



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Olefinación *meta*-C(sp^2)-H en aductos de Passerini 3-CR derivados de ácidos arilacéticos
asistida por un grupo director de tipo nitrilo

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PEDRO JUVENAL GARCÍA URIBE

ASESOR

DR. LUIS ANGEL POLINDARA GARCÍA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Ciudad de México, agosto 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Olefinación *meta*-C(sp^2)-H en aductos de Passerini 3-CR derivados de ácidos arilacéticos asistida por un grupo director de tipo nitrilo

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. PEDRO JUVENAL GARCÍA URIBE



Ciudad de México, agosto, 2022

Honorable Jurado

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

Vocal **Dr. Héctor García Ortega** Facultad de Química, UNAM

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

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

Secretario **Dr. Alejandro Cordero Vargas** Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3, perteneciente al Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Luis Ángel Polindara García y con el apoyo económico otorgado por la DGAPA al proyecto PAPIIT (**IN205721**) y la beca de Maestría otorgada por el CONACyT (No. De CVU:1100718).

Agradecimientos

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACyT) por el apoyo económico a mis estudios de maestría No. De CVU: 1100718.

A la **DGAPA-UNAM** por el apoyo financiero otorgado al proyecto **PAPIIT IN205721**.

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

Al **Dr. Luis Ángel Polindara García** por permitirme ser parte de su grupo de investigación y brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, tanto en la licenciatura como en la maestría, así mismo, por su dedicación y asesoría a lo largo de mi proceso.

Al **Mtro. Sebastián Martínez** por su significativa contribución, enseñanzas, consejos y apoyo para este proyecto.

Al **Honorable Jurado** que me fue asignado, por sus valiosas correcciones y aportaciones a este trabajo.

Al grupo de **técnicos académicos del Instituto de Química** por siempre contar con la mejor disposición para brindarme sus servicios relacionados con las técnicas espectroscópicas, especialmente a la M.C. Elizabeth Huerta Salazar, Dra. Beatriz Quiroz García, Dra. María del Carmen García González, M.C. Simón Hernández Ortega, Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya (Q.E.P.D), Q. María de la Paz Orta Pérez, Dra. Adriana Romo, Q. María de los Ángeles Peña y M.C. Lucero Mayra Ríos Ruiz.

A mi Alma Máter, la **Universidad Nacional Autónoma de México** por la formación que me ha brindado y concederme llegar hasta este punto de mi desarrollo profesional.

A mis compañeros del laboratorio 2-3, **Andrés Borja, Nathalia Delgado, Jennifer Muñoz y Silvia Becerra**, por hacer de mi estancia un tiempo agradable, por todo su apoyo, consejos y su valiosa amistad.

A mis padres **Edith Uribe y Pedro García** por el apoyo incondicional que siempre me han brindado en mi toma de decisiones.

A mi hermana **Amairani**, por motivarme a ser mejor cada día y ser mi modelo a seguir.

A mis mejores amigos **German Vázquez y Alexa Islas** por todo su apoyo, compañía a lo largo de los años y ser parte fundamental en cada etapa de mi vida.

A **Vivian Ruiz** por el todo el apoyo y cariño que me ha brindado, especialmente en esta etapa, por motivarme en cada momento y creer en mí.

Al **Mtro. José Panting Magaña** por ser un modelo de inspiración hacia el estudio de la química.

A mis tíos **Gabriel Uribe y Concepción Bravo** por su apoyo y cariño hacia mí.

A mis tíos **Simón Alcantar y Erika Díaz** por sus grandes enseñanzas, cariño y motivación que me han brindado a lo largo de mi vida.

ÍNDICE

I.	LISTA DE ACRÓNIMOS.....	7
1.	INTRODUCCIÓN.....	8
2.	ANTECEDENTES.....	9
2.1	Paladio en la síntesis orgánica.....	9
2.1.1	Mecanismo general para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.....	11
2.2	Activación C-H.....	13
2.2.1	Mecanismo de activación C-H.....	15
2.2.2	Activación C-H catalizada por Pd(II).....	18
2.2.3	Activación C(sp ²)-H.....	21
2.2.4	Activación <i>orto</i> -C(sp ²)-H dirigida por grupos directores que contienen nitrógeno.....	25
2.2.5	Activación <i>meta</i> -C(sp ²)-H dirigida por grupos directores de tipo nitrilo 29	
2.3	Reacciones multicomponente.....	36
2.3.1	Reacción de Passerini.....	37
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
4.	OBJETIVOS.....	43
4.1	Objetivo general.....	43
4.2	Objetivos particulares.....	43
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	44
5.1	Síntesis y caracterización del aducto de Passerini modelo 173a.....	44
5.2	Evaluación y optimización el proceso de olefinación <i>meta</i> -C(sp ²)-H mediante catálisis con Pd(II) en el aducto de Passerini modelo.....	51
5.3	Síntesis distintos aductos de Passerini y su evaluación en el proceso de olefinación <i>meta</i> -C(sp ²)-H.....	61
5.4	Remoción y reciclabilidad del grupo director de tipo nitrilo.....	68
6.	CONCLUSIONES.....	71
7.	PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	72
Metodología General.....		72
Procedimiento general A: síntesis de los aductos de Passerini (173a-173y) bajo condiciones mecanoquímicas.....		73
Procedimiento general B: Olefinación <i>meta</i> -C(sp ²)-H mediada por Pd(II).....		86
Procedimiento general C: Proceso de homo y hetero-di-olefinación <i>meta</i> -C(sp ²)-H del aducto de Passerini <i>meta</i> -olefinado 174a.....		106
Procedimiento general D: Trans-esterificación de 174a.....		109
Procedimiento general E: Hidrólisis de 174a.....		110
Procedimiento general F: Remoción selectiva del grupo director en 184a.....		111
8.	ANEXO.....	112

I. LISTA DE ACRÓNIMOS

Acrónimo	Significado	Acrónimo	Significado
Δ	Calentamiento	IMCR*	Reacción multicomponente basada en isonitrilo
$^{\circ}\text{C}$	Grados celsius	IR	Infrarrojo
Å	Ángstrom	L	Ligante
Ac	Acetil	m/z	Masa/carga
AcO	Acetato	MCR*	Reacción multicomponente
AcOH	Ácido acético	MeOH	Metanol
Ar	Ariilo	MHz	Megahercios
ATR*	Reflexión total atenuada	MPAA*	Aminoácidos <i>mono</i> -protegidos
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo	MT	Metal de transición
cat.	Catalizador	MW	Microondas
Cbz	Benciloxicarbonilo	ORTEP*	Programa de trazado térmico-elipsoidal de Oak Ridge
DART+*	Análisis directo en tiempo real	OTf	Triflato
DCE	Dicloroetano	P-3CR	Reacción de Passerini
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	Pd(OAc)₂	Acetato de paladio (II)
EDG*	Grupo electro-donador	Ph(OAc)₂	(Diacetoxiyodo)benceno
eq.	Equivalentes	ppm	Partes por millón
ESI-TOF*	Ionización por Electro spray-Tiempo de vuelo	RMC	Reacción multicomponente
EtOH	Etanol	RMN	Resonancia magnética nuclear
EWG*	Grupo electro-atractor	t.a.	Temperatura ambiente
GD	Grupo director	<i>ter</i>-AmOH	Alcohol <i>tert</i> -amílico
GF	Grupo funcional	<i>tert</i>-BuOH	<i>tert</i> -Butanol
HFIP	Hexafluoroisopropanol	TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
HMBC*	Experimento de correlación de enlace múltiple heteronuclear	THF	Tetrahidrofurano
HSQC*	Experimento de correlación de un simple enlace heteronuclear	Ts	Tosilo
Hz	Hercios	*Por sus siglas en inglés	

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, el desarrollo del concepto de activación/funcionalización $C(sp^2, sp^3)$ -H mediante el uso de catálisis por Pd y grupos directores, ha permitido el desarrollo de nuevas metodologías para la funcionalización de moléculas complejas de interés biológico en posiciones previamente inaccesibles por otros métodos. El avance en esta área no sólo se ha dirigido hacia la formación de nuevos enlaces C-C, sino que también en dirección a otro tipo de enlaces como C-N, C-O, C-S, C-I, entre otros.

Uno de los retos principales en la funcionalización $C(sp^2)$ -H en arenos, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, radica en el desarrollo de nuevos protocolos selectivos de funcionalización C-H. En este ámbito, la comunidad científica ha prestado especial atención en la solución de problemas de selectividad utilizando el concepto de “grupo director” o “asistencia por quelatos”. Por ejemplo, se ha desarrollado una amplia gama de trabajos en funcionalización *orto*-C-H debido a la proximidad entre el quelato y dicha posición en arenos.

En contraste, la funcionalización selectiva *meta*-C-H se mantiene como un tópico desafiante en síntesis orgánica, ya que al ser una posición más distante, el uso de grupos directores convencionales fallan. Sin embargo, en la última década se ha explorado el uso de auxiliares de tipo nitrilo, proceso que transcurre vía la formación de un metalacíclo de 12 o más miembros entre el metal de transición y el nitrógeno terminal del nitrilo, favoreciendo la funcionalización en esta posición. No obstante, la formación, instalación y remoción de grupos directores sigue siendo un tema de estudio, ya que el desarrollo de metodologías que involucren el menor número de pasos y la mayor economía atómica, se ha convertido en una filosofía actual dentro de la química verde que necesita ser tomada en cuenta. Por ejemplo, la instalación de grupos directores en los sustratos de estudio, emplea usualmente entre 2 y 6 reacciones lineales.

Por lo anterior, el presente trabajo aborda el desarrollo de una metodología para la introducción de un grupo director de tipo nitrilo a una serie de ácidos arilacéticos empleando la reacción multicomponente de Passerini 3-CR en condiciones mecanoquímicas libres de disolvente, así como su posterior aplicación en el proceso de olefinación *meta*- $C(sp^2)$ -H catalizada por Pd(II).

2. ANTECEDENTES

2.1 Paladio en la síntesis orgánica

El paladio (Pd) es un elemento químico que fue descubierto por el químico y físico británico William Hyde Wallaston en 1803 mientras realizaba experimentos con platino que provenía de Sudamérica, el cual, mediante ciertos tratamientos químicos del tipo oxido-reducción no solo logró la obtención de platino y otros metales ya conocidos, sino que también obtuvo un polvo gris llamado paladio.¹

El paladio pertenece al grupo 10 de la tabla periódica y tiene una configuración electrónica $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^6, 3d^{10}, 4s^2, 4p^6, 4d^{10}$. De manera interesante, el Pd tiene la capa 4d completamente llena, en lugar de tener una configuración $5s^2, 4d^8$, la cual es menos estable en términos energéticos. La mayoría de las reacciones en síntesis orgánica que utilizan compuestos de paladio involucran la interconversión de Pd(II) y Pd(0), lo cual ocurre entre los estados electrónicos d^8 y d^{10} .²

Los complejos de paladio se han usado ampliamente como catalizadores en muchas transformaciones orgánicas. Por ejemplo, las reacciones de acoplamiento cruzado, mismas que fueron descubiertas en los años setenta. Estas reacciones se han convertido en una herramienta indispensable y eficiente para la formación de enlaces C-C, y también C-Heteroátomo (Het = N, O, S).³

Existen varios factores que han impulsado el uso del paladio como catalizador, entre ellos:

- 1) Las reacciones de acoplamiento no optimizadas pueden usar entre 10-15% mol; sin embargo, una vez optimizadas, se pueden requerir en cantidades catalíticas tan bajas como 0.1% mol.⁴
- 2) Su electronegatividad permite la formación de enlaces fuertes Pd-H y Pd-C, además de que puede formar un enlace Pd-X polarizado.

¹ Peter M. Maitlis. *The organic chemistry of palladium. Vol 1: metal complexes, vol 2: catalytic reactions*. Wiley, New York, **1971**.

² Russell, M. *Platinum Metals Rev.* **1989**, 33, 186-193.

³ Meijere, A., Diedrich, F., Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

⁴ Sahu, M.; Sapkale, P. *Int. J. Pharm. Chem. Sci.* **2013**, 2, 1159–1170.

- 3) Permite el fácil acceso a especies de Pd (II) y Pd (0) que son esenciales para los procesos tales como la adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora.^{5,6}

Distintos tipos de nucleófilos de arilo se han usado con éxito en las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio, incluyendo ariluros de litio, Grignards (Kumada-Corriu),⁷ compuestos de organoestaño (Stille),⁸ ácidos aril borónicos y ésteres borónicos (Suzuki-Miyaura),⁹ reactivos de organozinc (Negishi)¹⁰ y silanos de arilo (Hiyama).¹¹ Además, las reacciones de acoplamiento cruzado han permitido la funcionalización de olefinas (arilación de Heck),¹² de alquinos (Sonogashira)¹³ y la instalación de grupos funcionales derivados de carbonilos (carbonilación de Heck) (Esquema 1).¹⁴

⁵ Crabtree, H. R. "Application to Organic Synthesis" *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. John Wiley and Sons, **2009**, pp 392.

⁶ Garrett, C. E.; Prasad, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889–900.

⁷ (a) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *Chem. Commun.* **1972**, 144; (b) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268-9269; (c) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376; (d) Martin, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844-3845.

⁸ (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423-1424; (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998; (c) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343-6348.

⁹ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866-867; (b) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519; (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.

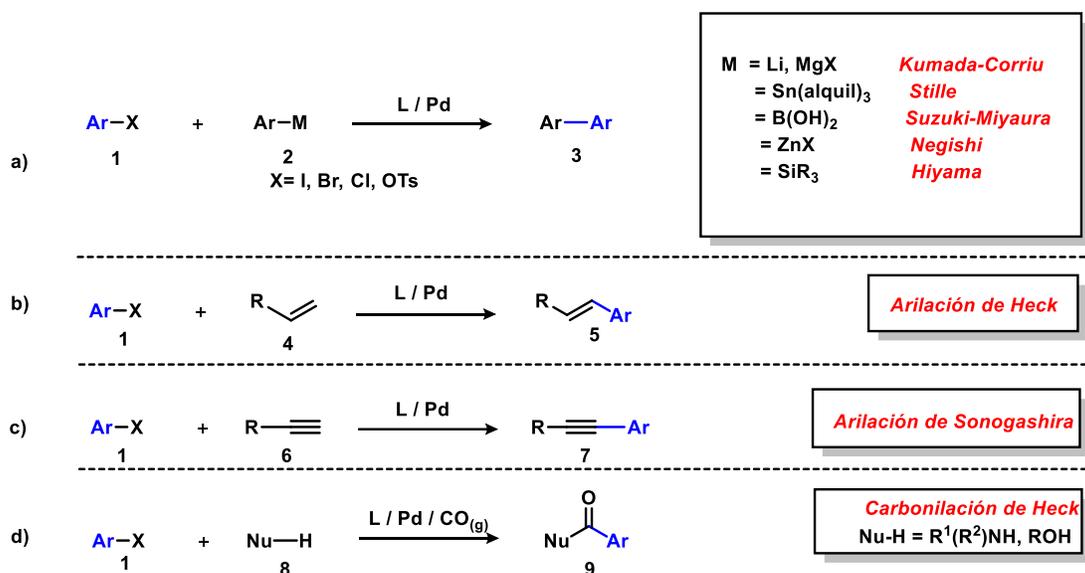
¹⁰ (a) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729-6731; (b) Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028-13032.

¹¹ (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920; (b) Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1711-1714; (c) Powell, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788-7789.

¹² (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526; (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-584.

¹³ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.

¹⁴ (a) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326; (b) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327-3331.



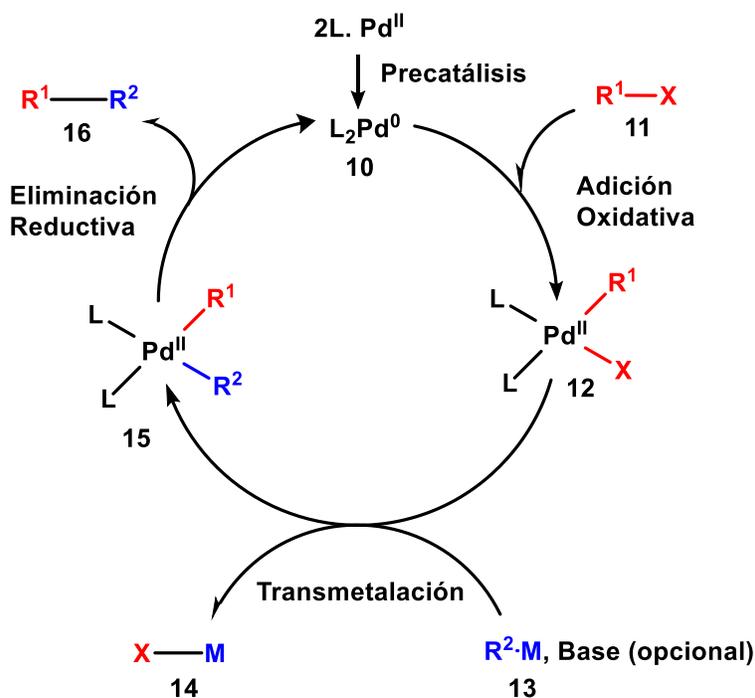
Esquema 1. Reacciones generales de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.

2.1.1 Mecanismo general para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio han marcado significativamente la historia de la química. Debido a su importancia, se han realizado diversos estudios para la elucidación del mecanismo mediante el cual transcurren. Es conocido que a pesar del uso de distintos sustratos, ligantes, aditivos y condiciones, la mayoría de estas reacciones de acoplamiento presentan un mecanismo similar que puede enmarcarse en cuatro etapas y que difieren sólo por algunos detalles (Esquema 2).

- 1) **Precatálisis:** Se usa una fuente de Pd(II) debido a su mayor estabilidad en la reacción, pero esta debe de ser reducida a Pd(0) **10** antes de entrar al ciclo catalítico. Usualmente se utilizan fosfinas, ligantes u otro tipo de nucleófilos para llevar a cabo la reducción.
- 2) **Adición oxidativa:** En este paso se genera la especie de Pd(II) **12**. Como lo dice su nombre, se lleva a cabo la adición de un halogenuro de arilo **11** a la especie de Pd(0) **10**, cambiando su estado de oxidación a Pd(II). El orden de reactividad es comúnmente I>>OTf>Br>Cl.

- 3) **Transmetalación:** Una vez formado el complejo de Pd(II) **12**, se lleva a cabo el proceso de alquilación en presencia de compuestos organometálicos (R^2 -M **13**, M = Mg, Zn, B, Al, Sn, Si, Hg) vía la transferencia del grupo orgánico R^2 al Pd(II), sustituyendo al grupo X y formando el complejo de Pd(II) **15**. Algo importante de este paso es que la fuerza motriz de la transmetalación se atribuye a la diferencia de electronegatividad de los metales, donde el metal del compuesto organometálico debe de ser menos electronegativo que el Pd.¹⁵
- 4) **Eliminación reductiva:** En esta etapa final, el enlace de Pd-C presente en el complejo **15** se rompe y conlleva a la formación de un nuevo enlace C-C dentro del producto final **16**. En este paso se observa la reducción del complejo de Pd(II) **15** a Pd(0) **10**, misma especie que participa nuevamente en el ciclo catalítico.^{16,17}



Esquema 2. Ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento cruzado.

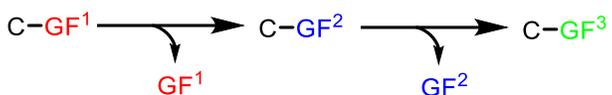
¹⁵ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts New Perspectives for the 21st Century*. (2da ed.), John Wiley & Sons Ltd, **2004**, 6–26.

¹⁶ Johansson-Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.

¹⁷ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.

2.2 Activación C-H

Históricamente, la formación de nuevos enlaces C-C se ha realizado mediante la interconversión de grupos funcionales unidos a las moléculas de interés, siendo un tema alta relevancia en síntesis orgánica. Sin embargo, dicha interconversión tiene ciertas desventajas inherentes, como la generación significativa de residuos o una baja economía atómica, ya que los sustratos deben de intercambiar un grupo funcional por otro. Adicionalmente, hay un mayor esfuerzo en el diseño de los materiales de partida, instalación y etapas de protección/desprotección (Esquema 3).



Esquema 3. Interconversión de grupo funcional.

Debido a que los grupos funcionales van de la mano con la reactividad, los enlaces C-H usualmente no se conciben como un enlace o grupo que pudiera ser funcionalizado fácilmente, incluso se les ha adjudicado el nombre de “grupo no funcional” (en inglés: *un-functional group*). Una mejor traducción al español del prefijo *un-* es “sin”. Entonces, “*un-functional group*” es sin grupo funcional, o sin reactividad.¹⁸

Por tanto, el desarrollo de nuevas metodologías para la formación de enlaces como C-O, C-Halógeno, C-N, C-S, y C-C mediante activación C-H, se ha convertido en un tema desafiante y de gran importancia para la química orgánica actual. Es así como la exploración de transformaciones simples y selectivas de este tipo, han permitido un vasto número de aplicaciones, por ejemplo en síntesis de fármacos, productos naturales, agroquímicos, polímeros, así como nuevos materiales.¹⁹

El término “activación C-H” hace referencia a la inducción directa de una nueva funcionalidad o la formación de un nuevo enlace C-C mediante la escisión de un enlace C(*sp*², *sp*³)-H. Este proceso se logra con el uso de un catalizador que puede

¹⁸ Alan, S. G.; Karen, I. G. *Activation and Functionalization of C—H Bonds: Organometallic C—H Bond Activation: An Introduction*, New Jersey, **2004**, 1-43.

¹⁹ Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

ser organometálico u orgánico.²⁰ Las reacciones de activación C-H están limitadas por dos temas muy fundamentales: 1) La naturaleza inerte de la mayoría de los enlaces carbono-hidrógeno y 2) el requerimiento de un control selectivo de la funcionalización en moléculas que contienen diversos enlaces C-H.²¹

Como es conocido, los enlaces se forman y se rompen de acuerdo con su reactividad, la cual frecuentemente es cuantificada con las energías de disociación de enlace (por sus siglas en inglés: BDEs), y en el caso especial del enlace de hidrógeno, de acuerdo con la acidez. En el caso del enlace C-H, este es muy poco reactivo debido a su alto valor de pKa y a su gran energía de disociación de enlace (Esquema 4).²²

Energías de Disociación de Enlace		Valores de pKa (aproximados)	
	111 kcal/mol		40
$\text{H}_3\text{C}-\text{H}$	105 kcal/mol	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}$	56
	198 kcal/mol		50
	95 kcal/mol		71
	93 kcal/mol		71
	85 kcal/mol		41

Esquema 4. Valores de energía de disociación de enlace y valores de pKa de enlaces C-H comunes.

²⁰ Sezen, B.; Sames, D. *What is C-H Bond Activation? in Handbook of C-H Transformations: Applications in Organic Synthesis*. Dyker, G., Ed.; VCH: New York, **2015**; Vol. 2, 2-10.

²¹ Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245-269.

²² Anslyn, E. V.; Dennis, A. Dougherty. *Modern physical organic chemistry*. University science books, **2006**, pp 70-73.

2.2.1 Mecanismo de activación C-H

En los últimos años, la activación C-H con catálisis homogénea ha empleado metales de transición tales como el paladio, rodio, rutenio e iridio, los cuales pueden formar enlaces [M]-C en alcanos y arenos.²³ La exploración de este novedoso proceso comenzó con estudios utilizando cantidades equimolares de los sustratos. En uno de estos estudios se propuso que la disociación del ligante en un complejo de fórmula ML_n **17** puede generar un complejo con un sitio de coordinación disponible de tipo ML_{n-1} **18** (Esquema 5a).^{24,25} Es gracias a este sitio de coordinación disponible, que el enlace C-H puede interactuar con el metal y permitir el subsecuente proceso de adición oxidativa hasta la formación de un hidruro metálico y un enlace metal-carbono **19**. Este tipo de activación C-H se ha observado en diversos intermediarios de baja valencia $[(L_{n-1})M]$ **18** que son accesibles bajo procesos sencillos (Esquema 5a).

