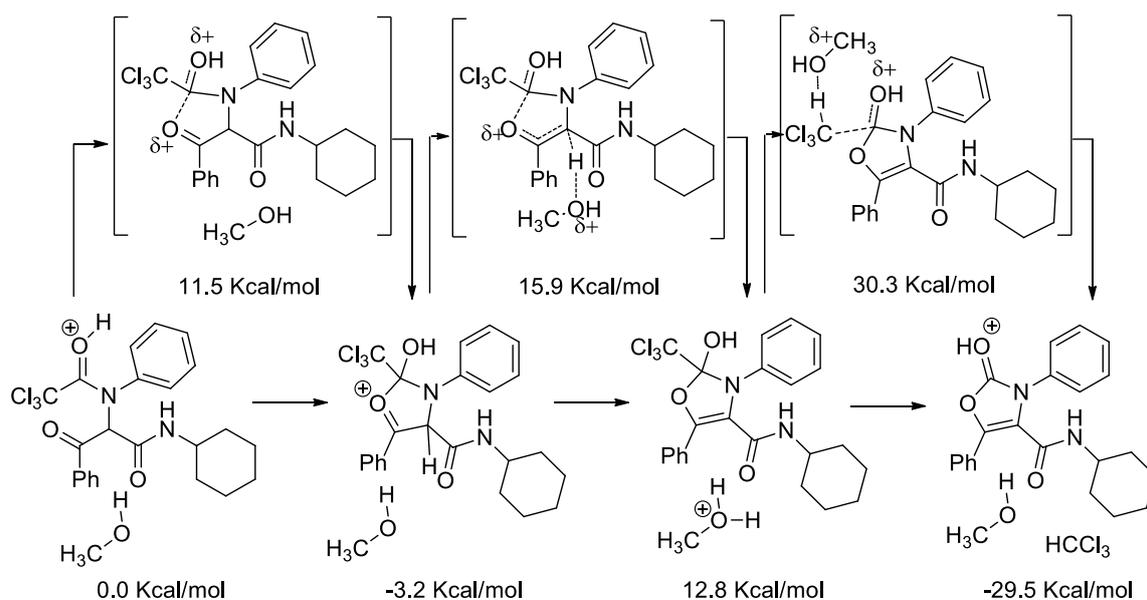
Esquema 2.23. Energías calculadas para los tautómeros derivados de la benzilamina en metanol y cloroformo (paréntesis)

Las geometrías de los tautómeros fueron optimizadas en metanol y en cloroformo. Aunque el metanol es el medio en el que se llevó a cabo la reacción de Ugi, y por tanto el que más información nos puede dar sobre la evolución de los aductos en el medio de reacción, también se hizo el estudio eligiendo el cloroformo para confirmar que lo observado por resonancia magnética nuclear (experimento llevado a cabo en CDCl_3) coincidía con lo que ocurría en el seno de la reacción. Así, se confirma que efectivamente, aunque el medio afecta ligeramente, el tautómero mayoritario coincide en los dos disolventes.

2.3.2. REACCIÓN DE CICLACIÓN

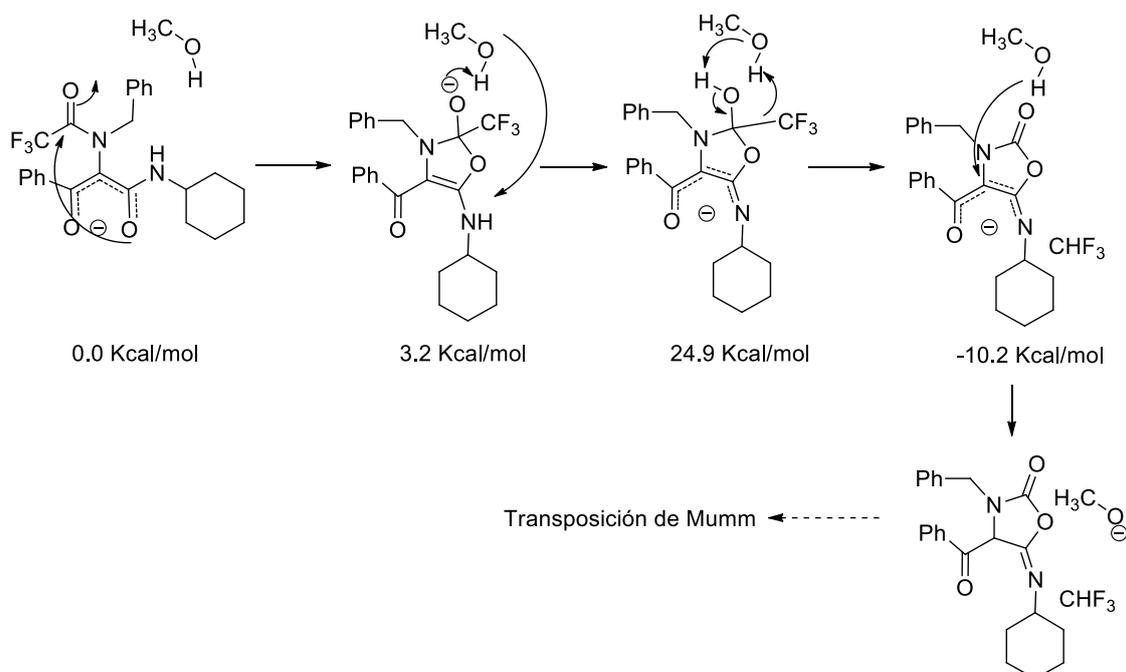
En cuanto al estudio teórico llevado a cabo sobre el mecanismo de la reacción de ciclación, se observa que las barreras energéticas calculadas en ausencia de metanol (o agua) que actúe como puente en la transferencia de protones (proton shuttle) son muy altas (>50 Kcal/mol) para que la ciclación tenga lugar de forma espontánea a temperatura ambiente. La introducción de una molécula explícita de metanol rebaja considerablemente las barreras en ambas ciclaciones.

En el caso de la *N*-ariltricloroacetamida **20c**, que se encuentra como tautómero carbonílico, la ciclación espontánea hasta oxazolona está favorecida en medio ácido. La reacción comienza por un ataque intramolecular del oxígeno carbonílico, proveniente del arilgloxal, al carbono carboxílico de la tricloroacetamida, lo que da lugar a una especie cíclica que es desprotonada por la acción del metanol. El metanol transfiere el protón en la etapa posterior, lo que favorece la salida del cloroformo (Esquema 2.24).



Esquema 2.24. Mecanismo en la formación espontánea de la oxazolona derivada del aducto **20c**

Un análisis NBO (Natural Bond Orbital) del enolato derivado de la *N*-benciltrifluoroacetamida **20b** demuestra una carga más negativa en el oxígeno del grupo amida (-0.667 *e*) que en el oxígeno del grupo carbonilo (-0.641 *e*) lo que favorece la participación del primero en la reacción de ciclación intramolecular.



Esquema 2.25. Mecanismo propuesto en la formación del intermedio imino-oxazolidinona en la síntesis de hidantoínas derivada del aducto **20b** al ser tratado en medio básico

De esta forma la ciclación hasta hidantoína, comenzaría por el ataque del oxígeno de la amida secundaria sobre el carbono carboxílico de la trifluorobencilamida, para formar un ciclo que, tras una serie de reacciones ácido base en las que el metanol actúa como puente y la expulsión del fluoroforno, originaría la oxazolidinona intermedia en la formación de la hidantoína (Esquema 2.25).

Por lo tanto, en las reacciones de ciclación que tienen lugar de forma espontánea la quimioselectividad está controlada por la tautomería cetoenólica. Así, se demuestra tanto experimental como teóricamente que las *N*-ariltrihaloacetamidas se encuentran de forma mayoritaria como tautómero carbonílico, lo que favorece la formación de oxalononas.

En el caso de las reacciones de ciclación llevadas a cabo en medio básico, en el enolato la mayor nucleofilia del oxígeno en la amida frente a la del oxígeno del grupo carbonilo explica la formación de la iminooxazolidinona, especie intermedia en la formación de la hidantoína.

CONCLUSIONES

1. La metodología Ugi/post-condensación permite la síntesis de 5-acilhidantoínas a partir de reactivos comerciales y económicos en procesos muy sencillos. El número limitado de métodos para la síntesis de estos compuestos hace que esta metodología sea muy interesante.
2. La naturaleza del ácido trihaloacético utilizado es esencial en el desarrollo de estas reacciones por las diferentes características de los grupos trifluorometilo y triclorometilo como grupo saliente. La naturaleza de las aminas, aromáticas o bencílicas, define el resultado de estas reacciones, a través del control de la tautomería cetoenólica que a su vez controla el resultado químico de la ciclación.
3. El mejor resultado global en la síntesis de 5-acilhidantoínas se obtiene al combinar el ácido trifluoroacético con bencilaminas en la reacción de Ugi.
4. Las 5-acilhidantoínas son inestables en medio básico, dando lugar de forma espontánea a imidazolidintrionas en presencia de oxígeno.

PARTE III. DERIVADOS DE ÁCIDOS DIHALOACÉTICOS

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

PARTE III. DERIVADOS DE ÁCIDOS DIHALOACÉTICOS

INTRODUCCIÓN

Aunque tanto los derivados de cloroacetamidas como los de dicloroacetamidas se utilizan frecuentemente como herbicidas (Figura 3.1),⁸⁶ los derivados dihalogenados son más seguros. Esto se explica por su diferente reactividad, ya que mientras los derivados monoclorados reaccionan fácilmente con nucleófilos como el glutatión, un antioxidante esencial en los seres vivos,⁸⁷ los derivados *gem*-dihalogenados son considerados inertes y por tanto seguros.

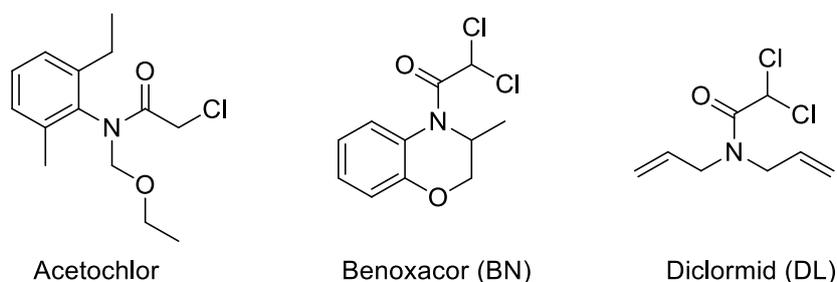


Figura 3.1. Cloroacetamidas utilizadas como herbicidas

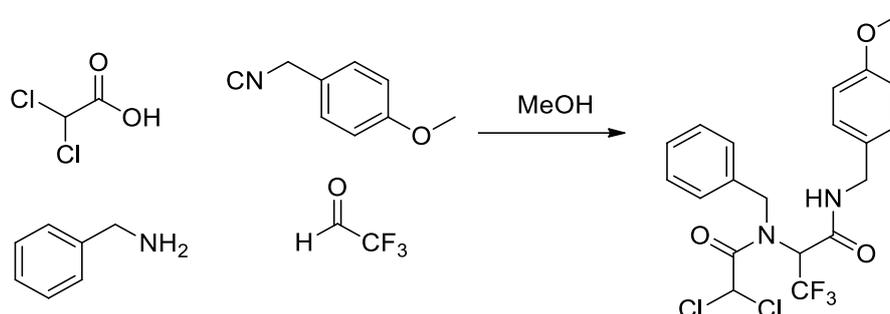
La menor reactividad de los derivados *gem*-dihalogenados, comparada con otro tipo de compuestos halogenados, explica el reducido número de ejemplos en los que el ácido dicloroacético es utilizado en reacciones multicomponentes con isonitrilos (IMCR). Se encuentran en bibliografía algunos ejemplos de reacciones de Passerini⁸⁸ y

⁸⁶ (a) Rosinger, C.; Kocher, H. Safeners for herbicides. In *Modern Crop Protection Compounds*; Kramer, W., Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**; pp 259. (b) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Kokschi, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727 (c) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711. (d) Sutherland, A.; Willis, C. L. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621. (e) *Fluorine-containing Amino Acids. Synthesis and Properties*; Kukhar, P., Soloshonok, V. A., Eds.; WILEY: Chichester, UK, 1994; (e) *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*; Filler, R., Kobayashi, Y., Yagupolskii, K. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993.

⁸⁷ (a) Scarponi, L.; Perucci, P.; Martinetti, L. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 2010. (b) Feng, P. C. C. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1991**, *40*, 136.

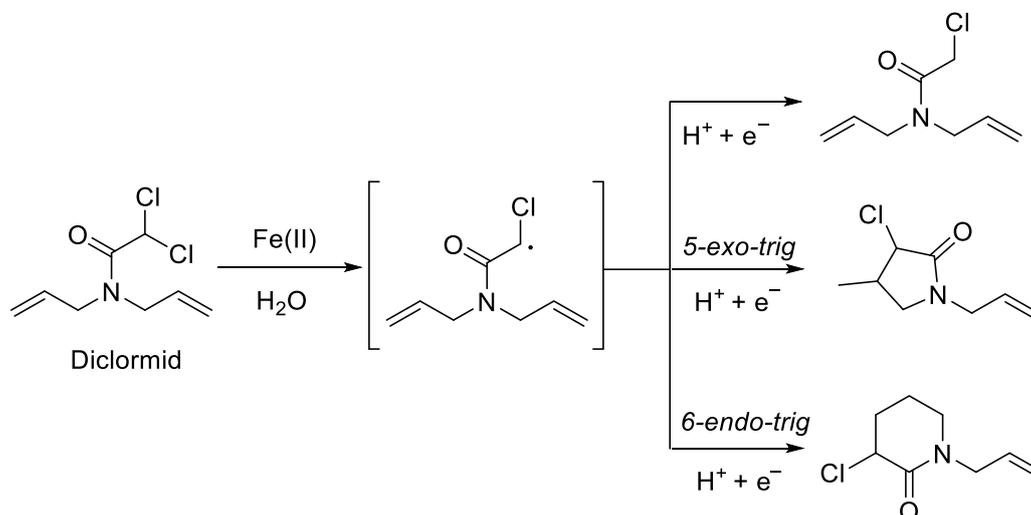
⁸⁸ (a) Karimi, B.; Farhangi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 508. (b) Müller, S.; Neidlein, R. *Helvetica Chim. Acta* **2002**, *85*, 2222.

Ugi (Esquema 3.1)⁸⁹ que lo utilizan, pero se limitan a la síntesis de los aductos correspondientes, sin estudiar posibles reacciones de post-condensación sobre ellos.



Esquema 3.1. Reacción de Ugi en la que participa el ácido dicloroacético

Sin embargo, un estudio llevado a cabo sobre distintas dicloroacetamidas, como el herbicida diclormid (*N,N*-dialil-2,2-dicloroacetamida), frente a sistemas reductores presentes en suelos, como suspensiones de hematites o goetita modificadas de Fe(II), demostró que en estas condiciones las dicloroacetamidas sufrían hidrogenólisis originando el derivado monoclorado (herbicida activo no seguro), así como diferentes productos de ciclación intramolecular (Esquema 3.2).⁹⁰

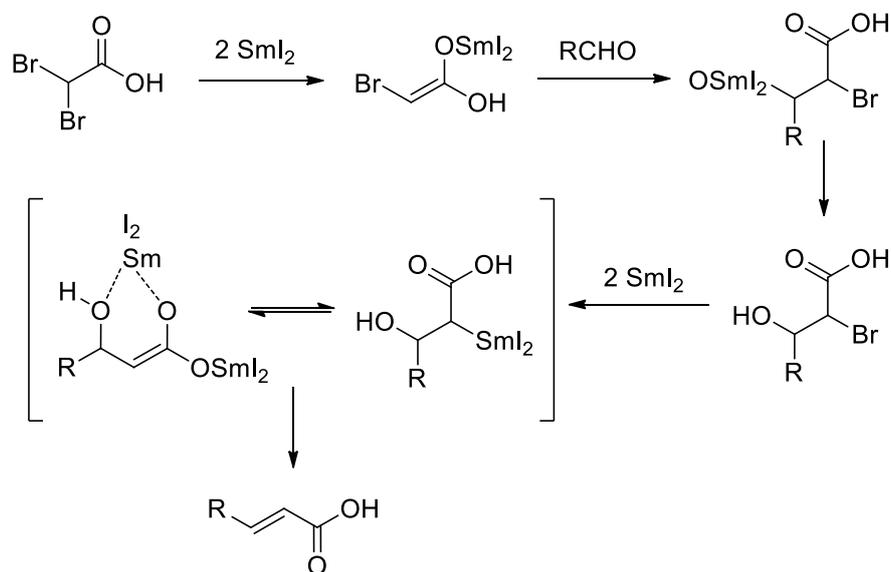


Esquema 3.2. Reacciones de *N*-alildihaloacetamidas en presencia de hierro (II)

⁸⁹ Gulevich, A. V.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenthaler, G-V.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11706.

⁹⁰ Sivey, J. D.; Robers, A. L. *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 2187.

Concellón *et al.* han estudiado extensivamente la reactividad de sistemas *gem*-dihalogenados, derivados carboxílicos α -dihalogenados,⁹¹ como ésteres,⁹² amidas,⁹³ o carbonílicos como cetonas,⁹⁴ frente a aldehídos en reacciones mediadas por yoduro de samario (II) para la obtención de sistemas α,β -insaturados (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Reacción de formación de ácidos carboxílicos α,β -insaturados a partir del ácido bromoacético y cetonas

Aunque existen numerosos métodos de ciclación radicalaria de interés sintético,⁹⁵ no se encuentra descrita ninguna que tenga lugar a través de adición a enoles. Uno de los pocos ejemplos en los que se describe este tipo de adición, es la reacción de acoplamiento de tioureas y compuestos 1,3-dicarbonílicos en reacciones mediadas por irradiación en presencia de oxígeno (Esquema 3.4).⁹⁶

⁹¹ Concellón, J. M.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1728.

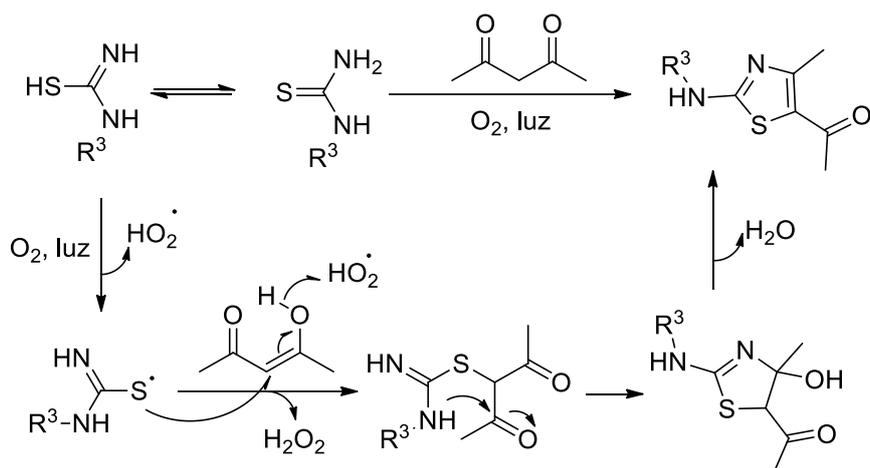
⁹² (a) Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111. (b) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Angew Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2773.

⁹³ Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, 3062.

⁹⁴ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Pamela, D. *Synlett* **2006**, 837.

⁹⁵ (a) Majumdar, K. C.; Karunakar, G. V.; Sinha, B. *Synthesis* **2014**, 2475. (b) Majumdar, K.C., Basu, P.K., Chattopadhyay, S.K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 793.

⁹⁶ Roslan, I. I.; Ng, K-H.; Gondal, M. A.; Basheer, C.; Dastageer, M. A.; Jaenicke, S.; Chuah, G-K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1584.



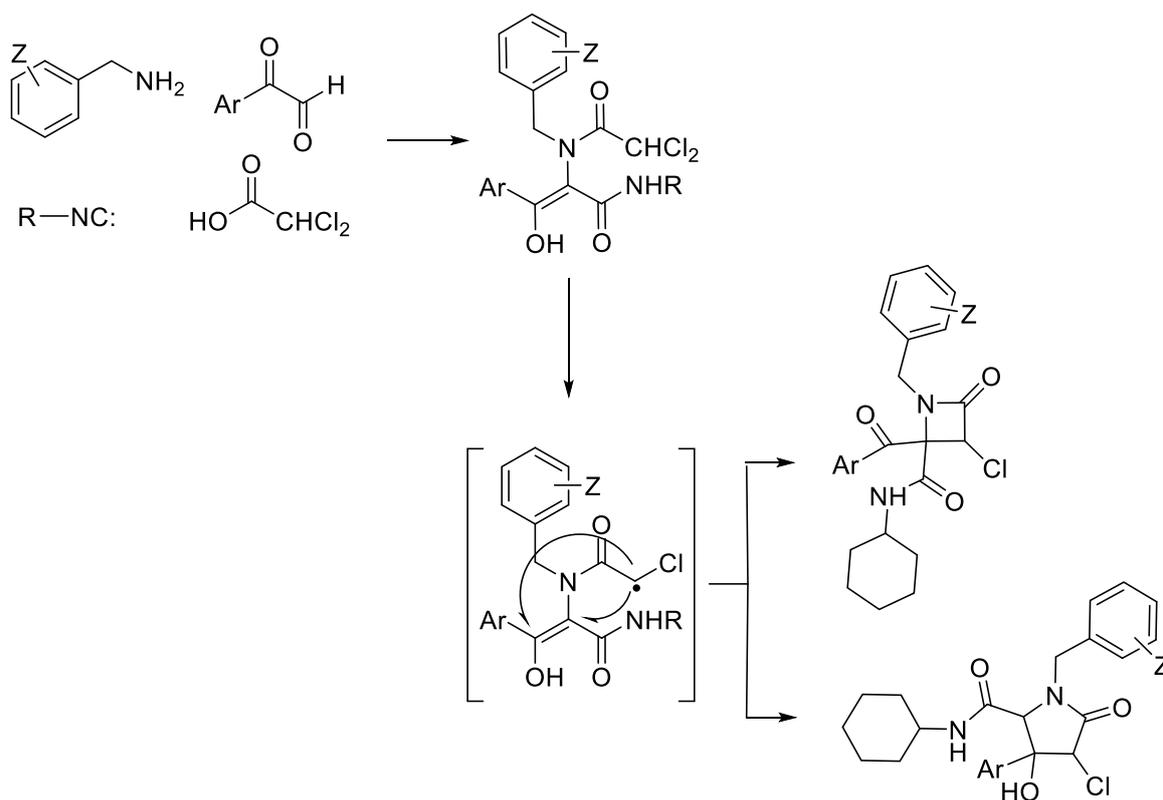
Esquema 3.4. Reacción de formación de aminotiazoles que transcurre a través de una reacción de adición radicalaria sobre enoles

La posibilidad de aplicar esta metodología sobre aductos Ugi *gem*-dihalogenados permitiría la construcción de nuevos sistemas heterocíclicos nitrogenados a través de reacciones de ciclación no exploradas.

OBJETIVOS

Como última parte, dentro de este trabajo, planteamos la secuencia Ugi/ciclación utilizando como derivado halogenado del ácido acético al ácido dicloroacético.

El hecho de que no se hayan descrito secuencias Ugi/reacción de post-condensación utilizando ácidos carboxílicos *gem*-dihalogenados se explica por la menor reactividad de estos derivados frente a reacciones de sustitución, lo que hace que la metodología de ciclación utilizada hasta ahora (ciclación promovida en medio básico) no sea adecuada para este tipo de sistemas. Por ello, planteó la ciclación a través de reacciones radicalarias como metodología sintética de post-condensación, lo que permitiría obtener núcleos lactámicos halogenados (Esquema 3.5).



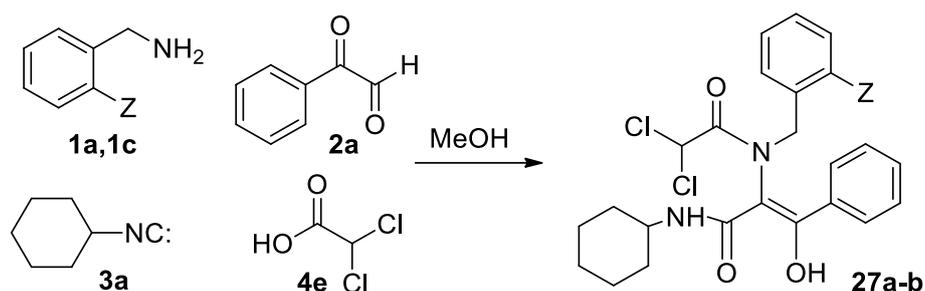
Esquema 3.5. Síntesis de lactamas halogenadas a través de secuencias Ugi/ciclación radicalaria

Es interesante destacar no sólo el interés de estos derivados, sino el hecho de que en bibliografía no se encuentra descrita ninguna reacción de ciclación radicalaria sobre enoles, por lo que el objetivo central de este apartado lo constituye el estudio de esta reacción de adición.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1. EL ADUCTO UGI

Para llevar a cabo el estudio de la secuencia Ugi/ciclación utilizando derivados dihalogenados del ácido acético, se eligieron como reactivos de partida dos bencilaminas, la bencilamina **1a** y la 2-nitrobencilamina **1c**, el fenilglioxal **2a**, el ciclohexilisonitrilo **3a** y en este caso el ácido dicloroacético **4e**. La reacción de Ugi se llevó a cabo en las condiciones habituales, dejando agitar la mezcla de los cuatro componentes, en metanol a temperatura ambiente durante 24 horas, obteniéndose un precipitado que tras ser filtrado y purificado se caracterizó utilizando diversas técnicas analíticas. El aducto Ugi obtenido se encuentra exclusivamente en su forma enólica (Esquema 3.6, Tabla 3.1).