Los grupos de Bergman,²⁶ Jones²⁷ y Graham²⁸ demostraron en los años 80s que las especies de baja valencia que contienen un sitio de coordinación disponible como el $(Cp^*)(L)Ir$ **21**, que puede ser generada vía la eliminación de H_2 foto-inducida del di-hidruro **20** (Esquema 5b). Estos intermediarios lábiles pueden reaccionar con sustratos tales como el ciclohexano para formar complejos de tipo $(Cp^*)(L)Ir(Cy)(H)$ **22** mediante un proceso de activación C-H. El trabajo pionero de estos grupos de investigación ha impulsado de manera significativa el entendimiento de este proceso, así como el uso de otros metales de transición.

²³ Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.

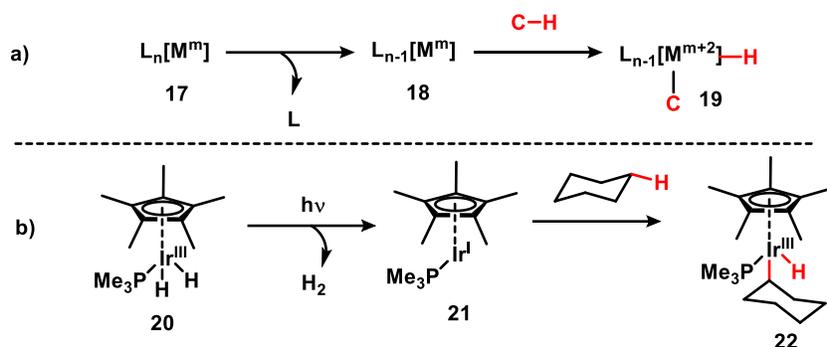
²⁴ Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.

²⁵ Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507-514.

²⁶ (a) Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352-354; (b) Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3929-3939.

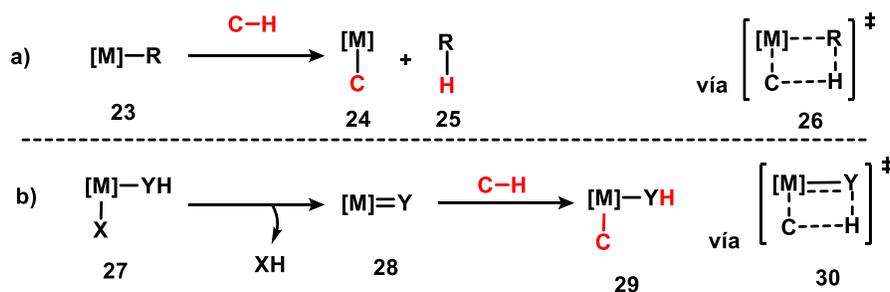
²⁷ Jones, W. D.; Feher, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1650-1663.

²⁸ Hoyano, J. K.; McMaster, A. D.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7190-7191.



Esquema 5. a) Esquema general de un proceso de activación C-H. b) Ejemplo representativo de activación C-H usando un complejo de iridio.

Además del proceso de adición oxidativa, se han planteado otras rutas para la activación C-H, como la metátesis de enlace σ (en inglés: σ -bond metathesis) y las adiciones 1,2 a través de enlaces $M=Y$ (Esquema 6).^{29,30} La metátesis de enlace σ generalmente ocurre cuando se emplean metales de transición de los primeros grupos con d^0 en su conteo de electrones, aunque también hay ejemplos con el uso de metales de transición de los últimos grupos (Esquema 6a). En conexión, la adición 1,2 a través de enlaces $M=X$ tiene similitudes mecánicas con ambos procesos, la adición oxidativa y la metátesis de enlace σ . En este caso, la especie reactiva $M=Y$ **28** se forma después de la eliminación de XH , seguido de la interacción con el enlace C-H para formar el complejo $[M]-C$ **29** vía un estado de transición de 4 miembros **30** (Esquema 6b).³¹



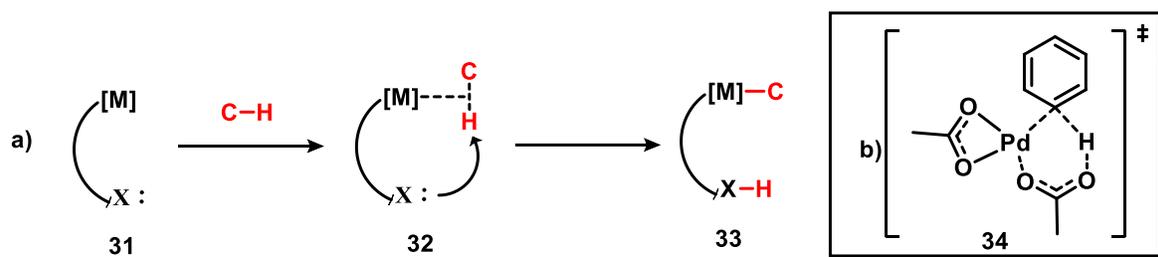
Esquema 6. a) Mecanismo general de activación C-H vía: a) metátesis de enlace σ , b) adición 1,2.

²⁹ Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749-823.

³⁰ (a) Lin, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2280-2291; (b) Perutz, R. N.; Sabo-Etienne, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578-2592.

³¹ Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154-162.

Existe un cuarto proceso plausible de activación C-H denominado mecanismo concertado de metalación-desprotonación (por sus siglas en inglés: CMD), el cual fue mencionado en 1955 por Winstein³² y que recientemente ha ganado popularidad en la comunidad científica (Esquema 7a).³³ Este proceso transcurre a través de un estado de transición cíclico **34**, en donde un ligante básico presente en el complejo **31** desprotona el enlace C-H de manera concertada **32** para favorecer la formación de enlace Metal-Carbono en **33**. Se ha propuesto que la ruta mecanística de CMD ocurre con varios metales como Ir, Rh, Ru, Au, Hg y Pd. (Esquema 7b).



Esquema 7. a) Mecanismo general de activación C-H vía CMD. b) Estado de transición del proceso de activación C-H vía CMD empleando $Pd(OAc)_2$.

Recientemente, el uso de métodos computacionales ha permitido el estudio de procesos de activación usando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) (por sus siglas en inglés: Density Functional Theory). Por ejemplo, Morokuma³⁴ y colaboradores realizaron estudios teóricos en el proceso de activación $C(sp^3)-H$ de 8-metilquinolina catalizada por complejos de Rh. De igual manera, mediante dichos cálculos usando DFT se ha logrado el análisis de los orbitales de enlace naturales (NBO) (por sus siglas en inglés: Natural Bonding Orbital) de los intermedios y estados de transición del mecanismo concertado de metalación-desprotonación (CMD).³⁵

³² Winstein, S.; Traylor, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3747-3752.

³³ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849.

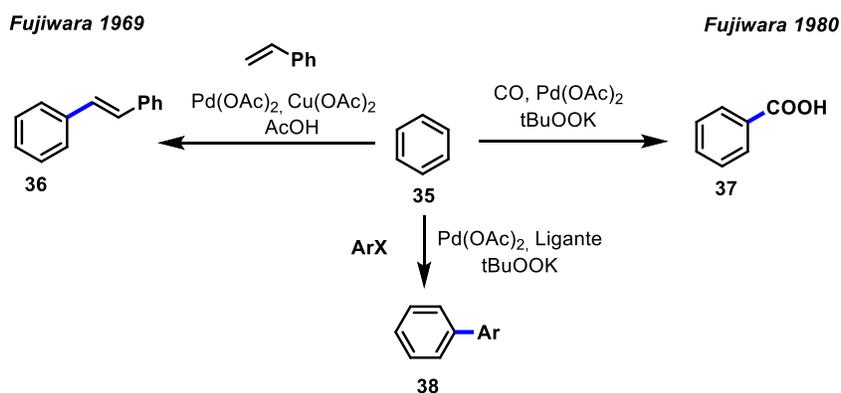
³⁴ Jiang, J.; Ramozzi, R.; Morokuma, K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11158-11164.

³⁵ Sajjad, M. A.; Harrison, J. A.; Nielson, A. J.; Schwerdtfeger, P. *Organometallics* **2018**, *37*, 3659-3669.

2.2.2 Activación C-H catalizada por Pd(II)

Como ya se mencionó anteriormente, los complejos de paladio son particularmente atractivos como catalizadores en la formación de enlaces C-C, C-O, C-N y C-S. Esta versatilidad predomina principalmente por dos razones claves: 1) la compatibilidad de muchos catalizadores de Pd(II) con distintos oxidantes; y 2) la habilidad para funcionalizar selectivamente los intermediarios ciclopaladatos. A diferencia de otros metales de transición, el paladio participa en procesos de ciclometalación con una gran variedad de grupos directores, lo cual permite la activación C-H en enlaces C(sp²)-H y C(sp³)-H, aún en presencia de aire y humedad.

Gracias a esta nueva estrategia sintética se han podido realizar transformaciones excepcionales en síntesis orgánica. En 1969, Fujiwara y colaboradores reportaron el acoplamiento entre benceno y estireno mediante la activación del enlace C(sp²)-H en el anillo de benceno (**35**) usando Pd(OAc)₂, obteniendo el alqueno **36** y demostrando su gran reactividad.³⁶ En 1980, el mismo grupo de investigación logró la carboxilación de arenos hasta el ácido **37**,³⁷ mientras que Fagnou logró en 2006 la síntesis de compuestos diarílicos **38** vía un proceso de arilación C-H (Esquema 8).³⁸



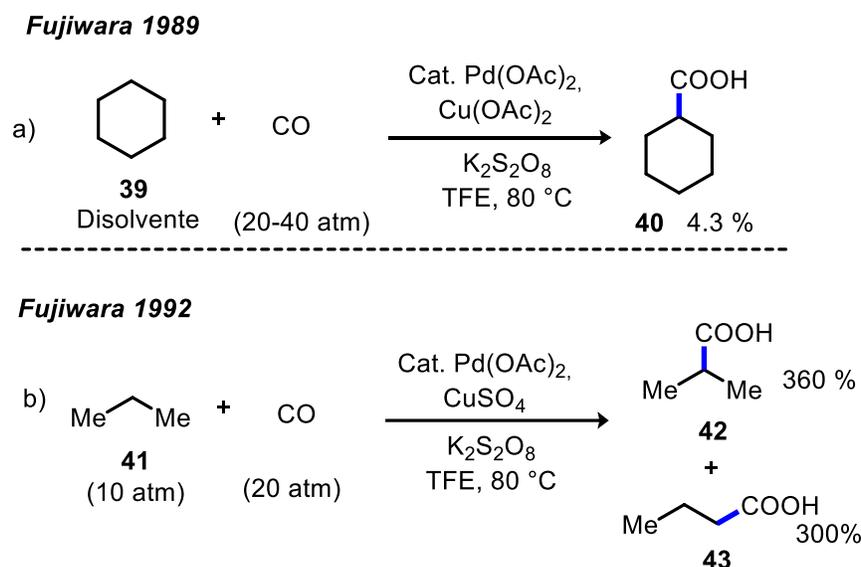
Esquema 8. Olefinación, carboxilación y arilación de benceno mediante activación C(sp²)-H catalizada por Pd.

³⁶ Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166-7169.

³⁷ (a) Fujiwara, Y.; Kawauchi, T.; Taniguchi, H.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 220-221; (b) Jintoku, T.; Fujiwara, Y.; Kawata, I.; Kawauchi, T.; Taniguchi, H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *385*, 297-306; (c) Taniguchi, Y.; Yamaoka, Y.; Nakata, K.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 345-346.

³⁸ Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.

De igual manera, Fujiwara y colaboradores reportaron en 1989 la carboxilación de enlaces C(sp³)-H en cicloalcanos catalizada por Pd(II) y empleando altas presiones de CO, logrando acceder al ácido ciclohexil-carboxílico **40** con rendimiento de 4.3% con base en el ciclohexano (**39**) como disolvente (Esquema 9a).³⁹ El mismo autor reportó en 1992 la reacción de carboxilación C(sp³)-H de alcanos como **41** en fase gaseosa para obtener los correspondientes ácidos **42** y **43** en rendimientos de 300-360% con respecto a la cantidad de Pd catalítico usado (5% mol). El ácido butírico **43** e isobutírico **42** son importantes ya que estos pueden ser fácilmente transformados en ácido metacrílico y el ácido metilacrílico, respectivamente (Esquema 9b).⁴⁰



Esquema 9. Carboxilación de alcanos mediante activación C(sp³)-H catalizada por Pd(II).

En 1994, Dyker reportó la síntesis del 1,2-dihidrociclobutabenceno (**49**) a partir de 2-yodo-*tert*-butilbenceno (**44**) vía un proceso de activación C(sp³)-H y C(sp²)-H intramolecular usando Pd(OAc)₂, un bromuro de arilo, carbonato de potasio y una sal cuaternaria de amonio en DMF.⁴¹ El mecanismo propuesto inicia con la adición oxidativa del yoduro de arilo hacia la especie de Pd(0) formando **45**, seguido de una activación C(sp³)-H intramolecular hasta el ciclopaladato de cinco miembros.

³⁹ Fujiwara, Y.; Jintoku, T.; Uchida, Y. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 649–650.

⁴⁰ Nishiguchi, T.; Nakata, K.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1141–1142.

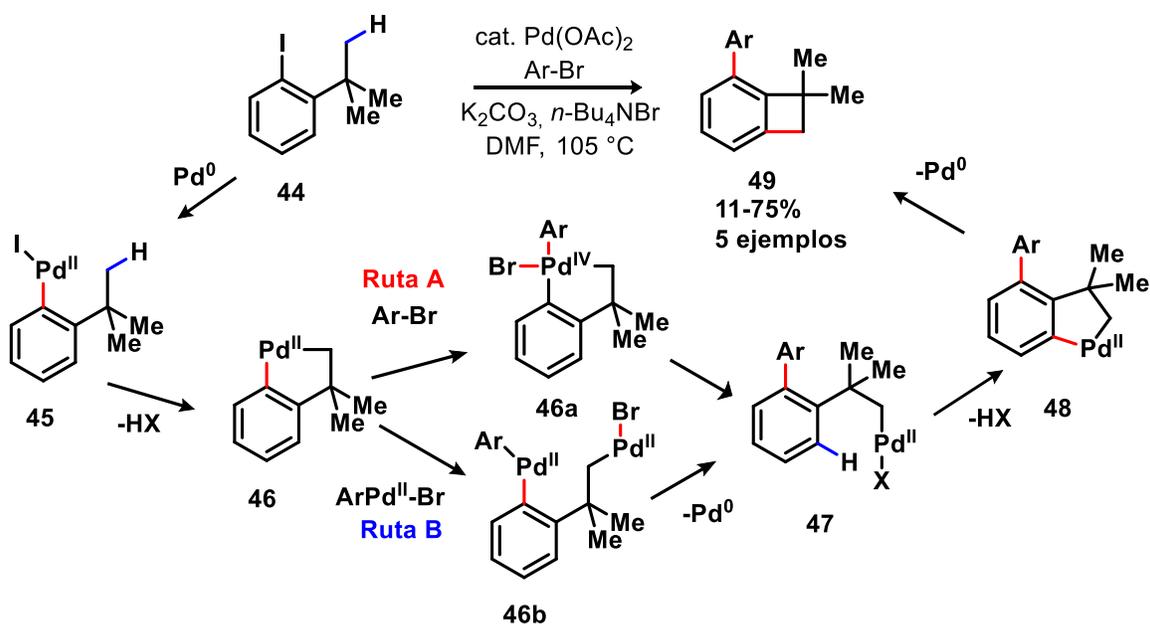
⁴¹ Dyker, G. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105.

Posteriormente, dicha especie **46** lleva a cabo un acoplamiento intermolecular para formar un nuevo enlace C(*sp*²)-Ar vía catálisis de Pd(II)/Pd(IV) (Ruta A) hasta la especie **46a**, misma que experimenta una eliminación reductiva para formar el intermediario **47**.

La especie de alquil-Pd(II) resultante **47**, sufre un nuevo proceso de activación intramolecular C(*sp*²)-H dando **48** seguido de una eliminación reductiva hasta el 1,2-dihidrociclobutabenceno (**49**), acompañado de la regeneración del catalizador activo Pd(0).

Un mecanismo alternativo para generar el intermediario **47** vía un mecanismo Pd(II)/Pd(0) (Ruta B), consiste en la transferencia del grupo arilo entre el paladacilo **46** y la especie [Aril-Pd(II)-Br], la cual es formada por la adición oxidativa del bromuro de arilo, dando el complejo dinuclear de Pd(II) **46b**. Esta especie sufre una eliminación reductiva y genera el intermediario **47**, la cual permite el proceso de activación C(*sp*²)-H y la posterior eliminación reductiva permitiendo llegar a la formación de 1,2-dihidrociclobutabenceno (**49**) (Esquema 10).

Dyker 1994



Esquema 10. Síntesis del 1,2-dihidrociclobutabenceno (**49**) mediante activación C-H.

La activación C-H catalizada por Pd se ha convertido en un tema importante en la síntesis total de productos naturales. Por ejemplo, el grupo de Yu describió una

síntesis total alternativa del (+)-Ácido litospérmico (**50**) (un antioxidante natural) usando una olefinación C-H mediada por Pd(II).⁴² De igual manera, Bringmann y colaboradores reportaron la síntesis del alcaloide Dioncofilina C (**51**) por medio de un proceso de arilación C-H entre un areno y un haloareno, usando catálisis por paladio (Figura 1).⁴³

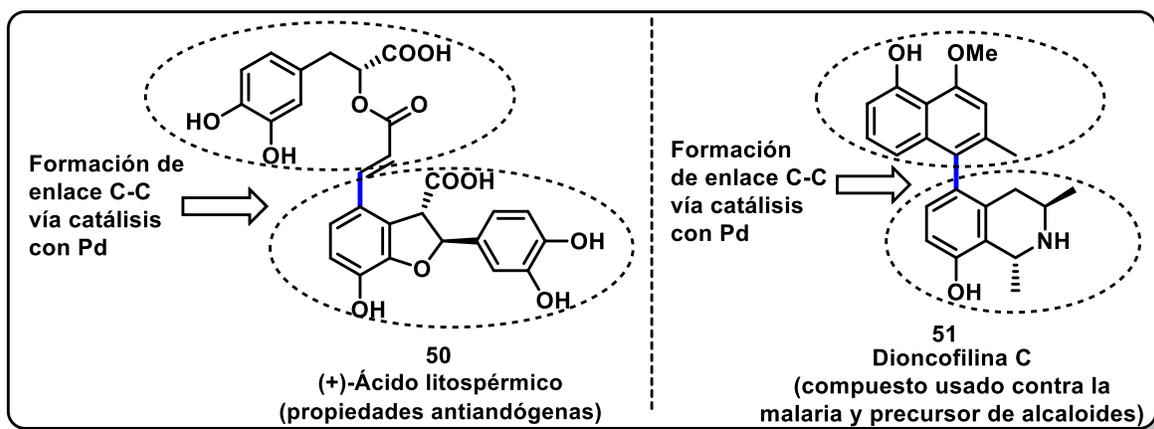


Figura 1. Síntesis del (+)-Ácido litospérmico y la Dioncofilina C mediante la formación de enlace C-C vía catálisis con Pd(II).

2.2.3 Activación C(sp^2)-H

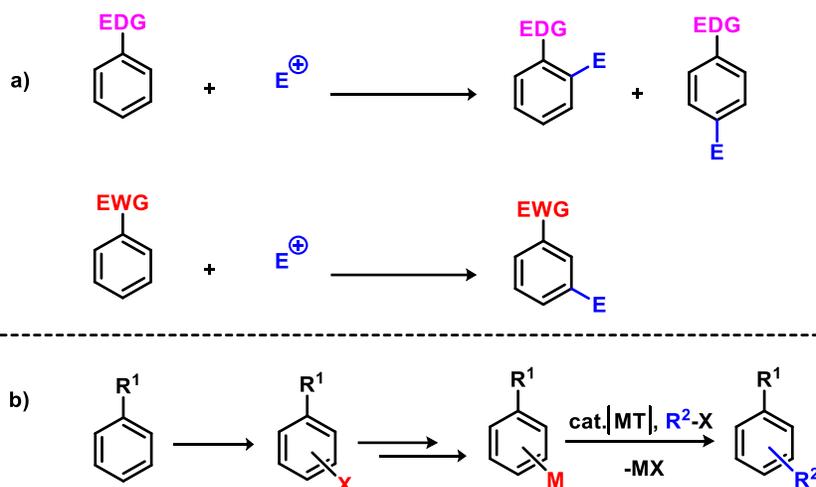
La funcionalización de arenos vía la reacción de Friedel-Crafts se ha empleado por más de un siglo; sin embargo, a pesar de ser una de las transformaciones más relevantes en síntesis orgánica, esta presenta varias desventajas como poca selectividad y en ocasiones un alcance limitado. En reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) los grupos electrodonadores (por sus siglas en inglés: EDG) dirigen al electrófilo preferencialmente a posiciones *orto* y *para*, donde con frecuencia se obtienen mezclas difíciles de separar.⁴⁴ Los arenos que contienen grupos electroattractores (por sus siglas en inglés: EWG) se desactivan para las reacciones de tipo- S_EAr y sufren la sustitución en posición *meta* solo en condiciones

⁴² Wang G.-H.; Yu J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767-5769.

⁴³ Bringmann, G.; Holenz, J.; Weirich, R.; Rubenacker, M.; Funke, C.; Boyd, M. R.; Gulakowsky, R. J.; Francois, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497-512.

⁴⁴ Friedel, C.; Crafts, J. M. *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1392-1395.

de reacción fuertes (Esquema 11a).⁴⁵ Además de las reacciones tradicionales de tipo-S_EAr, las reacciones de acoplamiento cruzado usando catálisis con metales de transición entre (pseudo) haluros orgánicos y reactivos organometálicos representan una herramienta eficaz para el ensamblaje de arenos sustituidos, la cual conserva la posición del haluro de partida (Esquema 11b).



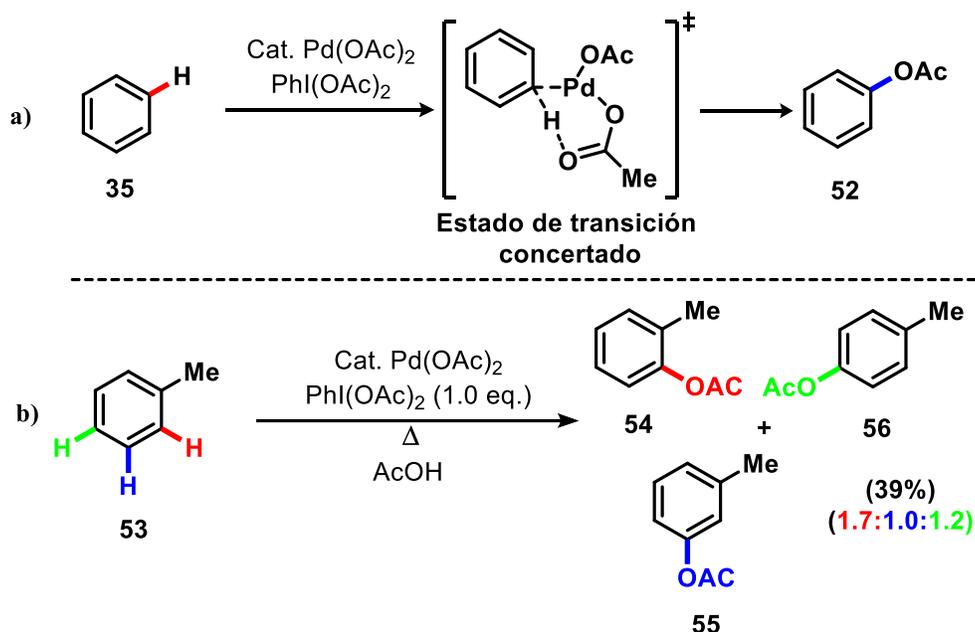
Esquema 11. a) Sustitución electrofílica aromática, b) Acoplamiento cruzado convencional vía pre-funcionalización.

Crabtree reportó en 1966 la primera acetoxilación C-H de un sistema aromático usando Pd(OAc)₂ catalítico con diacetoxiyodobenceno (PhI(OAc)₂) como oxidante. Aunque se requiere de un exceso de benceno (**35**) para la reacción, el descubrimiento de esta reacción no solo demostró que el PhI(OAc)₂ puede actuar como oxidante, sino que también un ciclo catalítico de Pd(II/IV) era el probable responsable de la acetoxilación C-H para obtener **52** (Esquema 12a). En el mismo estudio, se demostró que arenos sustituidos como tolueno (**53**) generaban una mezcla de productos de acetoxilación (**54-56**) en los que la selectividad era influida por factores electrónicos (Esquema 12b).⁴⁶

⁴⁵ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic chemistry*. Oxford University Press, Oxford, **2012**, 471-498.

⁴⁶ Yoneyama, T.; Crabtree, R. H. *J. Mol. Catal. Chem.* **1996**, *108*, 35–40.

Crabtree (1996)

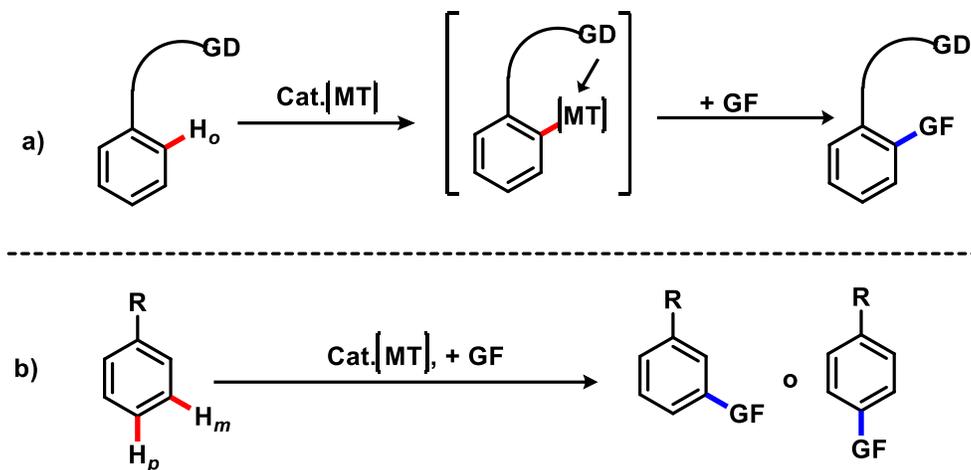


Esquema 12. a) Primera acetoxilación aromática catalizada por Pd(OAc)_2 y PhI(OAc)_2 como oxidante, b) Acetoxilación aromática no selectiva catalizada por Pd(OAc)_2 .

Por lo tanto, la búsqueda de reacciones regioselectivas es un área de oportunidad valiosa para el desarrollo de nuevos procesos sintéticos. En las últimas décadas se han registrado avances notables en la funcionalización *orto*- $\text{C}(sp^2)\text{-H}$ con la asistencia de la catálisis con metales de transición y de grupos directores (GD) (Esquema 13a).⁴⁷ La estrategia consiste en la introducción de un grupo quelante (o grupo director) en la estructura del compuesto aromático que desea ser funcionalizado para que este logre coordinarse con el catalizador en una región específica, donde en el intermediario inicial permite la activación $\text{C}(sp^2)\text{-H}$ en el sitio deseado. Es así como el nuevo enlace C-[M] puede reaccionar con diferentes grupos funcionales.

⁴⁷ (a) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc Chem Res*, **2011**, *45*, 788-802; (b) Ryabov, A. D. *Chem Rev*, **1990**, *90*, 403-424; (c) De Sarkar, S.; Liu, W.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Adv Synth Catal*. **2014**, *356*, 1461-1479; (d) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc Chem Res*. **2012**, *45*, 814-825; (e) Ackermann L. *Top Organomet. Chem*. **2007**, *24*, 35-60.

Por el contrario, el acceso a funcionalizaciones remotas *meta* y *para*-C(sp²)-H de arenos desfavorecidos electrónicamente y estéricamente, se mantiene difícil y desafiante debido a la distancia de estos enlaces (Esquema 13b).^{48, 49}



Esquema 13. a) Funcionalización *orto*-C(sp²)-H, b) difícil funcionalización *meta*- y *para*-C(sp²)-H.

Se han desarrollado un gran número de grupos directores, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos,⁵⁰ cetonas,⁵¹ ésteres,⁵² fenoles o alcoholes,⁵³ éteres o

⁴⁸ (a) Yang J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1930-1941; (b) Julia-Hernandez, F.; Simonetti, M.; Larrosa I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11458-11460; (c) Schranck, J.; Tlili, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9426-9428; (d) Martínez, C.; Muñoz, K. *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 3502-3503.

⁴⁹ Dutta, U.; Maiti, S.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. *Science* **2021**, *372*, 6543, eabd5992.

⁵⁰ (a) Miura, M.; Tsuda, T.; Satoh, T.; Pivsa-Art, S.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211-5215; (b) Giri, R.; Maugel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, Q.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510-3511; (c) Wang, D. H.; Mei, T.-S.; Yu, Q.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676-17677; (d) Miao, J.; Ge, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2930-2933; (e) Qi, Z.; Wang, M.; Li, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9776-9778.

⁵¹ (a) Yu, M.; Xie, Y.; Xie, C.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2164-2167; (b) Kakiuchi, F.; Yamamoto, Y.; Chatani, N.; Murai, S. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 681-682; (c) Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698-1699; (d) Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936-5945; (e) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466-1470.

⁵² (a) Neisius, N. M.; Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5752-5755; (b) Graczyk, K.; Ma, W.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4110-4113; (c) Padala, K.; Pimparkar, S.; Madasamy, P.; Jeganmohan, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7140-7142; (d) Bedford, R. B.; Webster, R. L.; Mitchell, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4853-4857; (e) Xiao, B.; Fu, Y.; Xu, J.; Gong, T.-J.; Dai, J.-J.; Yi, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 468-469.

⁵³ (a) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740-1742; (b) Zhang, C.; Ji, J.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3200-3205; (c) Terao, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407-10408; (d) Terao, T.; Wakui, H.; Nomoto, M.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236-5243; (e) Lu, Y.;

tioéteres,⁵⁴ sulfóxidos,⁵⁵ fosfonatos,⁵⁶ silanos,⁵⁷ entre otros, los cuales emplean distintos metales de transición, destacando el uso del paladio y de grupos directores con base en nitrógeno.

2.2.4 Activación *orto*-C(*sp*²)-H dirigida por grupos directores que contienen nitrógeno

Muchos grupos funcionales que contienen átomos de nitrógeno (N) se han usado en la activación C-H catalizada por metales de transición, debido a su capacidad del átomo de nitrógeno para coordinar el metal con su par de electrones disponible. Hay diversos tipos de grupos directores usados en los procesos de activación *orto*-C(*sp*²)-H, monodentados y bidentados, en el caso de los *N,N*-bidentados tenemos como ejemplos los basados en: quinolina **57**, picolinamida **58**, piridina **59**, pirazol **60** y triazol **61** (Esquema 14).⁵⁸



Esquema 14. Grupos directores *N,N*-bidentados usados en la activación *orto*-C(*sp*²)-H.

En el caso de los monodentados, Sanford y colaboradores reportaron el uso de la fenantrolina **62** para dirigir intramolecularmente la instalación de grupos acetoxi usando catálisis con Pd(OA)₂ vía la formación de un intermediario paladacíclico de 5 miembros **63**, logrando la obtención del producto acetoxilado **64**. Esta

Wang, D. H.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5916-5921; (f) Lu, Y.; Leow, D.; Wang, X.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 967-971.

⁵⁴ (a) Li, G.; Leow, D.; Wan, L.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1245-1247; (b), Q.-L.; Zhu, Y.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3205-3210.

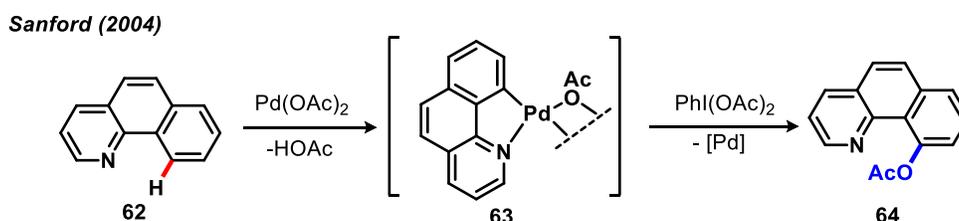
⁵⁵ (a) Wesch, T.; Leroux, F.; Colobert, F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139-2144; (b) Hazra, C. K.; Dherbassy, Q.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871-13875.

⁵⁶ (a) Chan, L. Y.; Cheong, L.; Kim, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2186-2189; b) Jeon, W. H.; Lee, T. S.; Kim, E. J.; Moon, B.; Kang, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5152-5159; (c) Chan, L. Y.; Kim, S.; Ryu, T.; Lee, P. H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4682-4684; (d) Meng, X.; Kim, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1910-1913; (e) Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032-9033.

⁵⁷ (a) Wang, C.; Ge, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14371-14374; (b) Godoi, B.; Gevorgyan, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9789-9792.

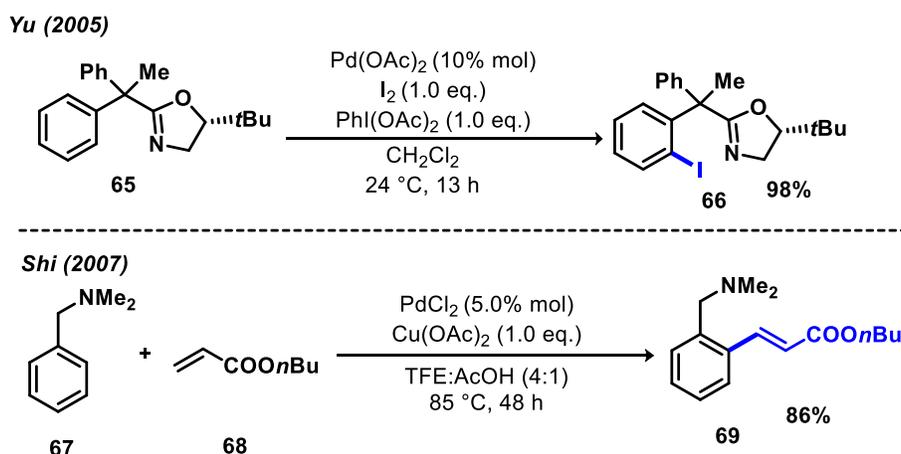
⁵⁸ Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788-1887.

transformación puede transcurrir mediante un mecanismo CMD, observando que el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ no solo tienen un rol crucial como oxidante, sino también en el paso inicial de la desprotonación/activación C-H (Esquema 15).⁵⁹



Esquema 15. Acetoxilación C-H en fenantrolinas mediante catálisis por Pd(II).

En las últimas dos décadas, la funcionalización de arenos se ha convertido en un campo de investigación que ha crecido con rapidez.⁶⁰ Por ejemplo, Yu y Shi reportaron la activación *orto*-C(sp^2)-H usando los grupos oxazolona **65** y la *N,N*-dimetilamina **67** para el proceso de yodación y alquienilación mediada por Pd(II), respectivamente (Esquema 16).^{61,62}



Esquema 16. Ejemplos representativos de activación *orto*-C(sp^2)-H de arenos catalizada por Pd(II).

Entre otros grupos directores, aquellos derivados de piridina han demostrado tener una amplia versatilidad en diferentes transformaciones, en particular, el grupo 2-fenilpiridina **70**. Por ejemplo, se ha reportado la síntesis de diversos compuestos

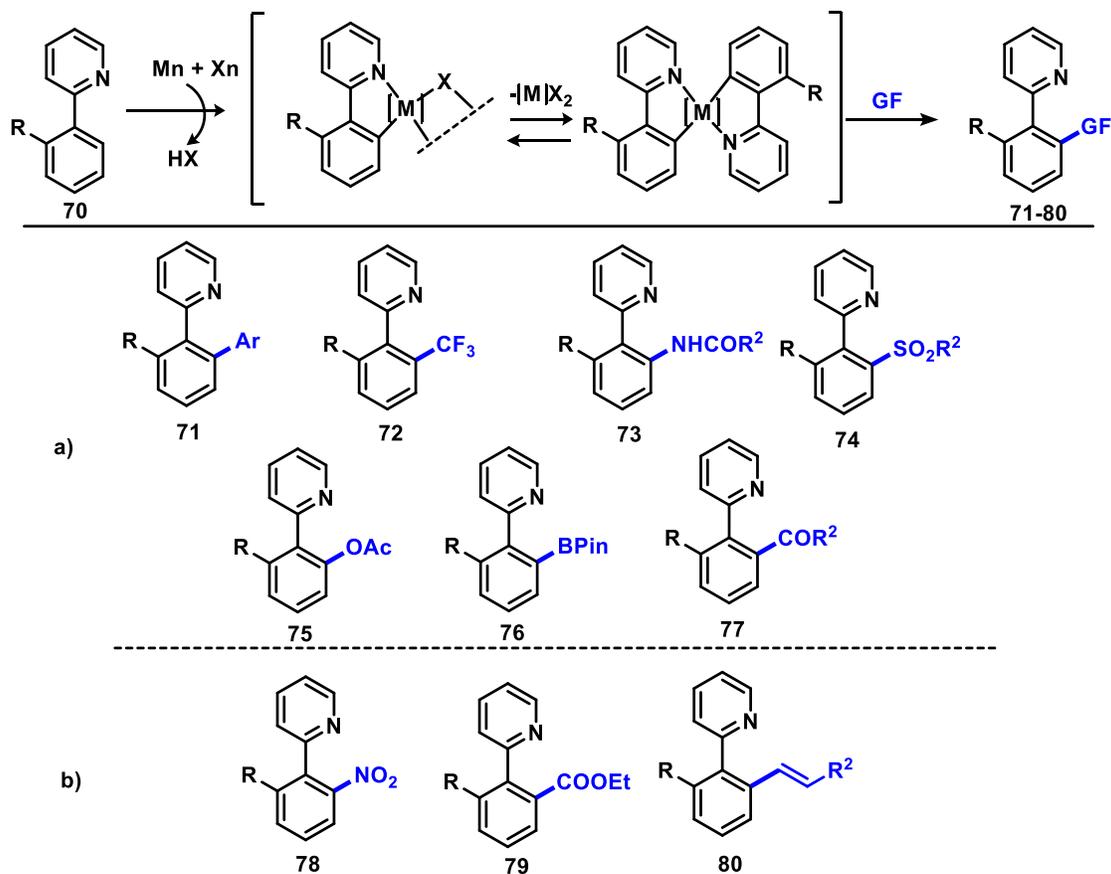
⁵⁹ (a) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300–2301. (b) Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285–13293.

⁶⁰ Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2–24.

⁶¹ Giri, R.; Liang, J.; Lei, J.-G.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424.

⁶² Cai, G.; Fu, Y.; Li, Y.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666–7673.

ortho-sustituidos en este tipo de sustratos vía procesos de arilación selectiva con haluros de arilo **71**,⁶³ trifluorometilación con CF_3^+ **72**,⁶⁴ aminación **73**,⁶⁵ sulfonación **74**,⁶⁶ acetoxilación **75**, borilación **76**,⁶⁷ acilación **77**,⁶⁸ principalmente usando catálisis con Pd (Esquema 17a). De la misma forma, se ha reportado la nitración con nitrato de sodio **78**,⁶⁹ carboxilación con azo-dicarboxilados **79**,⁷⁰ y la olefinación **80**⁷¹ en la posición *ortho* con selectividad total y en buenos rendimientos utilizando catálisis con Rh (Esquema 17b).



Esquema 17. Alcance de la activación C-H de arenos con 2-fenilpiridina **70** catalizada por metales de transición como paladio (a) y rutenio (b).

⁶³ Shabashov, D.; Daugulis O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657-3659.

⁶⁴ Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648-3649.

⁶⁵ Thu, H. Y.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048-9049.

⁶⁶ Zhao, X.; Dimitrijevic, E.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466-3467.

⁶⁷ Chen, X.; Goehue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634-12635.

⁶⁸ Jia, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Luo, F.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3120-3123.

⁶⁹ Xie, F.; Qi, Z.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11862-11866.

⁷⁰ Lai, K.-M.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3304-3306.

⁷¹ Lim, Y.-G.; Lee, K.-H.; Koo, B. T.; Kang, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7609-7612.

Otros derivados de piridinas también se han empleado con éxito en reacciones de activación C-H (Figura 2a).⁷² En algunos casos el fragmento de piridina fue introducido al sustrato como un grupo director temporal para su funcionalización. (Figura 2b).⁷³ Los heterociclos con nitrógeno como pirazoles,⁷⁴ tetrazoles⁷⁵ y pirimidina⁷⁶ se han usado también como grupos directores, aunque no de una manera tan extendida como los derivados de piridina (Figura 2c).

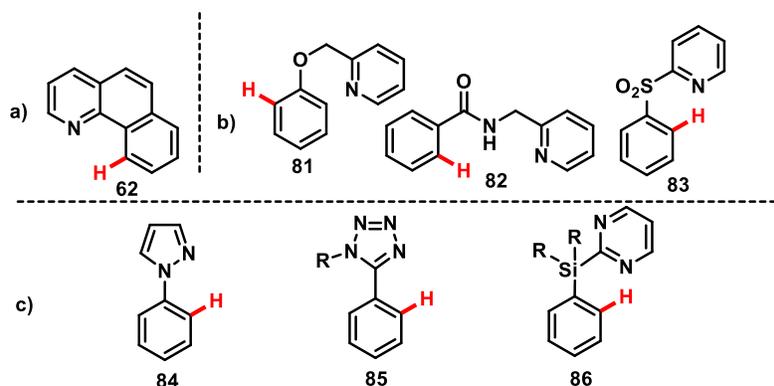


Figura 2. Ejemplos selectos de grupos directores derivados de piridina (a-b) y heterociclos con nitrógeno empleados para la activación *orto*-C-H (c).

Los grupos directores que contienen nitrógeno han acumulado un peculiar interés debido a su fácil instalación y fuerte habilidad para coordinar a los metales de transición. Estas funcionalidades quelantes están bien posicionadas para orientar al paladio hacia el carbono adyacente *orto* del grupo director.

A pesar de las estrategias reportadas de preinstalación de grupos directores, la introducción de nuevas funcionalidades en enlaces distales C-H como la posición *meta*-C-H es un campo que apenas está en desarrollo.

⁷² Hull, K. L.; Sanford M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11905.

⁷³ (a) García-Rubia, A.; Urones, B.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927-10931; (b) Cong, X.; You, J.; Gao, G.; Lan, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 662-664; (c) Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155; (d) Inoue, S.; Shiota, H.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6898-6899.

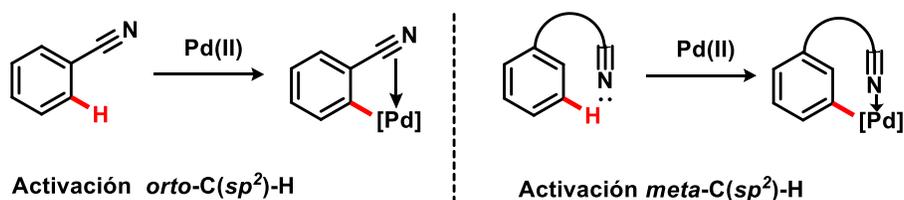
⁷⁴ (a) Umeda N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7094-7099; (b) Cheng, K.; Yao, B.; Zhao, J.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5309-5312.

⁷⁵ Ackermann, L. *Org. Process. Rev. Dev.* **2015**, *19*, 260-269.

⁷⁶ Gulevich, A. V.; Melkonyan, F. S.; Sarkar, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5528-5531

2.2.5 Activación *meta*-C(*sp*²)-H dirigida por grupos directores de tipo nitrilo

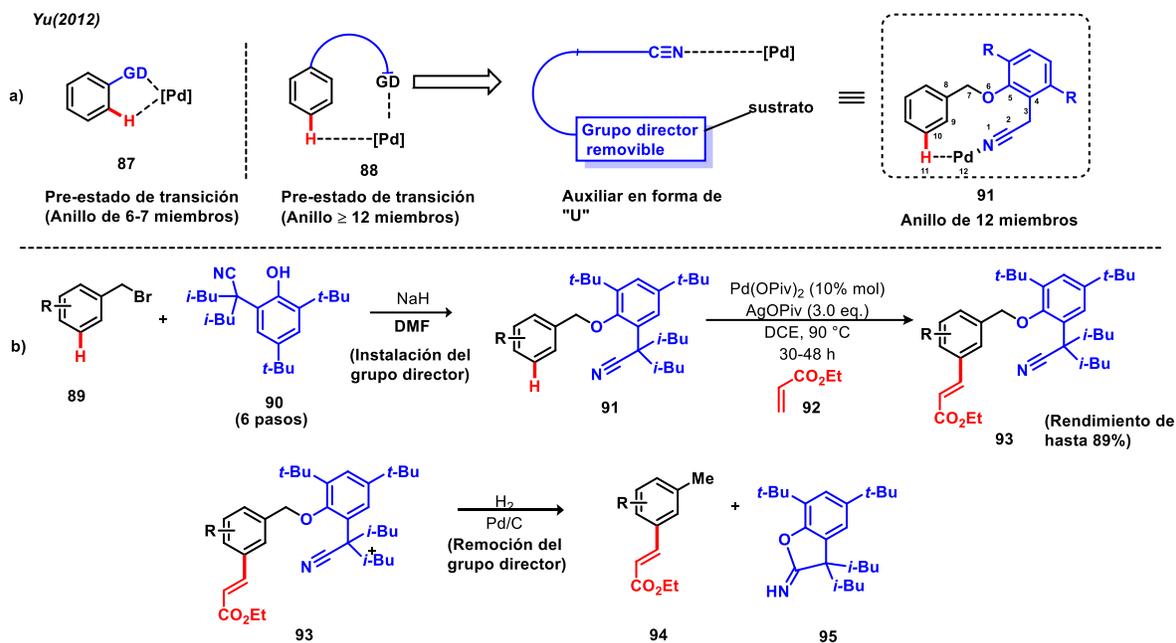
El grupo nitrilo es un grupo de mucho interés en las funcionalizaciones C-H debido a su comportamiento dual de coordinación, ya que puede actuar como un donador- σ o un donador- π . Se ha demostrado que los métodos que emplean grupos directores de tipo nitrilo son eficaces para la funcionalización remota C-H en enlaces distales como *meta*-C(*sp*²)-H. Estos sistemas se basan en la coordinación del par de electrones del nitrógeno a un metal de transición deficiente de electrones (a través de una donación- σ) y así permitir la activación selectiva C-H (Esquema 18).