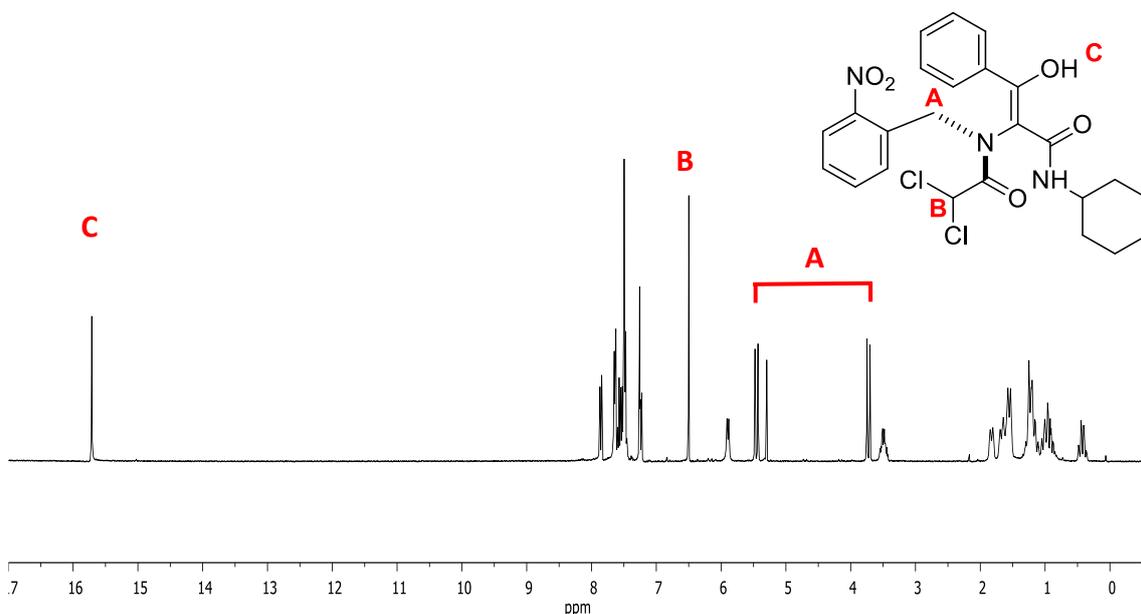


Esquema 3.6. Síntesis de los aductos Ugi **27** derivados del ácido dicloroacético

Tabla 3.1. Resultados de la síntesis de los aductos Ugi **27a-b**

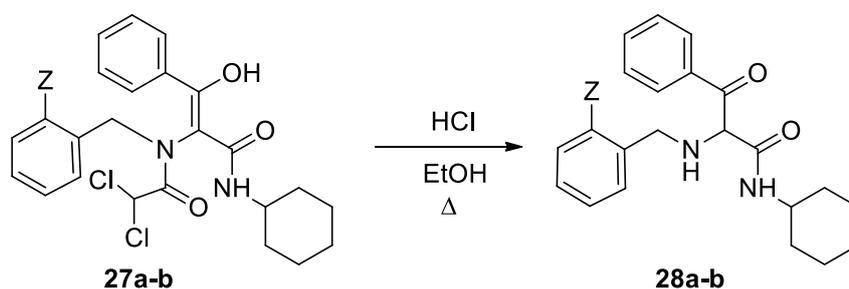
Entrada	1 (Z)	27 (%)
1	1a (Z: H)	27a (61)
2	1b (Z: NO ₂)	27b (72)

En el espectro de RMN de protón del aducto Ugi **27b** se observa la señal característica de un OH enólico **C**, muy desapantallada. Los protones bencílicos **A** aparecen como protones químicamente no equivalentes lo que de nuevo se explica por la restricción de giro en torno al enlace C_{enol}-N haciendo que exista una quiralidad axial (atropoisomería) (Espectro 3.1), aspecto que va a ser muy importante en los resultados químicos obtenidos al intentar llevar a cabo la reacción de ciclación sobre él.



Espectro 3.1. ^1H RMN del aducto Ugi **27b**

Antes de someter los aductos Ugi a las condiciones de ciclación radicalaria, se hizo un estudio de su estabilidad. Así, en medio básico los aductos Ugi **27** son estables, ya que al ser tratados con hidróxido potásico (1 eq) en etanol a reflujo durante 24 horas estos se recuperaron sin reaccionar. Sin embargo, al ser tratados con ácido clorhídrico, se produce la desacilación del producto, siendo ésta reacción cuantitativa cuando el aducto Ugi se trata con un exceso de HCl (12 eq) durante 24 h a reflujo de etanol (Esquema 3.6).

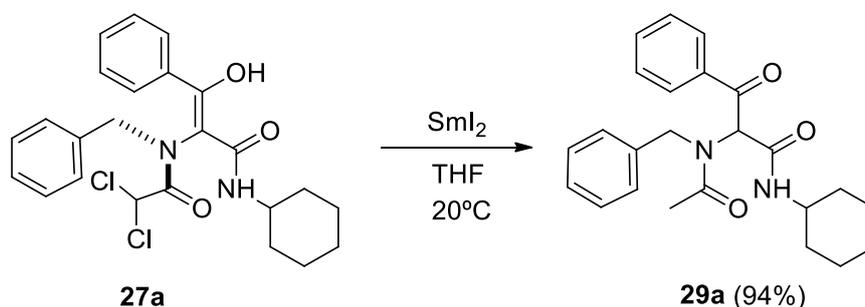


Esquema 3.7. Resultado del tratamiento ácido de los aductos **27a-b**

3.2. REACCIONES DE CICLACIÓN

3.2.1. Reacción con yoduro de samario (II)

Al intentar llevar a cabo la reacción de ciclación promovida por SmI_2 según las condiciones descritas por Concellón para la síntesis de derivados carboxílicos α,β -insaturados a partir de dihaloacetamidas y compuestos carbonílicos (tratamiento con exceso de yoduro de samario en THF anhidro a temperatura ambiente),⁹³ no se obtuvo la pirrolinona esperada (que se formaría en una reacción intramolecular análoga, Esquema 3.3) sino que se produjo la hidrogenolisis, originándose la acetamida correspondiente (Esquema 3.8).



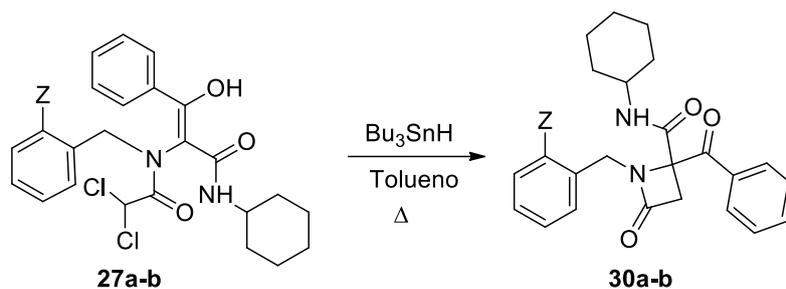
Esquema 3.8. Reacción del aducto Ugi **27a** con yoduro de samario (II)

El yoduro de samario (II) tiene una serie de limitaciones como es el hecho de que las condiciones de reacción requeridas para la generación de radicales también promueven la reducción de los radicales formados a los correspondientes aniones. Así, para que la reacción de ciclación radicalaria tuviera lugar, esta debería ser más rápida que la reacción de reducción.⁹⁷ Por otro lado, para que la ciclación de los radicales derivados de la homólisis tuviera lugar, sería necesario que en el estado de transición hubiera un giro en el sistema hasta casi la planariedad para que pudieran solaparse eficientemente el orbital HOMO del radical y el orbital LUMO del doble enlace del enol.⁶¹ Estos dos hechos explican el resultado de la reacción llevada a cabo con SmI_2 sobre los aductos Ugi **27**, ya que en éstos la barrera energética necesaria para conseguir esa planariedad es muy alta, lo que favorece la reducción frente a la ciclación.

⁹⁷ Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.

3.2.2. Reacción con hidruro de tributilestaño

Teniendo en cuenta estos resultados se intentó llevar a cabo la ciclación hasta lactamas halogenadas utilizando hidruro de tributilestaño. Para ello se trataron los aductos Ugi con Bu_3SnH (1.2 eq) en presencia de cantidades catalíticas de AIBN, a reflujo de tolueno. Sin embargo, aunque la ciclación tuvo lugar, el único producto obtenido fue la azetidiona no halogenada **30**, resultado de una ciclación 4-*exo-trig* (Esquema 3.9, Tabla 3.2).



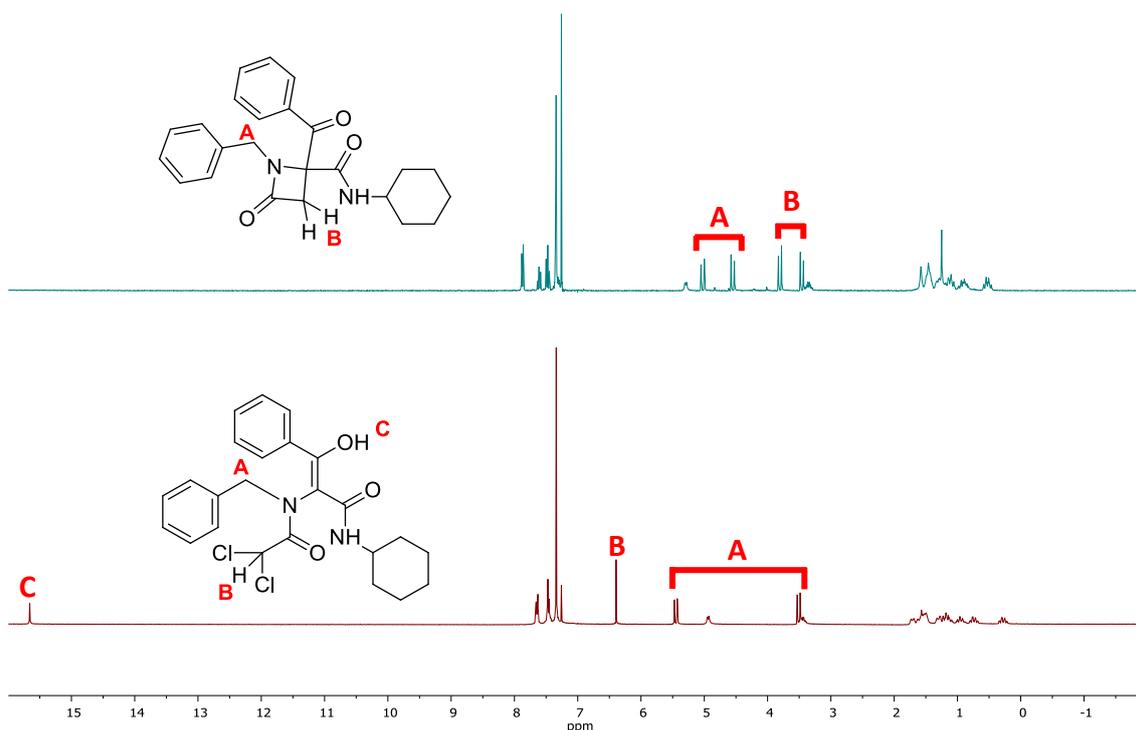
Esquema 3.9. Reacción de los aductos Ugi **27** con hidruro de tributilestaño

Tabla 3.2. Resultados de la síntesis de los aductos Ugi **27a-b**

Entrada	27 (Z)	30 (%)
1	27a (Z: H)	30a (89)
2	27b (Z: NO₂)	30b (64)

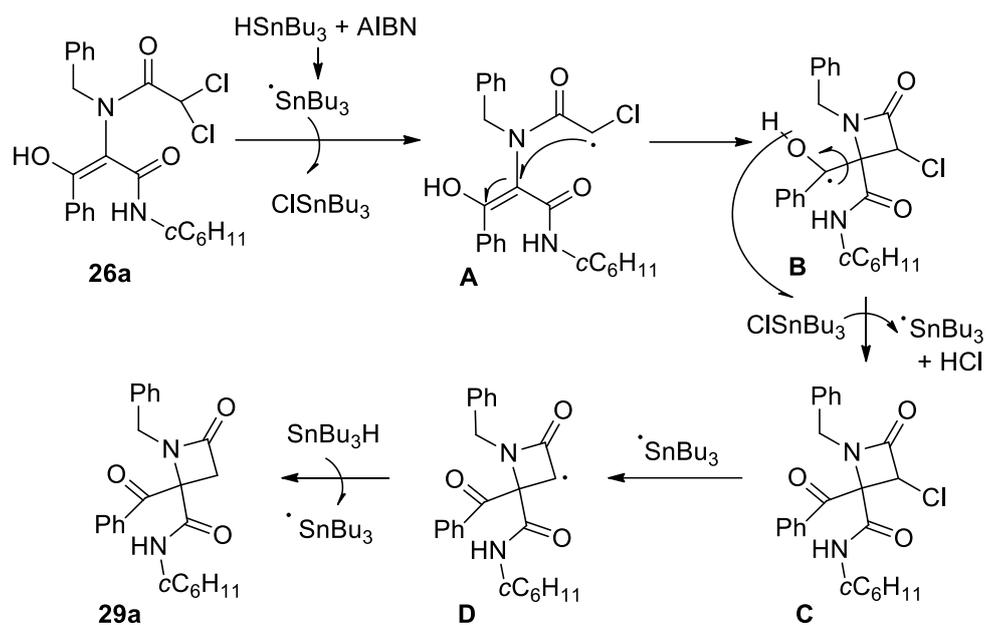
Comparando los espectros de RMN de protón del aducto Ugi **27a** y el producto de ciclación **30a** (Espectro 3.2) se observa que no aparece la señal **C** correspondiente al OH enólico ni la señal singlete correspondiente al grupo metino **B**. Sin embargo, aparece un nuevo sistema AB correspondiente a los dos protones diastereotópicos del grupo metileno **B** del núcleo lactámico. La pérdida de los dos átomos de bromo se confirmó por espectrometría de masas.

Además, se comprueba que el espectro de los nuevos compuestos **30a** y **30b** son idénticos a los de las lactamas **6a** y **6c** formadas al tratar los aductos **5a** y **5c**, derivados del ácido cloroacético, con bases (Parte I. Derivados de ácidos monohaloacéticos).



Espectro 3.2. RMN de protón del aducto Ugi **27a** (abajo) y del producto de ciclación **30a** (arriba)

Existen pocos ejemplos en bibliografía de adición radicalaria sobre enoles,⁹⁶ y ninguno promovido por hidruro de tributilestaño en reacciones intramoleculares, por lo que el resultado obtenido es muy interesante. Un posible mecanismo de reacción es el que comenzaría por el ataque intramolecular del C-radical **A**, generado inicialmente por la abstracción de un radical cloro por la acción del radical tributilestaño, sobre el enol, lo que daría lugar a un intermedio radical **B**. Éste evolucionaría hacia la azetidinona halogenada **C** con la salida de un hidrógeno radical, radical que podría reaccionar con el cloruro de tributilestaño generado en la primera etapa, lo que daría lugar a nuevos radicales de tributilestaño. Estos provocarían de nuevo una deshalogenación, bien en la primera etapa (ciclo catalítico) o sobre la azetidinona halogenada **C**, originando un nuevo C-radical que consumiría el hidruro de tributilestaño empleado como reactivo (Esquema 3.10).



Esquema 3.10. Mecanismo propuesto para la formación de 30a a partir del aductos Ugi **27**

El interés de esta reacción radica por tanto, no en el tipo de sistemas heterocíclicos obtenidos, sino en el tipo de reacción radicalaria que tiene lugar en el proceso de ciclación, reacción de adición intramolecular radicalaria sobre enoles, reacción que no se encuentra descrita en bibliografía.

CONCLUSIONES

1. La combinación de arilgloxales y ácido dicloroacético en la secuencia Ugi/ciclación tiene una aplicación limitada en la construcción de sistemas heterocíclicos por la menor reactividad de los sistemas *gem*-dihalogenados.
2. La restricción de giro en torno al enlace C_{enol}-N en los aductos Ugi afecta la reactividad de éstos en la reacción con yoduro de samario (II), estando más favorecida la reducción que la ciclación.
3. Se ha descrito por primera vez la adición intramolecular radicalaria, *4-exo-trig*, sobre enoles.

CONCLUSIONES GENERALES

CONCLUSIONES GENERALES

1. La combinación de arilglioxales y ácidos haloacéticos en la reacción de Ugi ha demostrado ser una herramienta con un gran potencial en la construcción de un gran número de sistemas heterocíclicos nitrogenados con posible actividad farmacológica (estructuras privilegiadas), en secuencias con una alta eficiencia atómica (factor medioambiental), en condiciones muy suaves, a través de síntesis sencillas, de bajo coste y con buenos rendimientos químicos globales.
2. La combinación de arilglioxales, ácido cloroacético y aminas con H- α ácidos, como reactivos de partida en la reacción de Ugi, ha permitido la síntesis de 2-azetidionas, oxazin-3-onas y 2-pirrolidinonas de forma selectiva al utilizar diferentes bases en la etapa de ciclación. Además, la funcionalización de alguno de estos sistemas no ha sido descrita en bibliografía.
3. La combinación de arilglioxales y ácido trifluoroacético en la reacción de Ugi permite obtener, tras la etapa de ciclación en medio básico, 5-acilhidantoínas, sistemas difíciles de obtener a través de otras metodologías sintéticas.
4. La combinación de arilglioxales y ácido dicloroacético en la reacción de Ugi, seguida de tratamiento con hidruro de tributilestaño, origina azetidionas en una secuencia en la que tiene lugar una adición intramolecular 4-*exo-trig* de un radical, centrado en un carbono, sobre un enol.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

PROCEDIMIENTOS GENERALES

DERIVADOS DE ÁCIDOS MONOHALOACÉTICOS

DERIVADOS DE ÁCIDOS TRIHALOACÉTICOS

DERIVADOS DE ÁCIDOS DIHALOACÉTICOS

SECCIÓN EXPERIMENTAL

PROCEDIMIENTOS GENERALES

1. Cromatografía y técnicas analíticas

Cromatografía. La cromatografía en capa fina fue llevada a cabo en placas de sílica gel Merk F₂₅₄. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh ASTM) y gel de sílice Scharlab (230-400 mesh ASTM).

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros se han registrado en los equipos VARIAN MERCURY PLUS 300 MHz y VARIAN UNITY INOVA 400 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, utilizando como referencia el pico residual del cloroformo. Los desplazamientos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertzios (Hz). La multiplicidad en ¹³C-RMN se han determinado mediante experimentos DEPT.

Espectrometría de masas (EM). Los espectros de masas alta Resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro Micromass AutoSpec. En todos los casos se utilizaron técnicas de fragmentación por impacto electrónico (EI). Se detallan el pico base, el ión molecular y alguna de las fragmentaciones más significativas. Otros espectros de alta resolución se registraron en un espectrómetro 6545 Q-TOF acoplado a un cromatógrafo de líquidos 1260 Infinity (Agilent Technologies) y la fuente de ionización es ESI (+).

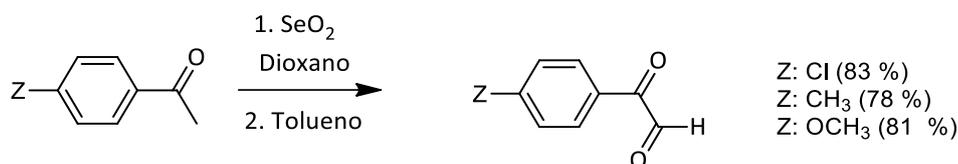
Difracción de Rayos X. Los difractómetros empleados han sido registrados en los instrumentos BRUKER KAPPA APEXII CCD y BRUKER SMART APEX CCD.

Espectroscopia Infrarroja (IR). Los espectros de infrarrojo con transformada de Fourier se registraron en un espectrómetro JASCO FT/IR-4200 con intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹.

Puntos de fusión. Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp Melting Point, se dan en grados centígrados y no están corregidos.

2. Síntesis de reactivos de partida

2.1. Síntesis de glioxales⁹⁸

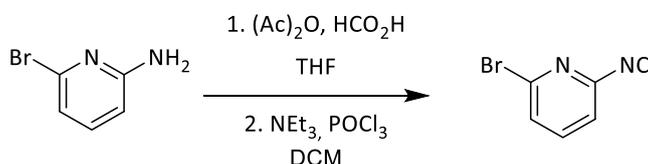


Esquema E.1. Síntesis de arilglioxales

Sobre una disolución de la correspondiente acetofenona (111 mmol) en dioxano (120 ml) se añade dióxido de selenio (14.9 g, 134 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 12 horas. Pasado ese tiempo se elimina el selenio sobrenadante por filtración sobre celita y el disolvente del filtrado se elimina a vacío.

Sobre el residuo obtenido se añaden 120 ml de tolueno y se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras eliminar el disolvente se lleva a cabo la purificación por recristalización (iPrOH/iPr₂O).

2.2. Síntesis de la 2-bromo-6-isocianopiridina⁶²



Esquema E.2. Síntesis de 2-bromo-6-isocianopiridina

En un matraz con anhídrido acético (40 mmol) se adiciona a temperatura ambiente gota a gota ácido fórmico (41 mmol). Finalizada la adición se calienta la mezcla a 65 °C durante 3 horas, tras lo cual la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Esta mezcla se adiciona sobre una disolución de 2-aminopiridina (20 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C y se agita a esa temperatura durante 1 hora, tras lo cual se deja agitar a temperatura ambiente durante otras 3 horas. Posteriormente, se evapora el disolvente, y se disuelve el residuo obtenido en AcOEt, lavándolo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad, obteniéndose la formamida.

⁹⁸ a) Sisido, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3326-3329. b) Fodor, G.; Kovács, Ö. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1045-1048. c) Konno, S.; Sagi, M.; Kimura, C.; Kikuchi, J.; Yamanaka, H.; Fujita, F.; Yamada, Y.; Adachi, M. *Yakugaku Zasshi* **1988**, *108*, 142-149. d) Paul, S.; Gupta, M.; Gupta, R.; Loupy, A. *Synthesis* **2002**, 75-78.

Posteriormente, en un matraz Schlenk sobre una disolución de la formamida obtenida anteriormente (10 mmol) en DCM seco (30 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y atmósfera de nitrógeno, se adiciona trietilamina (60 mmol), seguida de la adición de POCl_3 (11.5 mmol) disuelto en DCM (5 mL) gota a gota. La masa de reacción mantiene a esa temperatura durante una hora y posteriormente 12 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras lo cual se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO_3 . Se recoge la fase orgánica, se seca y se concentra a sequedad, aislando el isonitrilo tras la purificación pro cromatografía en columna (DCM).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

DERIVADOS DE ÁCIDOS MONOHALOACÉTICOS

Síntesis de heterociclos derivados de glioxales

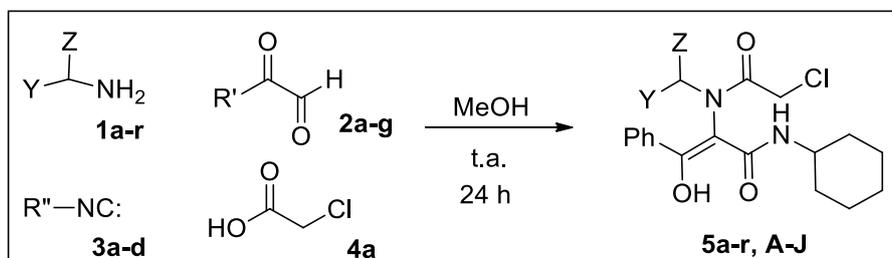
Síntesis de 3,4-diaril-2-azetidionas

Síntesis de otros heterociclos: 2,5-dicetopiperazinas e imidas

Síntesis de heterociclos derivados de aldehídos α,β -insaturados

1. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DERIVADOS DE GLIOXALES

1.a. Síntesis de Aductos Ugi



Esquema E.1.1.

Procedimiento A: Aminas neutras **1a-b**, **1r-s**

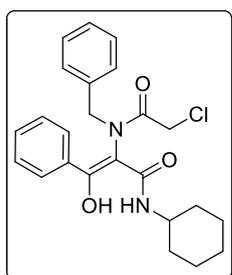
Una disolución de amina **1a-b** (1 mmol) en metanol (5 mL) se agita a temperatura ambiente. Seguidamente, se adiciona el ácido carboxílico **4a** (1 mmol), el fenilgloxal **2a** (1 mmol) y por último el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se forma un precipitado. Se filtra la suspensión, el sólido se lava con metanol y posteriormente se recrystaliza con una mezcla de éter isopropílico/isopropanol.

Procedimiento B: Sales de hidrocloreuro de amina **1c-q**

Se prepara una disolución de clorhidrato de amina **1c-q** (1.1 mmol) con hidróxido sódico (1 mmol) en metanol (5 mL) y se agita a temperatura ambiente en ultrasonidos durante 15 minutos. Seguidamente, se adiciona el ácido carboxílico **4a** (1 mmol), el correspondiente gloxal **2a-g** (1 mmol) y por último el isonitrilo **3a-d** (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, tras lo cual, en la mayoría de los casos, se forma un precipitado. Se filtra la suspensión a vacío. El sólido se lava con metanol y posteriormente se recrystaliza (iPrOH/iPr₂O).