Esquema 18. Comportamiento dual del grupo funcional nitrilo en la activación C-H.

En 2012, el grupo de investigación de Yu reportó el uso de un grupo director de tipo nitrilo para la olefinación *meta*-C-H de anillos aromáticos vía la formación de un pre-estado de transición cíclico de 12 miembros **91**, ya que gracias a este “lazo” (**88**) del grupo director y la disposición lineal del nitrilo se permite el acercamiento del hidrógeno *meta* al Pd. Cabe mencionar que las activaciones en posición *orto*-C(*sp*²)-H de sistemas aromáticos proceden típicamente mediante intermediarios paladacíclicos de 5 o 6 miembros **87**, por lo que, este resultado abrió una nueva avenida para el concepto de activación distante (Esquema 19a).⁷⁷ A pesar de este notorio avance, la síntesis del grupo director (fenol (**90**)) requirió de 6 pasos de reacción, sin incluir la etapa de introducción al bromuro de bencilo **89**. Cabe mencionar que el GD puede ser removido vía hidrogenólisis luego de la activación, aunque estas condiciones usualmente no son compatibles con otros grupos funcionales presentes en las moléculas. De igual manera, el protocolo genera el subproducto cíclico **95** en cantidades estequiométricas que requiere ser removido mediante purificación (Esquema 19b).

⁷⁷ Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486*, 518–522.



Esquema 19. Modelo de activación *meta*-C(sp^2)-H selectiva usando un nitrilo como GD (a). Proceso sintético de instalación/activación/remoción del GD (b).

Diversas aplicaciones de este concepto pueden ser encontradas en la literatura, especialmente mediante el uso de catálisis por paladio.^{78,79,80} En 2014, Yu y colaboradores desarrollaron un grupo director de tipo nitrilo útil en el proceso de acetoxilación C(sp^2)-H de anilinas mediante catálisis por Pd(II) (Esquema 20).⁸¹ El trabajo propone que la conformación rígida lograda en el macrociclopaladato es la clave para la regioselectividad de la transformación, lo cual fue alcanzado mediante el diseño meticuloso del GD basado en efectos estéricos y electrónicos, así como en la disposición lineal del grupo nitrilo coordinante. Además, la limitación de rotación del grupo carbonilo y el sustituyente flúor en la cadena también fue un factor importante en el diseño. En sumatoria, se observó que la adición de un oxidante y un aminoácido *mono*-protegido (por sus siglas en inglés: MPAA) son importantes para el éxito del ciclo catalítico en esta reacción, ya que al omitirlos se obtienen rendimientos bajos. Desafortunadamente, el grupo acetoxi instalado en el sistema

⁷⁸ Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J.-Q., *Nature* **2017**, *543*, 538–542.

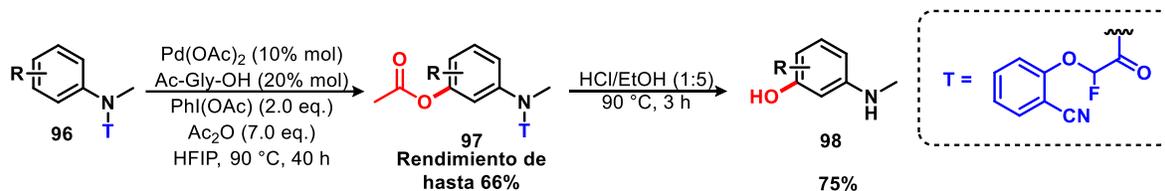
⁷⁹ Wan, L.; Dastbaravardeh, N.; Li, G.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18056–18059.

⁸⁰ Yang, G.; Zhu, D.; Wang, P.; Tang, R.-Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3434–3438.

⁸¹ Tang, R.-Y.; Li, G.; Yu, J.-Q., *Nature* **2014**, *507*, 215–220.

aromático es incompatible con las condiciones de remoción del auxiliar (Esquema 20).

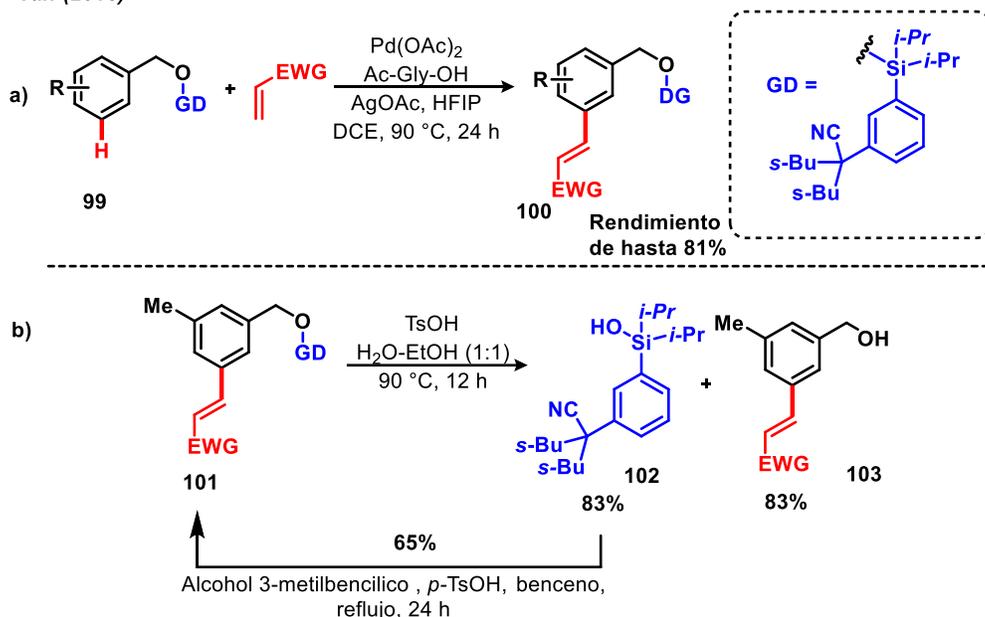
Yu (2014)



Esquema 20. Grupo director de tipo nitrilo desarrollado por Yu para la *meta*-acetoxilación de anilinas **96**.

A partir del trabajo pionero de Yu en 2012, comenzaron a surgir nuevos grupos directores a base de nitrilo. Tan y colaboradores reportaron la olefinación *meta*-C(sp^2)-H de alcoholes bencílicos usando arilsilanos que poseen un GD de tipo nitrilo, esto, mediante el uso de Pd(OAc)₂, *N*-Ac-Gly-OH, AgOAc y HFIP en DCE (Esquema 21a). Posteriormente, el GD puede ser removido *in situ* usando cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico en etanol, obteniendo el alcohol **103** y nuevamente el grupo director **102** (Esquema 21b).⁸²

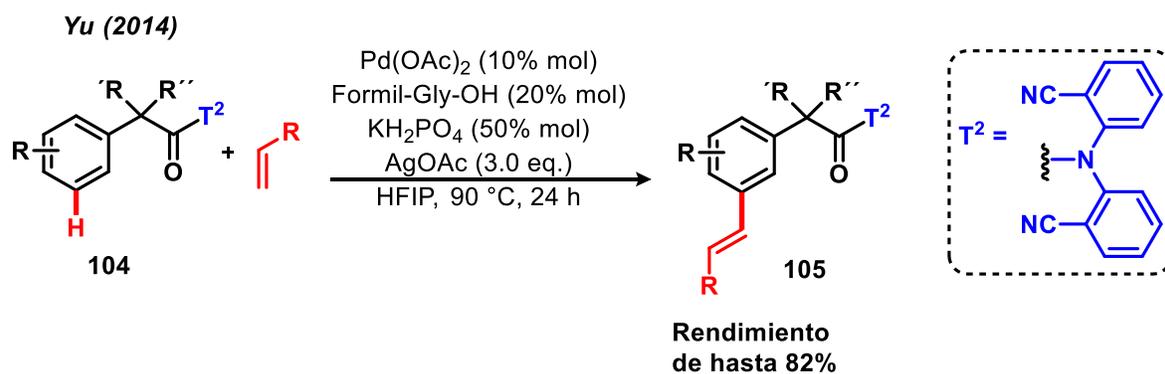
Tan (2013)



Esquema 21. a) *meta*-Olefinación de alcoholes bencílicos, b) remoción del grupo director y reciclabilidad.

⁸² Lee, S.; Lee, H.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18778–18781.

En 2014, Yu y colaboradores reportaron la olefinación *meta*-C(sp²)-H de ácidos fenilacéticos usando su el grupo director T² (Esquema 22).⁸³ En este caso la optimización de la reacción mostró que el MPAA, Formil-Gly-OH es esencial para el aumento del rendimiento del proceso de olefinación, así como también la adición de 50% mol de KH₂PO₄. Bajo las condiciones óptimas, una variedad de análogos de ácidos fenilacéticos con grupos electroattractores y electrodonadores fueron *meta*-olefinados en rendimientos que van de moderados a buenos rendimientos y con una alta selectividad.



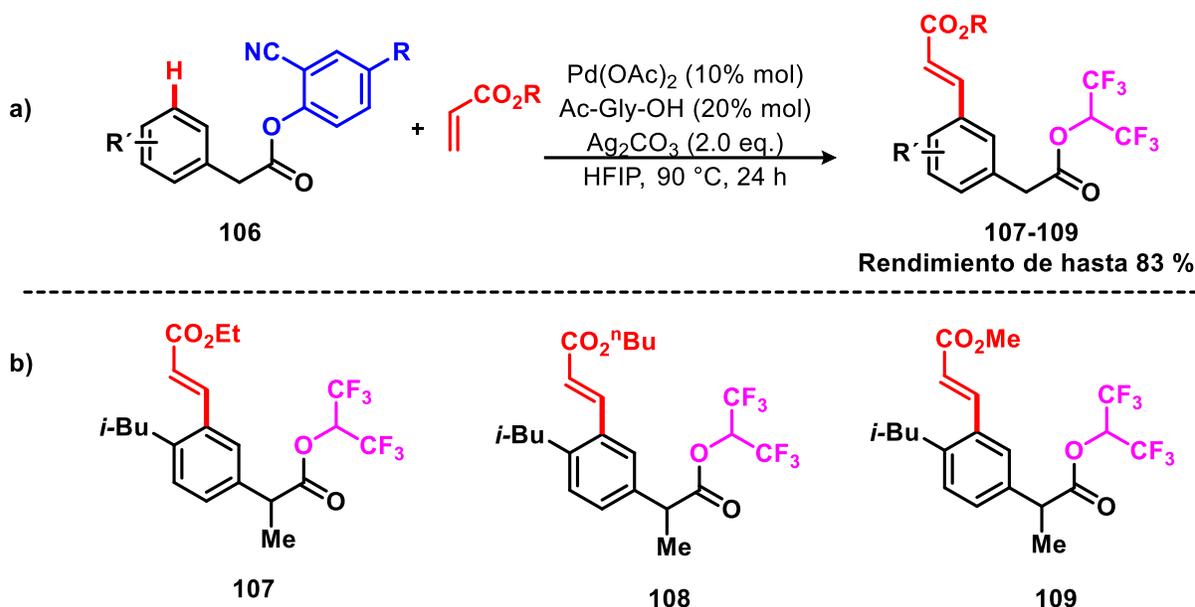
Esquema 22. *meta*-Olefinación de amidas de ácidos arilacéticos.

Maiti y Bera reportaron una nueva metodología para la olefinación *meta*-selectiva de ácidos fenilacéticos **106** usando 2-hidroxibenzonitrilo como grupo director (Esquema 23a).⁸⁴ Es importante destacar que el grupo director puede ser removido fácilmente vía trans-esterificación con el disolvente de la reacción (HFIP). Incluso, el grupo hexafluoroisopropil puede ser luego removido a temperatura ambiente mediante una hidrólisis con LiOH en metanol/THF/H₂O hasta el ácido fenilacético *meta*-olefinado en excelentes rendimientos. El grupo director posee la ventaja de tener una estructura simple y de ser instalado fácilmente (Esquema 23b).

⁸³ Deng, Y.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *54*, 888–891

⁸⁴ Bera, M.; Modak, A.; Patra, T.; Maji, A.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5760–5763.

Maiti y Bera (2014)



Esquema 23. a) *meta*-Olefinación de derivados de ácidos fenilacéticos, b) diversificación de ibuprofeno.

Diversos grupos de investigación han reportado la *mono*-, *di*- y hetero-olefinación en posición *meta* de bencilsulfonas **110**,⁸⁵ fenetilaminas **111**,⁸⁶ ésteres de fosfonatos bencílicos **112**,⁸⁷ sistemas diarilados **113**,⁸⁸ bencil silanos **114**⁸⁹ y ácidos benzóicos **115** (Esquema 24a).⁹⁰ En 2017, Maiti, Bera y Modak reportaron una sililación y germanilación de arenos **116** usando cadenas más largas de unión entre el grupo director y el sustrato. Este grupo director presentó buenos resultados y buena selectividad y ahora se conoce como “Auxiliar de Maiti-Bera-Modak” (Esquema 24a).⁹¹ Recientemente, se han utilizado otro tipo de grupos *meta*-directores

⁸⁵ Bera, M.; Maji, A.; Sahoo, S. K.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8515–8519.

⁸⁶ Li, S.; Ji, H.; Cai, L.; Li, G. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5595-5600.

⁸⁷ Bera, M.; Sahoo, S. K.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3575-3579.

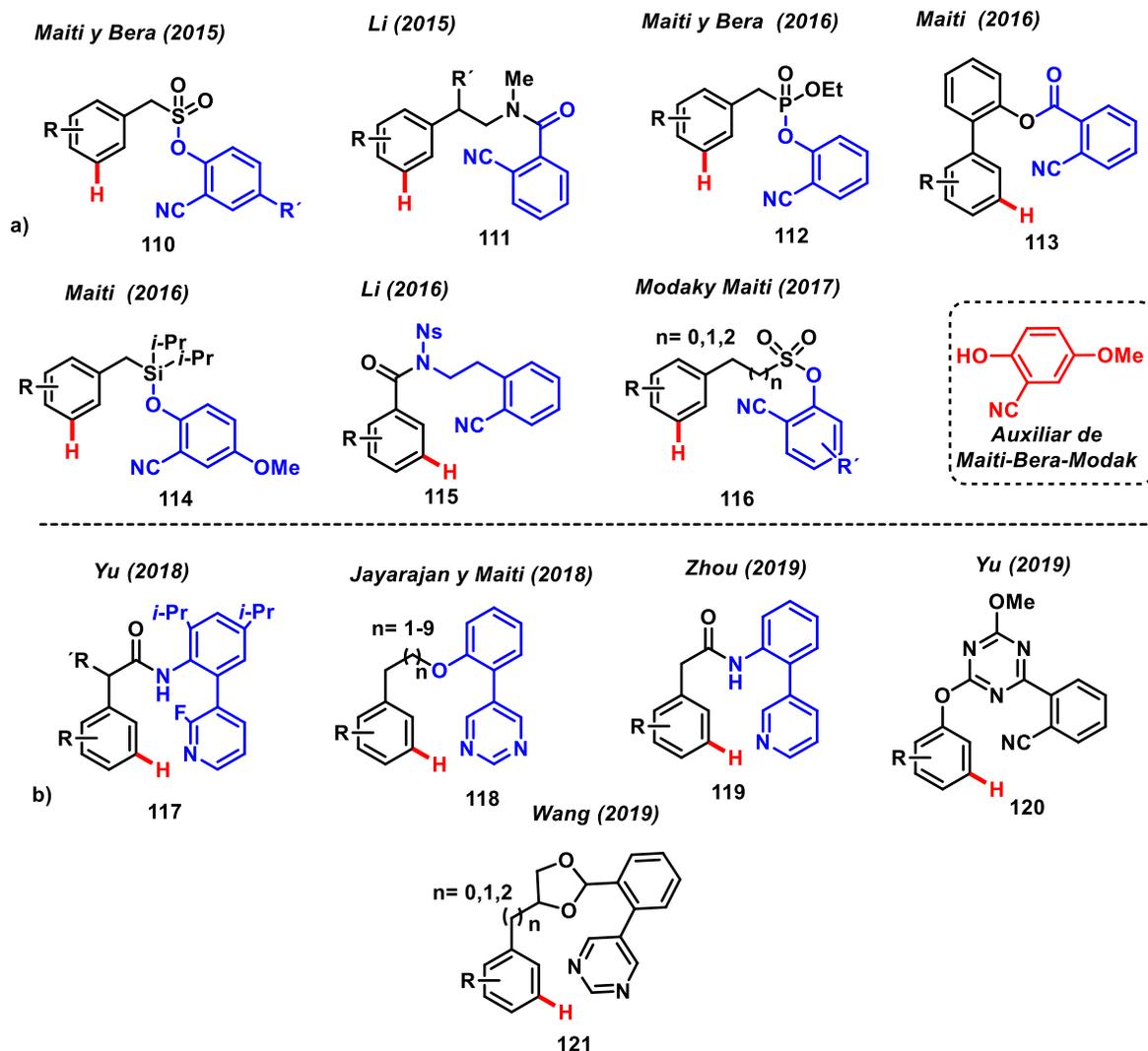
⁸⁸ Maity, S.; Hoque, E.; Dhawa, U.; Maiti, D. *Chem. Commun* **2016**, *52*, 14003-14006.

⁸⁹ Patra, T.; Watile, R.; Agasti, S.; Naveen, T.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2027-2030.

⁹⁰ Li, S.; Cai, L.; Ji, H.; Jang, L.; Li, G. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10443-10450.

⁹¹ Modak, A.; Patra, T.; Chowdhury, R.; Raul, S.; Maiti, D. *Organometallics.* **2017**, *36*, 2418-2423.

derivados de piridina,⁹² pirimidina,⁹³ u otros *N*-heterociclos **117-120** (Esquema 24b).⁹⁴ Wang y Kong reportaron la instalación de un grupo *meta*-director de tipo pirimidina mediante la formación de un acetal **121** en dioles, el cual puede ser removido fácilmente mediante hidrólisis (Esquema 24b).⁹⁵



Esquema 24. Ejemplos de sustratos con grupos directores de tipo: a) nitrilo, b) piridina, pirimidina o derivados de *N*-heterociclos.

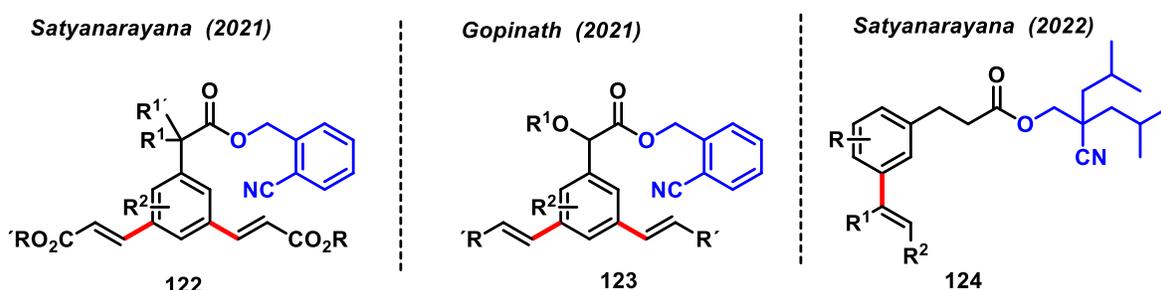
⁹² Jin, Z.; Chu, L.; Chen, Y.-Q.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 425–428. b) Jiao, B.; Peng, Z.; Dai, Z.-H.; Li, L.; Wang, H.; Zhou, M.-D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3195-3202.

⁹³ Jayarajan, R.; Das, J.; Bag, S.; Chowdhury, R.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7659-7363.

⁹⁴ Xu, J.; Chen, J.; Gao, F.; Xie, S.; Xu, X.; Jin, Z.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1903–1907.

⁹⁵ Fang, S.; Wang, X.; Yin, F.; Cai, P.; Yang, H.; Kong, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1841-1844.

En 2021, Satyanarayana presentó la *meta*-olefinación de derivados de ácidos fenilacéticos^{96,97,98} empleando el alcohol 2-ciano-bencílico como GD y catálisis por Pd(II). El trabajo permitió la *meta*-funcionalización de productos naturales o fármacos como el naproxeno, ibuprofeno y paracetamol (**122**) (Esquema 25).⁹⁹ Gopinath y colaboradores reportaron el uso del mismo GD para la *meta*-olefinación (mono y di) de distintos ácidos mandélicos (protegidos y no protegidos) **123** (Esquema 25).¹⁰⁰ Finalmente, Satyanarayana desarrolló un nuevo grupo director alifático de tipo nitrilo para la funcionalización de derivados de ácidos hidrocinámicos **124**. Lo relevante de este trabajo radica en la alta selectividad y la fácil introducción del grupo director al sustrato en cuestión (Esquema 25).¹⁰¹



Esquema 25. Últimos avances en la *meta*-olefinación usando grupos directores de tipo nitrilo.

La mayoría de los grupos directores *meta* son introducidos al sustrato vía la formación enlaces de tipo éster, éter, amina, amida y sulfona, y en la mayoría de los casos se requieren entre 2 y 6 reacciones. La idealidad sintética de un grupo director radica en que posea una alta selectividad, además que pueda ser instalado y removido en pocos pasos sintéticos y acompañado de la mínima generación de subproductos. Por lo anterior, es de vital importancia la exploración de nuevos procesos de introducción de grupos directores de tipo nitrilo que empleen reacciones multicomponentes, la cuales presentan grandes ventajas sintéticas dentro de la química verde.

⁹⁶ Dutta, U.; Maiti., D. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 354–372.

⁹⁷ Ali, R.; Siddiqui, R. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1290-1316.

⁹⁸ Yang, C.; Sheng, X.; Zhang, L.; Yu, J.; Huang, D. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 23-41.

⁹⁹ Srinivas, D.; Satyanarayana, G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7353–7358.

¹⁰⁰ Muthuraja, P.; Usman, R.; Sajeev, R.; Gopinath, P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6014–6018.

¹⁰¹ Ramesh, P.; Sreenivasulu, C.; Kishore, D. R.; Srinivas, D.; Gorantla, K. R.; Mallik, B. S.; Satyanarayana, G. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2204–2221.

2.3 Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente (por sus siglas en inglés: MCR Multicomponent reactions) son reacciones en las cuales tres o más componentes reaccionan en una sola operación para formar un producto (aducto), sin aislar o purificar algún intermediario de reacción. A este tipo de reacciones se les denomina procesos “*one-pot*” y proporcionan un aducto que incorpora la mayoría de los átomos presentes en los sustratos de partida (Figura 3).¹⁰²

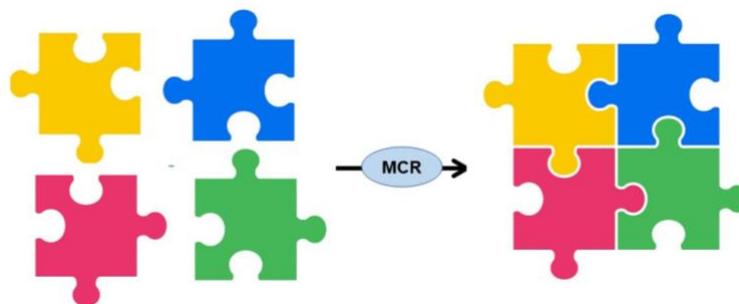


Figura 3. Reacción Multicomponente (MCR).