Si no se obtiene un precipitado, el crudo de reacción se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en diclorometano y se lava, primero con una disolución de HCl, posteriormente con una disolución de NaHCO₃ y por último con bisulfito. Posteriormente se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente. El sólido obtenido se recrystaliza con CHCl₃/iPr₂O.

(E)-2-(N-Bencil-2-cloroacetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5a)



Sólido blanco. P.f.: 135-137 °C.

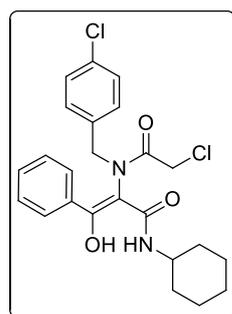
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 15.47 (s, 1H, OH_{enol}), 7.61-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 7.36-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.47 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 4.17 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.42 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.71-1.47 (m, 5H), 1.29-0.70 (m, 4H), 0.36-0.23 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.9 (Cq), 169.7 (Cq), 169.2 (Cq), 137.1 (Cq), 133.1 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 54.4 (CH_2), 48.5 (CH), 42.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.8 (CH_2).

MS (EI): m/z (%): 429 (M^+ , 1.2), 265 (17), 259 (31), 105 (54), 91 (100), 77 (17).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 426.1710, encontrada [M^+] 426.1701.

(E)-2-(2-Cloro-N-(4-clorobencil)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5b)

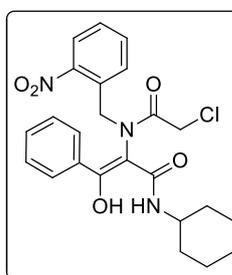


Sólido rosa. P.f.: 161-162 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.48 (s, 1H, OH_{enol}), 7.57-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35-7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 5.35 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.42-0.99 (m, 6H), 0.80 (qd, $J = 11.7$, 3.4 Hz, 1H), 0.39 (qd, $J = 11.7$, 3.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (Cq), 169.8 (Cq), 169.3 (Cq), 135.5 (Cq), 131.5 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 53.6 (CH), 48.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-N-(2-nitrobencil)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5c)



Sólido blanco. P.f.: 156-157 °C.

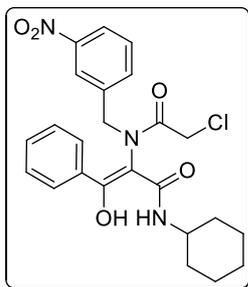
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 15.46 (s, 1H, OH_{enol}), 7.85-7.27 (m, 9 H_{Ar}), 5.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.50 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H, CH_{Cy}) 1.81- 0.38 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5 (Cq), 169.7 (Cq), 169.2 (Cq), 150.4 (Cq), 134.1 (CH_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 133.3 (Cq), 131.5 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.8 (Cq), 129.4 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 48.5 (CH), 46.9 (CH_2), 42.0 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.0 (CH_2).

MS (EI): m/z (%): 471 (M^+ , 0.3), 105 (100), 136 (15), 120 (12), 83 (15), 78 (39), 77 (90).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 471.1561, encontrada [M^+] 471.1567.

(E)-2-(2-Cloro-*N*-(3-nitrobenzil)acetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5d)

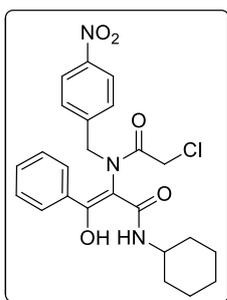


Sólido blanco. P.f.: 155-157 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 15.48 (s, 1H, OH), 8.14-8.04 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.37 (m, 6H, H_{Ar}), 5.11 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.25 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.65-0.82 (m, 9H), 0.57-0.44 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6 (Cq), 169.5 (Cq), 169.2 (Cq), 138.0 (CH_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 53.3 (CH_2), 48.4 (CH), 41.7 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-*N*-(4-nitrobenzil)acetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5e)

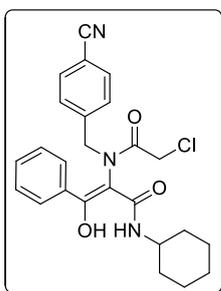


Sólido blanco. P.f.: 153-155 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.49 (s, 1H, OH), 8.14-8.10 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.38 (m, 7H, H_{Ar}), 5.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.22 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.81-0.79 (m, 9H), 0.43 (qd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (Cq), 169.5 (Cq), 169.2 (Cq), 143.4 (Cq), 132.7 (Cq), 131.3 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 53.5 (CH_2), 48.4 (CH), 41.7 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.5 (CH_2).

(E)-2-(2-cloro-*N*-(4-cianobencil)acetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5f)

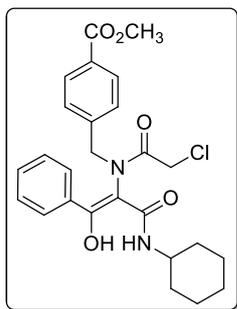


Sólido rosa. P.f.: 178-180 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 15.48 (s, 1H, OH), 7.61-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.42 (m, 7H, H_{Ar}), 5.25 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.20 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.55-0.78 (m, 9H), 0.48-0.36 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.3 (Cq), 169.4 (Cq), 169.3 (Cq), 141.6 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 53.8 (CH), 53.6 (CH_2), 48.4 (CH_2), 41.7 (CH), 32.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-4-((2-cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)acetamido)metil)benzoato de metilo (5g)



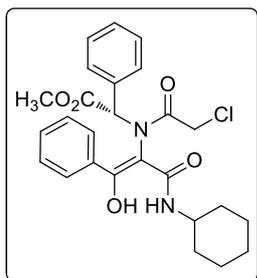
Sólido blanco. P.f.: 143-144 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.48 (s, 1H, OH), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57-7.41 (m, 7H, H_{Ar}), 5.41 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.73-0.71 (m, 9H), 0.35-0.22 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (Cq), 169.5 (Cq), 169.2 (Cq), 166.4 (Cq), 141.6 (Cq), 132.8 (Cq), 131.3 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}),

129.6 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 106.6 (Cq), 53.8 (CH_2), 52.3 (CH_3), 48.3 (CH), 42.0 (CH_2), 32.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(S,E)-2-(2-Cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)acetamido)-2-fenilacetato de metilo (5h)



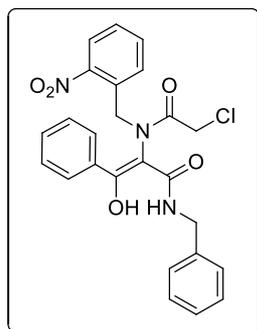
Sólido rosa. P.f.: 153-155 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 15.55 (s, 1H, OH), 7.50-7.04 (m, 10H, H_{Ar}), 6.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.32 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.74 (s, 3H), 2.10-1.19 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2 (Cq), 170.6 (Cq), 170.6 (Cq), 169.7 (Cq), 133.6 (Cq), 130.9 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (Cq), 129.4 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.6

(CH_{Ar}), 103.1 (Cq), 77.5 (Cq), 65.7 (CH_3), 53.2 (CH), 48.8 (CH), 42.4 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.0 (CH_2).

(E)-N-Bencil-2-(2-cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5i)

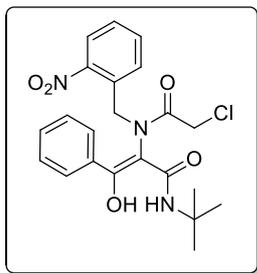


Sólido rosa. P.f.: 142-145 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 15.34 (s, 1H, OH), 7.58-6.9 (m, 14H, H_{Ar}), 6.39-6.35 (m, 1H, NH), 5.41 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 14.3, 6.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 14.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75Hz, CDCl_3): δ 170.5 (Cq), 170.2 (Cq), 168.9 (Cq), 136.8 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 129.5 (Cq), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}),

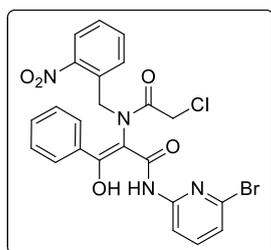
128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 46.8 (CH_2), 43.3 (CH_2), 42.0 (CH_2).

(E)-N-(terc-Butil)-2-(2-cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5j)

Sólido rosa. P.f.: 160-162 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.57 (s, 1H, OH), 7.87 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61-7.46 (m, 7H, H_{Ar}), 7.37 (dd, $J = 7.5$, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.65 (br s, 1H, NH), 5.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).

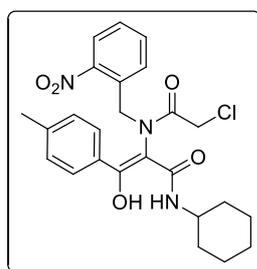
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (Cq), 170.2 (Cq), 169.0 (Cq), 133.9 (CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 129.9 (Cq), 129.7 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 51.7 (Cq), 46.8 (CH_2), 41.4 (CH_2), 28.2 (CH_3).

N-(6-Bromopiridin-2-il)-2-(2-cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-3-oxo-3-fenilpropanamida (5k)

Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 14.88 (s, 1H, OH), 8.08-7.77 (m, 3H, H_{Ar}), 7.64-7.25 (m, 7H, H_{Ar}), 7.16-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 5.68 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H, NH), 4.40 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9 (Cq), 171.5 (Cq), 171.4 (Cq), 169.3 (Cq), 149.7 (Cq), 149.6 (Cq), 140.3 (CH_{Ar}), 139.2 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 113.0 (Cq), 105.8 (Cq), 47.9 (CH_2), 40.9 (CH_2).

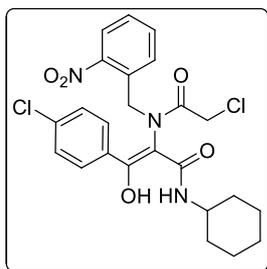
(E)-2-(2-Cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-(p-tolil)acrilamida (5l)

Sólido blanco. P.f.: 159-160 °C

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.44 (s, 1H, OH), 7.85-7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58-7.45 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 5.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.40 (s, 3H), 1.81-1.52 (m, 4H), 1.31-0.85 (m, 5H), 0.43 (qd, $J = 12.9$, 12.4, 3.8 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (Cq), 169.8 (Cq), 169.2 (Cq), 150.4 (Cq), 142.1 (Cq), 134.2 (CH_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 130.3 (Cq), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.8 (Cq), 127.4 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 104.7 (Cq), 48.5 (CH), 46.8 (CH_2), 42.1 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_2), 21.7 (CH_3).

(E)-2-(2-Cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-3-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-3-hidroxiacrilamida (5m)

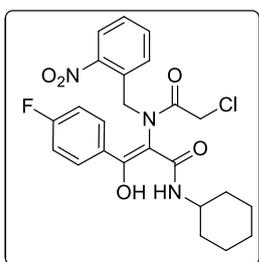


Sólido blanco. P.f.: 163-165 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.55 (s, 1H, OH), 7.83 (dd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59-7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.34-7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 5.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.81-1.54 (m, 4H), 1.29-0.85 (m, 5H), 0.51-0.38 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3 (Cq), 169.2 (Cq), 137.8 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 131.6 (Cq), 130.0 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 105.4 (Cq), 48.6 (CH), 46.9 (CH_2), 41.8 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-N-ciclohexil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacrilamida (5n)

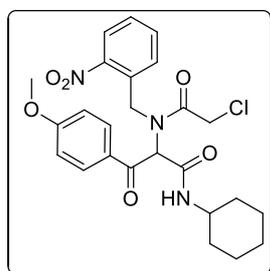


Sólido blanco. P.f.: 156-157 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.57 (s, 1H, OH), 7.83 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62-7.46 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (dd, $J = 9.0$, 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.50 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.81-1.53 (m, 4H), 1.29-0.86 (m, 5H), 0.51-0.37 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (Cq), 169.4 (Cq), 169.3 (Cq), 150.3 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (Cq), 125.0 (CH_{Ar}), 116.7 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 105.0 (Cq), 48.6 (CH), 46.9 (CH_2), 41.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_2).

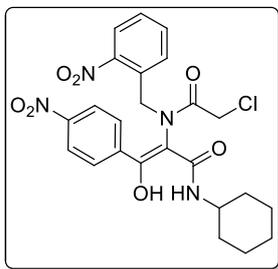
(E)-2-(2-Cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-N-ciclohexil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida (5o)



Sólido rosa. P.f.: 170-171 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 6.74 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 5.48 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.27 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.65-1.36 (m, 5H), 1.19-0.92 (m, 5H).

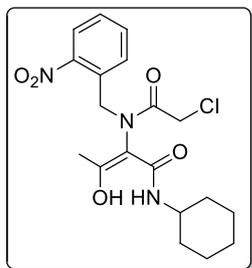
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (Cq), 169.6 (Cq), 169.2 (Cq), 161.9 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.5 (Cq), 129.1 (CH_{Ar}), 125.1 (Cq), 124.6 (CH_{Ar}), 114.5 (CH_{Ar}), 103.8 (Cq), 55.42 (CH_3), 50.8 (CH), 48.26 (CH), 46.5 (CH_2), 41.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-*N*-(2-nitrobenil)acetamido)-*N*-ciclohexil-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanamida (5p)

Sólido rosa. P.f.: 179-182 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.68 (s, 1H, OH), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85-7.73 (m, 3H, H_{Ar}), 7.59-7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 5.44 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.82-1.55 (m, 4H), 1.33-0.86 (m, 5H), 0.47 (qd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H).

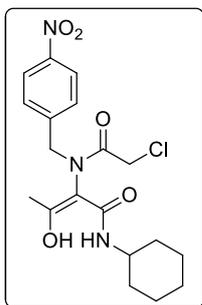
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (Cq), 168.9 (Cq), 168.0 (Cq), 150.0 (Cq), 149.0 (Cq), 133.6 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.4 (Cq), 128.5 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 106.5 (Cq), 48.6 (CH), 47.0 (CH_2), 41.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-*N*-(2-nitrobenil)acetamido)-*N*-ciclohexil-3-oxobutanamida (5q)

Sólido rosa. P.f.: 166-169 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 14.78 (s, 1H, OH), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65-7.49 (m, 3H, H_{Ar}), 5.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.46 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.80 (s, 3H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.42-0.87 (m, 5H), 0.60 (qd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (Cq), 168.8 (Cq), 168.4 (Cq), 133.9 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (Cq), 124.8 (CH_{Ar}), 105.4 (Cq), 48.1 (CH), 47.3 (CH_2), 41.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 18.0 (CH_3).

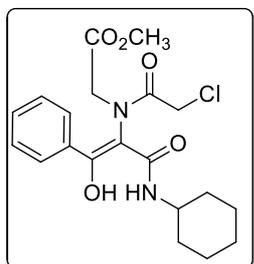
(E)-2-(2-Cloro-*N*-(4-nitrobenil)acetamido)-*N*-ciclohexil-3-oxobutanamida (5r)

Sólido blanco. P.f.: 167-169 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 14.75 (s, 1H, OH), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.81-1.56 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.31-0.65 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6 (Cq), 169.0 (Cq), 168.2 (Cq), 143.2 (Cq), 130.9 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 52.8 (CH_2), 48.3 (CH), 41.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.6 (CH_2), 18.2 (CH_3).

(E)-N-(2-Cloroacetil)-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)glicinato de metilo (5A)



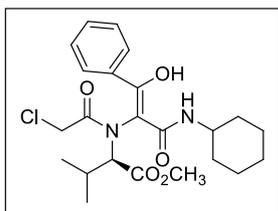
Sólido rosa. P.f.: 139-141 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.60 (s, 1H, OH), 8.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 7.47-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 4.45 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.79 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.00-1.19 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1 (Cq), 170.5 (Cq), 169.4 (Cq), 168.7 (Cq), 131.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 107.7 (Cq), 53.8 (CH_2), 53.0 (CH_3), 48.9 (CH), 41.2 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.4

(CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2).

(E)-N-(2-Cloroacetil)-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-D-alininato de metilo (5B)

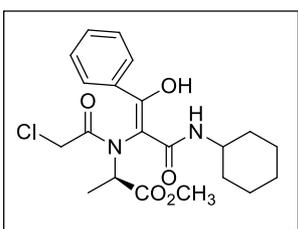


Aceite amarillento-anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 16.30 (s, 1H, OH), 8.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 4.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.77 (s, 3H), 1.90-1.69 (m, 5H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 5H), 0.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.5 (Cq), 170.7 (Cq), 170.6 (Cq), 169.3 (Cq), 133.0 (Cq), 131.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 102.2 (Cq), 66.4 (CH_3), 52.6 (CH), 48.8 (CH), 42.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 26.4 (CH), 25.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.9 (CH_2), 22.2 (CH_3), 18.4 (CH_3).

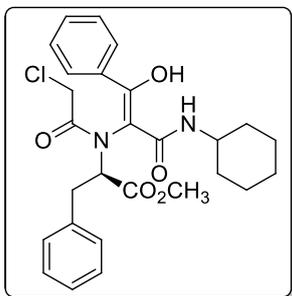
(E)-N-(2-Cloroacetil)-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-D-alaninato de metilo (5C)



Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 16.14 (s, 1H, OH), 8.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 4.31 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.75 (s, 3H), 1.91-1.56 (m, 5H), 1.38-1.11 (m, 5H), 1.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H).

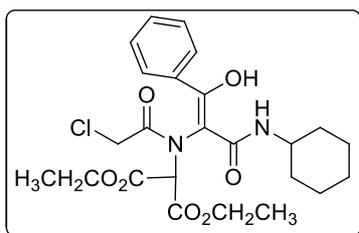
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175.6 (Cq), 170.9 (Cq), 170.6 (Cq), 168.9 (Cq), 133.0 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 102.3 (Cq), 56.6 (CH), 53.1 (CH_3), 48.8 (CH), 42.2 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 14.1 (CH_3).

(E)-N-(2-cloroacetil)-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-D-fenilalaninato de metilo (5D)

Aceite anaranjado oscuro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 17.86 (s, 1H, OH), 8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.51-7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 7.21-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 6.85-6.83 (m, 2H, H_{Ar}), 4.41 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.50 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 13.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.3, 11.1$ Hz, 1H), 1.99-1.59 (m, 5H), 1.48-1.22 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175.0 (Cq), 171.0 (Cq), 170.6 (Cq), 169.2 (Cq), 134.7 (Cq), 131.3 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 102.8 (Cq), 62.9 (CH_3), 52.5 (CH), 49.0 (CH_2), 42.2 (CH), 35.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_2).

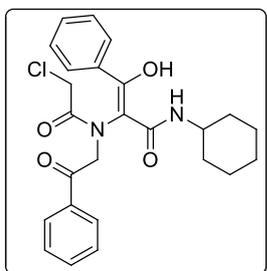
(E)-2-(2-Cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)acetamido)malonato de dietilo (5E)

Sólido rosa. P.f.: 166-169 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 16.20 (s, 1H, OH), 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 7.58-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 5.13 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.93-1.59 (m, 5H), 1.37-1.14 (m, 5H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz,

3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (Cq), 169.8 (Cq), 168.5 (Cq), 167.5 (Cq), 163.6 (Cq), 132.9 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 103.7 (Cq), 66.7 (CH), 63.1 (CH_2), 63.1 (CH_2), 48.9 (CH), 41.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.7 (CH_3).

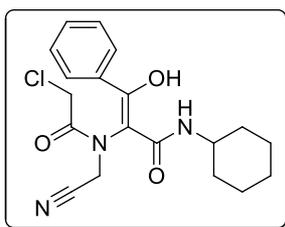
(E)-2-(2-Cloro-N-(2-oxo-2-feniletil)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5F)

Sólido rosa. P.f.: 140-143 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.70 (s, 1H, OH), 8.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 7.89-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.43 (m, 8H, H_{Ar}), 5.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.86 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.05-1.63 (m, 5H), 1.47-1.11 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.2 (Cq), 170.2 (Cq), 169.6 (Cq), 168.6 (Cq), 134.4 (Cq), 134.3 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 131.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 107.9 (Cq), 58.2 (CH_2), 48.8 (CH), 41.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-N-(cianometil)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5G)

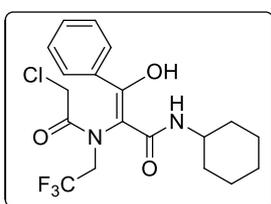


Aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.66 (s, 1H, OH), 7.90-7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 6.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.71 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.55 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.14-1.13 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (Cq), 169.0 (Cq), 168.8 (Cq), 132.5 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 114.7 (Cq), 105.6 (Cq), 49.4 (CH), 41.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.7 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5H)

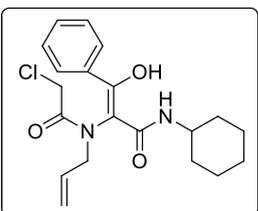


Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.59 (s, 1H OH), 7.54-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.61 (dq, $J = 15.1, 9.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.77 (dq, $J = 15.1, 8.6$ Hz, 1H), 1.89-1.55 (m, 5H), 1.38-1.11 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3 (Cq), 170.2 (Cq), 169.1 (Cq), 132.5 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (q, $^1J = 178.6$ Hz, C-F), 126.9 (CH_{Ar}), 106.1 (Cq), 48.8 (CH), 41.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-2-(N-Alil-2-cloroacetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5I)

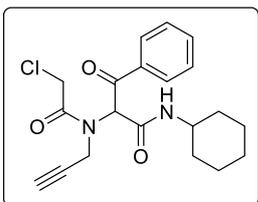


Sólido rosa. P.f.: 150-153 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 15.37 (s, 1H, OH), 7.52-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 5.98 (dddd, $J = 17.2, 10.1, 8.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 5.32-5.09 (m, 2H), 4.59 (dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.32 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 1.96-1.09 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (Cq), 169.7 (Cq), 168.5 (Cq), 131.7 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 121.4 (CH_2), 54.2 (CH_2), 48.8 (CH), 41.8 (CH_2), 33.1 (CH), 32.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-2-(2-cloro-N-(2-propiln-1-il)acetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (5J)

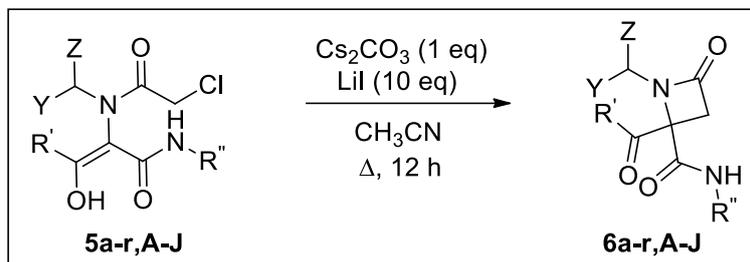


Sólido rosa. P.f.: 157-158 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 6.51 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.92-1.57 (m, 5H), 1.34-1.17 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.4 (Cq), 168.0 (Cq), 164.4 (Cq), 135.3 (Cq), 133.8 (CH_{Ar}), 129.0, 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.9 (Cq), 73.8 (CH_2), 63.2 (CH), 49.0 (CH), 41.5 (CH_2), 36.5 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.7 (CH_2).

1.b- Síntesis de Azetidionas

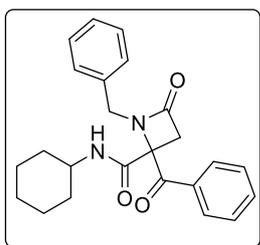


Esquema E.1.2.

Se prepara una disolución del correspondiente aducto Ugi **5a-r, A-J** (1 mmol) en acetonitrilo (0.05 M), y sobre ella se adiciona el carbonato de cesio (1 eq) y el yoduro de litio (10 eq). La reacción se agita a reflujo durante 12 h. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en diclorometano, lavándose con HCl y bisulfito sódico, posteriormente se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Posteriormente, se recrystaliza en una mezcla de éter isopropílico/isopropanol.

1-Bencil-4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-2-azetidionona (**6a**)

Sólido blanco. P.f.: 163-164 °C.

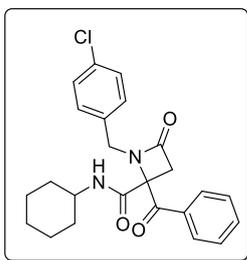


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.58 (m, 4H, H_{Ar}), 7.49-7.44 (m, 4H, H_{Ar}), 5.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.33-0.90 (m, 8H), 0.59-0.48 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 195.4 (Cq), 177.2 (Cq), 167.1 (Cq), 147.7 (Cq), 137.1 (Cq), 134.0, 133.8 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 44.0 (CH), 43.9 (CH_2), 42.2 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.9 (CH_2), 25.5 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 390.1943, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.2016.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(4-clorobencil)-2-azetidiona (6b)

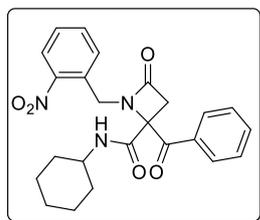


Sólido blanco. P.f.: 189-191 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.24 (m, 4H), 5.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 4.93 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.35 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.51-1.32 (m, H), 1.25-1.09 (m, H), 1.02-0.92 (m, H), 0.62 (qd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.5 (Cq), 166.5 (Cq), 165.4 (Cq), 134.9 (Cq), 134.7 (CH_{Ar}), 134.0 (Cq), 133.9 (Cq), 129.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 68.7 (Cq), 49.4 (CH), 47.0 (CH_2), 45.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.6 (CH_2).

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6c)



Sólido blanco. P.f.: 173-176°C.