Algunas de las reacciones más comunes y representativas en las MCR son la síntesis de aminoácidos desarrollada por Adolph Strecker en 1850, denominada reacción de Strecker (S-3CR),¹⁰³ la síntesis de 1,4-dihidropiridinas y de pirroles de Hantzsch (H-4CR),¹⁰⁴ la reacción de Mannich (M-3CR),¹⁰⁵ la reacción de Passerini (P-3CR),¹⁰⁶ la reacción de Ugi (U-4CR)¹⁰⁷ y la reacción de Petasis (Pet-3CR).¹⁰⁸

¹⁰² (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210; (b) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1133-1144; (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89; (d) Dömling, A.; Wang, W.; Wang K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135; (e) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981-996.

¹⁰³ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.

¹⁰⁴ (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638; (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.

¹⁰⁵ Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.

¹⁰⁶ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.

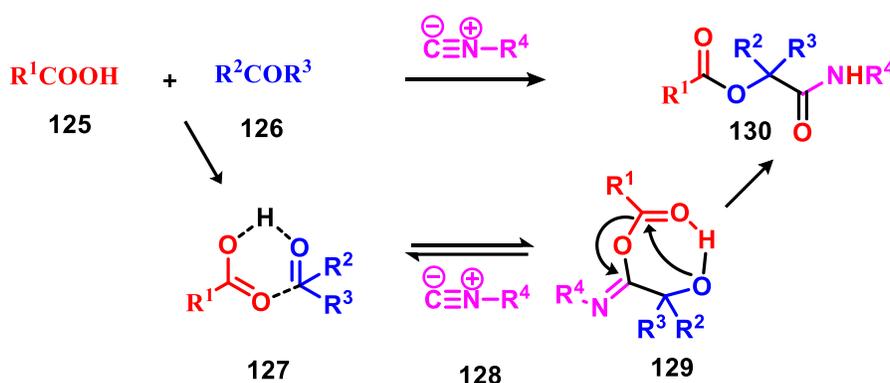
¹⁰⁷ Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1960**, *72*, 267-268.

¹⁰⁸ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586.

2.3.1 Reacción de Passerini

La reacción de Passerini (P-3CR) fue descubierta por Mario Passerini en 1921, siendo la primera reacción multicomponente a base de isonitrilo descrita en la literatura. En el proceso se emplea un aldehído (o cetona) **126**, un ácido carboxílico **125** y un isonitrilo **128** para formar una α -aciloxiamida o aducto de Passerini **130** (Esquema 26).

El mecanismo de la reacción inicia con la formación del intermediario **127** por medio de la interacción ácido-base entre el compuesto carbonílico **126** y el ácido carboxílico **125**. Posteriormente, el isonitrilo **128** ataca al carbonilo activado de la especie **127**, seguido de la formación del enlace C-O y generando el intermediario **129**, el cual, mediante un reordenamiento intramolecular irreversible genera el aducto de Passerini **130** (Esquema 26).



Esquema 26. Reacción de Passerini.

Existen variaciones de la reacción de Passerini, como por ejemplo: el cambio del ácido carboxílico por un ácido de Lewis para activar el compuesto carbonílico, o bien, reemplazar el compuesto carbonílico por una imina previamente formada para la síntesis de bis-amino oxazoles y otros heterociclos útiles.¹⁰⁹

Si bien, la reacción de Passerini así como otras reacciones multicomponente a base de isonitrilos (por sus siglas en inglés: IMCRs) como la reacción de Ugi, fueron consideradas de gran utilidad en la síntesis orientada a la diversidad, en las últimas décadas han surgido muchas aplicaciones en la síntesis dirigida. En particular, el

¹⁰⁹ Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1631-1634.

uso de la reacción de Passerini, así como sus modificaciones, han tenido éxito en la síntesis total de productos naturales y fármacos (Esquema 27).¹¹⁰

Mediante el uso de reacciones P-3CR y sus variaciones se ha logrado acceder a fármacos como la hidrastina (**131**),¹¹¹ útil en el tratamiento hemostático, la bicalutamida (Casodex® (**132**)),¹¹² que es un antiandrógeno usado en el tratamiento del cáncer de próstata, esto, empleando TiCl₄ como catalizador. Cabe señalar que el uso de TiCl₄ como ácido de Lewis en la reacción de Passerini fue reportado inicialmente por Seebach en 1983.¹¹³ Las condiciones de Seebach también han sido aplicadas en la síntesis de la mandipropamida (Pergado® (**133**)),¹¹⁴ un potente fungicida utilizado para la protección de cultivos.

En el 2020, Virieux y Ayad reportaron la síntesis asimétrica de (*R*)- β -aminoalcoholes en la escala de gramos mediante una reacción de Passerini mediada por SiCl₄. En este trabajo, se accedió al broncodilatador denominado salbutamol (**134**) (albuterol), el cual es útil para el tratamiento de enfermedades pulmonares.¹¹⁵ Recientemente, se reportó la síntesis del (+/-)-revaronxaban (**135**) (tratamiento de trombosis venosa profunda) mediante una reacción de Passerini reductiva (Esquema 27).¹¹⁶

Además de la obtención de fármacos, las reacciones P-3CR han permitido acceder a moléculas relevantes como el producto natural macrocíclico euristatina A (**136**),¹¹⁷

¹¹⁰ Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 15445-15472.

¹¹¹ Falck, J. R.; Manna, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 619–620.

¹¹² Kalinski, C.; Lemoine, H.; Schmidt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, M.; Ross, G. *Synthesis* **2008**, 4007–4011.

¹¹³ (a) Schiess, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 1531–1545; (b) Seebach, D.; Adam, G.; Gees, T.; Schiess, M.; Weigand, W. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 507–517.

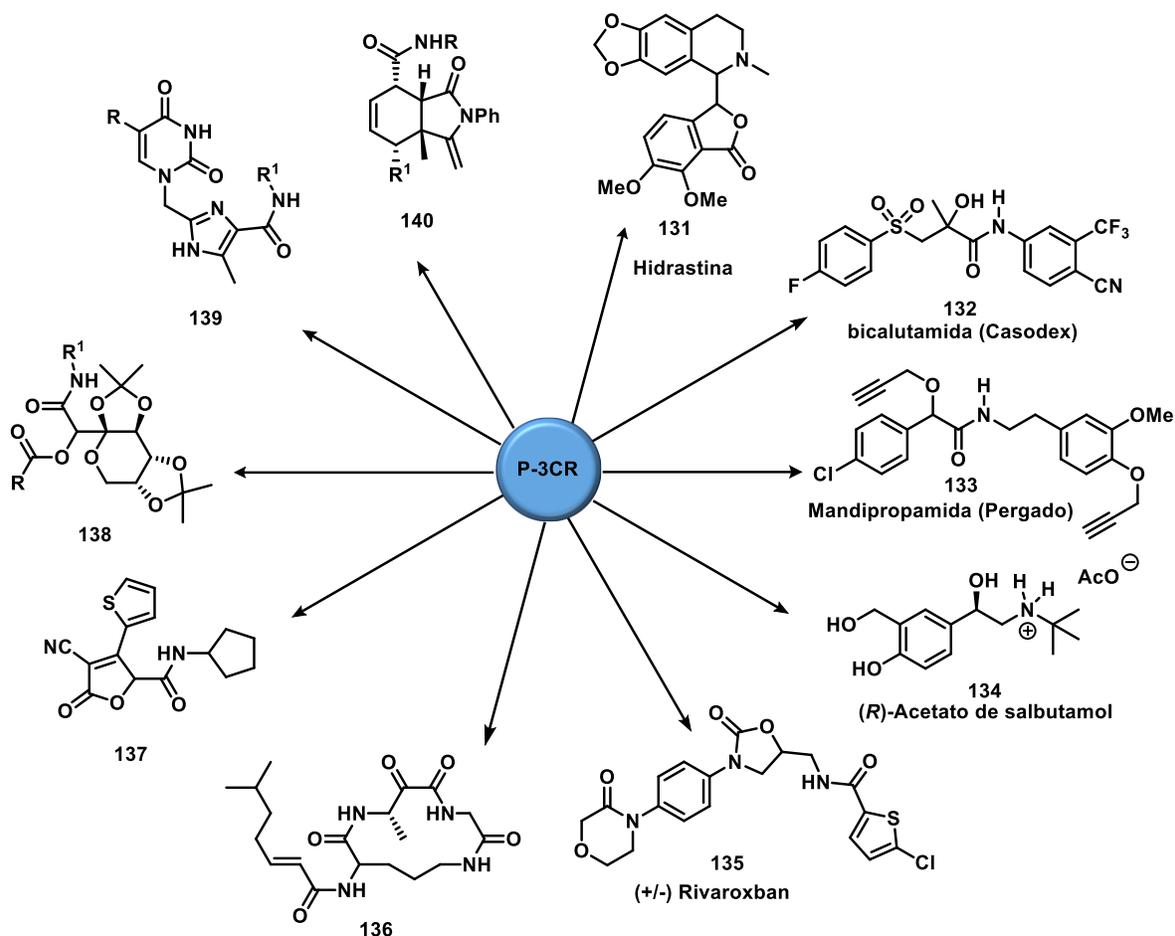
¹¹⁴ Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H. J.; Zeun, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531–1545.

¹¹⁵ Gernet, A.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pirat, J. L.; Virieux, D.; Ayad, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6497–6500.

¹¹⁶ Saya, J. M.; Berabez, R.; Broersen, P.; Schuringa, I.; Kruithof, A.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3988–3991.

¹¹⁷ Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271-6274.

furaronas tetra-sustituidas **137**,¹¹⁸ derivados glucomiméticos **138**,¹¹⁹ imidazoles tri-sustituidos **139**¹²⁰ y derivados de dienamidas **140**¹²¹ (Esquema 27).



Esquema 27. Moléculas de importancia biológica sintetizadas mediante la reacción de Passerini 3-CR.

Dentro de nuestro grupo de investigación se han realizado aportes utilizando las IMCRs, en las cuales estas resaltan como una plataforma para la síntesis de heterociclos con relevancia biológica. En 2018, se reportó la síntesis del núcleo 3-pirrolina a través de una reacción de cicloisomerización *5-endo-dig* a partir de

¹¹⁸ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis* **1993**, 783-785.

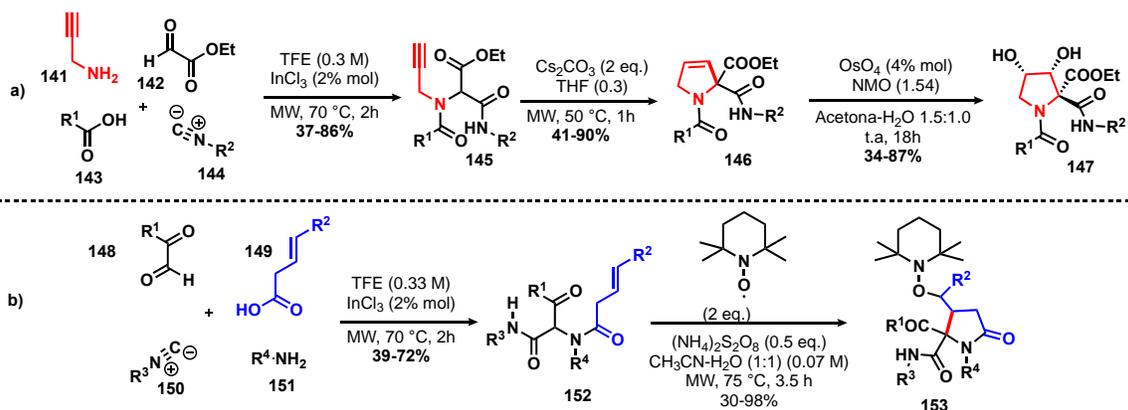
¹¹⁹ Vlahovicek-Kahlina, K.; Vazdar, M.; Jakas, A.; Smrečki, V.; Jeric, I. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13146–13156.

¹²⁰ Madhavachary, R.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 192–196.

¹²¹ Youcef, S. D.; Kerim, M. D.; Iltiki, H.; El Kaïm, L. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 102-105.

aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos **145**, seguido de la síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituidas **147** usando tetraóxido de osmio (Esquema 28a).¹²²

En 2019, se reportó la síntesis de γ -lactamas polisustituidas **153** a partir de aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos **152** mediante un proceso de ciclación radicalaria intramolecular 5-*exo-trig* promovida por persulfato de amonio y TEMPO en medio acuoso. Esta metodología emplea sólo dos pasos de reacción y posee una alta economía atómica (Esquema 28b).¹²³



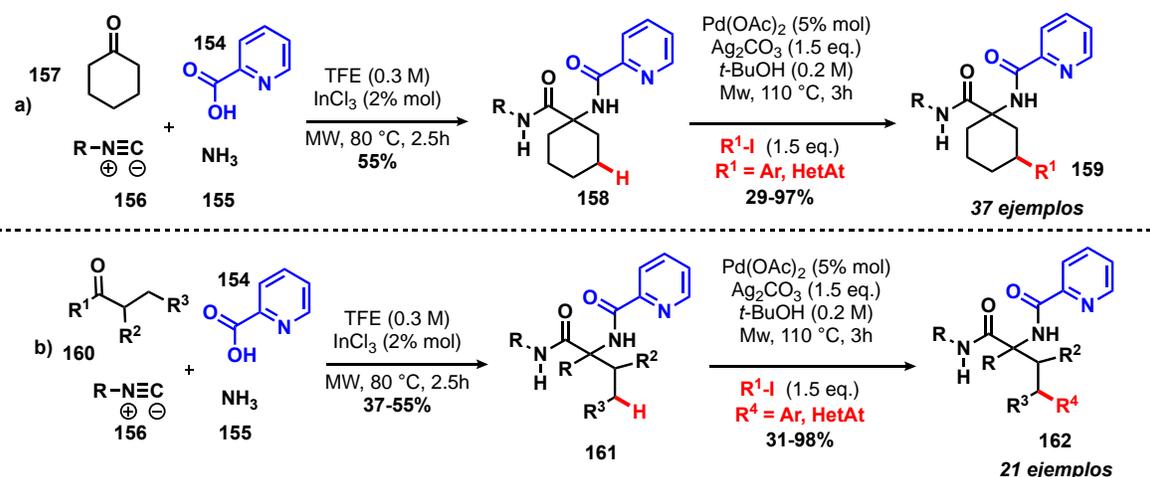
Esquema 28. Aportes de nuestro grupo de investigación en la síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas y γ -lactamas utilizando las IMCR como plataforma.

En 2019, nuestro grupo de investigación desarrolló una nueva metodología para la introducción del grupo director picolinamida **154** en cetonas alifáticas cíclicas y alicíclicas, seguido de la subsecuente activación C-(sp^3)-H mediada por Pd, empleando una reacción de Ugi-amoniaco-4CR como plataforma (Esquema 29, a-b). Esta metodología permitió la construcción eficiente de una serie de α -aminoácidos γ -arilados en dos etapas de reacción (Esquema 29).¹²⁴

¹²² Flores-Constante, G.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4586–4591.

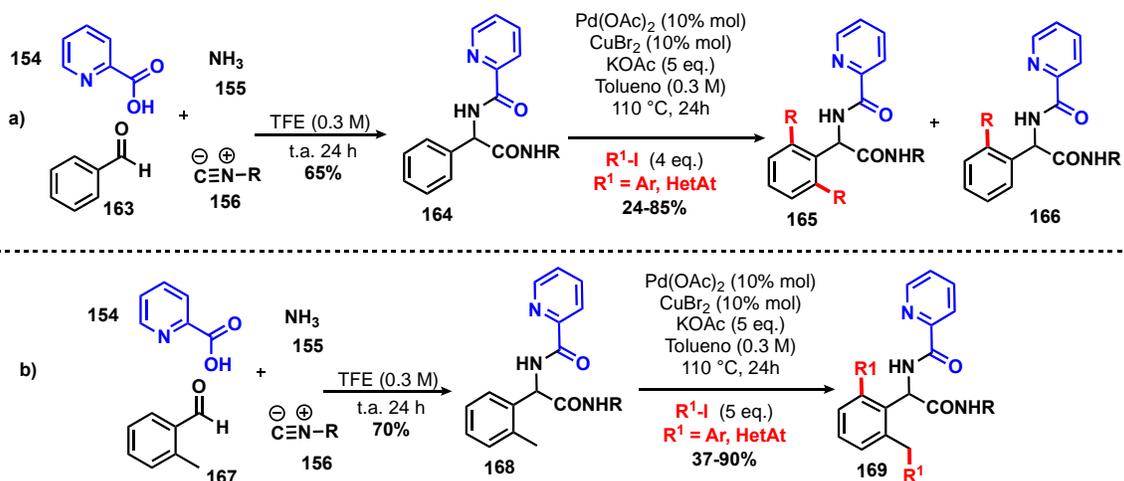
¹²³ Borja-Miranda, A.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2453-2471.

¹²⁴ Alemán-Ponce de León, D.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12809-12834.



Esquema 29. a-b) Evaluación de procesos de activación C(sp³)-H en aductos de Ugi-amoniaco-4CR derivados de cetonas alifáticas cíclicas y alicíclicas.

Recientemente, nuestro grupo desarrolló un protocolo de *orto*-mono y *orto*-diarilación C(sp²/sp³)-H de arilglicinamidas (Ugi-amoniaco-4CR) mediante catálisis por Pd(II). El mismo trabajo reportó la síntesis de las novedosas bifenil-diarilmetan-glicinamidas **165**, **169** vía un proceso de doble activación C-H (Esquema 30).¹²⁵



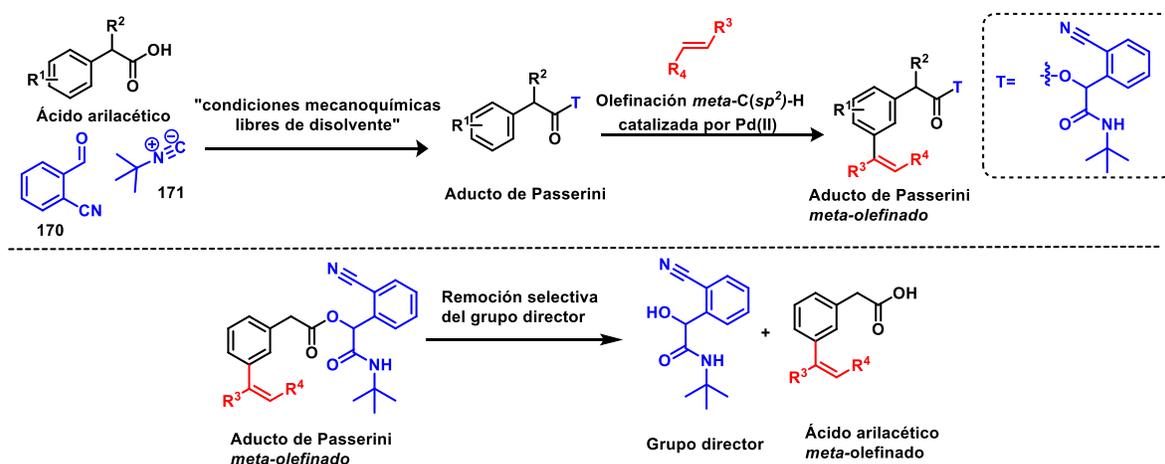
Esquema 30. Proceso de *orto*-diarilación y doble activación C(sp², sp³)-H mediado por Pd(II) en arilglicinamidas.

¹²⁵ Martínez-Flores, S.; Mujica-Martínez, C. A.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101517.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los grupos directores de tipo nitrilo han demostrado ser de mucha utilidad para los procesos de activación *meta*-C(*sp*²)-H selectiva de arenos. El diseño de un número importante de grupos directores y aplicaciones sintéticas se han reportado en la literatura. Sin embargo, la introducción al sustrato de estos grupos auxiliares requiere por lo general de secuencias sintéticas lineales, por ejemplo, mediante la síntesis de amidas o ésteres. Por lo anterior, el desarrollo de nuevas metodologías que permitan de manera eficiente la formación e instalación de grupos directores con sustratos comercialmente disponibles usando reacciones con alta economía atómica, como las reacciones multicomponente a base de isonitrilo, se ha convertido en un tema de interés en el campo de la activación C-H.

Así, el presente trabajo aborda el desarrollo de un proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H de aductos de Passerini derivados de ácidos arilacéticos, usando un grupo director de tipo nitrilo y catálisis por Pd(II). Cabe mencionar que el protocolo permite la rápida construcción de los aductos de Passerini mediante condiciones mecanoquímicas libres de disolvente, además de la posterior remoción selectiva del GD (Esquema 31).



Esquema 31. Propuesta general.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Generar e instalar en un paso de reacción un nuevo grupo director de tipo nitrilo mediante una reacción de Passerini 3-CR para la olefinación *meta*-C(sp^2)-H en aductos derivados de ácidos arilacéticos, mediante catálisis por Pd(II).

4.2 Objetivos particulares

- Estandarizar la formación e introducción del grupo director de tipo nitrilo mediante la reacción multicomponente de Passerini 3-CR entre el 2-ciano-benzaldehído (**170**), el 2-*tert*-butil isonitrilo (**171**) y el ácido fenilacético (**172**) en condiciones mecanoquímicas libres de disolvente.
- Optimizar el proceso de olefinación *meta*-C(sp^2)-H mediante catálisis con Pd(II) a partir del aducto de Passerini modelo **173a**.
- Sintetizar diversos aductos de Passerini de ácidos fenilacéticos sustituidos, así como de otros isonitrilos comercialmente disponibles.
- Llevar a cabo el alcance de la metodología de *meta*-olefinación usando diversas olefinas.
- Evaluar el proceso de *homo* y *hetero*-di-olefinación *meta*-C(sp^2)-H en el aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.
- Llevar a cabo la remoción del grupo director del aducto de Passerini *meta*-olefinado utilizando distintas condiciones y demostrar la reabilidad de nuestro GD mediante el acoplamiento directo con el ácido fenilacético.

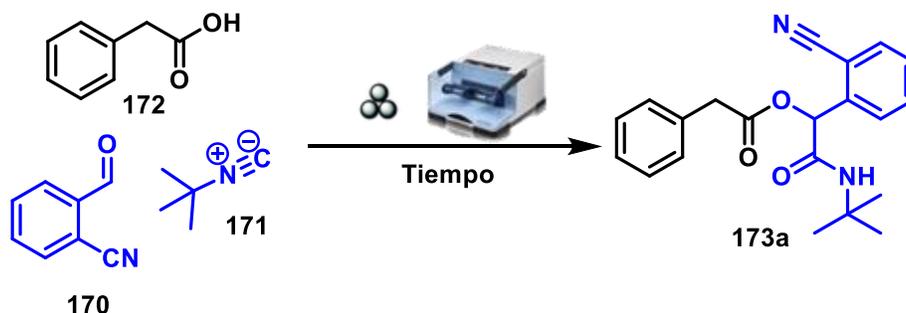
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen los resultados obtenidos en el desarrollo de un nuevo método para la introducción de un grupo director de tipo nitrilo a una serie de ácidos arilacéticos mediante la reacción de Passerini 3-CR en condiciones mecanoquímicas libres de disolvente, así como su evaluación en el proceso de *meta*-activación mediada por Pd(II).

5.1 Síntesis y caracterización del aducto de Passerini modelo 173a.

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis del aducto de Passerini **173a** mediante la reacción entre el 2-cianobenzaldehído (**170**), *tert*-butil isonitrilo (**171**) y ácido fenilacético (**172**) bajo condiciones mecanoquímicas (HSBM) libres de disolvente usando un reactor metálico en un equipo de molienda MM200 a una frecuencia constante de 25 Hz (Tabla 1).¹²⁶

Tabla 1. Optimización de la síntesis del aducto de Passerini **173a** bajo condiciones mecanoquímicas.