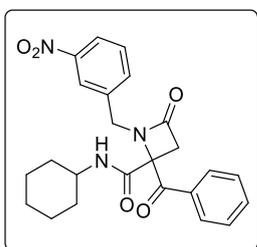
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.46-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 5.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 5.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.25 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.21-1.10 (m,

3H), 1.01-0.95 (m, 1H), 0.81-0.71 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.9 (Cq), 166.6 (Cq), 164.5 (Cq), 148.2 (Cq), 134.7 (CH_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 133.4 (Cq), 132.1 (Cq), 131.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 69.6 (Cq), 49.6 (CH), 46.4 (CH_2), 42.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1794, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1856.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(3-nitrobencil)-2-azetidiona (6d)



Sólido blanco. P.f.: 173-176 °C.

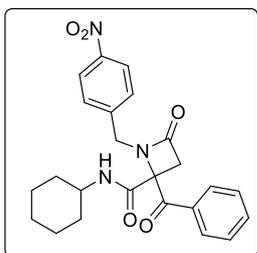
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.10 (m, 1H, H_{Ar}), 7.81-7.44 (m, 8H, H_{Ar}), 5.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 4.92 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.31 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.50-0.68 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.1 (Cq), 166.1 (Cq), 164.7 (Cq), 148.2 (Cq), 138.3 (Cq), 134.6 (CH_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 133.3 (Cq), 129.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 68.6 (Cq), 49.3 (CH), 46.5 (CH_2), 45.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.4 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1794, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1872.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(4-nitrobenzil)-2-azetidiona (6e)

Sólido blanco. P.f.: 172-175 °C.

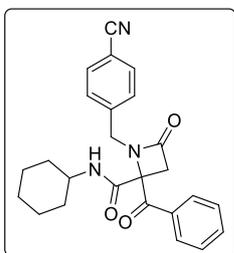


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64-7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.93 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.28 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.48-0.49 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.0 (Cq), 166.0 (Cq), 164.6 (Cq), 147.4 (Cq), 143.6 (Cq), 134.7 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 68.7 (Cq), 49.4 (CH), 46.3 (CH_2), 45.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.4 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1794, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1868.**4-Benzoil-1-(2-cianobencil)-4-ciclohexilcarbamoil-2-azetidiona (6f)**

Aceite amarillento.

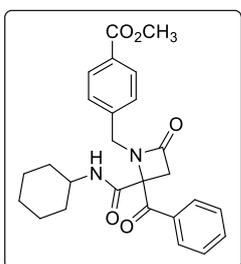


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.60 (m, 3H, H_{Ar}), 7.50-7.40 (m, 4H, H_{Ar}), 5.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.94 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.30 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.34-1.10 (m, 3H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.76-0.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.3 (Cq), 166.0 (Cq), 164.6 (Cq), 141.6 (Cq), 134.7 (CH_{Ar}), 133.3 (Cq), 132.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 68.6 (Cq), 49.3 (CH), 46.4 (CH_2), 45.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 415.1896, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1973.**4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(4-etoxicarbonilbencil)-2-azetidiona (6g)**

Aceite amarillento claro.



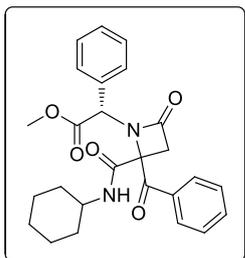
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.83-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.99 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.33 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.33 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 1H), 0.68-0.53 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2 (Cq), 166.6 (Cq), 166.2 (Cq), 164.9 (Cq), 141.3 (Cq), 134.4 (CH_{Ar}), 133.6 (Cq), 130.3 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 68.5 (Cq), 52.2 (CH_3), 49.2 (CH), 46.6 (CH_2), 45.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 448.1998, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2069.

(1 α S)-4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(α -etoxicarbonilbencil)-2-azetidiona (6h)

Aceite amarillento claro.



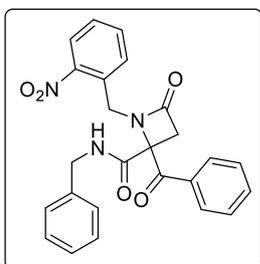
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 7.42-7.31 (m, 4H, H_{Ar}), 6.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.59 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.62 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.74-1.47 (m, 5H), 1.31-1.02 (m, 3H), 0.82 (q_{intd} , $J = 11.8, 3.1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2 (Cq), 169.0 (Cq), 166.3 (Cq), 165.2 (Cq), 134.8, 134.8, 134.4, 133.9 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 77.3 (Cq), 67.6 (Cq), 62.2 (CH), 53.1 (CH_3), 49.0 (CH), 47.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 448.1998, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+ 449.2070$.

4-Bencilcarbamoil-4-benzoil-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6i)

Aceite marrón.



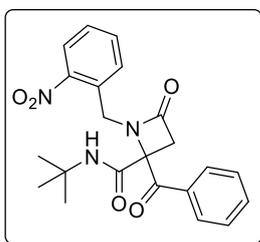
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.71-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54-7.46 (m, 3H, H_{Ar}), 7.36-7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.07-6.98 (m, 3H, H_{Ar}), 6.74-6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 6.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 5.05 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 14.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.2 (Cq), 166.4 (Cq), 165.4 (Cq), 147.8 (Cq), 136.6 (Cq), 134.5 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 131.6 (Cq), 130.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 69.0 (Cq), 46.2 (CH_2), 44.1 (CH_2), 42.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ 443.1481, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+ 444.1557$.

4-Benzoil-4-(terc-butylcarbamoil)-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6j)

Aceite amarillento claro.



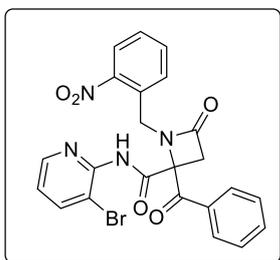
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69-7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 5.57 (s, 1H, NH), 5.15 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.0 (Cq), 166.5 (Cq), 164.2 (Cq), 134.5 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 133.3 (Cq), 131.9 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 69.9 (Cq), 52.6 (Cq), 46.1 (CH_2), 41.8 (CH_2), 27.9 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 409.1638$, encontrada 410.1713.

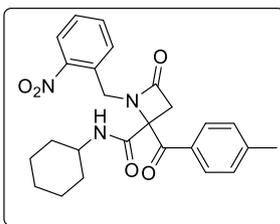
4-Benzoil-N-(3-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6k)

Aceite negro.


 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H, NH), 7.84-7.15 (m, 12H, H_{Ar}), 5.23 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H).

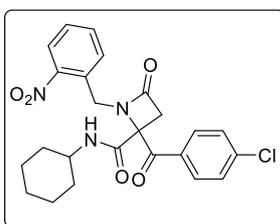
 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.7 (Cq), 165.5 (Cq), 165.1 (Cq), 149.6 (Cq), 148.3 (Cq), 140.4 (CH_{Ar}), 139.2 (Cq), 134.6, 133.6, 133.5 (Cq), 131.4, 130.5 (Cq), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}),
125.0 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 112.4 (CH_{Ar}), 69.1 (Cq), 47.2 (CH_2), 42.6 (CH_2).
ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_5$ 508.0382, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.0458.**4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-metilbenzoil)- 1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6l)**

Sólido blanco. P.f.: 198-200 °C.


 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.71-7.61 (m, 4H, H_{Ar}), 7.45-7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 5.16 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.23 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.50-0.68 (m, 10H).

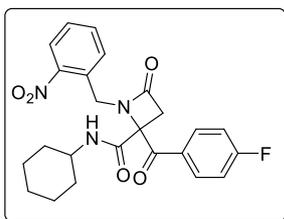
 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.2 (Cq), 166.6 (Cq), 164.3 (Cq), 145.8 (Cq), 133.8 (CH_{Ar}), 132.0 (Cq), 130.9 (CH_{Ar}), 130.6 (Cq), 129.6 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 69.3 (Cq), 49.4 (CH), 46.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_2), 21.8 (CH_3).
ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ 449.1951, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2029.**4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-clorobenzoil)-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6m)**

Sólido blanco. P.f.: 190-193 °C.


 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78-7.63 (m, 4H, H_{Ar}), 7.49-7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 5.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.14 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.22 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.54-0.72 (m, 10H).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.5 (Cq), 166.2 (Cq), 164.2 (Cq), 148.0 (Cq), 141.1 (Cq), 133.9 (CH_{Ar}), 131.7 (Cq), 131.5 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 69.2 (Cq), 49.5 (CH), 46.2 (CH_2), 42.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_2).
ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 469.1404, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.1484.

4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-fluorobenzoil)-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6n)



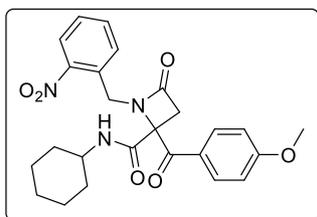
Sólido blanco. P.f.: 197-200 °C

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14-7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 5.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.15 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.22 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.51-0.68 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.1 (Cq), 166.2 (Cq), 164.2 (Cq), 148.0 (Cq), 133.9 (CH_{Ar}), 131.8 (Cq), 131.7 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 116.1 (CH_{Ar}), 69.3 (Cq), 49.5 (CH), 46.2 (CH_2), 42.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.5 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$ 453.1700, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1774.

4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-metoxibenzoil)-1-(2-nitrobencil)-2-azetidiona (6o)



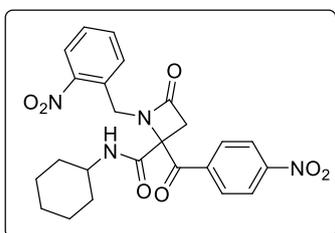
Sólido marrón oscuro. P.f.: 198-201 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.07 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.50-0.61 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.9 (Cq), 166.6 (Cq), 164.5 (Cq), 164.4 (Cq), 147.9 (Cq), 133.8 (CH_{Ar}), 132.1 (Cq), 131.2 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 125.9 (Cq), 124.8 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 69.2 (Cq), 55.6 (CH_3), 49.4 (CH), 46.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ 465.1900, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.1975.

4-Ciclohexilcarbamoil-1-(2-nitrobencil)-4-(4-nitrobenzoil)-2-azetidiona (6p)



Sólido amarillo. P.f.: 202-205 °C.

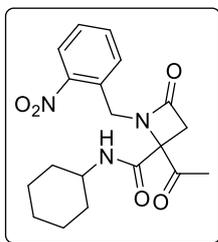
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 8.01-7.98 (m, 3H, H_{Ar}), 7.71-7.62 (m, 3H, H_{Ar}), 7.51-7.45 (m, 1H, H_{Ar}), 6.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.13 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.27 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 4H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.90-0.76 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.8 (Cq), 165.6 (Cq), 164.1 (Cq), 138.0 (Cq), 134.1 (CH_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 131.2 (Cq), 129.9 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 69.3 (Cq), 49.6 (CH), 46.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ 480.1645, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.1722.

4-Acetil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidionona (6q)

Sólido amarillo-naranja. P.f.: 175-178 °C.

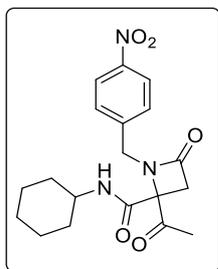


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.37 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79-1.54 (m, 5H), 1.38-0.96 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 206.2 (Cq), 166.4 (Cq), 165.2 (Cq), 148.6 (Cq), 134.1 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 130.7 (Cq), 129.2 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 67.7 (Cq), 48.8 (CH), 48.3 (CH_2), 42.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 27.0 (CH_3), 25.3 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 373.1638, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1720.**4-Acetil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(4-nitrobenzil)-2-azetidionona (6r)**

Sólido amarillo. P.f.: 170-172 °C.

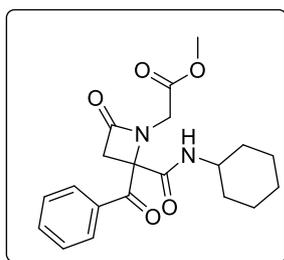


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.71 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.82-1.53 (m, 6H), 1.35-0.90 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 205.0 (Cq), 166.0 (Cq), 165.4 (Cq), 147.6 (Cq), 143.0 (Cq), 129.5 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 68.0 (Cq), 49.0 (CH_3), 47.2 (CH_2), 46.3 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 373.1638, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1715.**2-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(etoxicarbonilmetil)-2-azetidionona (6A)**

Aceite anaranjado.

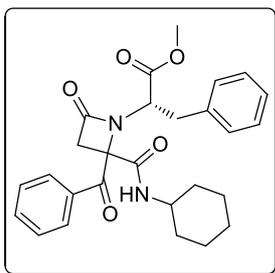


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.93-7.85 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 4.41 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.78 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 1.95-1.61 (m, 4H), 1.40-1.13 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (Cq), 170.3 (Cq), 169.1 (Cq), 134.1 (Cq), 133.2 (Cq), 131.0 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 109.0 (Cq), 54.0 (CH_2), 53.1 (CH_3), 49.1 (CH), 48.4 (CH_2), 43.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.0 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ 372.1685, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1760.

(2S)-2-(2-Benzoil-2-(ciclohexilcarbamoil)-4-oxoazetidín-1-il)-3-fenilpropanoato de metilo (6D)



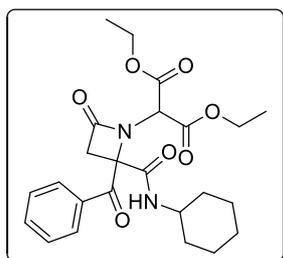
Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.79 (m, 1H, H_{Ar}), 7.59-7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.46-7.36 (m, 7H, H_{Ar}), 7.25-7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 5.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 4.30 (dd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 11.6, 13.6$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.21 (dd, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.98-0.96 (m, 9H), 0.65 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2 (Cq), 170.6 (Cq), 167.5 (Cq), 166.1 (Cq), 137.4 (Cq), 134.6 (Cq), 133.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 67.2 (Cq), 62.2 (CH), 52.7 (CH_3), 48.7 (CH), 47.1 (CH_2), 36.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.8 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$ 462.2155, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2233.

2-(2-Benzoil-2-(ciclohexilcarbamoil)-4-oxoazetidín-1-il)malonato de dietilo (6E)



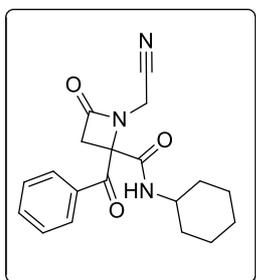
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 7.88-7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.48-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 6.89 (s, 1H), 4.52-4.33 (m, 2H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.43 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.91-1.59 (m, 3H), 1.49-1.09 (m, 6H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88-0.81 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.1 (Cq), 173.1 (Cq), 171.0 (Cq), 168.0 (Cq), 164.6 (Cq), 133.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 75.3 (Cq), 63.4 (Cq), 63.2 (CH_2), 63.1 (CH_2), 48.7 (CH), 39.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.2 (CH_2), 24.0 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.7 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ 458.2053, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.2130.

4-Benzoil-1-(2-cianometil)-4-ciclohexilcarbamoil-2-azetidínona (6G)

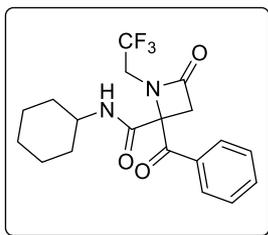


Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75-7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.63-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 5.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 4.59 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.34 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.79-1.57 (m, 4H), 1.34-0.82 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.7 (Cq), 164.8 (Cq), 163.7 (Cq), 134.9 (CH_{Ar}), 133.0 (Cq), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 114.0 (Cq), 68.9 (Cq), 49.9 (CH), 47.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 339.1583, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1660.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-azetidinona (6H)

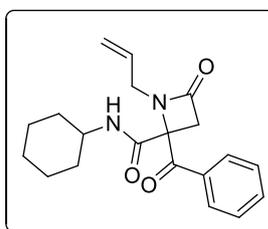
Aceite anaranjado oscuro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 7.65-7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 5.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.25 (qd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.22 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.92-0.85 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.7 (Cq), 166.0 (Cq), 164.9 (Cq), 164.5 (Cq), 134.6 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}),

128.8 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 69.3 (CH_2), 49.6 (CH), 47.0 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 383.1504, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.1580.

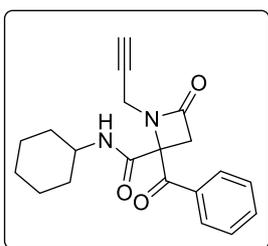
1-Alil-4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-2-azetidinona (6I)

Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.97-5.84 (m, 2H), 5.27-5.20 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 16.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.21 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.35-0.85 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.5 (Cq), 166.3 (Cq), 165.8 (Cq), 134.8 (CH_{Ar}), 134.1 (Cq), 133.0 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_2), 69.1 (Cq), 49.9 (CH), 47.0 (CH_2), 45.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.1 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 340.1787, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1863.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(prop-2-in-1-il)-2-azetidinona (6J)

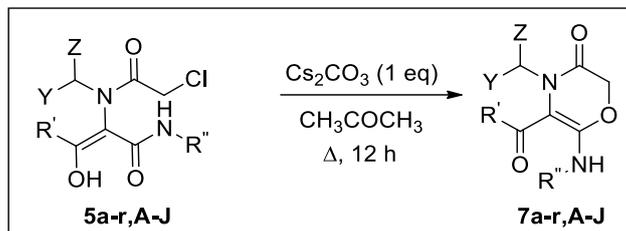
Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 6.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.51 (dd, $J = 18.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 18.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.74 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.96-0.81 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.5 (Cq), 165.5 (Cq), 134.3 (CH_{Ar}), 133.8 (Cq), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 77.7 (Cq), 73.4 (Cq), 68.4 (Cq), 49.6 (CH), 47.4 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 338.1630, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1706.

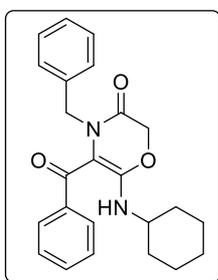
1.c. Síntesis de Oxazinonas



Esquema E.1.3.

Se prepara una disolución del correspondiente aducto Ugi **5a-r, A-J** (1 mmol) en acetonitrilo (0.05 M), y sobre ella se adiciona el carbonato de cesio (1 eq). La reacción se agita a reflujo durante 12 h. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad, se disuelve con diclorometano y se lava primero con una disolución de ácido clorhídrico y posteriormente con una disolución de bisulfito sódico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Posteriormente, se recristaliza en una mezcla de éter isopropílico/isopropanol.

5-Benzoil-4-bencil-6-(ciclohexilamino)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (**7a**)

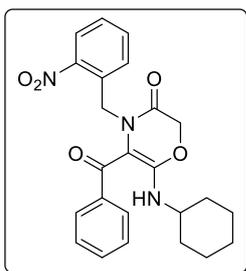


Sólido blanco. P.f.: 139-142 °C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H, NH), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.67-3.55 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.89-1.54 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 4H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7 (Cq), 162.9 (Cq), 139.8 (Cq), 136.1 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 98.9 (Cq), 69.7 (CH_2), 50.9 (CH), 49.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 390.1943, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.2018.

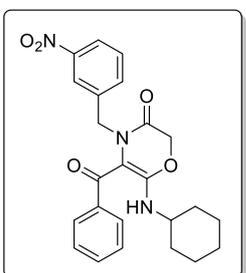
5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-4-(2-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7c)

Sólido amarillo. P.f.: 159-161 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H, NH), 7.84 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52-7.33 (m, 7H, H_{Ar}), 6.86 (dd, $J = 7.8$, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.72 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 183.4 (Cq), 164.2 (Cq), 162.8 (Cq), 148.9 (Cq), 139.4 (Cq), 133.1 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 130.9 (Cq), 130.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 99.0 (Cq), 69.9 (CH_2), 51.3 (CH), 47.5 (CH_2), 33.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.1 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1794, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1871.

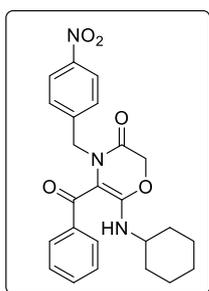
5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-4-(3-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7d)

Aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 8.05 (dd, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.36 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21 (dt, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.71 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 4H), 1.41-1.22 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.2 (Cq), 163.7 (Cq), 162.8 (Cq), 139.5 (Cq), 138.3 (Cq), 133.8 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 98.7 (Cq), 69.6 (CH_2), 51.1 (CH), 48.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1794, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1865.

5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-4-(4-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7e)

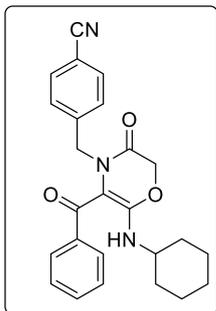
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.69 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.40-1.23 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.1 (Cq), 163.6 (Cq), 162.7 (Cq), 143.7 (Cq), 139.5 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 98.8 (Cq), 69.6 (CH_2), 51.1 (CH), 48.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1794, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1871.

4-((5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)metil)benzonitrilo (7f)



Aceite amarillento.

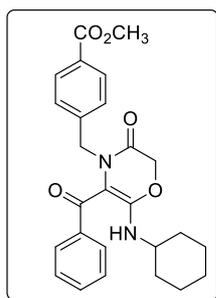
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.64-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 4H), 0.90-0.81 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.2 (Cq), 163.6 (Cq), 162.7 (Cq), 141.6 (Cq), 139.5 (Cq), 132.3 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 118.6 (Cq), 111.4 (Cq), 98.8 (Cq), 69.6 (CH_2),

51.1 (CH), 49.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 415.1896, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1970.

4-((5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)metil)benzoato de metilo (7g)



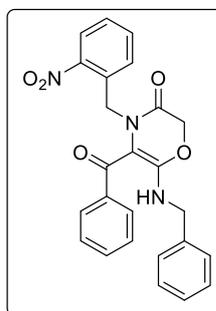
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.61 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.49 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 182.2 (Cq), 165.7 (Cq), 162.7 (Cq), 161.8 (Cq), 140.3 (Cq), 138.7 (Cq), 130.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.3 (Cq), 127.7 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 97.9 (Cq), 68.6 (CH_2), 51.1 (CH_3), 50.0 (CH), 48.0 (CH_2), 32.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 23.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 448.1998, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2071.

6-(Bencilamino)-5-benzoil-4-(2-nitrobencil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7i)



Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.03 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43-7.26 (m, 9H, H_{Ar}), 7.18-7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 6.74-6.72 (m, 1H, H_{Ar}), 5.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H).

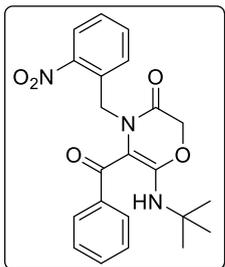
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (Cq), 161.9 (Cq), 143.2 (Cq), 136.2 (Cq), 133.6 (CH_{Ar}), 133.1 (Cq), 131.5 (Cq), 129.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.9 (Cq), 125.1 (CH_{Ar}), 117.5 (Cq), 67.9 (CH_2), 44.2

(CH_2), 43.8 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 443.1481, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.1558.

5-Benzoil-6-(terc-butilamino)-4-(2-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7j)

Aceite anaranjado.

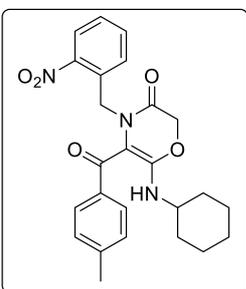


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H, NH), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.54, 7.36 (m, 7H, H_{Ar}), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.3 (Cq), 164.0 (Cq), 163.4 (Cq), 139.1 (Cq), 132.9 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 130.7, 130.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}) (CH_{Ar}), 99.7 (Cq), 69.2 (CH_2), 53.3 (Cq), 47.2 (CH_2), 29.9 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 409.1638, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.1713.**6-(Ciclohexilamino)-5-(4-metilbenzoil)-4-(2-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7l)**

Aceite marrón.



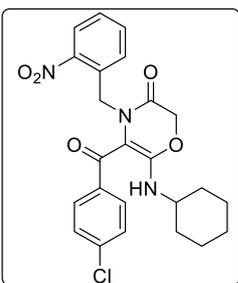
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H, NH), 7.84 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47-7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.75 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.74-3.57 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.40 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.41-1.23 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.2 (Cq), 163.9 (Cq), 162.4 (Cq), 148.7 (Cq), 141.8 (Cq), 136.4 (Cq), 132.9 (CH_{Ar}), 130.8 (Cq), 130.2

(CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 98.8 (Cq), 69.7 (CH), 51.0 (Cq), 47.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.3 (CH_2), 21.6 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ 449.1951, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2027.**5-(4-Clorobenzoil)-6-(ciclohexilamino)-4-(2-nitrobenzil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7m)**

Sólido naranja. P.f.: 139-141 °C.



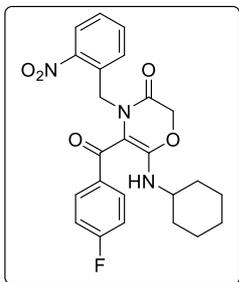
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H, NH), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.33 (m, 6H, H_{Ar}), 6.92 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.76 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.74-3.57 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.95-1.88 (s, 2H), 1.79-1.72 (s, 2H), 1.63-1.53 (s, 1H), 1.40-1.23 (s, 4H), 0.90-0.82 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 181.5 (Cq), 164.0 (Cq), 162.7 (Cq), 137.5 (Cq), 137.3 (Cq), 132.9 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}),

128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 69.7 (CH), 51.1 (Cq), 47.9 (CH_2), 33.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 469.1951, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.1480.

6-(Ciclohexilamino)-5-(4-fluorobenzoil)-4-(2-nitrobencil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one (7n)



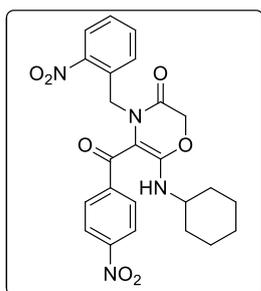
Sólido naranja. P.f.: 159-161 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 (dtd, $J = 25.2, 7.5, 1.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.76 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.94-1.59 (s, 5H), 1.41-1.21 (s, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 181.6 (Cq), 164.0 (Cq), 162.6 (Cq), 132.9 (CH_{Ar}), 130.6 (Cq), 130.4 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 115.8 (CH_{Ar}), 115.6 (CH_{Ar}), 98.7 (Cq), 69.7 (CH_2), 51.1 (CH), 47.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_5$ 453.1700, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1776.

6-(Ciclohexilamino)-5-(4-nitrobenzoyl)-4-(2-nitrobencil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one (7p)



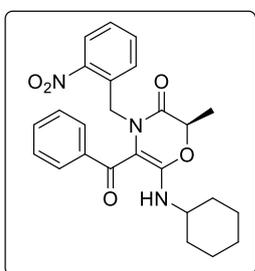
Sólido naranja. P.f.: 181-182 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (dtd, $J = 27.4, 7.6, 1.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.73 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.76-3.63 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 180.0 (Cq), 164.0 (Cq), 163.1 (Cq), 148.9 (Cq), 148.5 (Cq), 144.8 (Cq), 133.0 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 130.2 (Cq), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 99.6 (Cq), 69.8 (CH_2), 51.2 (CH), 48.4 (CH_2), 33.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ 480.1645, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.1722.

(R)-5-Benzoyl-6-(ciclohexilamino)-2-metil-4-(2-nitrobencil)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one (7s)

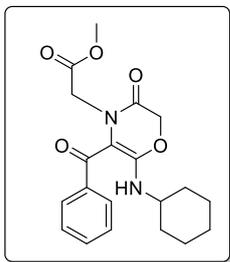


Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.08 (s, 1H, NH), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.30 (m, 7H, H_{Ar}), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 3.74-3.61 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.60-1.22 (m, 8H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 182.8 (Cq), 165.8 (Cq), 161.8 (Cq), 139.3 (Cq), 132.8 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.0 (Cq), 129.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 99.2 (Cq), 76.4 (CH), 50.8 (CH), 47.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 15.0 (CH_3).

2-(5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)acetato de metilo (7A)



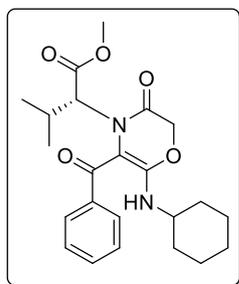
Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H, NH), 7.65-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.37 (m, 3H, H_{Ar}), 4.70 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.78-3.68 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.61 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.44-1.19 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 182.5 (Cq), 168.2 (Cq), 164.1 (Cq), 163.0 (Cq), 139.1 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 100.2 (Cq), 69.3 (CH_2), 52.2 (CH_3), 51.0 (CH), 49.0 (CH_2), 33.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ 372.1685, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1751.

(S)-2-(5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo (7B)



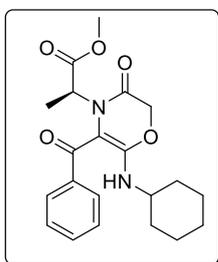
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.71 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.72 (dp, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.8 (Cq), 170.8 (Cq), 164.7 (Cq), 164.3 (Cq), 134.5 (CH_{Ar}), 132.9 (Cq), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 68.9 (Cq), 67.0 (CH_3), 52.2 (CH), 49.5 (CH), 45.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 28.7 (CH), 25.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 20.7 (CH_3), 19.6 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 413.2155, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.2309.

(S)-2-(5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)propanoato de metilo (7C)



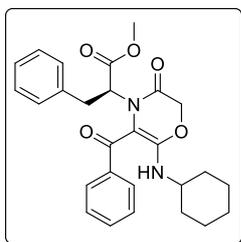
Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 4.47 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.56 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 4H), 1.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.40-1.04 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2 (Cq), 172.5 (Cq), 166.9 (Cq), 164.9 (Cq), 134.5 (Cq), 133.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 68.0 (Cq), 53.5 (CH), 53.3 (CH_3), 49.1 (CH), 47.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 16.2 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 386.1842, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.1918.

(S)-2-(5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)-3-fenilpropanoato de metilo (7D)



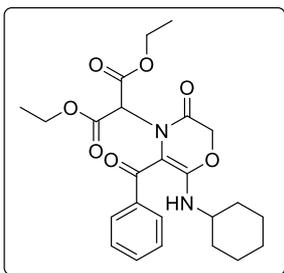
Aceite amarillento-anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.47-7.35 (m, 7H, H_{Ar}), 5.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 4.29 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 13.5, 11.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.21 (dd, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.23-0.95 (m, 1H), 0.76-0.54 (m, 7H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (Cq), 163.0 (Cq), 160.9 (Cq), 143.9 (Cq), 137.5 (Cq), 135.8 (Cq), 131.8 (Cq), 130.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 118.8 (Cq), 68.1 (CH_2), 59.3 (CH), 52.8 (CH_3), 48.7 (CH), 34.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$ 462.2155, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.2233.

2-(5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)malonato de dietilo (7E)



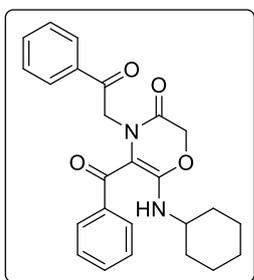
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 8.14-7.97 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73-7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 4.68 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.09 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.91-1.56 (m, 10H), 1.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.2 (Cq), 164.4 (Cq), 163.1 (Cq), 163.0 (Cq), 138.2 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 130.0 (Cq), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 100.9 (Cq), 69.5 (CH_2), 65.8 (CH), 62.0 (CH_2), 51.1 (CH), 33.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 13.8 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ 458.2053, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.2130.

5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-4-(2-oxo-2-feniletíl)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7F)



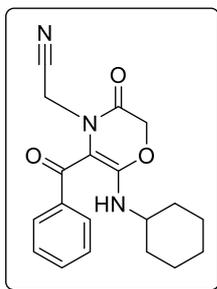
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.53-7.33 (m, 7H, H_{Ar}), 4.75 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.82-3.69 (s, 1H, CH_{Cy}), 2.00-1.90 (s, 1H), 1.80-1.58 (s, 4H), 1.44-1.09 (s, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.8 (Cq), 192.0 (Cq), 163.1 (Cq), 161.8 (Cq), 141.6 (Cq), 139.4 (Cq), 133.9 (CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 132.0 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 67.7 (CH), 54.0 (CH_2), 48.2 (CH_2), 33.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 418.1893, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.1971.

2-(5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-oxazin-4-il)acetonitrilo (7G)



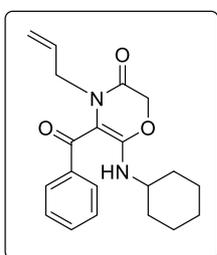
Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 4.64 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75-3.55 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.56-1.21 (m, 7H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 182.8 (Cq), 163.0 (Cq), 162.5 (Cq), 138.9 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 114.1 (Cq), 98.4 (CH_{Ar}), 69.1 (CH_2), 51.2 (CH), 34.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 339.1583, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1657.

4-Alil-5-benzoil-6-(ciclohexilamino)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7I)



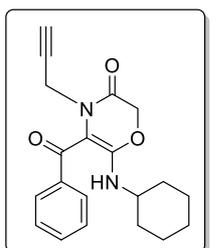
Aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.63-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 5.55-5.42 (m, 1H), 5.02 (dd, $J = 10.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.44-1.24 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.6 (Cq), 163.1 (Cq), 162.7 (Cq), 139.7 (Cq), 131.9 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.0 (CH), 118.3 (CH_2), 99.0 (Cq), 69.7 (CH_2), 51.0 (CH), 48.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 340.1787, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1863.

5-Benzoil-6-(ciclohexilamino)-4-(prop-2-in-1-il)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-ona (7J)



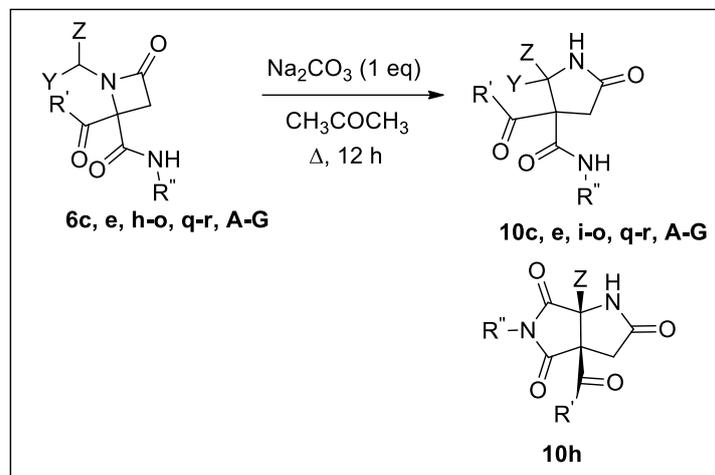
Aceite anaranjado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 4.65 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.75-3.59 (s, 1H, CH_{Cy}), 2.13 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.97-1.25 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.7 (Cq), 162.8 (Cq), 162.6 (Cq), 139.6 (Cq), 131.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 98.6 (Cq), 73.1 (Cq), 69.4 (CH_2), 51.1 (CH), 36.1 (CH_2), 33.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.3 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 338.1630, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1707.

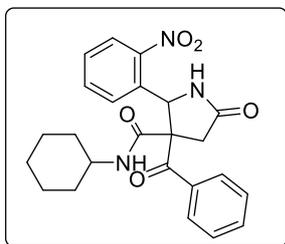
1.d. Síntesis de Pirrolidinonas



Esquema E.1.4.

Se prepara una disolución de la correspondiente azetidionona **6c,e,h-o, q-r, A-G** (1 mmol) en acetona (0.05 M), y sobre ella se adiciona el carbonato de sodio (1 eq) agitando la reacción a reflujo durante 12 h. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una disolución de ácido clorhídrico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Posteriormente, se recristalizan con metanol. En el caso de que no se aíse uno de los diastereoisómeros se recristaliza con hexano/acetato de etilo.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (**10c**)



Sólido marrón claro. P.f.: 162-164 °C.

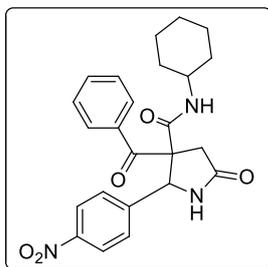
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 7.82-7.26 (m, 9H, HAr), 6.31 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 4.29 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H, CH_C), 2.76 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 1.38-0.29 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (Cq), 165.0 (Cq), 149.5 (Cq), 133.9 (CH_Ar), 133.8 (CH_Ar), 133.0 (CH_Ar), 130.6 (CH_Ar), 129.6 (CH_Ar), 129.3 (CH_Ar), 128.8 (CH_Ar), 124.2 (CH_Ar), 65.7 (Cq), 54.1 (CH), 49.0 (CH), 37.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.0 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.4 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1800 encontrada $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 458.1683.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10e)

Sólido marrón claro. P.f.: 160-163 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24-8.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.86-7.43 (m, 7H, H_{Ar}), 6.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.74 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 1.42-0.34 (m, 10H).

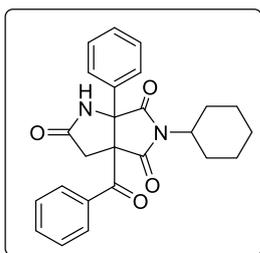
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 197.4 (Cq), 174.6 (Cq), 164.8 (Cq), 148.0 (Cq), 145.4 (Cq), 134.2 (CH_{Ar}), 133.7 (Cq), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 66.4 (Cq),

60.5 (CH), 49.0 (CH), 38.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.2 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 435.1800 encontrada $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 458.1688.

3a-Benzoil-5-ciclohexil-6a-feniltetrahidropirrolo[3,4-b]pirrolo-2,4,6(5H)-triona (10h)

Sólido blanco cristalino. P.f.: 166-168 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.08 (m, 9H, H_{Ar}), 6.42 (s, 1H), 4.24 (tt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 3.82 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.96-1.72 (m, 4H), 1.49-1.23 (m, 5H).

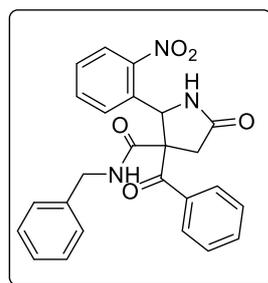
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.5 (Cq), 175.2 (Cq), 175.0 (Cq), 172.9 (Cq), 135.9 (Cq), 133.0 (Cq), 132.8 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}),

128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 70.7 (Cq), 66.1 (Cq), 53.3 (CH), 37.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.9 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 416.1700 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1809.

4-Bencilcarbamoil-4-benzoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10i)

Aceite marrón oscuro.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.70-7.35, 7.17-7.06, 6.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 4.34 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 5.9, 4.0$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H).

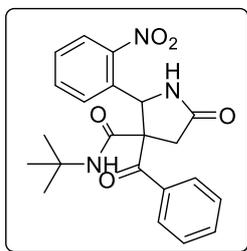
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.8 (Cq), 174.1 (Cq), 166.0 (Cq), 148.9 (Cq), 136.3 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 132.9 (Cq), 130.1 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.5, 128.9 (CH_{Ar}), 128.6

(CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 65.7 (Cq), 54.0 (CH), 44.1 (CH_2), 37.4 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ 443.1500 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.1561.

4-Benzoil-4-(terc-butilcarbamoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10j)

Sólido marrón claro. P.f.: 173-175 °C.



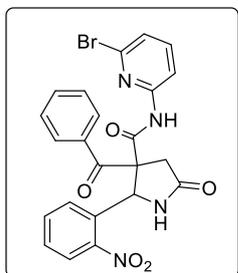
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.42 (m, 9H, H_{Ar}), 6.54 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 0.68 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2 (Cq), 174.3 (Cq), 164.7 (Cq), 149.6 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 133.7 (Cq), 133.1 (Cq), 130.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 66.2 (Cq), 54.0 (CH), 51.8 (Cq), 37.2 (CH_2), 27.3 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 409.1600 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.1713.

4-Benzoil-4-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10k)

Aceite negro.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.96-7.93 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60-7.42 (m, 7H, H_{Ar}), 7.32-7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (s, 1H, NH), 4.29 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H).

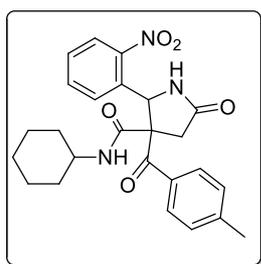
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 192.2 (Cq), 174.6 (Cq), 166.0 (Cq), 149.7 (Cq), 149.1 (Cq), 140.0 (CH_{Ar}), 139.2 (Cq), 134.2 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 133.0 (Cq), 132.9 (Cq), 130.0 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.5

(CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 112.4 (CH_{Ar}), 66.7 (Cq), 55.1 (CH), 37.5 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_5$ 508.0382, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.0458.

4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-metilbenzoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10l)

Sólido marrón claro. Descompone >250 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.22 (m, 8, H_{Ar}), 6.57 (s, 1, H), 5.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.76 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3, H), 1.80-0.26 (m, 10H).

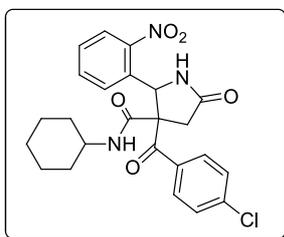
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (Cq), 144.9 (Cq), 133.9 (Cq), 133.6 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 130.4 (Cq), 129.5 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 65.6 (Cq), 54.1 (CH), 49.0 (CH), 37.6 (CH_2), 31.8

(CH_2), 31.4 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.39 (CH_2), 21.7 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ 449.2000 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2027.

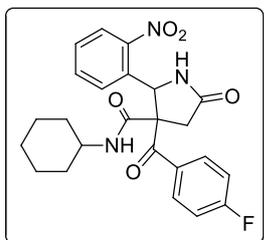
4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-clorobenzoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10m)

Sólido marrón claro. P.f.: 235-237 °C.


 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.42 (m, 8H, H_{Ar}), 6.54 (s, 1H), 5.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.74 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 1.41-0.27 (m, 10H).

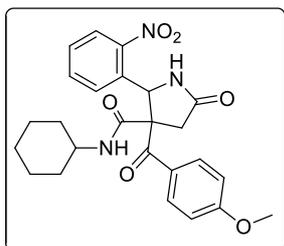
 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 193.2 (Cq), 173.7 (Cq), 166.2 (Cq), 149.7 (Cq), 138.9 (Cq), 133.6 (CH_{Ar}), 133.4 (Cq), 132.3 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}),
125.0 (CH_{Ar}), 65.5 (Cq), 54.5 (CH), 48.6 (CH), 37.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.8 (CH_2).ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 469.1400 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.1475.**4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-fluorobenzoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10n)**

Sólido marrón claro. Descompone a 235 °C.


 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.10 (m, 8H, H_{Ar}), 6.55 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.41-0.28 (m, 10H).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (Cq), 165.0 (Cq), 164.3 (Cq), 149.5 (Cq), 133.8 (Cq), 133.7 (Cq), 132.3 (CH_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 116.0
(CH_{Ar}), 65.6 (Cq), 53.8 (CH), 49.0 (CH), 37.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.4 (CH_2).ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$ 453.1700 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1776.**4-Ciclohexilcarbamoil-4-(4-metoxibenzoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10o)**

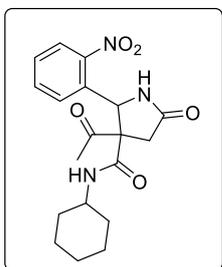
Sólido marrón claro. P.f.: 232-235 °C.


 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93-6.89 (m, 8H, H_{Ar}), 6.58 (s, 1H), 5.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.23-3.11 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.76 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 1.39-0.31 (m, 10H).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 192.5 (Cq), 174.3 (Cq), 165.4 (Cq), 164.0 (Cq), 149.6 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.6 (Cq), 131.9 (CH_{Ar}),
130.6 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 114.0 (CH_{Ar}), 65.5 (Cq), 55.5 (CH), 53.9 (CH_3), 49.0 (CH), 37.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.4 (CH_2).ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ 465.1900 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.1975.

4-Acetil-4-ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10q)

Sólido marrón claro. P.f.: 199-202 °C.



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.37 (m, 4H, H_{Ar}), 6.14 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.52 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.69-0.77 (m, 8H), 0.31 (qd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 2H).

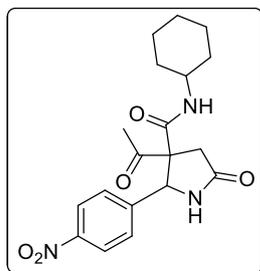
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 201.2 (Cq), 173.9 (Cq), 163.8 (Cq), 149.3 (Cq), 134.1 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 68.1 (Cq), 52.9 (CH), 49.0 (CH), 35.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.6

(CH_2), 25.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 373.1600 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1715.

4-Acetil-4-ciclohexilcarbamoil-5-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10r)

Sólido marrón claro. P.f.: 201-203 °C.



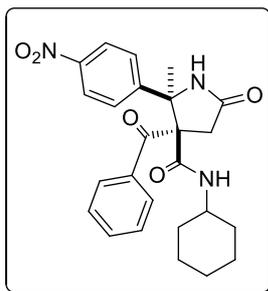
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 5.53 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.58 (s, 3H), 2.23-1.87 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204.7 (Cq), 174.4 (Cq), 163.5 (Cq), 147.9 (Cq), 145.1 (Cq), 128.8 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 68.3 (Cq), 59.8 (CH), 49.0 (CH), 36.0 (CH), 32.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 26.8 (CH_3), 25.3 (CH_2), 24.5 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 373.1600 encontrada $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 396.1528.

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-metil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10s)

Cristal amarillo. P.f.: 180-182 °C.



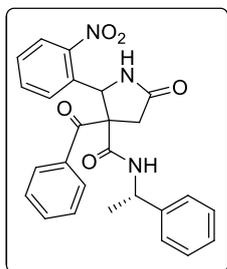
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (Mayoritario): 8.18-7.97 (m, 4H, H_{Ar}), 7.63-7.43 (m, 5H, H_{Ar}), 6.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.27 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.72 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 5H), 1.35-0.88 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (Cq), 147.4 (Cq), 135.9 (Cq), 134.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.0

(CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.5 (Cq), 124.0 (Cq), 123.4 (CH_{Ar}), 110.0 (CH_{Ar}), 61.9 (Cq), 56.4 (CH_2), 48.7 (CH), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.3 (CH_3), 25.3 (CH_2), 24.6 (CH_2).

4-Benzoil-4-((S)- α -metilbencilcarbamoil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (10u)

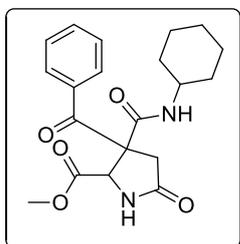
Aceite amarillento. (r.d. 48:40:6:6).



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-6.14 (m, 16H, H_{Ar} , NH), 5.37 (s, 0.40Hmin), 4.69 (s, 0.48Hmay), 4.53 (quint, $J = 6.9$ Hz, 0.40Hmin), 4.39 (quint, $J = 6.9$ Hz, 0.48Hmay), 4.30 (d, $J = 18.2$ Hz, 0.40Hmin), 4.26 (d, $J = 18.2$ Hz, 0.48Hmay), 2.78 (d, $J = 18.2$ Hz, 0.40Hmin), 2.75 (d, $J = 18.2$ Hz, 0.48Hmay), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.2Hmin), 0.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.4Hmay).

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-metoxycarbonil-2-pirrolidinona (10A)

Sólido blanco. P.f.: 175-177 °C.

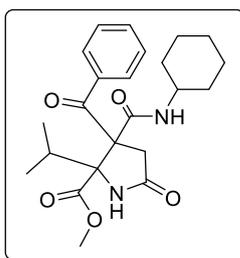


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, NH), 6.66 (s, 1H, NH), 4.49 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.84 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 1.76-0.79 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 194.3 (Cq), 172.8 (Cq), 171.9 (Cq), 166.5 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.1 (Cq), 129.0 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 65.4 (Cq), 60.5 (CH), 53.3 (CH_3), 49.1 (CH), 38.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 24.1 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ 372.1700 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1760.**4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-isopropil-5-metoxycarbonil-2-pirrolidinona (10B)**

Sólido blanco. P.f.: >250 °C.



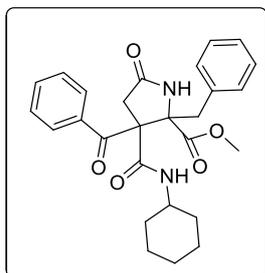
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 7.56 (br s, 1H, NH), 7.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.89 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.69 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.32 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.62-1.10 (m, 9H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 194.8 (Cq), 173.1 (Cq), 165.5 (Cq), 133.5 (Cq), 133.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 71.9 (Cq), 69.5 (Cq), 52.8 (CH_3), 48.7 (CH), 38.9 (CH_2), 36.0 (CH), 31.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 24.0 (CH_2), 18.4 (CH_3), 17.2 (CH_3).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 414.2200 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.2225.

5-Bencil-4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-5-metoxicarbonil-2-pirrolidinona (10D)

Aceite amarillento.



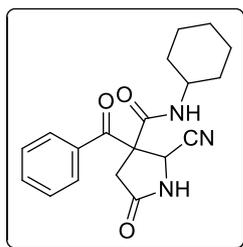
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06-7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 5.91 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.93-3.76 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.68 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.54-1.12 (m, 7H), 0.91-0.80 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.8 (Cq), 174.3 (Cq), 170.9 (Cq), 165.3 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.1 (Cq), 132.8 (Cq), 130.0 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 69.5 (Cq), 68.1 (Cq), 52.8 (CH_3), 49.0 (CH), 42.6 (CH_2), 38.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.1 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 462.2200 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.2232.

4-Benzoil-5-ciano-4-ciclohexilcarbamoil-2-pirrolidinona (10G)

Aceite amarillento.

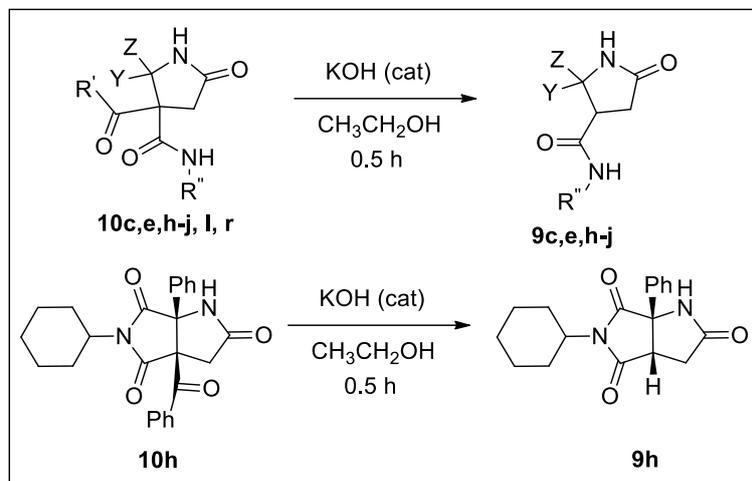


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 3.78-3.66 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.50 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 3H), 1.36-0.83 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 225.5 (Cq), 225.4 (Cq), 172.8 (Cq), 165.6 (Cq), 134.8 (CH_{Ar}), 134.4 (Cq), 129.3 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 116.1 (Cq), 65.4 (Cq), 50.0 (CH), 48.6 (CH), 37.2 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_2).