Experimento	Tiempo [min]	% Rto. (173a)
1	30	66
2	60	83
3	90	73
4	120	70

Condiciones de reacción: Todas las reacciones se llevaron a cabo en escala 1 mmol y usando cantidades equimolares de los reactivos bajo condiciones mecanoquímicas libres de disolvente utilizando un reactor metálico de molienda con 2 balines metálicos de 12 mm de diámetro. El rendimiento fue determinado después de purificar vía cromatografía en columna flash.

¹²⁶ Polindara-García, L. A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1095–1102.

Seguido, se evaluó la reacción bajo condiciones mecanoquímicas durante 30 min en un reactor metálico provisto con dos balines de acero inoxidable (Experimento 1, Tabla 1). Afortunadamente, se logró obtener el aducto de Passerini **173a** en 66% de rendimiento luego de purificación por cromatografía en columna flash. En otro experimento, se aumentó el tiempo de reacción a 60 min bajo parámetros similares de frecuencia y número de balines; arrojando mejores resultados de conversión (83%) (Experimento 2, Tabla 1). Sin embargo, al aumentar el tiempo de reacción a 90 y 120 min, se observó un decremento del rendimiento de **173a** (Experimentos 3-4, Tabla 1).

Con la finalidad de confirmar la identidad del aducto de Passerini **173a**, se realizó su elucidación estructural empleando RMN de ^1H y ^{13}C , además de espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos X. El espectro de RMN de ^1H , se observó a 1.24 ppm una señal simple que integra para 9H y que corresponden a los 3 metilos del grupo *tert*-butilo **1**. A 3.76 ppm, se observó otra señal simple que integra para 2H, correspondiente al metileno **14**. A 6.00 ppm se observa una señal simple ancha que integra para 1H y que es atribuible al *NH* **3**. A 6.10 ppm se observó otra señal simple que integra para 1H y que correspondiente al metino **5** (Figura 4).

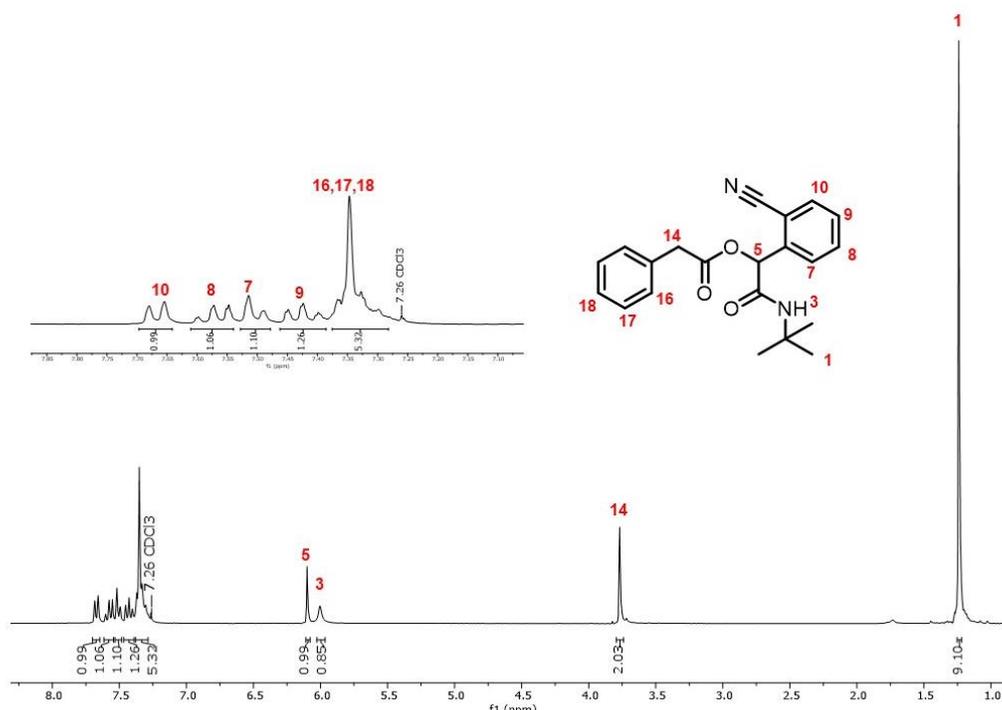


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del aducto de Passerini **173a**.

En la zona aromática entre 7.38-7.28 ppm se observó un multiplete que integra para 5H, que corresponden a los metinos **16**, **17** y **18** del anillo aromático mono-sustituido proveniente del ácido fenilacético. Asimismo, entre 7.46-7.70 ppm se observan cuatro señales múltiples que integran para 1 H cada una y que se atribuyen a los metinos del sistema aromático que contiene el grupo nitrilo **7**, **8**, **9** y **10** (Figura 4).

En el espectro de RMN de ^{13}C se observó en 28.5 y 51.9 ppm las señales asignadas a los carbonos de los metilos del grupo *tert*-butilo **1** y al carbono cuaternario **2** del mismo grupo. En 41.4 ppm se observó la señal atribuible al metileno **14** y a 74.3 ppm la señal correspondiente al metino **5**. En 111.4 y 117.5 ppm se observó el carbono *ipso* **11** y el carbono del grupo nitrilo **12**, respectivamente (Figura 5).

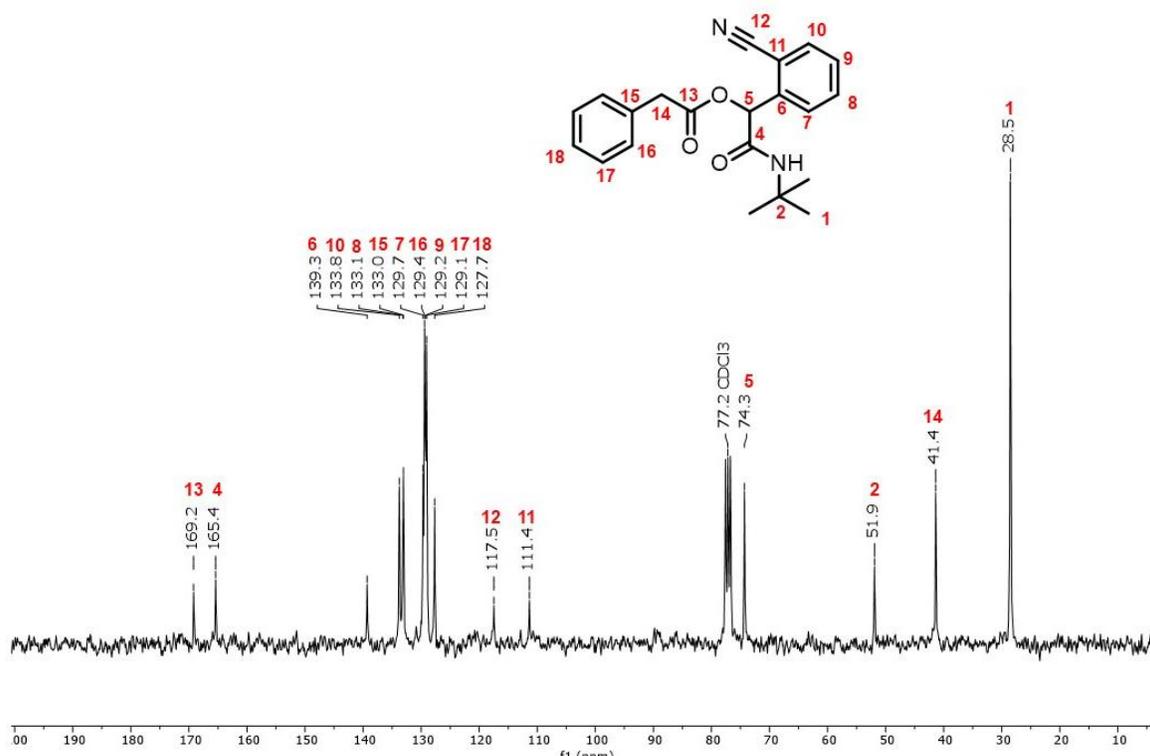


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del aducto de Passerini **173a**.

En 169.2 y 165.4 ppm, se observaron los carbonilos **13** y **4**, respectivamente. Estos se lograron diferenciar a través del espectro ampliado de RMN-HMBC, ya que el carbonilo **13** presentó un acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C a dos enlaces de distancia con los protones del metileno **14** (Figura 6).

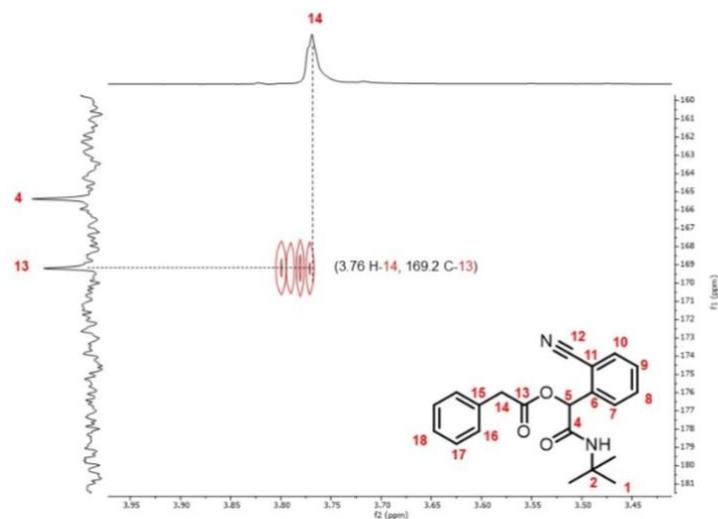


Figura 6. Primera ampliación del espectro de RMN-HMBC del aducto de Passerini **173a**.

Mediante el espectro de dos dimensiones RMN-HSQC, el cual muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia, se realizó una primera ampliación comprendida entre 120-145 ppm en ^{13}C y entre 7.00-7.90 ppm en ^1H . Gracias a este análisis se realizaron las siguientes asignaciones de las señales de ^1H y ^{13}C del aducto de Passerini **173a**. Se elucidaron principalmente señales aromáticas pertenecientes al grupo director; por ejemplo, en las coordenadas (7.67 H, 133.8 C) se tiene una correlación del hidrógeno **10** con su respectivo carbono. Asimismo, se identificaron las respectivas señales de los carbonos **7-9** del sistema aromático, así como la del carbono *ipso* **6**, presente en 139.3 ppm (Figura 7).

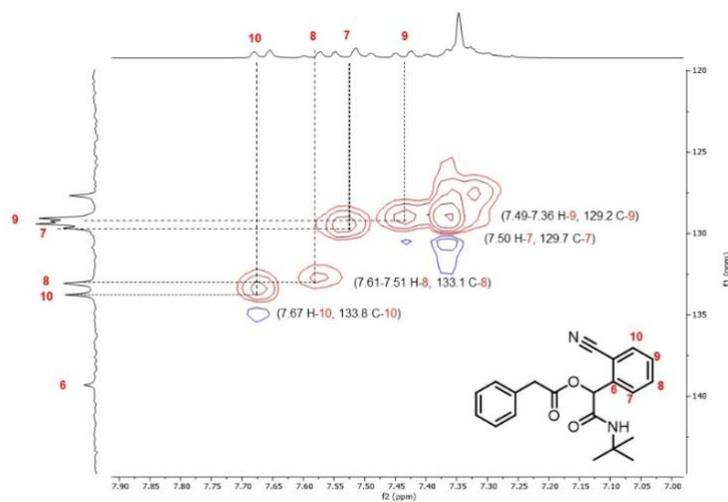


Figura 7. Primera ampliación del espectro de RMN-HSQC del aducto de Passerini **173a**.

Finalmente, en una segunda ampliación de RMN-HSQC comprendida entre 119-140 ppm en ^{13}C y entre 7.15-7.80 ppm en ^1H (Figura 8), se llevó a cabo la asignación de las señales para ^{13}C del sistema aromático perteneciente al ácido fenilacético; soportado también con los datos teóricos de desplazamientos químicos reportados en la literatura (Tabla 2).¹²⁷

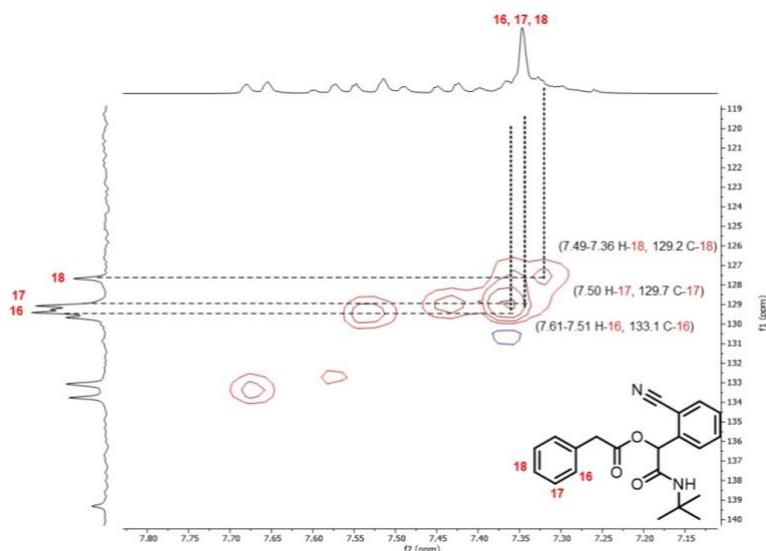


Figura 8. Segunda ampliación del espectro de RMN-HSQC del aducto de Passerini **173a**.

Tabla 2. Desplazamiento químico teórico y experimental de los carbonos del anillo aromático derivado de ácido fenilacético.

Carbono	Desplazamiento químico teórico (ppm)	Desplazamiento químico experimental (ppm)
C-15	134.3	133.0
C-16	129.3	129.4
C-17	128.6	129.1
C-18	126.9	127.7

Nota: Los valores de desplazamiento químico teóricos fueron calculados utilizando como modelo el éster metílico del ácido fenilacético usando el libro *Structure determination of organic compounds*. pp. 94-98.

En el espectro de infrarrojo (ATR) se observó a 3412 cm^{-1} la banda de estiramiento N-H perteneciente a la amida secundaria del aducto **173a**. En la región entre 3065 y 2930 cm^{-1} , se observaron las bandas de estiramiento C-H en el sistema aromático y alifático. En 2226 cm^{-1} se observa la presencia de la banda de estiramiento del

¹²⁷ Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Badertscher, M. Mass spectrometry. In: *Structure determination of organic compounds*. 4th ed. Berlin Heidelberg: SpringerVerlag; **2009**. p.94-98.

grupo nitrilo, en tanto a las bandas intensas a 1747 y 1681 cm^{-1} , corresponden a los grupos carbonilos contenidos en el aducto de Passerini **173a**. Adicionalmente, a 1519, 1454 y 761 cm^{-1} se localizaron la bandas de estiramiento C=C, la de flexión (σ) N-H y la de flexión =C-H, respectivamente (Figura 9).

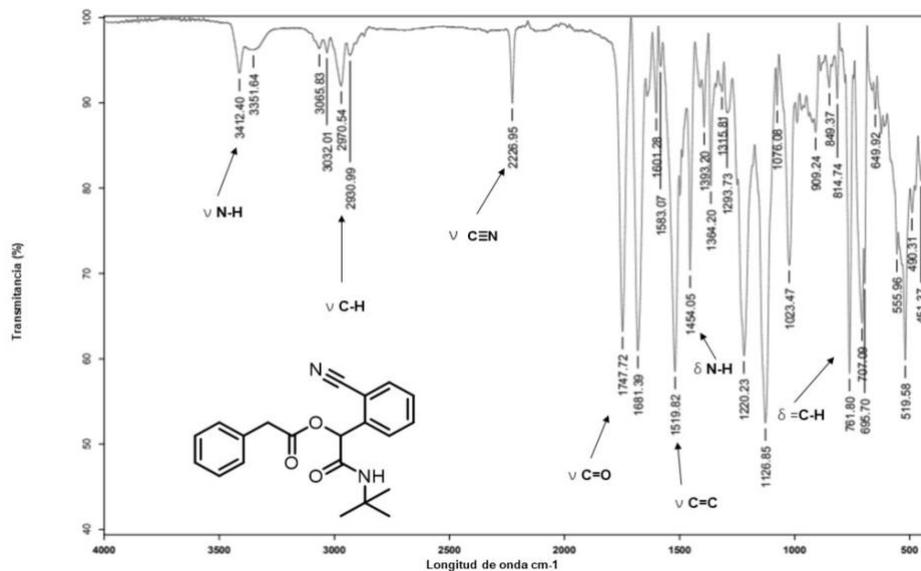


Figura 9. Espectro de infrarrojo del aducto de Passerini **173a** (ATR).

En el espectro de masas de alta resolución (DART+, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 351.1697 que correlaciona con el ion molecular $[M+1]$ del aducto de Passerini **173a** con fórmula molecular condensada $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$, confirmando la obtención del compuesto **173a** (Figura 10).

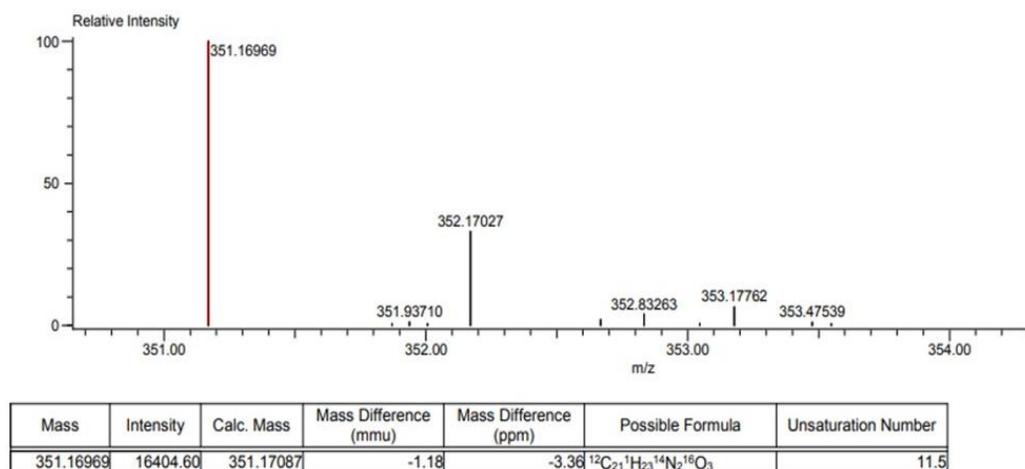


Figura 10. Espectro de masas de alta resolución (DART+-ESI-TOF) del aducto de Passerini **173a**.

Mediante difracción de rayos X de monocristal (obtenido por cristalización lenta por difusión en una mezcla Éter etílico-Hexano), se reconfirmó la identidad del aducto de Passerini **173a** (Figura 11). De la misma forma, el cristal en forma dimérica presentó un sistema cristalino ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$ (Tabla 3).

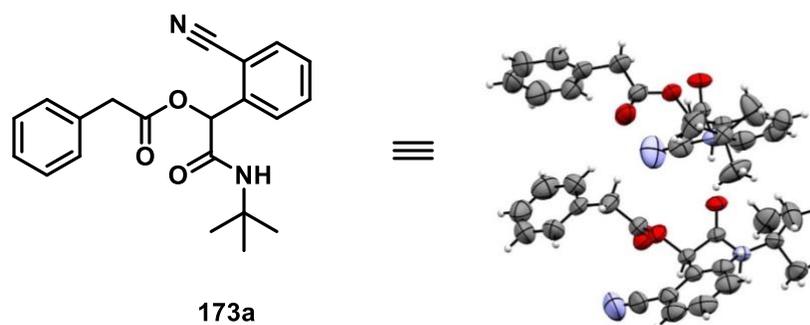


Figura 11. Proyección tipo ORTEP del dímero del aducto de Passerini **173a**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 50% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

Tabla 3. Datos cristalográficos del dímero del aducto Passerini **173a**; Código de identificación 138PGL21 (Recristalizado de Éter etílico-Hexano 1:10).

Datos cristalográficos del dímero del aducto de Passerini 173a	
Compuesto	2-(<i>tert</i> -butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetil-2-fenilacetato
Fórmula química	$C_{42}H_{44}N_4O_6$
Masa Molecular	700.81 g/mol
Temperatura (K)	298 (2)
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico. $P2_12_12_1$
a, b, c (Å)	$a = 9.8556(2)$, $b = 15.2157(3)$, $c = 26.2279(5)$
Volumen (Å³)	3933.13(13)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.643
Tamaño del cristal (mm)	0.387 x 0.138 x 0.078
Difractómetro	Bruker D8 Venture λ -geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 30124 Independientes: 7188
R_{int}	0.1604
Número de parámetros	481
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å⁻³)	0.209 and -0.232

5.2 Evaluación y optimización el proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H mediante catálisis con Pd(II) en el aducto de Passerini modelo

Una vez caracterizado el aducto de Passerini **173a**, se evaluó el proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H usando como punto de partida las condiciones reportadas por Gopinath (Tabla 4).¹⁰⁰

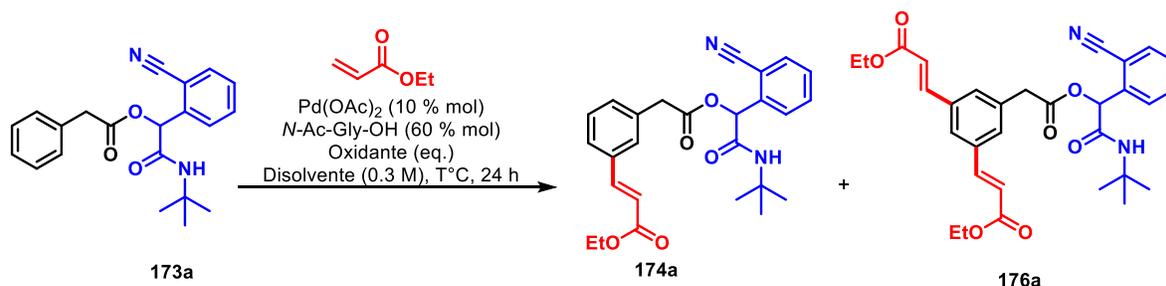
Se abordó la activación usando Pd(OAc)₂ (10% mol), *N*-Ac-Gly-OH (60% mol), AgOAc (2.0 eq.) y acrilato de etilo (2.0 eq.) en tolueno (0.3 M) a una temperatura de 90 °C durante 24 h, logrando obtener 7% del sistema *meta*-olefinado **174a** (Experimento 1, Tabla 4). El uso de otro disolvente como el *tert*-AmOH no arrojó mejores resultados del proceso (Experimento 2, Tabla 4), aunque el uso de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) (Experimento 3) y 1,1,1-trifluoroetanol (TFE) (Experimento 4), mejoraron la catálisis, alcanzando un 30% y 23% de rendimiento, respectivamente. El uso de hexafluoroisopropanol (HIFP) a 0.3 M permitió obtener el aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a** con un rendimiento del 63% (Experimento 5, Tabla 4). La evaluación del efecto en la concentración permitió observar que al usar disoluciones 0.1 y 0.2 M, no mejora el rendimiento del producto esperado (Experimentos 6-7), por lo que se continuó el proceso de evaluación usando una concentración de 0.3 M.

Respecto a la cantidad de acrilato de etilo en el proceso, se observó una disminución en el rendimiento del producto *mono*-olefinado **174a** (32%) al utilizar 1.5 equivalentes (Tabla 4, exp. 8). De la misma forma, el uso de 4.0 equivalentes de acrilato generó el producto **174a** en 49% de rendimiento, acompañado del 9% del sistema *di*-olefinado **176a**. Por lo tanto, se consideraron 2.0 equivalentes de olefina como parte de las condiciones óptimas para la *mono*-olefinación.

En el caso del efecto del oxidante (Tabla 4, exp 11-16), al disminuir el número de equivalentes de AgOAc a 1.0 (Tabla 4, exp. 11), se observó un descenso del rendimiento al 39%. De igual manera, al aumentar a 3.0 o 4.0 equivalentes, se evidenció una mayor formación del producto *di*-olefinado **176a** (Tabla 4, exp. 12-13) con rendimientos del 14% y 31%, respectivamente. Al usar Ag₂CO₃ como oxidante, se observó un aumento en la formación del producto *di*-olefinado **176a**

(Experimentos 14-16, Tabla 4), por lo que 2 equivalentes de AgOAc se consideraron como parte de las condiciones óptimas para la *mono*-olefinación.

Tabla 4. Estandarización del proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H en el aducto de Passerini **173a**.



Experimento	Disolvente [M]	Oxidante (eq.)	T (°C)	Acrilato de etilo (eq.)	% Rto. (174a/176a)
1	Tolueno (0.3)	AgOAc (2.0)	90	2.0	7
2	<i>tert</i> -AmOH (0.3)	AgOAc (2.0)	90	2.0	Trazas
3	DCE (0.3)	AgOAc (2.0)	90	2.0	30
4	TFE (0.3)	AgOAc (2.0)	90	2.0	23
5	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	90	2.0	63
6	HFIP (0.1)	AgOAc (2.0)	90	2.0	27
7	HFIP (0.2)	AgOAc (2.0)	90	2.0	59
8	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	90	1.5	32
9	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	90	2.0	63/7
10	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	90	4.0	49/8
11	HFIP (0.3)	AgOAc (1.0)	90	2.0	39
12	HFIP (0.3)	AgOAc (3.0)	90	2.0	58/14
13	HFIP (0.3)	AgOAc (4.0)	90	2.0	48/31
14	HFIP (0.3)	Ag ₂ CO ₃ (2.0)	90	4.0	45/44
15	HFIP (0.3)	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	90	2.0	54/25
16	HFIP (0.3)	Ag ₂ CO ₃ (2.0)	90	2.0	48/24
17	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	T.A.	2.0	9
18	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	50	2.0	61
19	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	60	2.0	57
20	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	70	2.0	61
21	HFIP (0.3)	AgOAc (2.0)	80	2.0	57

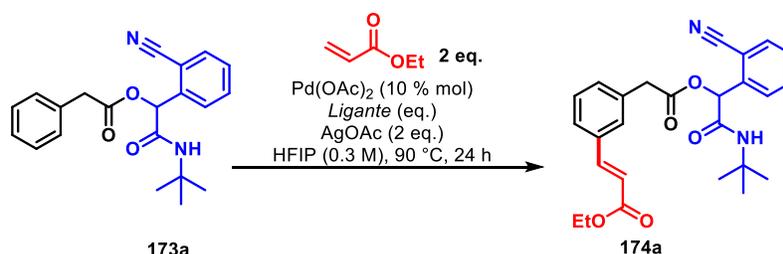
Condiciones de reacción: Todas las reacciones se llevaron a cabo en escala 0.2 mmol, usando 10% de Pd(OAc)₂ y 60 % mol de *N*-Ac-Gly-OH. El rendimiento fue determinado luego de purificación por cromatografía en columna flash. **Nota:** Gly = glicina, DCE = 1,2-dicloroetano, TFE = 1,1,1-trifluoroetanol, HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol.

Finalmente, se evaluó la reacción a temperatura ambiente, observando que el proceso de activación procede lentamente, dando como resultado solo un 9% del producto **174a**. En la misma serie de experimentos, al usar temperaturas entre 50 y 80 °C, los rendimientos del producto *mono*-olefinado **174a** oscilan entre 57-61%

(Experimentos 17-21, Tabla 4). Por lo anterior, se mantuvo el uso de 90 °C como temperatura óptima de activación (Tabla 4).

En conexión, Yu reportó que la asistencia de MPAA como ligante influye positivamente en la disminución de los tiempos de reacción, mejorando el rendimiento de la *meta*-funcionalización.⁷⁷ Wu, Yu y Houk también demostraron mediante estudios experimentales y computacionales que este tipo de aditivos juegan un rol dual, ya que estabilizan los complejos de paladio, funcionando de igual manera como una base interna en el paso de desprotonación.¹²⁸ Debido a lo anterior, llevamos a cabo una evaluación del efecto de distintos ligantes derivados de aminoácidos en el proceso de *meta*-olefinación (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación de distintos ligantes en la olefinación *meta*-C(sp²)-H del aducto de Passerini **173a**.



Experimento	Ligante (eq.)	%. Rto 174a
1	Sin ligante	41
2	<i>N</i> -Formil-Gly-OH (0.6)	57
3	<i>N</i> -Ac- <i>L</i> -Val-OH (0.6)	50
4	Boc-Val-OH (0.6)	Trazas
5	Boc-Gly-OH (0.6)	0
6	Cbz- <i>L</i> -Val-OH (0.6)	26
7	Cbz- <i>L</i> -Isoleucina (0.6)	29
8	<i>N</i> -Ac-Gly-OH (0.1)	53
9	<i>N</i> -Ac-Gly-OH (0.2)	56
10	<i>N</i>-Ac-Gly-OH (0.3)	74
11	<i>N</i> -Ac-Gly-OH (0.6)	63

Condiciones de reacción: Todas las reacciones se llevaron a cabo en escala 0.2 mmol, usando 10% de Pd(OAc)₂ y acrilato de etilo (2.0 eq.), AgOAc (2.0 eq.) en HFIP (0.3 M) a 90 °C en un baño de aceite por 24 h. El rendimiento fue determinado después de purificación por cromatografía en columna flash. HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, Gly = glicina, Val = valina.

¹²⁸ Cheng, G. J.; Yang, Y. F.; Liu, P.; Chen, P.; Sun, T. Y.; Li, G.; Zhang, X.; Houk, K. N.; Yu, J. Q.; Wu, Y. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 894–897.

Se observó que la ausencia de ligante permite la formación del producto en un 41% (Experimento 1, Tabla 5). De igual manera, el uso de *N*-Formil-Gly-OH y *N*-Ac-L-Val-OH, permitió un aumento del rendimiento de **174a** hasta el 57% y 50%, respectivamente. El empleo de aminoácidos protegidos con grupos Boc o Cbz, como la Boc-Val-OH, Boc-Gly-OH, Cbz-*L*-Val-OH y Cbz-*L*-Isoleucina, arrojaron resultados negativos en la activación (0-29%) (Experimentos 4-7, Tabla 5).

La evaluación de *N*-Ac-Gly-OH mostró los mejores resultados, alcanzado el 53% y 56% de rendimiento de **174a** luego de usar 0.1 y 0.2 equivalentes, respectivamente. Por último, el uso de 0.3 eq. de *N*-Ac-Gly-OH (Tabla 5, exp. 10) permitió la formación del producto esperado **174a** en un 74%, tomando estas condiciones como las óptimas (Experimento 10, Tabla 5).

Para confirmar la obtención del compuesto *meta*-olefinado **174a**, se llevó a cabo su elucidación estructural empleando RMN de ^1H , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 12), se observó una señal simple a 1.17 ppm que integra para 9H y que corresponden a los 3 metilos del grupo *tert*-butilo **1**. A 1.26 ppm se observó un triplete ($J = 7.1$ Hz) que integra para 3H y el cual es atribuible al metilo **25** del acrilato de etilo. A 3.72 ppm, se observó un doblete ($J = 2.2$ Hz) que integra para 2H, correspondiente a los hidrógenos del metileno **14**.

También, en 4.19 ppm se observó un cuarteto ($J = 7.1$ Hz) que integra para 2H, correspondiente al metileno **24**. A 5.94 y 6.02 ppm se observaron dos señales simples que integran para 1H cada una y que corresponden al *NH* **3** y al metino **5** (Figura 12). A 6.38 ppm se observó un doblete ($J = 16.0$ Hz) que integra para 1H, el cual corresponde al metino **22** del sistema α,β -insaturado; mientras que a 7.58 ppm se observó un doblete ($J = 16.0$ Hz) atribuible al metino **21** del alqueno *trans* (Figura 13). En la zona comprendida entre 7.65-7.25 ppm se observan dos multipletes que integran para 4H y 5H, respectivamente. Estos, son atribuibles a los hidrógenos del arilo pertenecientes al grupo director **7-10**, así como también a los hidrógenos del arilo pertenecientes al ácido fenilacético **16,18-20** (Figura 12).

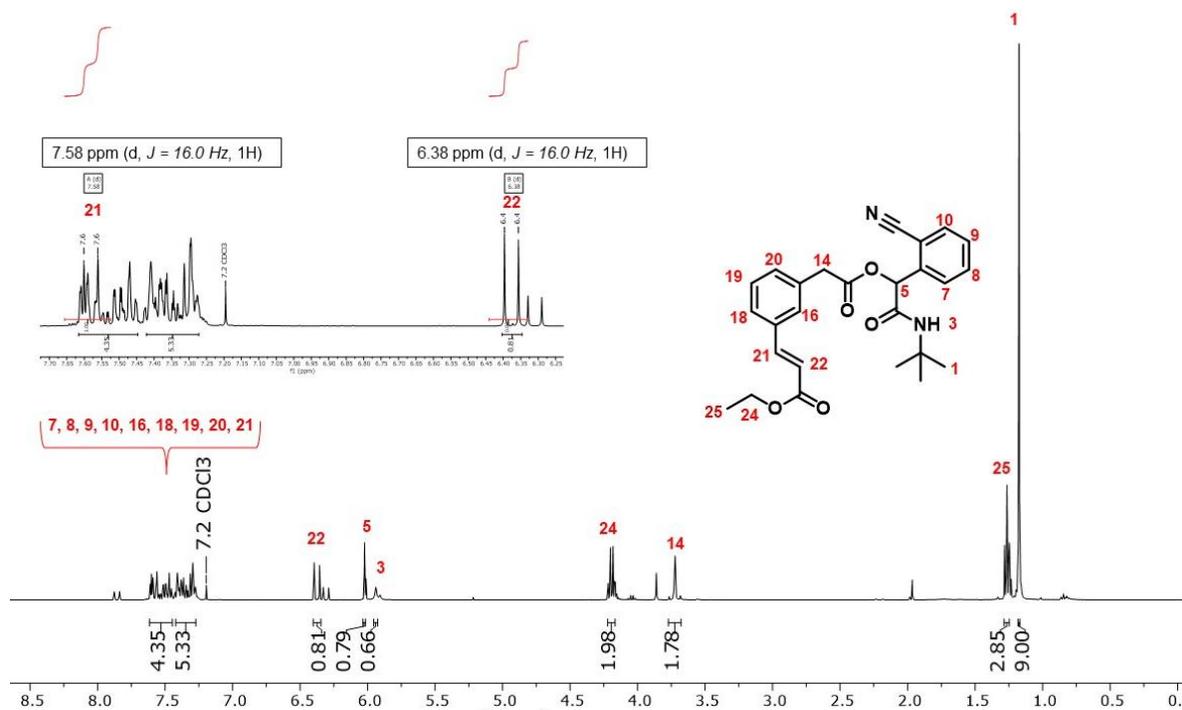


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 13), se observó en 14.4 y 60.7 ppm las señales que corresponden al carbono del metilo **25** y al metileno **24**, respectivamente. En 28.5 y 52.0 ppm se encontraron las señales asignadas a los carbonos de los metilos del grupo *tert*-butilo **1** y, al carbono cuaternario **2** del mismo grupo. En 41.1 ppm y 74.6 ppm, se observaron las señal atribuibles al metileno **14** y al metino **5**. En 119.2 ppm logró identificar el carbono del metino **22** (Figura 13). En 111.2 y 117.5 ppm se observó el carbono *ipso* **11** y del carbono *sp* del nitrilo **12**, respectivamente (Figura 13).

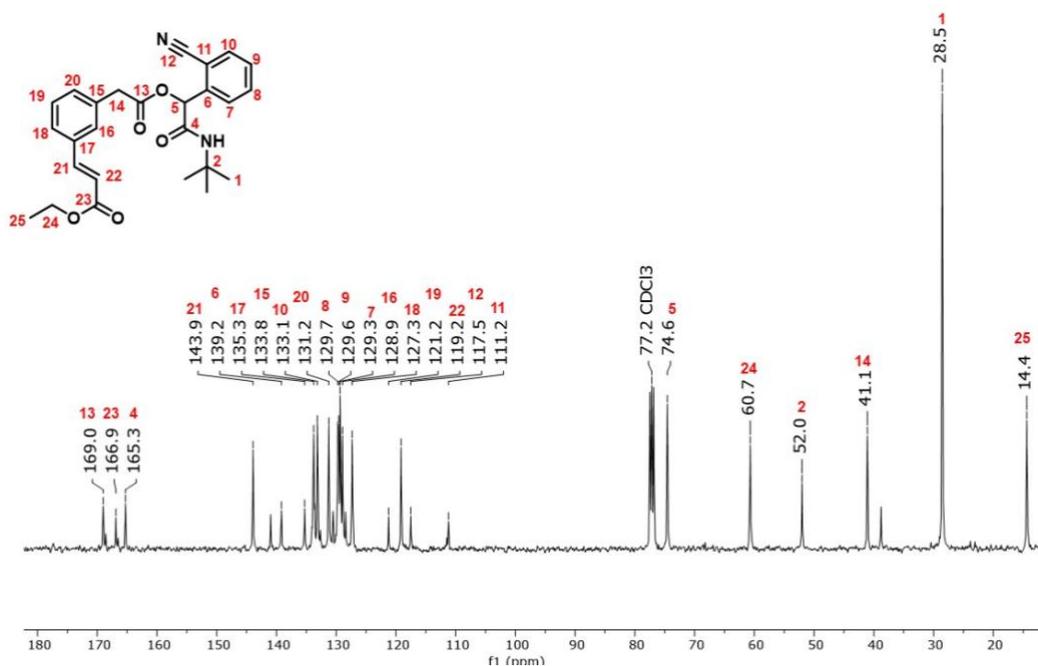


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En 169.0, 165.3 y 166.9 ppm se observaron los carbonos correspondientes a los carbonilos **13**, **4** y **23**, respectivamente. Estos se lograron diferenciar a través del espectro ampliado de RMN-HMBC, ya que el carbonilo **13** presenta acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C con los protones del metileno **14** y con el metino **5**, mientras que el carbonilo **4** solo presenta correlación con el metino **5**. Por otro lado, a 166.9 ppm se observa la presencia de una señal atribuible el carbonilo **23**, ya que este correlaciona con el metileno **24** y los metinos **21** y **22**, esto, en el espectro de HMBC (Figura 14).

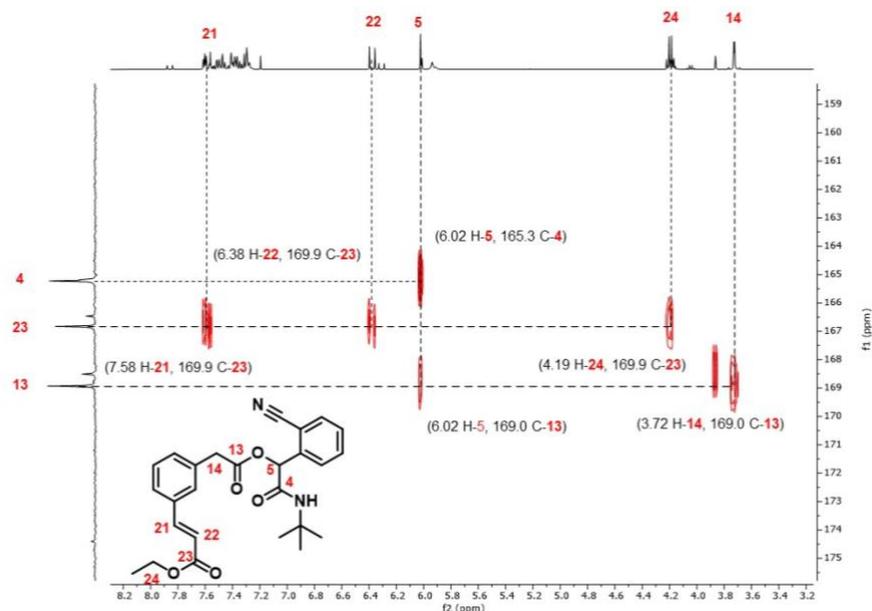


Figura 14. Primera ampliación del espectro de RMN-HMBC del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En una segunda ampliación del espectro de RMN-HMBC (Figura 15) y con la finalidad de elucidar la zona aromática proveniente del ácido fenilacético, se encontró el acoplamiento escalon ^1H - ^{13}C a 3 enlaces del carbono **14** con los hidrógenos del sistema aromático **16** y **20**, demostrando que el sistema es *meta*-disustituido (Figura 15).

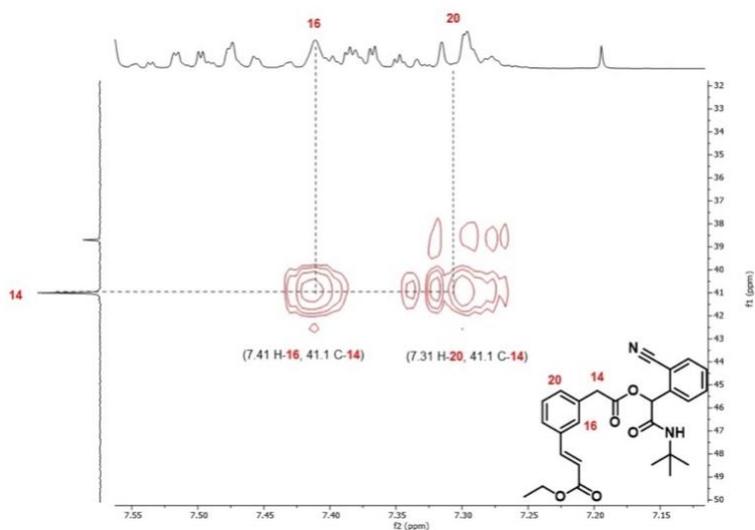


Figura 15. Segunda ampliación del espectro de RMN-HMBC del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En una tercera ampliación del espectro RMN-HBMC, se observa la correlación entre el metino **21** y los hidrógenos aromáticos H-**16** y H-**18**, confirmando también la *meta*-olefinación (Figura 16).

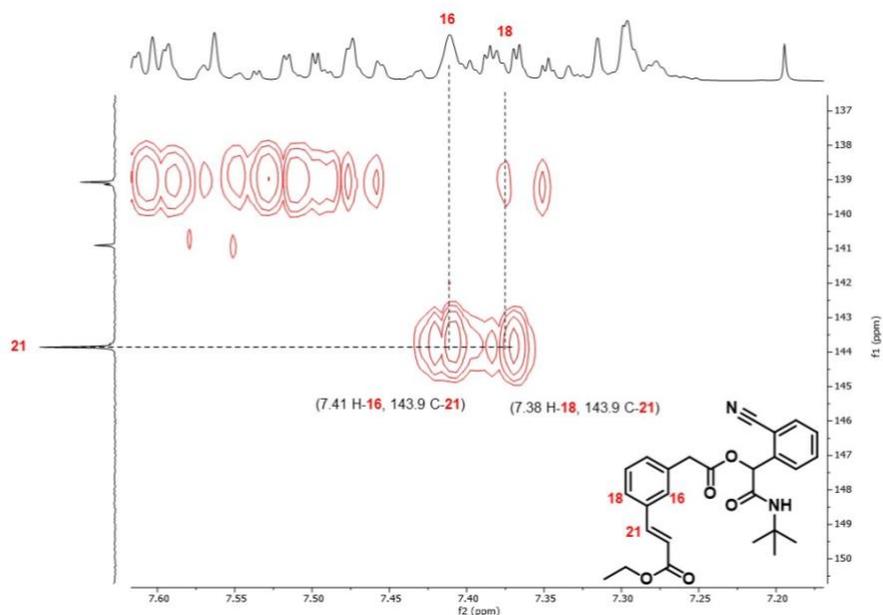


Figura 16. Tercera ampliación del espectro de RMN-HBMC del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En el espectro de infrarrojo (ATR) se observó a 3415 cm^{-1} la banda de estiramiento N-H perteneciente a la amida secundaria. En la región comprendida entre 3065 y 2930 cm^{-1} , se observaron las bandas de estiramiento C-H en sistema aromáticos y alifáticos. En 2226 cm^{-1} se observó la banda característica del grupo nitrilo, correspondiente al estiramiento $\text{C}\equiv\text{N}$; mientras que las bandas de estiramiento $\text{C}=\text{O}$ de gran intensidad a 1748 , 1685 y 1635 cm^{-1} , fueron atribuidas a los carbonilos contenidos en el aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

De la misma forma, a 1451 cm^{-1} , 1521 cm^{-1} y 761 cm^{-1} se observan las banda de flexión (σ) N-H, de estiramiento $\text{C}=\text{C}$ y de flexión $=\text{C}-\text{H}$, respectivamente (Figura 17).

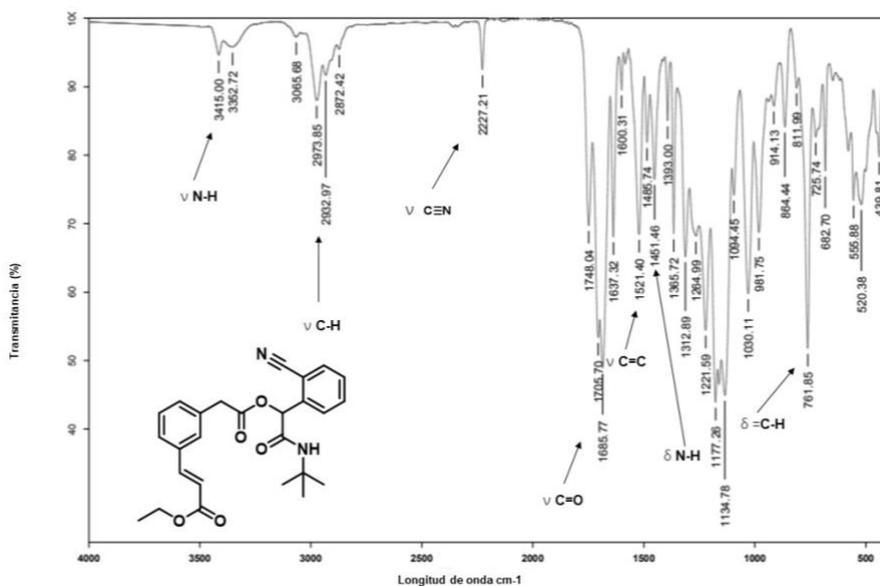


Figura 17. Espectro de infrarrojo (ATR) del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En el espectro de masas de alta resolución (DART+, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 449.2068, que correlaciona con el ion molecular $[M+1]$ del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a** con fórmula molecular condensada $C_{26}H_{29}N_2O_5$, confirmando la obtención del compuesto **174a** (Figura 18).