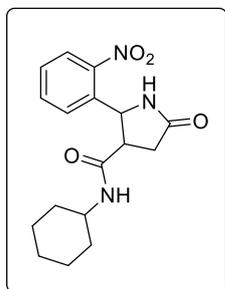
ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 339.1583, encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1659.

1.e. Desacilación de Pirrolidinonas



Esquema E.1.5.

Se prepara una disolución de la correspondiente pirrolidinona **10c,e,h-j, l, r** (1 mmol) en etanol (0.05 M), y sobre ella se adiciona una cantidad catalítica de hidróxido potásico agitando la reacción en ultrasonidos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en DCM y se lava con una disolución de ácido clorhídrico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Posteriormente, se purifican por cromatografía en columna con una mezcla de DCM/ acetato de etilo 9:1.

4-Ciclohexilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (**9c**)

Sólido marrón oscuro. Descompone >184 °C.

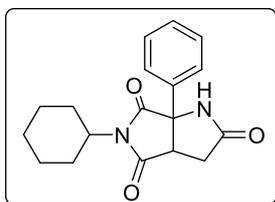
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.92 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.45 (m, 1H, H_{Ar}), 6.90 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.70 (td, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.04 (dd, $J = 17.4, 4.2$ Hz, 0H), 2.58 (dd, $J = 17.4, 9.3$ Hz, 1H), 1.70-1.33 (m, 4H), 1.25-0.77 (m, 5H), 0.34-0.22 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177.3 (Cq), 168.6 (Cq), 149.1 (CH_{Ar}), 134.4 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 56.3 (CH_2), 48.4 (CH), 45.5 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.7 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 331.1500 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.1608.

5-Ciclohexil-6a-feniltetrahidropirrol[3,4-b]pirrolo-2,4,6(5H)-triona (9h)

Sólido cristalino. P.f.: 156-159 °C.

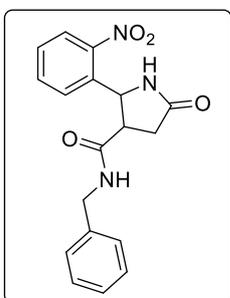


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.37 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 4.07 (tt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 3.30 (dd, $J = 11.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 18.2, 11.4$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 18.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 3H), 0.91-0.82 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (Cq), 175.9 (Cq), 174.4 (Cq), 137.7 (Cq), 129.5 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.0 (Cq), 128.3 (Cq), 124.8 (CH_{Ar}), 67.4 (Cq), 52.7 (CH), 48.4 (CH), 32.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.9 (CH_2).

4-Bencilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (9i)

Aceite marrón oscuro.



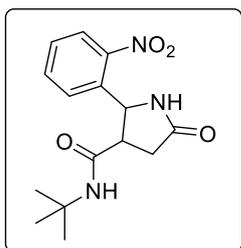
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.03 (m, 1H, H_{Ar}), 7.78-7.18 (m, 7H, H_{Ar}), 6.83-6.80 (m, 1H, H_{Ar}), 6.20 (s, 1H, NH), 5.89 (s, 1H, NH), 5.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.78 (td, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 17.5, 9.6$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.7 (Cq), 169.4 (Cq), 137.2 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.7 (Cq), 133.2 (Cq), 130.0 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 55.9 (CH), 45.3 (CH), 43.5 (CH_2), 33.0 (CH_2).

ESI-HRMS: masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ 339.1200 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1292.

4-terc-Butilcarbamoil-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (9j)

Aceite marrón oscuro.



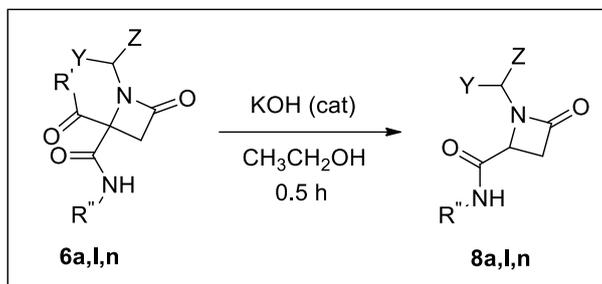
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54,-7.46 (m, 1H, H_{Ar}), 6.16 (s, 1H), 5.48-5.41 (s, 2H), 3.66 (td, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 17.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.6, 9.6$ Hz, 1H), 0.86 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.7 (Cq), 168.5 (Cq), 148.8 (Cq), 134.1 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 55.9 (CH),

50.9 (Cq), 45.5 (CH), 32.7 (CH_2), 28.1 (CH_3).

HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 305.1400 encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1447.

1.f. Desacilación de Azetidionas

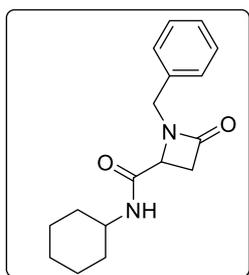


Esquema E.1.6.

Se prepara una disolución de la correspondiente azetidiona **6a,l,n** (1 mmol) en etanol (0.05 M), y sobre ella se adiciona una cantidad catalítica de hidróxido potásico agitando la reacción en ultrasonidos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad y se llevan a cabo varios lavados con DCM/H₂O (HCl), posteriormente se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Posteriormente, se purifican por cromatografía en columna con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 9:1.

1-Bencil-4-ciclohexilcarbamoyl-2-azetidiona (**8a**)

Aceite anaranjado.

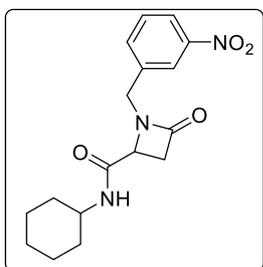


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 5.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.25 (dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 4H), 1.12-0.72 (m, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (Cq), 167.5 (Cq), 135.4 (Cq), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 53.1 (CH), 48.1 (CH), 46.6 (CH₂), 43.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.7 (CH₂).

4-Ciclohexilcarbamoil-1-(3-nitrobenzil)-2-azetidiona (8l)

Sólido amarillo. P.f.: 142-145 °C.

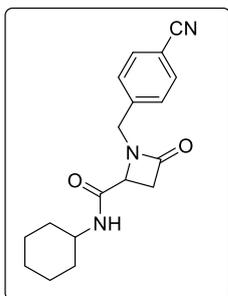


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.12 (m, 2H, H_{Ar}), 7.68-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 5.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 4.69 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.27 (dd, $J = 14.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 14.7, 2.5$ Hz, 1H), 1.85-0.87 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.8 (Cq), 166.8 (Cq), 137.5 (Cq), 134.7 (CH_{Ar}), 134.3 (Cq), 130.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 52.6 (CH), 48.5 (CH), 45.5 (CH_2), 43.1 (CH_2), 32.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2).

1-(4-Cianobencil)-4-ciclohexilcarbamoil-2-azetidiona (8n)

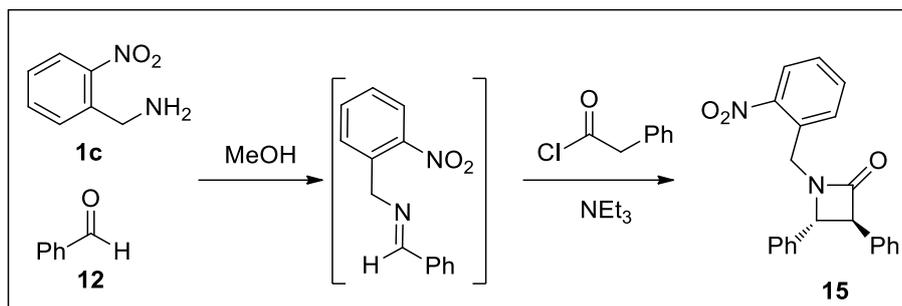
Sólido amarillo. P.f.: 150-152 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.62 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.26 (dd, $J = 14.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 14.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.05-0.83 (m, 5H).

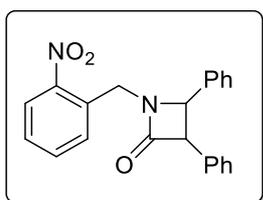
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.9 (Cq), 166.9 (Cq), 140.7 (Cq), 132.8 (CH_{A}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (Cq), 118.3 (Cq), 112.1 (Cq), 52.7 (CH), 48.4 (CH), 45.9 (CH_2), 43.1 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2).

2. SÍNTESIS DE 3,4-DIARIL-2-AZETIDINONAS



Esquema E.1.7.

Una disolución de clorhidrato de la 2-nitrobenzilamina **1c** (1.1mmol) se trata con de KOH (1 mmol) en 5mL de metanol, y se deja reaccionar 15 min en ultrasonidos. Posteriormente se añade el benzaldehído **12** (1 mmol), disuelto en 5 mL de metanol, y MgSO₄ (0.50 g) y la mezcla se agita en ultrasonidos durante 2h. Tras evaporar el disolvente, se añade el cloruro de-2-fenilacetilo (2 mmol) disuelto en 3 mL de tolueno y trietilamina (1.3 mmol). La reacción se mantiene a reflujo durante 12 horas tras lo cual se realiza una filtración en caliente para eliminar el sulfato empleado anteriormente. La mezcla se enfría, el disolvente se elimina y el residuo disuelto en diclorometano se lava con agua. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina al rotavapor. El compuesto se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano/acetato de etilo.

1-(2-Nitrobenzil)-3,4-difenil-2-azetidinona (**15**)

Aceite anaranjado.

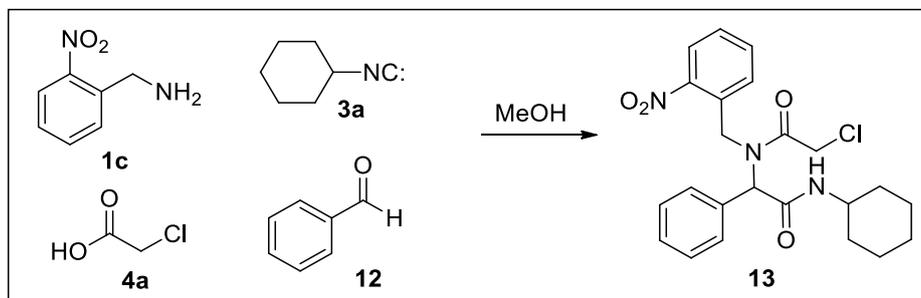
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.97 (m, 14H), 5.10 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (Cq), 135.9 (Cq), 134.8 (Cq), 131.8 (Cq), 131.5 (CH_{Ar}), 131.2 (Cq), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 65.5 (CH), 64.8 (CH), 42.0 (CH₂).

3. SÍNTESIS DE OTROS HETEROCICLOS

3.A. 2,5-Dicetopiperazinas

3.A.1. Reacción de Ugi

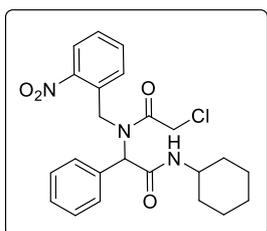


Esquema E.1.8.

Se prepara una disolución de clorhidrato de amina **1c** (1.1 mmol) con hidróxido sódico (1 mmol) en metanol (5 mL), la mezcla se agita a temperatura ambiente en ultrasonidos durante 15 minutos, hasta la completa neutralización de la amina. Seguidamente, se adiciona el benzaldehído **12** (1 mmol), el ácido carboxílico **4a** (1 mmol) y por último el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual, se forma un precipitado. Se filtra la suspensión a vacío. El sólido se lava con metanol y se recristaliza (iPrOH/iPr₂O).

2-Cloro-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletíl)-N-(2-nitrobenzil)acetamida (**13**)

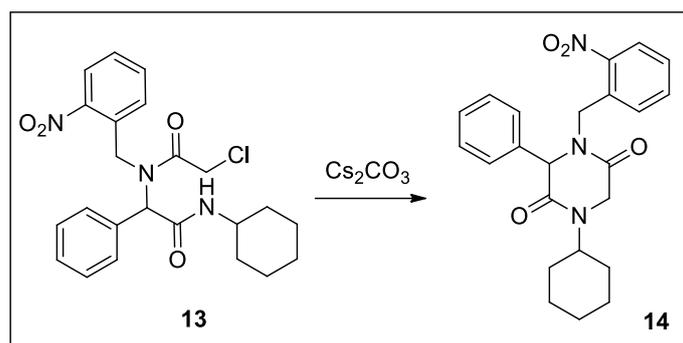
Sólido rosa pálido. P.f.: 162-164 °C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (s, 5H, H_{Ar}), 5.56 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.1 (Cq), 167.5 (Cq), 147.1 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 133.7 (Cq), 132.7 (Cq), 129.5 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 64.5 (CH), 48.7 (CH), 48.1 (CH₂), 41.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.8 (CH₂), 24.7 (CH₂).

3.A.2. Ciclación del aducto Ugi

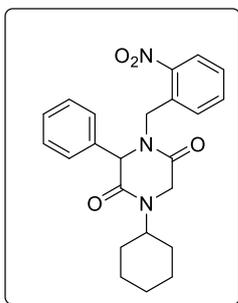


Esquema E.1.9.

Se prepara una disolución del aducto Ugi **13** (1 mmol) en acetonitrilo (0.05 M), y sobre ella se adiciona el carbonato de cesio (1 eq). La reacción se agita a reflujo durante 12 h. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, y se lava primero con una disolución de HCl y posteriormente con ota de bisulfito sódico. Posteriormente se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad.

1-Ciclohexil-4-(2-nitrobencil)-3-fenilpiperazin-2,5-diona (14)

Sólido blanco. P.f.: 162-164 °C.

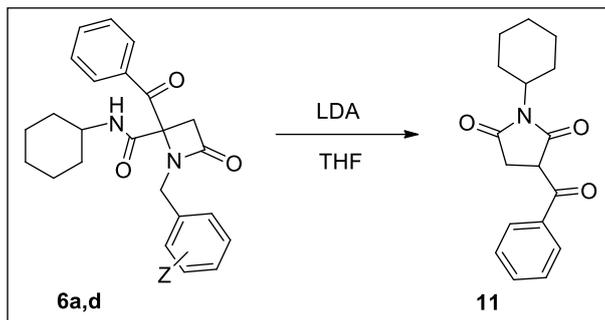


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 5.64 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.30 (tt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 4.26 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 1.87-1.63 (m, 3H), 1.54-1.03 (m, 7H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1 (Cq), 164.3 (Cq), 134.4 (Cq), 134.0 (CH_{Ar}), 131.0 (Cq), 129.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}),

128.7 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 64.7 (CH), 52.8 (CH), 45.2 (CH_2), 44.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2).

3.B. Imidas

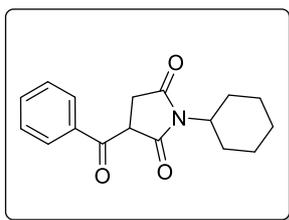


Esquema E.1.10.

Se prepara una disolución del correspondiente aducto Ugi **6a,d** (1 mmol) en THF (0.01 M), completamente seco, en atmósfera de nitrógeno, habiendo desplazado el O₂ y el H₂O previamente. Posteriormente, se adiciona LDA (3 eq) agitando la reacción a -78 °C durante 5 horas. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad, se disuelve en diclorometano y se lava varias veces con una disolución saturada de NaHCO₃. Posteriormente se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se filtra este último. Por último, se concentra a sequedad. Al tratarse de uno de los subproductos de la reacción en necesario separarlo por cromatografía en columna (Hexano/Acetato de etilo).

3-Benzoyl-1-ciclohexilpirrolidin-2,5-diona (**11**)

Sólido marrón claro. P.f.: 165-167 °C.

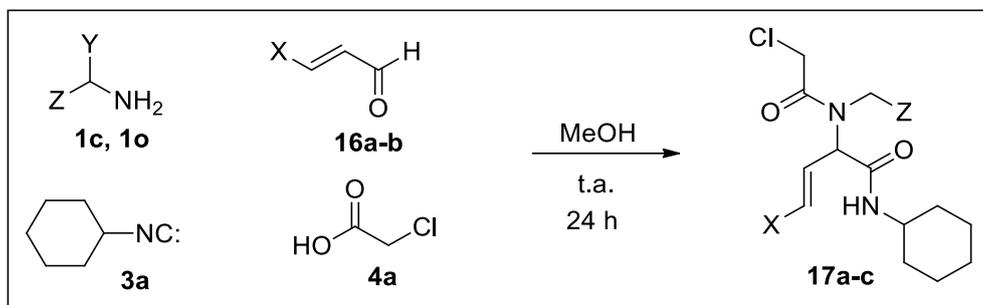


¹H-RMN (300 MHz, cdcl₃) δ 8.13-8.09 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72-7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.56-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 4.78 (dd, *J* = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 3.96 (tt, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H, CH_{Cy}), 3.32 (ddd, *J* = 18.1, 4.1, 0.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.1, 9.0 Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 3H), 1.35-1.13 (m, 4H), 0.91-0.82 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 192.7 (Cq), 175.8 (Cq), 172.9 (Cq), 135.5 (Cq), 134.2 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (Cq), 128.4, 128., 127.48, 52.4 (CH), 48.2 (CH), 31.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.0 (CH₂).

4. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DERIVADOS DE ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS

4.A. Síntesis de Aductos Ugi

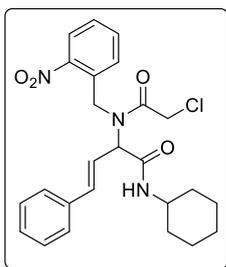


Esquema E.1.11.

En un matraz de fondo redondo se trata el clorhidrato de la amina **1a,1o** (1.1 mmol) con una disolución de hidróxido potásico (1 mmol) en metanol (5 ml) en el baño de ultrasonidos durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade el aldehído **16a-b** correspondiente (1 mmol) y tras 15 minutos se adicionan el ácido cloroacético **4a** (1 mmol) y el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 mmol) disueltos cada uno de ellos en 0.5 mL de metanol, manteniéndose la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, se elimina un sólido blanco formado, que no corresponde con el aducto Ugi. El disolvente del filtrado se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo).

(E)-2-(2-cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-N-ciclohexil-4-fenilbut-3-enamida (**17a**)

Aceite amarillento.

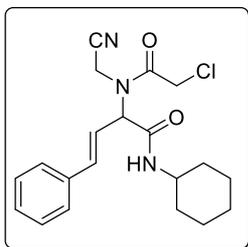


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, HAr), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, HAr), 7.76-7.05 (m, 7H, HAr), 6.60 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 14.3$, 1H), 4.02 (d, $J = 14.6$, 1H), 3.90-3.73 (m, 1H, CH_C), 1.99-1.01 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.8 (Cq), 167.2 (Cq), 147.5 (Cq), 138.0 (CH_Ar), 135.3 (Cq), 134.2 (CH_Ar), 132.5 (Cq), 129.1 (CH_Ar), 128.7 (CH_Ar), 126.8 (CH_Ar), 125.5 (CH_Ar), 121.1 (CH_Ar), 64.1 (CH_2), 49.0 (CH), 48.7 (CH_2), 41.5 (CH), 32.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2).

(E)-2-(2-Cloro-N-(cianometil)acetamido)-N-ciclohexil-4-fenilbut-3-enamida (17b)

Aceite amarillento.

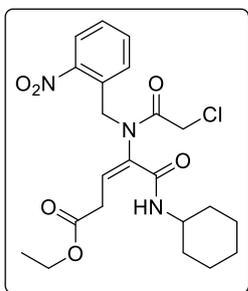


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 6.80 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.10-0.98 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.0 (Cq), 138.1 (CH_{Ar}), 137.6 (CH_{Ar}), 135.1 (Cq), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 115.7 (Cq), 49.0 (CH), 41.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2).

(E)-4-(2-Cloro-N-(2-nitrobenzil)acetamido)-5-(ciclohexilamino)-5-oxopent-3-enoato de etilo (17c)

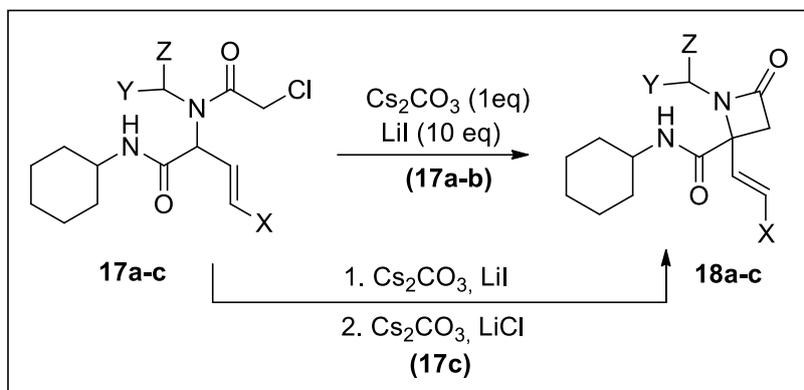
Aceite negro.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 6.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 5.23 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.21-3.97 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.05 (dd, $J = 17.0, 7.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 17.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.84 – 0.80 (m, 13H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (Cq), 167.6 (Cq), 162.0 (Cq), 149.5 (Cq), 136.2 (Cq), 133.7 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 130.0 (Cq), 129.4 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 61.7 (CH_2), 49.0 (CH), 46.9 (CH_2), 41.3 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 14.1 (CH_3).

4.B. Síntesis de 4-vinil-2-azetidionas



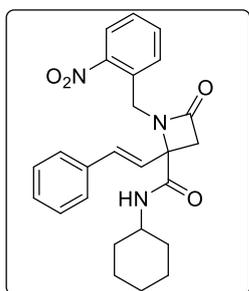
Esquema E.1.12.

En un matraz de fondo redondo se disuelve el aducto Ugi correspondiente **17a-c** (1 mmol) en acetonitrilo (0.02M) y se trata con carbonato de cesio (1 mmol) y yoduro de litio (10 mmol). Posteriormente, la mezcla se calienta con agitación a reflujo (82 °C) durante 12 horas. La masa de reacción se lava con HCl (1 M), el extracto orgánico se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en la mínima cantidad de diclorometano y se filtra a través de sílica. El producto se recrystaliza con éter isopropílico.

En el caso del derivado **17c** se aísla el producto yodado **17c_I**. Este se trata con carbonato de cesio (1 eq) y cloruro de litio (10 eq) en acetonitrilo a reflujo durante 12 horas. Posteriormente, se procede de forma idéntica a la indicada anteriormente.

(E)-4-Ciclohexilcarbamoil-4-estiril-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidionona (18a)

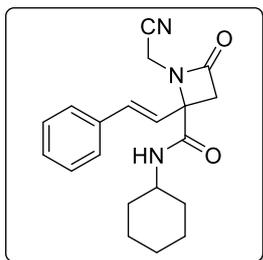
Aceite amarillento-anaranjado.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.18 (m, 9H), 6.62 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 4.84 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 3.87-3.68 (m, 1H, CH₂), 3.41 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.82-0.74 (m, 10H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (Cq), 167.3 (Cq), 135.2 (Cq), 134.5 (CH), 133.8 (CH), 132.2 (CH), 131.3 (Cq), 128.9 (CH), 128.8 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 124.8 (CH), 124.3 (CH), 110.0 (CH_{Ar}), 63.9 (Cq), 50.7 (CH₂), 48.7 (CH), 41.8 (CH₂), 33.0 (CH), 32.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.5 (CH₂).

(E)-1-(2-Cianometil)-4-ciclohexilcarbamoil-4-estiril-2-azetidiona (18b)

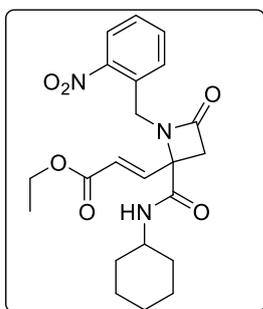


Aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.21 (m, 5H), 6.78 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.33 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.94-3.70 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.36 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.12-0.92 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (Cq), 165.5 (Cq), 136.0 (CH), 134.7 (Cq), 129.2 (CH), 128.9 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 123.1 (CH), 114.6 (Cq), 110.0 (CH), 63.9 (Cq), 50.1 (CH), 49.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-4-Ciclohexilcarbamoil-4-(2-etoxicarbonilvinil)-1-(2-nitrobenzil)-2-azetidiona (18c)

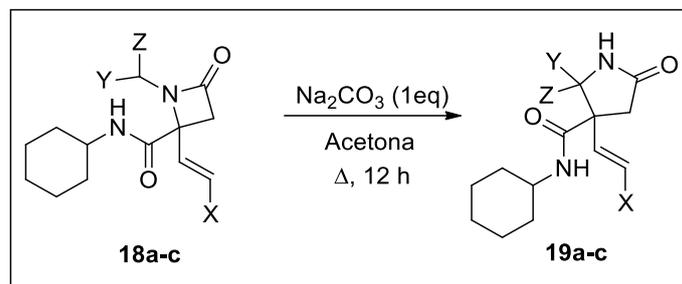


Aceite amarillento oscuro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83-3.61 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.39 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.78-0.69 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.1 (Cq), 166.5 (Cq), 165.0 (Cq), 142.0 (CH_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 130.7 (Cq), 129.3 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 63.0 (Cq), 61.1 (CH_2), 51.4 (CH_2), 48.9 (CH), 42.0 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.5 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

4.C. Síntesis de 4-vinil -2-pirrolidinonas

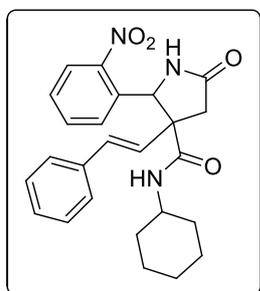


Esquema E.1.13.

La correspondiente 2-azetidinona **18a-c** (1 mmol) se disuelve en acetona y se trata con carbonato sódico (1.1 eq) a reflujo durante 12 horas. La masa de reacción se lava con una disolución de HCl (1 M), el extracto orgánico se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en la mínima cantidad de diclorometano y se filtra a través de sílica. Se elimina el disolvente y se recristaliza el producto con éter isopropílico.

(E)-4-Ciclohexilcarbamoil-4-estiril-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (19a)

Aceite amarillento.



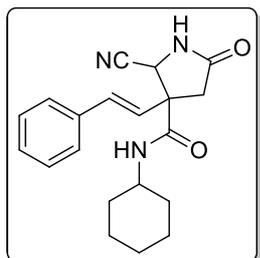
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19-6.95 (m, 9H), 6.57 (br s, 1H, NH), 6.40 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 5.82 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H, CH_{CY}), 3.01 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.79 -0.81 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175.8 (Cq), 171.6 (Cq), 148.8 (Cq), 135.6 (Cq), 134.7 (Cq), 134.0 (CH), 133.1 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH), 128.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH), 126.2 (CH_{Ar}), 125.0 (CH),

59.6 (CH), 56.5 (Cq), 49.0 (CH), 37.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2).

(E)-5-Ciano-4-ciclohexilcarbamoil-4-estiril-2-pirrolidinona (19b)

Aceite amarillento.

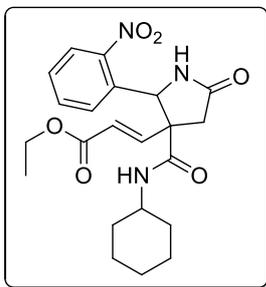


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.15 (m, 5H), 6.74 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H, NH), 5.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.84- 3.67 (m, 1H, CH_{CY}), 2.94 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.00-0.78 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1 (Cq), 168.8 (Cq), 135.4 (CH), 134.9 (Cq), 129.2 (CH), 128.9 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 124.5 (CH), 115.9 (Cq), 55.3 (Cq), 51.1 (CH), 49.5 (CH), 38.3 (CH_2), 32.7 (CH_2),

32.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2).

(E)-4-Ciclohexilcarbamoil-4-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(2-nitrofenil)-2-pirrolidinona (19c)



Aceite marrón oscuro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16-7.18 (m, 4H), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89-3.76 (m, 1H, $\text{CH}_\text{C}_\gamma$), 3.07 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.12-0.75 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (Cq), 165.0 (Cq), 148.5 (Cq), 143.8 (CH), 134.4 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 125.5 (CH), 124.1 (CH), 60.8 (CH_2), 60.0 (CH), 56.4 (Cq), 49.3 (CH), 32.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.7 (CH_2), 14.0 (CH_3).

Table S1. Crystal data and refinement details for **6h** and **8d**.

	7p	10l
formula	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₁₁	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₅
MW	661.62	449.49
crystal system	Monoclinic	Triclinic
space group	P 2 ₁ /c	P -1
T/K	100(2)	100(2)
a/Å	12.8948(5)	10.1914(11)
b/Å	21.9153(9)	10.3790(11)
c/Å	11.4005(4)	11.8123(13)
α/deg	90	73.566(2)
β/deg	110.208(2)	67.677(2)
γ/deg	90	83.029(2)
V/Å ³	3023.4(2)	1108.5(2)
F(000)	1384	476
Z	4	2
λ, Å (MoK _α)	0.71073	0.71073
D _{calc} /g cm ⁻³	1.454	1.347
μ/mm ⁻¹	0.112	0.095
θ range/deg	1.68 – 28.28	1.93 – 28.25
R _{int}	0.0532	0.0462
reflections measured	56551	13009
unique reflections	7507	5000
reflections observed	5569	3058
GOF on F ²	1.032	0.914
R1 ^a	0.0442	0.0502
wR2 ^b	0.1071	0.1274
Largest ≠ peak & hole/eÅ ⁻³	0.294 and -0.273	0.287 and -0.253

$$^a R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|. \quad ^b wR2 \text{ (all data)} = \{ \sum [w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2] / \sum [w(F_o^4)] \}^{1/2}$$

X-ray diffraction studies. Single crystals were obtained by slow evaporation of solutions of the isolated compounds in methanol.

Three dimensional X-ray data were collected on a BRUKER KAPPA APEXII CCD (6h) and a BRUKER SMART APEX CCD (8d) diffractometers. Data were corrected for Lorentz and polarisation effects and, in the case of 6h, for absorption by semiempirical methods⁹⁹ based on symmetry-equivalent reflections; no absorption correction was applied to 8d. Complex scattering

⁹⁹ SADABS 2016/2: Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3-10.

factors were taken from the program SHELX-97¹⁰⁰ running under the WinGX program system¹⁰¹ as implemented on a Pentium computer. Both structures were solved with SIR92¹⁰² and refined by full-matrix least-squares on F^2 . For the two compounds all hydrogen atoms, except those corresponding to the NH fragments of the amide groups, which were refined freely, were included in calculated positions and refined in riding mode. The crystal structure of 8d shows positional disorder in the nitro group, with an occupation factor of 0.56 for the atoms labelled as A. Finally, refinement converged with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms for both crystals. Crystal data and details on data collection and refinement are summarised in Table S1.

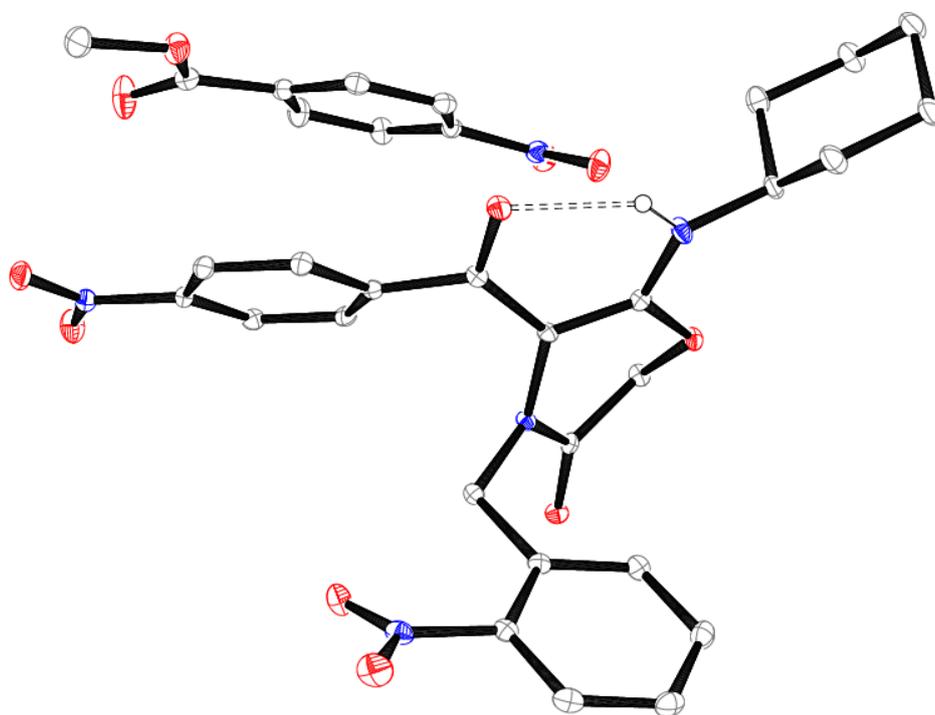


Figure 1. X-ray molecular structure of compound **6h**. Hydrogen atoms, except those involved in hydrogen-bonding interactions, are omitted for the sake of simplicity. The ORTEP plot is at the 30% probability level.

¹⁰⁰ SHELX-97: Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112-122.

¹⁰¹ WinGX: Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 837-838.

¹⁰² SIR92: Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435.

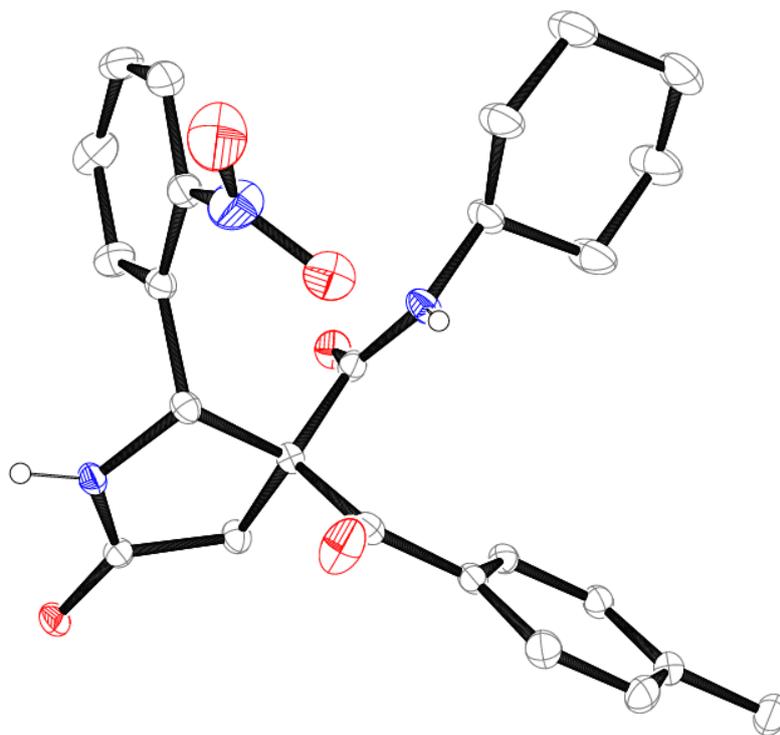


Figure 2. X-ray molecular structure of compound **8d**. Hydrogen atoms, except those involved in hydrogen-bonding interactions, are omitted for the sake of simplicity. The ORTEP plot is at the 30% probability level. The nitro group shows positional disorder with an occupation factor of 0.56 for the atoms labelled as A.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

DERIVADOS DE ÁCIDOS TRIHALOACÉTICOS

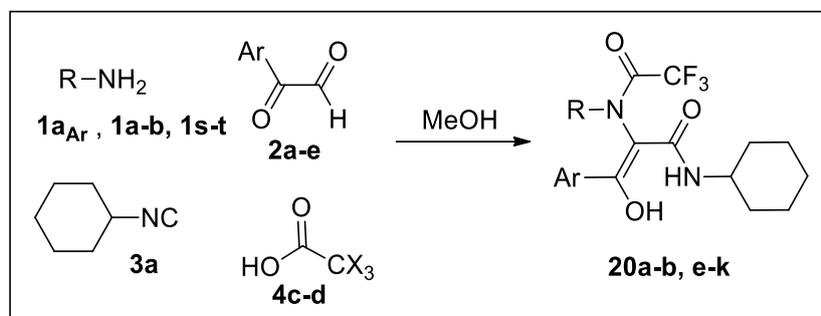
Síntesis de aductos Ugi

Síntesis de oxazolonas

Síntesis de hidantoínas y derivados

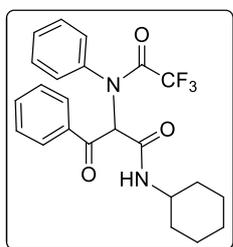
Síntesis de 3-oxopropionamidas. Hidrólisis en medio ácido

1. SÍNTESIS DE ADUCTOS UGI



Esquema E.2.1.

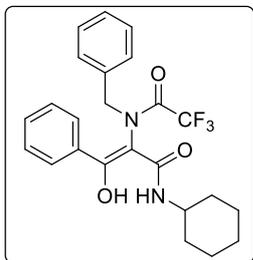
En un matraz de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se disuelve la correspondiente amina **1** (1 mmol) en metanol (10 ml). Sobre la mezcla en agitación se añade arilgloxal **2** (1 mmol), y se deja reaccionar durante 30 minutos. Seguidamente, se adicionan el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 eq) y el ácido haloacético **4** (1 mmol). Se mantiene la agitación durante 24 horas tras lo cual el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava primero con una disolución acuosa de HCl, posteriormente con una disolución de NaHCO₃ (ac) y por último con agua. Tras secarlo con MgSO₄, el disolvente se elimina y el compuesto se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo.

***N*-Ciclohexil-3-fenil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-*N*-fenilacetilamido) propanamida (20a)**

Aceite anaranjado

IR (KBr, cm⁻¹): 2923, 1468, 1370, 720.¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92-6.81 (m, 10H, H_{Ar}), 6.48 (s, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.86-0.82 (m, 10H).¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (Cq), 162.3 (Cq), 157.9 (q, ²J = 35.9 Hz, CO), 136.1 (Cq), 135.2 (Cq), 134.3 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 116.4 (d, ¹J = 287.9 Hz, CF₃), 69.1 (CH), 49.0 (CH), 32.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 24.5 (CH₂).MS (EI) *m/z* (intensidad relativa): 432 (M⁺, 5), 355 (85), 159 (40), 105 (100), 91 (99).HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₃F₃N₂O₃ 432.1661 encontrada [M]⁺ 432.1676.

(E)-2-(*N*-Bencil-2,2,2-trifluoroacetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (20b)



Sólido cristalino anaranjado. P.f. 114-115 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3389, 3058, 2925, 1878.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15.62 (s, 1H, OH), 7.54- 7.16 (m, 10H), 5.37 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 3.43 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H, CH_{Ciclo}), 1.60-0.15 (m, 10H).

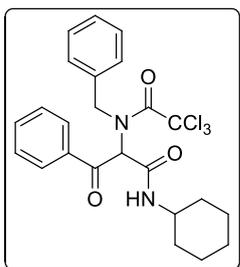
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (Cq), 169.7 (Cq), 159.8 (q, $^2J = 35.1$ Hz, CO), 136.1 (Cq), 133.3 (Cq), 132.0 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0

(CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 116.3 (q, $^1J = 289.1$ Hz, CF_3), 105.8 (Cq), 56.3 (CH_2), 48.4 (CH), 32.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.8 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 446 (M^+ , 18), 355 (85), 159 (40), 105 (100), 91 (99).

HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 446.1817 encontrada $[\text{M}]^+$ 446.1818.

2-(*N*-Bencil-2,2,2-tricloroacetamido)-*N*-ciclohexil-3-oxo-3-fenilpropanamida (20d)

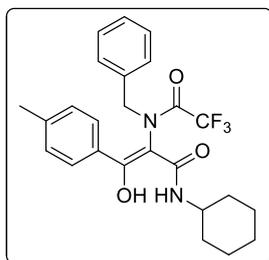


Aceite anaranjado

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 5.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86-3.72 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.77-0.82 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7 (Cq), 154.2 (Cq), 138.2 (Cq), 136.4 (Cq), 129.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.2 (Cq), 118.1 (Cq), 48.6 (CH), 46.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.5 (CH_2).

(E)-2-(*N*-Bencil-2,2,2-trifluoroacetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-(*p*-tolil)acrilamida (20e)



Aceite amarillento.

IR (KBr, cm^{-1}): 3606, 2910, 1465, 718.

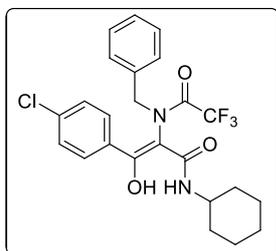
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15.71 (s, 1H, OH), 7.54-7.25 (m, 9H), 5.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 3.56 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.40 (s, 3H), 1.69-0.24 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (Cq), 169.8 (Cq), 159.9 (q, $^2J = 35.3$ Hz, CO), 141.6 (CH_{Ar}), 136.1 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 116.4 (q, $^1J = 289.1$ Hz, CF_3), 105.3 (Cq), 56.3 (CH_2), 48.3 (CH), 32.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 460 (M^+ , 13), 461 (M^++1 , 4), 369 (37), 119 (100).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 460.1974 encontrada $[\text{M}]^+$ 460.1976.

(E)-2-(N-Bencil-2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-3-hidroxiacrilamida (20f)



Aceite amarillento.

IR (KBr, cm^{-1}): 2910, 1465, 1380, 718.

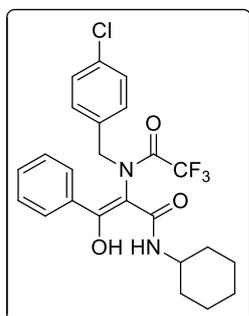
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 15.87 (s, 1H, OH), 7.98-7.09 (m, 9H, H_{Ar}), 5.47 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 3.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.70-0.28 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.6 (Cq), 169.4 (Cq), 159.7 (q, $^2J = 35.3$ Hz, Cq), 137.3 (CH_{Ar}), 135.8 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 116.3 (q, $^1J = 289.1$ Hz, CF_3), 105.8 (Cq), 56.4 (CH_2), 48.4 (CH), 32.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.7 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 480 (M^+ , 10), 481 (M^++1 , 3), 91 (100), 83 (27).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 480.1428 encontrada [M] $^+$ 480.1417.

(E)-2-(N-(4-Clorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (20g)



Aceite amarillento.

IR (KBr, cm^{-1}): 2951, 1459, 1382, 717.

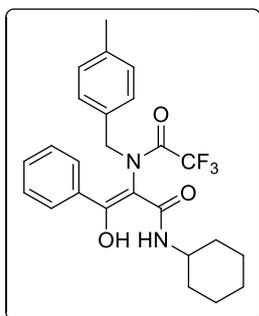
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 15.72 (s, 1H, OH), 7.60-7.26 (m, 9H, H_{Ar}), 5.35 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 3.54 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.73-0.36 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.1 (Cq), 169.7 (Cq), 159.9 (q, $^2J = 35.1$ Hz, CO), 135.5 (CH_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 116.3 (d, $^1J = 289.2$ Hz, CF_3), 105.7 (Cq), 55.6 (CH_2), 48.5 (CH), 32.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.8 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 480 (M^+ , 6), 481 (M^++1 , 2), 125 (65), 105 (100).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 480.1428 encontrada [M] $^+$ 480.1437.

(E)-N-Ciclohexil-3-hidroxi-3-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-N-(4-metilbencil)acetamido)acrilamida (20h)



Aceite amarillento.

IR (NaCl, cm^{-1}): 2923, 1465, 1391, 718.

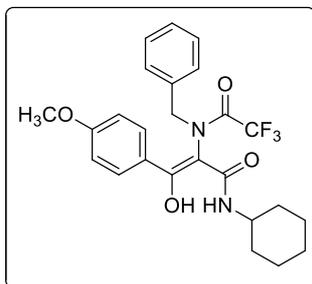
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ : 15.73 (s, 1H, OH), 7.63-7.13 (m, 9H, H_{Ar}), 5.45 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 3.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.33 (s, 3H), 1.69-0.25 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) δ : 170.7 (Cq), 169.9 (Cq), 159.8 (q, $^2J = 35.1$ Hz, CO), 139.3 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 116.5 (q, $^1J = 289.1$ Hz, CF_3), 105.8 (Cq), 56.0 (CH_2), 48.4 (CH), 32.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.9 (CH_2), 21.3 (CH_3).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 460 (M^+ , 6), 461 (M^++1 , 2), 355 (29), 105 (100).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 460.1974 encontrada $[\text{M}]^+$ 460.1974.

(E)-2-(N-Bencil-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-ciclohexil-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)acrilamida (20i)



Sólido naranja amarillento. P.f. 175-176 °C.

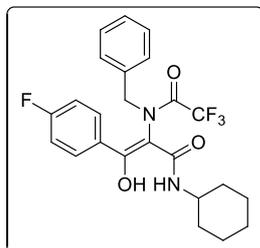
IR (KBr, cm^{-1}): 2912, 1468, 1372, 717.

^1H -RMN (300MHz CDCl_3) δ : 15.82 (s, 1H, OH), 7.71-6.69 (m, 9H, H_{Ar}), 5.52 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.69-0.24 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) δ : 169.9 (Cq), 163.3 (Cq), 161.9 (Cq), 160.2 (q, $^2J = 35.1$ Hz, CO), 136.1 (Cq), 130.6 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 116.4 (q, $^1J = 289.0$ Hz, CF_3), 114.4 (CH_{Ar}), 114.0 (CH_{Ar}), 104.7 (Cq), 56.3 (CH_2), 55.6 (CH_3), 48.4 (CH), 32.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.7 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 476 (M^+ , 10), 477 (M^++1 , 3), 135 (100), 91 (46).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 476.1923 encontrada $[\text{M}]^+$ 476.1903.

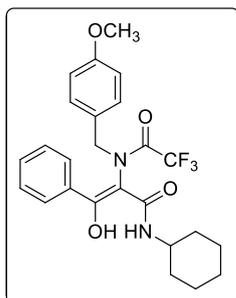
(E)-2-(N-Bencil-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-ciclohexil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacrilamida (20j)

Sólido naranja amarillento. P.f. 142-143 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 15.86 (s, 1H, OH), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.36-7.11 (m, 7H), 5.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 3.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H, H_{Ciclo}), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.32-0.64 (m, 5H), 0.39-0.26 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ : 169.8 (Cq), 169.7 (Cq), 164.3 (d, $^1J = 253.1$ Hz, C_{ArF}), 159.9 (q, $^2J = 35.1$ Hz, CO), 136.0 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 116.3 (q, $^1J = 288.9$ Hz, CF_3), 116.2 (d, $^2J = 21.7$ Hz, CH_{ArF}), 105.7 (Cq), 56.5 (CH_2), 48.5 (CH), 32.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.8 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 364 (M^+ , 11), 365 (M^++1 , 3), 123 (67), 91 (100). HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ 464.1728 encontrada $[\text{M}]^+$ 464.1723.

(E)-N-Ciclohexil-3-hidroxi-3-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-N-(4-metoxibencil)acetamido)acrilamida (20k)

Aceite amarillento.

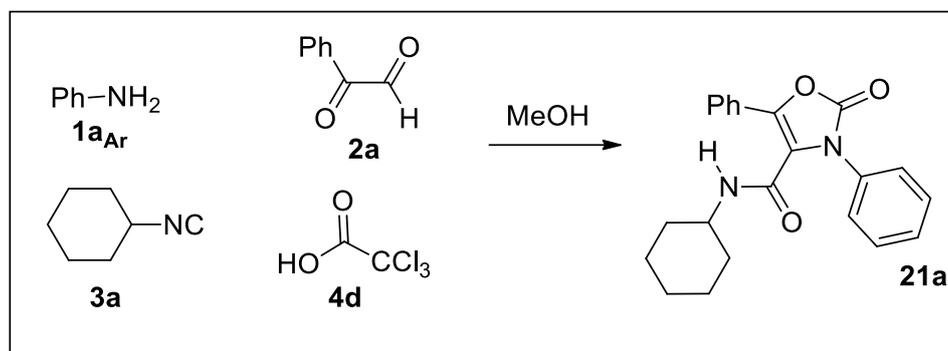
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 15.70 (s, 1H, OH), 7.62-7.26 (m, 7H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 3.78 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H, H_{Ciclo}), 1.70-0.34 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.7 (Cq), 169.9 (Cq), 160.4 (Cq), 159.7 (q, $^2J = 35.1$ Hz, CO), 133.4 (Cq), 131.3 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 116.5 (q, $^1J = 277.4$ Hz, CF_3), 115.0 (CH_{Ar}), 114.5 (CH_{Ar}), 105.7 (Cq), 55.7 (CH_2), 55.5 (CH_3), 48.4 (CH), 32.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.8 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 476 (M^+ , 1), 245 (6), 122 (17), 121 (100), 105 (21).

HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 476.1923 encontrada $[\text{M}]^+$ 476.1910.

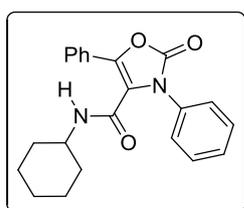
2. SÍNTESIS DE OXAZOLONAS



Esquema E.2.2.

En un matraz de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se disuelve la bencilamina **1a_{Ar}** (1 eq) en metanol (10 ml). Sobre la mezcla se añade el fenilglioal **3a** (1 eq), y se deja reaccionar durante 30 minutos. Seguidamente, se adicionan a la disolución de la imina, el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 eq) y consecutivamente el ácido tricloroacético **4d** (1 eq). Se mantiene la agitación durante 24 horas. Tras ello, se observa la formación de un precipitado que se filtra con metanol y se recristaliza en éter isopropílico.

4-Ciclohexilcarbamoil-3,5-difenil-1,3-oxazolin-2-ona (**21a**)



Sólido blanco. P.f. 230-231 °C.

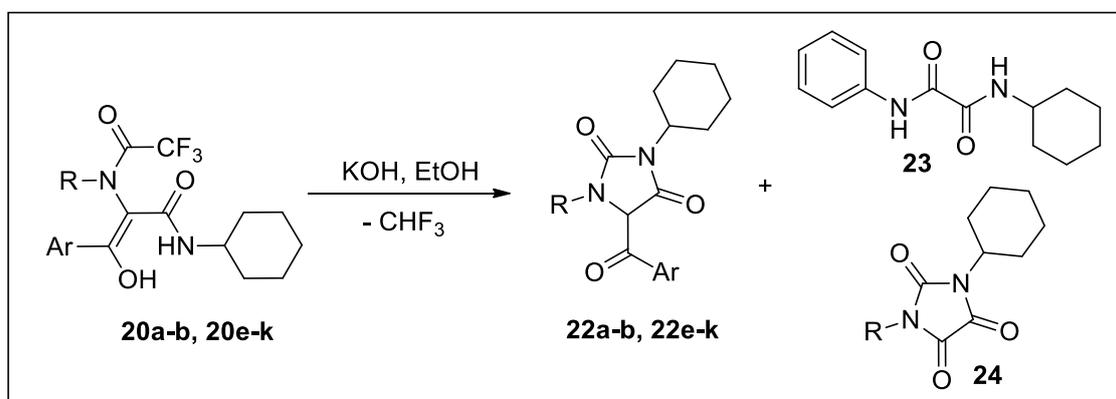
IR (KBr, cm^{-1}): 3254, 1770, 1630.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.76 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.41 (m, 8H, H_{Ar}), 5.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 3.83-3.72 (m, 1H, H_{Cy}), 1.74-1.53 (m, 5H), 1.34-0.82 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.1 (Cq), 133.9 (Cq), 129.7 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 126.2 (Cq), 125.7 (CH_{Ar}), 119.1 (Cq), 48.7 (CH), 32.2 (CH₂), 25.2 (CH₂), 24.5 (CH₂).

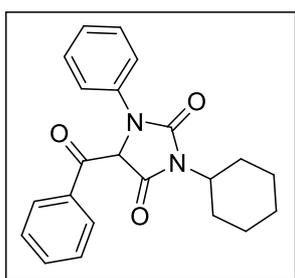
MS (EI) m/z (intensidad relativa): 363 (M^+ , 24), 362 (100), 279 (90), 105 (3), 77 (26).

3. SÍNTESIS DE HIDANTOÍNAS Y DERIVADOS



Esquema E.2.3.

Se prepara una disolución del correspondiente aducto Ugi **20** (1 eq, 1 mmol) en etanol (0.05 M), y sobre ella se adiciona hidróxido potásico (2.5 eq), agitando la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava, primero con ácido clorhídrico y posteriormente con una disolución de bisulfito sódico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y, tras filtrarla, se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla éter isopropílico/metanol.

5-Benzoil-1-fenil-3-ciclohexilimidazolidin-2,4-diona (**22a**)

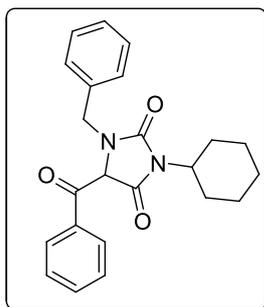
Sólido amarillento. P.f. 129-130 °C.

IR (KBr): 2883, 1478, 1362, 707 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67-6.62 (m, 10H, H_{Ar}), 6.14 (s, 1H), 4.00 (tt, $J = 12.2, 3.8$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 2.23-0.81 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 188.6 (Cq), 165.3 (Cq), 154.6 (Cq), 136.8 (Cq), 134.9 (CH_{Ar}), 134.5 (Cq), 130.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 65.5 (CH), 52.9 (CH), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2).

5-Benzoil-1-bencil-3-ciclohexilimidazolidin-2,4-diona (22b)



Sólido amarillo claro. P.f. 127-129 °C

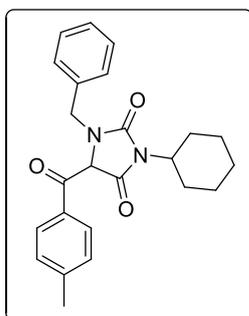
IR (KBr, cm^{-1}): 2897, 1710, 1453, 1367.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.93(m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.97-3.88 (tt, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H, CH_{cy}), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.36-1.13 (m, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 189.4 (Cq), 166.2 (Cq), 156.6 (Cq), 135.3 (Cq), 134.7 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 63.9 (CH), 52.7 (CH), 45.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 376 (M^+ , 10), 105 (100), 91 (28). HRMS (EI): calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 376.1787 encontrada $[\text{M}]^+$ 376.1798.

1-Bencil-3-ciclohexil-5-(4-metilbenzoil)imidazolidin-2,4-diona (22e)



Aceite amarillento.

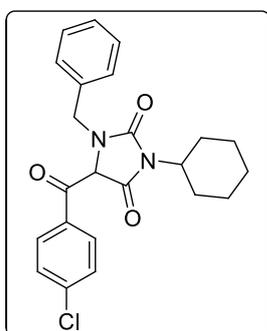
IR (KBr, cm^{-1}): 2896, 1465, 1380, 718.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.83 (m, 2H), 7.39-7.00 (m, 7H), 5.24 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.91 (tt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_{cy}), 2.97 (s, 3H, CH_3), 2.17-0.85 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) : δ 188.8 (Cq), 166.4 (Cq), 156.2 (Cq), 135.4 (CH_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 63.8 (CH), 52.7 (CH), 45.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 22.1 (CH_3).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 390 (M^+ , 4), 391 (M^++1 , 1), 119 (100), 91 (46). HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 390.1943 encontrada $[\text{M}]^+$ 390.1949.

1-Bencil-5-(4-clorobenzoil)-3-ciclohexilimidazolidin-2,4-diona (22f)



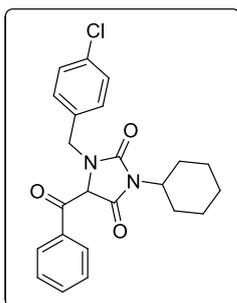
Aceite anaranjado-amarillento.

IR (KBr, cm^{-1}): 2897, 1465, 1391, 718.

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.87 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45-6.95 (m, 8H, H_{Ar}), 5.23 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.91 (tt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_{cy}), 2.13-0.85 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) : δ 188.3 (Cq), 166.1 (Cq), 156.4 (Cq), 141.5 (CH_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 64.0 (CH), 55.8 (CH), 45.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.2 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 410 (M^+ , 10), 411 (M^++1 , 4), 91 (100). HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ 410.1397 encontrada $[\text{M}]^+$ 410.1397.

5-Benzoil-1-(4-clorobencil)-3-ciclohexilimidazolidin-2,4-diona (22g)

Aceite anaranjado-amarillento.

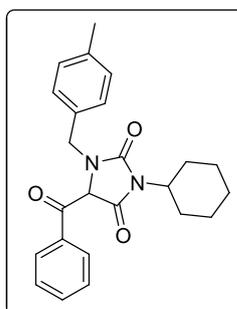
IR (KBr, cm^{-1}): 2922, 1469, 1372, 717.

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.07 (m, 8H, H_{Ar}), 5.26 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.91 (tt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_{cy}), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 8H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) : δ 189.2 (Cq), 166.0 (Cq), 156.6 (Cq), 134.8 (CH_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 64.0 (CH), 52.8 (CH), 44.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.2 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 410 (M^+ , 11), 411 (M^++1 , 3), 412 (M^++2 , 4), 105 (100), 77 (20), 125 (44).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 410.1397 encontrada $[\text{M}]^+$ 410.1399.

5-Benzoil-3-ciclohexil-1-(4-metilbencil)imidazolidin-2,4-diona (22h)

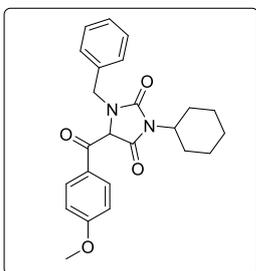
Aceite anaranjado-amarillento.

IR (KBr, cm^{-1}): 2889, 1466, 1380, 718.

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3): δ 7.94-7.91 (m, 1H, H_{Ar}), 7.64-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-6.99 (m, 5H, H_{Ar}), 5.27 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.87 (tt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_{cy}), 2.28 (s, 3H, CH_3), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.33-1.04 (m, 6H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): δ 184.4 (Cq), 156.8 (Cq), 156.2 (Cq), 143.8 (Cq), 133.6 (Cq), 130.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 52.8 (CH), 49.6 (CH), 42.8 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.0 (CH_2), 21.3 (CH_3).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 390 (M^+ , 0.6), 105 (100), 225 (40).

1-Bencil-3-ciclohexil-5-(4-metoxibenzoil)imidazolidin-2,4-diona (22i)

Aceite anaranjado-amarillento.

IR (KBr, cm^{-1}): 2912, 1459, 1372, 717.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.95-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94-6.91 (m, 2H, H_{Ar}), 5.28 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H, CH_{cy}), 3.86 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.39-1.10 (m, 5H).

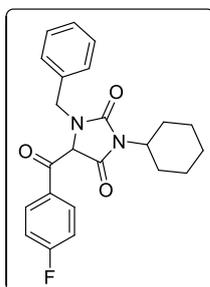
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): δ 187.4 (Cq), 166.6 (Cq), 164.9 (CH_{Ar}), 156.6 (Cq), 135.4 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 63.6 (CH), 55.8 (CH), 52.6 (CH_3), 45.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.2 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 406 (M^+ , 1), 407 (M^++1 , 0.4), 135 (67), 91 (100).

HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 406.1893 encontrada $[\text{M}]^+$ 406.1894.

1-Bencil-3-ciclohexil-5-(4-fluorobenzoi)imidazolidin-2,4-diona (22j)

Aceite amarillento.



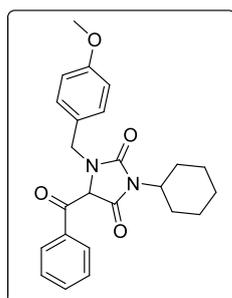
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 8.01-7.96 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36-7.25 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 5.22 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.91 (tt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.36-1.13 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) : δ 187.7 (Cq), 166.7 (d, $^1J = 258.5$ Hz, C_{Ar}), 166.2 (Cq), 156.5 (Cq), 135.1 (CH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 116.2 (d, $^2J = 22.1$ Hz, CH_{Ar}), 63.9 (CH), 52.8 (CH_{Ciclo}), 45.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.2 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 394 (M^+ , 2), 395 ($\text{M}^++1,1$), 123 (67), 91 (100). HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ 394.1693 encontrada $[\text{M}]^+$ 394.1698.

5-Benzoil-3-ciclohexil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona (22k)

Aceite anaranjado-amarillento.



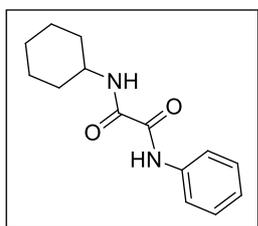
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.93-7.90 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.91 (tt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 3.70 (s, 3H), 2.12-1.11 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3): δ 189.5 (Cq), 166.3 (Cq), 159.7 (Cq), 134.6 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 114.5 (CH_{Ar}), 63.9 (CH), 52.4 (CH_{Ciclo}), 52.6 (CH_3), 45.0 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.2 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 406 (M^+ , 3), 407 ($\text{M}^++1,1$), 121 (100), 105 (38). HRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 406.1893 encontrada $[\text{M}]^+$ 406.1875.

N^1 -Ciclohexil- N^2 -feniloxalamida (23)

Sólido blanco. P.f. 208-209 °C.



IR (KBr, cm^{-1}): 3280, 2918, 1657, 1511.

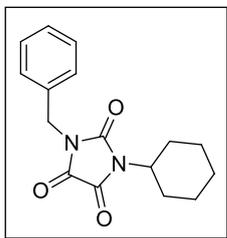
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9.33 (s, 1H, NH), 7.65-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 7.39-7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 3.85-3.70 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.98-1.20 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3): δ 159.1 (Cq), 157.9 (Cq), 136.7 (Cq), 129.4 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 49.3 (CH), 32.8 (CH_2), 25.5 (CH_2), 24.9 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 246 (M^+ , 100), 164 (13), 121 (33), 93 (72), 55 (39).

1-Bencil-3-ciclohexilimidazolidin-2,4,5-triona (24)

Sólido blanco. P.f. 207-208 °C



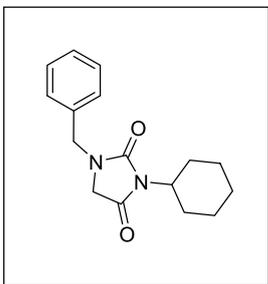
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 6.99-6.97 (m, 1H, H_{Ar}), 4.76 (s, 2H), 4.02 (tt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 8H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ 173.8 (Cq), 153.7 (Cq), 134.8 (Cq), 131.7 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 52.8 (CH), 43.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.0 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 286 (M^+ , 75), 91 (100), 205 (54), 133 (30).

1-bencil-3-ciclohexilimidazolidin-2,4-diona (26)

Aceite amarillo.

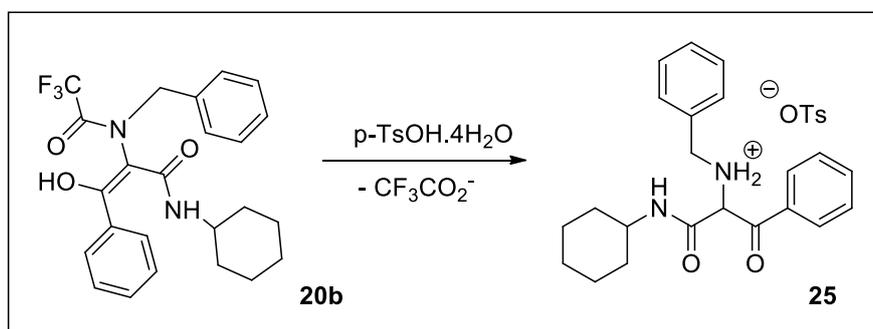


$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 4.53 (s, 2H), 3.92 (tt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, CH_{Cy}), 3.65 (s, 2H), 1.85-1.58 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ 173.2 (Cq), 159.4 (Cq), 136.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 52.1 (CH), 49.0 (CH_2), 46.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 26.1 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensidad relativa): 272 (M^+ , 2), 191 (100), 91 (63).

4. SÍNTESIS DE 3-OXOPROPIONAMIDAS. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO

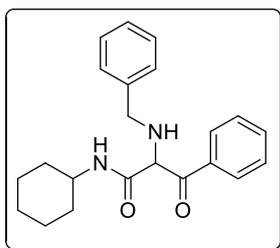


Esquema E.2.4.

Se prepara una disolución del correspondiente aducto Ugi **20b** (1 mmol) en metanol (0.05 M), y sobre ella se adiciona ácido *p*-toluensulfónico (2 mmol). La reacción se agita a reflujo durante 2 horas. Pasado el tiempo de reacción se concentra a sequedad, se disuelve el residuo en diclorometano y se lava primero con una disolución de HCl y posteriormente con una disolución de bisulfito sódico. La fase orgánica se seca y se concentra a sequedad aislando el producto **25**.

2-(Bencilamino)-N-ciclohexil-3-oxo-3-fenilpropanamida (**25**)

Aceite amarillento.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 4.83 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.29 (br s, 1H, NH), 1.90-1.54 (m, 5H), 1.40-1.09 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197.5 (Cq), 167.1 (Cq), 139.2 (Cq), 135.9 (Cq), 133.9 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 67.4 (CH), 52.7 (CH_2), 48.3 (CH), 33.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.9 (CH_2).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

DERIVADOS DE ÁCIDOS DIHALOACÉTICOS

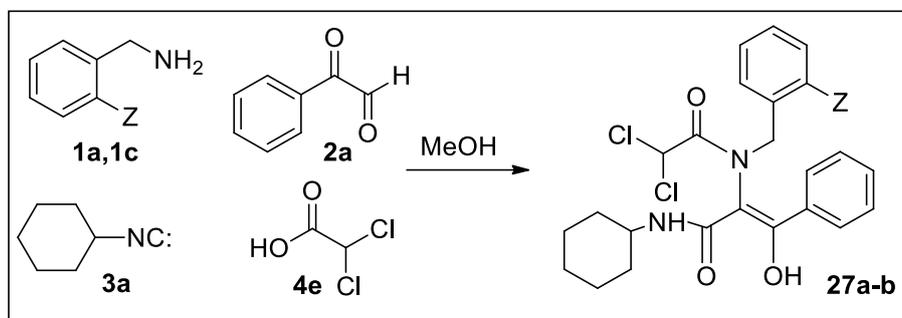
Síntesis de aductos Ugi

Hidrólisis en medio ácido

Tratamiento de los aductos Ugi con yoduro de samario (II)

Tratamiento de los aductos Ugi con hidruro de tributilestaño

1. SÍNTESIS DE ADUCTOS UGI



Esquema E.3.1

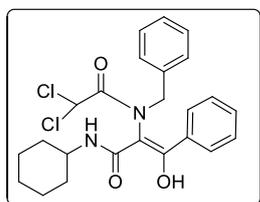
Procedimiento A: Amina neutra **1a**

Una disolución de amina **1a** (1 mmol) en metanol (5 mL) se agita a temperatura ambiente. Seguidamente, se adiciona el ácido carboxílico **4e** (1 mmol), el fenilglioxal **2a** (1 mmol) y por último el ciclohexilisonitrilo **3a** (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se forma un precipitado. Se filtra la suspensión a vacío. El sólido se lava con metanol y posteriormente se recristaliza en el disolvente apropiado.

Procedimiento B: Sal de hidrocloreuro de amina **1c**

Se prepara una disolución de clorhidrato de amina **1c** (1.1 mmol) con hidróxido sódico (1 mmol) en metanol (5 mL) se agita a temperatura ambiente en ultrasonidos durante 15 minutos, hasta la completa neutralización de la amina. Seguidamente, se adiciona el ácido carboxílico **4e** (1 mmol), el fenilglioxal **2a** (1 mmol) y por último el isonitrilo **3a** (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual, en la mayoría de los casos, se forma un precipitado. Se filtra la suspensión a vacío. El sólido se lava con metanol y posteriormente se recristaliza en el disolvente apropiado.

(E)-2-(*N*-Bencil-2,2-dicloroacetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (27a)

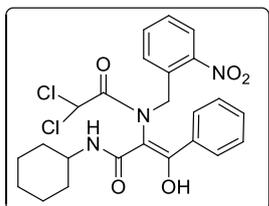


Sólido rosa. P.f.: 125-127 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15.66 (s, 1H, OH), 7.66-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34 (s, 5H, H_{Ar}), 6.39 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 3.51 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.73--0.88 (m, 8H), 0.74 (qd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H), 0.28 (qd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (Cq), 169.1 (Cq), 167.0 (Cq), 136.4 (Cq), 131.3 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 106.0 (Cq), 63.4 (CH), 54.5 (CH_2), 48.7 (CH), 32.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2).

(E)-*N*-Ciclohexil-2-(2,2-dicloro-*N*-(2-nitrobenzil)acetamido)-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (27b)

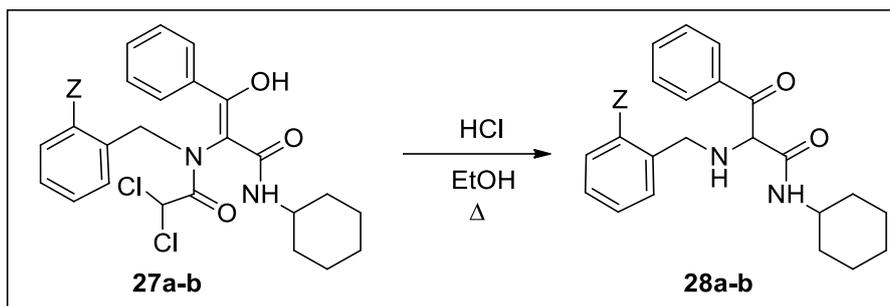


Sólido rosa. P.f.: 179-181 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15.71 (s, 1H, OH), 7.87-7.84 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.47 (m, 7H, H_{Ar}), 7.25-7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 6.50 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H, CH_{Cy}), 1.85-1.53 (m, 4H), 1.25-0.87 (m, 5H), 0.42 (qd, $J = 13.0, 12.5, 3.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6 (Cq), 169.0 (Cq), 167.0 (Cq), 150.2 (Cq), 133.8 (CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 132.8 (Cq), 131.4 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (Cq), 127.4 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 103.9 (Cq), 63.3 (CH), 48.7 (CH), 47.0 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.8 (CH_2).

2. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO

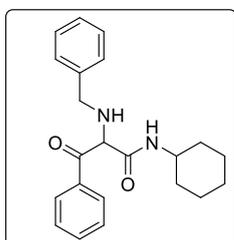


Esquema E.3.2

En un matraz de fondo redondo se disuelve el aducto Ugi **27** en etanol (0.05 M) y se trata con HCl (12 eq). La mezcla se calienta a ebullición durante 24 h. Posteriormente, se concentra el crudo a sequedad y se redisuelve en DCM. Seguidamente, se llevan a cabo varios lavados con una disolución acuosa de Na₂CO₃ y tras recoger la fase orgánica, ésta, se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra el sulfato y se concentra la fase orgánica a sequedad aislando el producto **28**.

2-(Bencilamino)-N-ciclohexil-3-oxo-3-fenilpropanamida (**28a**)

Aceite amarillento.



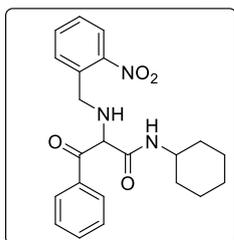
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09- 8.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.32-7.25 (m, 6H, H_{Ar}, NH), 4.85 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.38 (br s, 1H, NH), 1.87-1.55 (m, 5H), 1.34-1.10 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.1 (Cq), 166.8 (Cq), 138.8 (Cq), 135.6 (Cq), 133.7 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}),

128.3 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 67.1 (CH), 52.4 (CH₂), 48.1 (CH), 32.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.7 (CH₂), 24.6 (CH₂).

N-Ciclohexil-2-((2-nitrobencil)amino)-3-oxo-3-fenilpropanamida (**28b**)

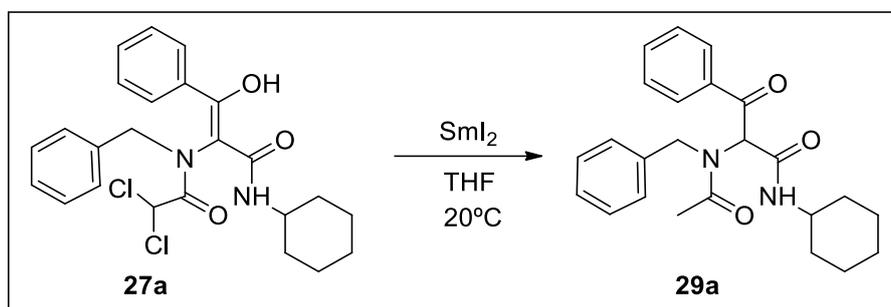
Aceite amarillento.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.89-7.86 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.81 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.15 (br s, 1H, NH), 1.86-1.52 (m, 5H), 1.31-1.07 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.9 (Cq), 166.6 (Cq), 149.3 (Cq), 135.5 (Cq), 133.9 (Cq), 133.7 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.73, 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 67.4 (CH), 50.0 (CH₂), 48.3 (CH), 32.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.8 (CH₂), 24.7 (CH₂).

3. TRATAMIENTO DE LOS ADUCTOS UGI CON YODURO DE SAMARIO (II)

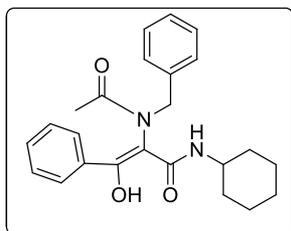


Esquema E.3.3

El aducto Ugi **27a** (1 mmol) se disuelve en THF anhidro (0.015 M) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade un exceso de SmI_2 (6 mmol) y se deja reaccionar durante 20 horas. Tras hidrolizar la reacción, se lleva a cabo el *work-up* con NaHCO_3 (aq), se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y por último, tras filtrarlo, se concentra a sequedad obteniendo el producto **29a**.

(E)-2-(*N*-Bencilacetamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida (**29a**)

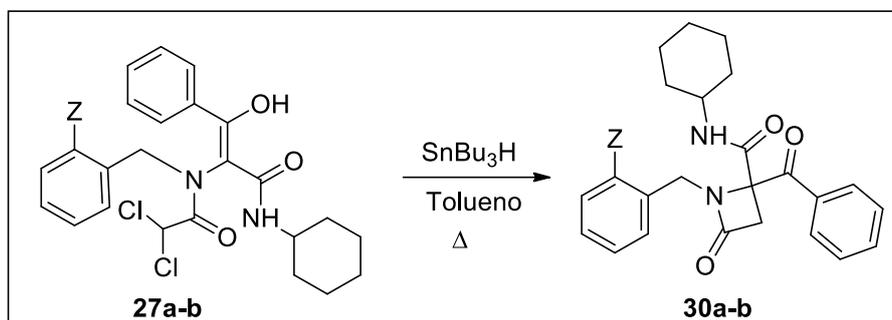
Aceite amarillento.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15.25 (s, 1H, OH), 7.63-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.43 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 3.53-3.40 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{C}_\gamma}$), 3.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.70-1.46 (m, 4H), 1.29-0.74 (m, 5H), 0.29 (qd, $J = 11.8, 3.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (Cq), 168.1 (Cq), 137.7 (Cq), 133.4 (Cq), 130.7 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 108.6 (Cq), 52.6 (CH_2), 48.0 (CH), 32.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.6 (CH_2), 22.2 (CH_3).

4. TRATAMIENTO DE LOS ADUCTOS UGI CON HIDRURO DE TRIBUTILESTAÑO



Esquema E.3.4

Se disuelven los Aductos Ugi **27a-b** en tolueno seco (0.02 M) bajo atmósfera de nitrógeno. Se adiciona hidruro de tributilestaño (1.2 eq) y AIBN (cat) y se calienta a temperatura de reflujo durante 16 horas. Pasado el tiempo de reacción se hidroliza la reacción con una disolución acuosa de NaHCO_3 y seguidamente se extrae el producto con AcOEt. Se recoge la fase orgánica y se seca con sulfato sódico anhidro. Por último, se filtra y se concentra a sequedad. Posteriormente, se purifica por cromatografía en columna en una mezcla de hexano/acetato de etilo.

1-Bencil-4-benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-2-azetidina (30a=6a)

4-Benzoil-4-ciclohexilcarbamoil-1-(2-nitrobencil)-2-azetidina (30b=6c)