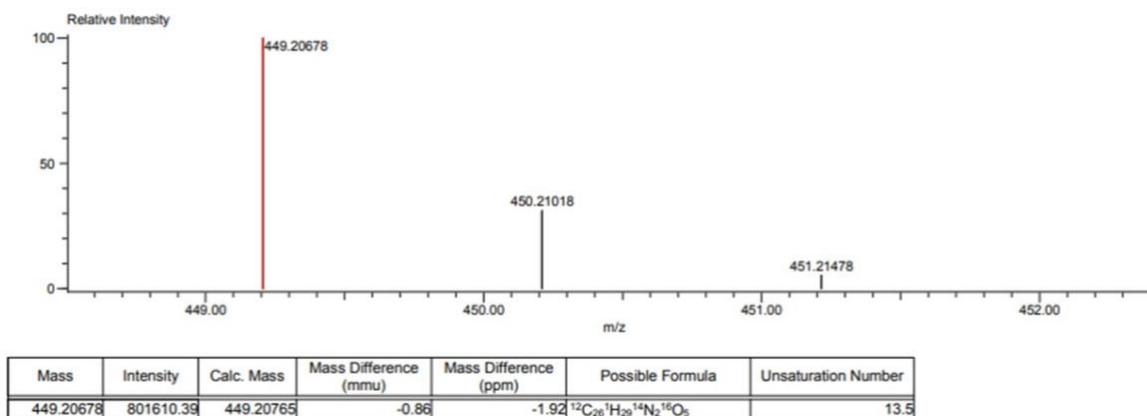


Figura 18. Espectro de masas de alta resolución (DART+-ESI-TOF) del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

En una ampliación del espectro de RMN de ^1H de **174a** (Figura 19), se puede observar que la proporción de las integrales entre la señal del metino **22** ubicada en 6.38 ppm y el metino del otro regioisómero (más probable el *orto*) en 6.31 ppm, tienen una relación de 1.00:0.31, lo que arroja una selectividad en posición *meta* del 76%. Cabe mencionar que, debido a los valores tan cercanos de R_F entre dichos regioisómeros, es imposible su separación mediante métodos cromatográficos convencionales, por lo que el reporte de la relación de selectividad es considerado un dato aceptable. Otros autores como Satyanarayana,⁹⁹ han reportado datos similares de selectividad *meta* en mezclas de regioisómeros (Figura 19).

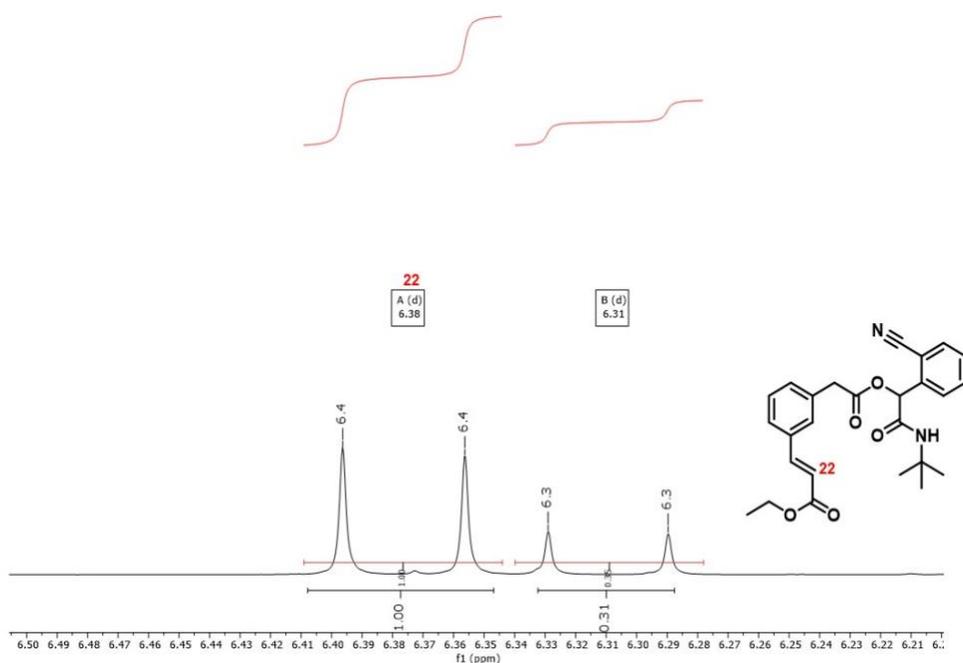
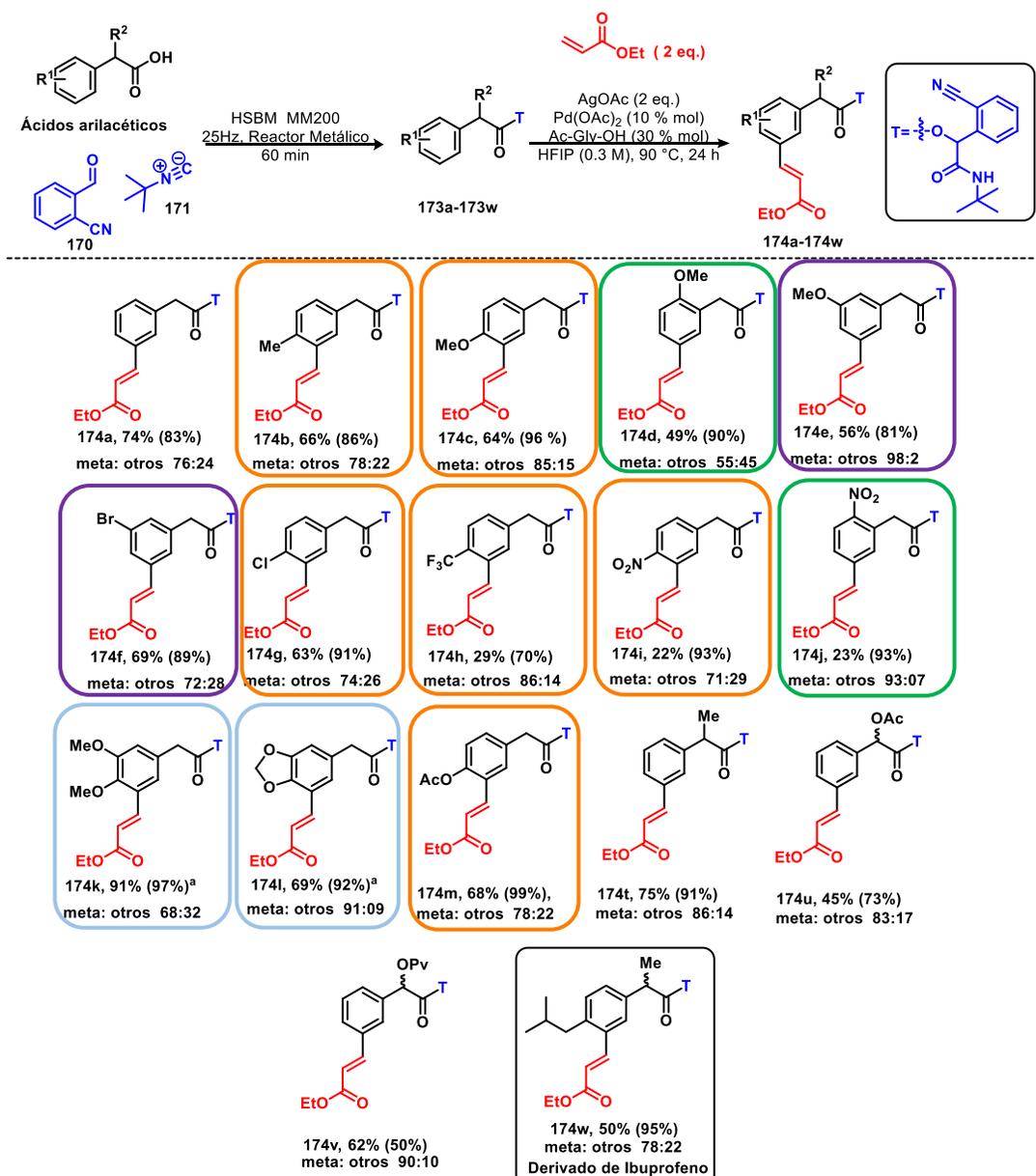


Figura 19. Segunda ampliación del espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) entre 6.50-6.20 ppm del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a**.

5.3 Síntesis distintos aductos de Passerini y su evaluación en el proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H.

Los resultados del alcance de la reacción de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H se reportan en la Tabla 6.

Tabla 6. Alcance de la metodología de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H mediada por Pd(II).



Nota: Se muestra entre paréntesis el rendimiento de la reacción de Passerini previa.

Como punto de partida, se evaluó el uso de diferentes aductos derivados de ácidos arilacéticos que poseen grupos electro-donadores como el 4-CH₃, 4-OMe, 2-OMe y

3-OMe, los cuales generaron los productos **174b-174e** con buena selectividad en rendimientos que van de moderados a buenos (49-66%). De igual manera, la olefinación *meta* fue compatible con sustratos que contienen grupos electro-atradores suaves como 3-Br (**173f**) y 4-Cl (**173g**), obteniendo los sistemas olefinados **174f** (69%) y **174g** (63%) con una selectividad del 72 y 74%, respectivamente.

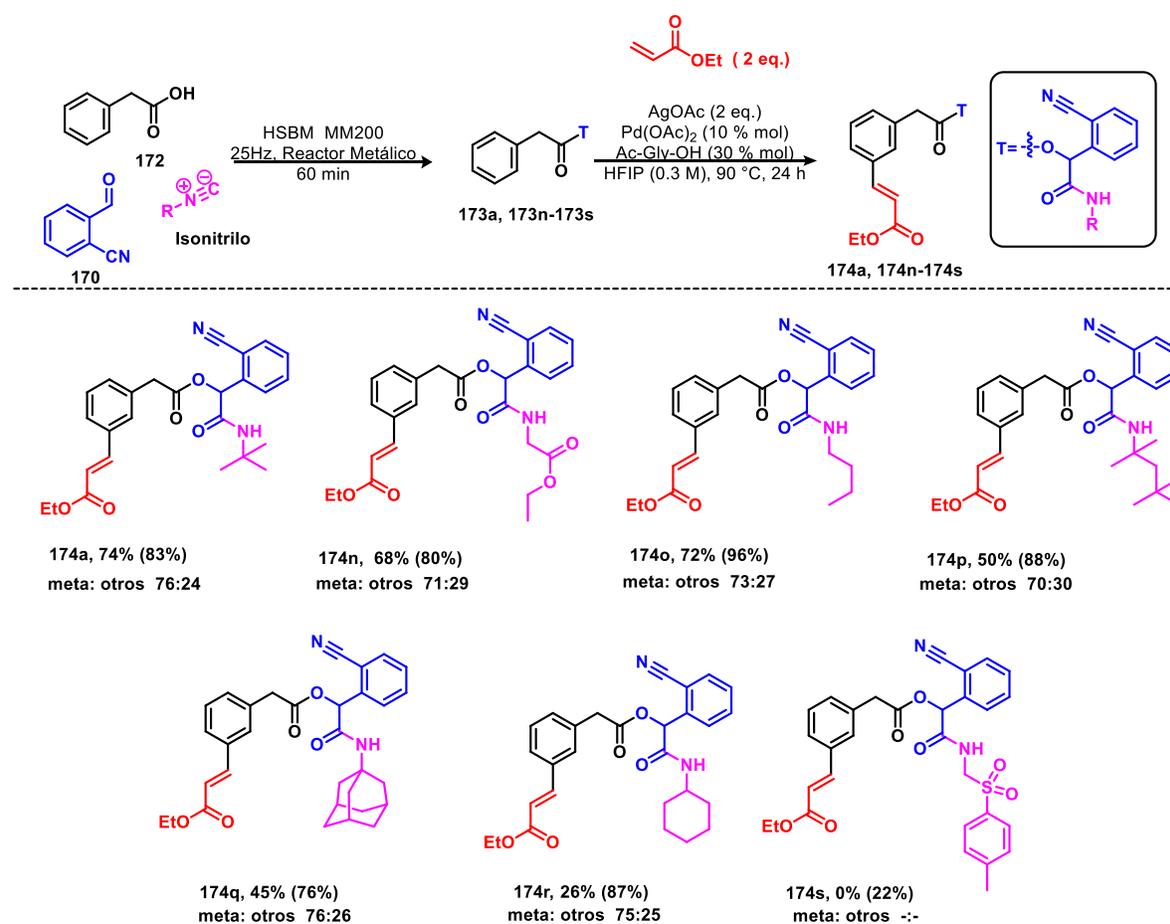
Por otra parte, con el uso de sustratos que contienen grupos electro-atradores fuertes tales como 4-CF₃, 4-NO₂ y 2-NO₂, arrojaron bajos rendimientos de los productos activados **174h-174g** (22-29%), aunque con selectividades *meta* hasta del 93%. El proceso de olefinación resultó positivo en aductos de Passerini derivados del ácido 3,4-diMeO- (**173k**), 3,4-metilendioxi- (**173l**), y 4-OAc-fenilacético (**173m**), obteniendo los productos en buenos rendimientos (**174k-174m**), aunque con selectividad variable (68-91%). Por ejemplo, el sustrato **174l** alcanzó una selectividad del 91% (Tabla 6).

Asimismo, se llevó a cabo la síntesis de los aductos **173u** y **173v** derivados de los ácidos mandélicos O-protegidos, obteniendo los sistemas olefinados **174u** y **174v** en 45 y 62% de rendimiento, así como una selectividad de 83 y 90%, respectivamente. El uso del aducto **173t** derivado del ácido 2-metil-fenilacético, permitió la obtención del producto **174t** en 76% de rendimiento y con un 86% de selectividad (Tabla 6). De manera relevante, se llevó a cabo el proceso de activación del aducto **173w** derivado del ibuprofeno, logrando obtener el 50% de rendimiento del producto olefinado **174w** con una selectividad del 78% (Tabla 6). Este ejemplo representa un importante avance en la instalación de este grupo director en moléculas de interés biológico. En general, el proceso de olefinación *meta* se llevó a cabo en rendimientos de moderados a buenos y con buena selectividad. Es importante resaltar que la reacción de Passerini permite la instalación del grupo nitrilo de manera rápida y eficiente, observando en la mayoría de los casos rendimientos de los aductos entre 81-99%, a excepción de los compuestos **173h** (70%), **173u** (73%) y **173v** (50%) (Tabla 6).

Se evaluó el efecto del cambio del *tert*-butil isonitrilo del modelo inicial por otros isonitrilos. Los aductos provenientes del isocianoacetato de etilo **173n** y del *n*-butil

isonitrilo **173o**, generaron los productos activados **174n** y **174o** en 68% y 72%, con una selectividad de 71 y 73%, respectivamente. Por el contrario, los aductos derivados del adamantil (**173q**) y ciclohexil isonitrilo (**173r**), generaron las olefinas **174q** y **174r** en 45 y 26%, respectivamente. Lo anterior, atribuido al mayor impedimento estérico que estos presentan. Finalmente, el aducto de Passerini derivado de TosMIC **173s**, dio un resultado insatisfactorio, probablemente debido a interacciones negativas entre el paladio y la sulfona (Tabla 7).¹²⁹ En general, los ejemplos con grupos diferentes al *tert*-butilo, llevaron a cabo la formación de productos *meta*-olefinados con buena selectividad *meta* (70-76%).

Tabla 7. Influencia del uso de diversos isonitrilos en el aducto de Passerini y en el proceso de activación *meta*-C(*sp*²)-H.

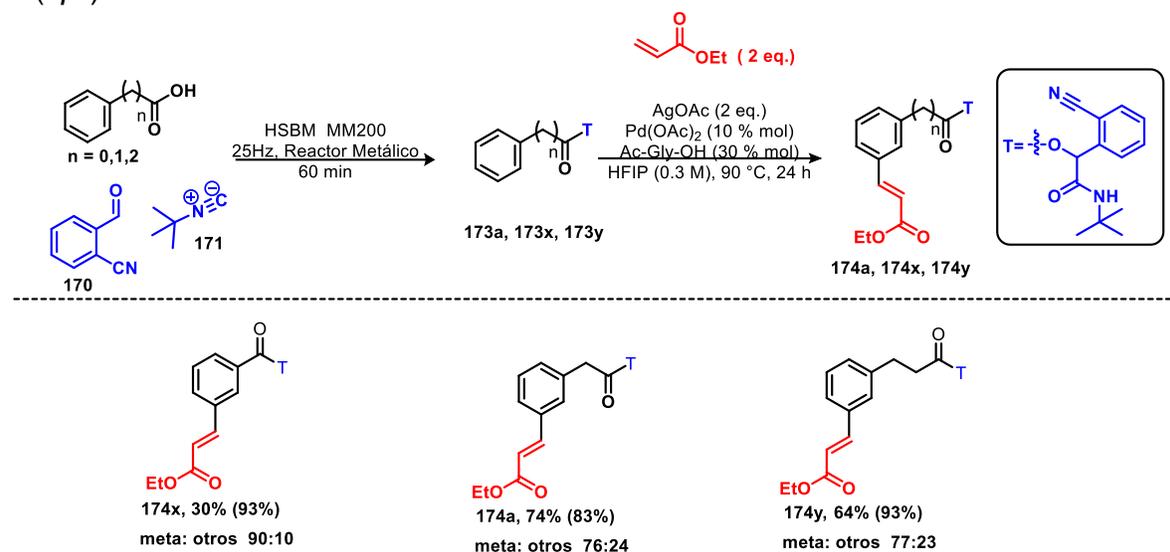


Nota: Se muestra entre paréntesis el rendimiento de la reacción de Passerini previa.

¹²⁹ (a) Arredondo, Y.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1465–1470; (b) Kaur, N. *Catal. Rev.* **2015**, *57*, 478–564; (c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in heterocyclic chemistry: a guide for the synthetic chemist*, 2nd ed.; Elsevier, **2006**.

De la misma forma, se evaluó el efecto de la distancia entre el grupo director y el sistema aromático mediante la variación del número de carbonos en la cadena alifática de algunos ácidos carboxílicos (Tabla 8). Si bien existen reportes sobre la funcionalización de ácidos benzóicos mediante catálisis con paladio (II),⁹⁰ nos dimos a la tarea de evaluar nuestras condiciones óptimas de olefinación *meta* al aducto de Passerini derivado del ácido benzóico **173x**. De manera interesante, se logró obtener el sistema *meta* olefinado **174x** en 30% de rendimiento y una selectividad del 90%, el bajo rendimiento puede que se deba a la naturaleza desactivada del anillo aromático más que otro factor geométrico (Tabla 8).

Tabla 8. Evaluación de la distancia entre el GD y el sustrato en el proceso de *meta*-C(sp²)-H.

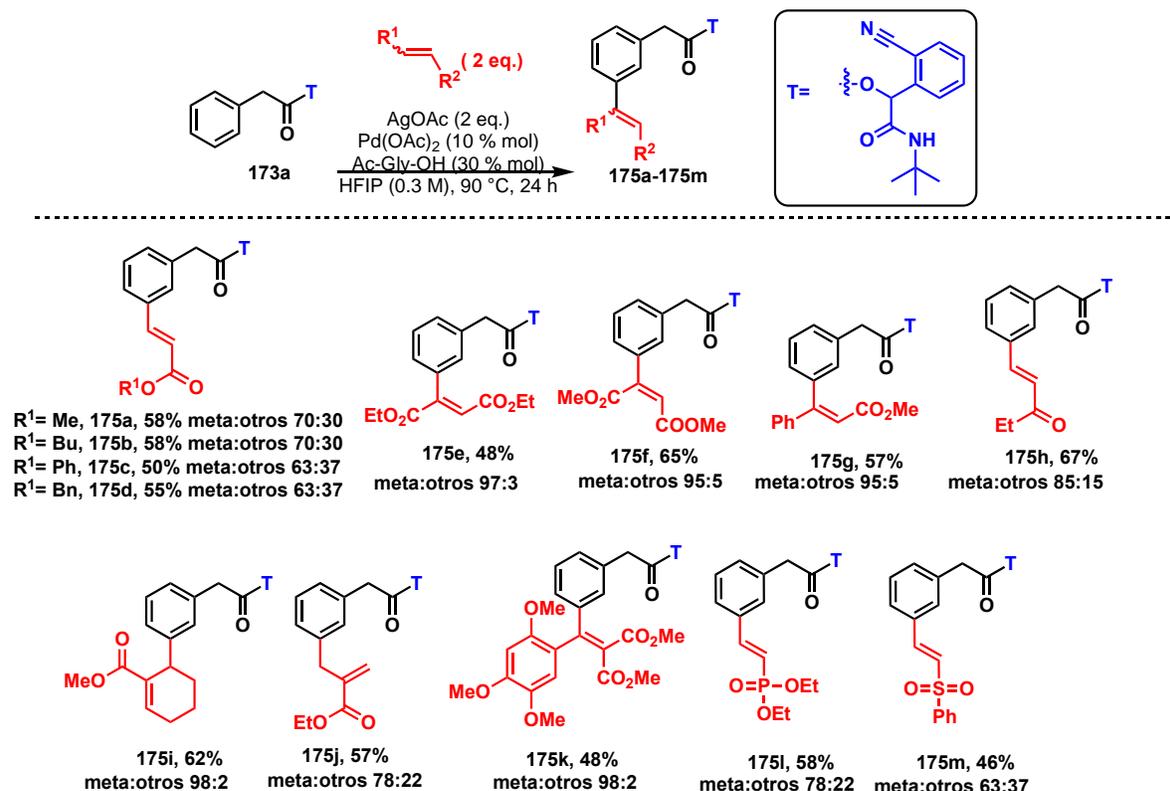


Nota: Se muestra entre paréntesis el rendimiento de la reacción de Passerini previa.

Al evaluar las condiciones óptimas de activación en el aducto de Passerini derivado del ácido 3-fenilpropanóico **173y**, se obtuvo el producto *meta*-olefinado **174y** en 64%. Si bien fue algo menor comparado al del producto principal **174a** (74%), este presentó una selectividad *meta* similar (74%) (Tabla 8). Lo anterior abre la puerta a la aplicación de la metodología en ácidos aril-carboxílicos con cadenas alifáticas intermedias de hasta 8 carbonos.⁹³

En vista de los resultados positivos de la metodología, se evaluó el uso de diversas olefinas en el proceso de olefinación *meta*, usando el aducto de Passerini **173a** como sustrato modelo (Tabla 9).

Tabla 9. Influencia del uso de diversas olefinas en el proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H en el aducto de Passerini modelo **173a**.

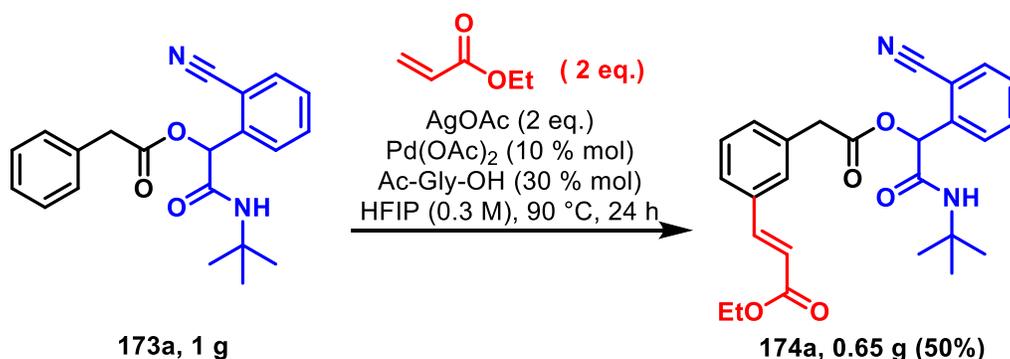


Se obtuvieron de moderados a buenos (50-58%) en la mayoría de los acrilatos (Tabla 9, **175a-175d**), donde solo se varió la cadena R^1 . No obstante, en ejemplos en donde se usó acrilato de fenilo (**175c**) y acrilato de bencilo (**175d**) como olefinas a acoplar, la selectividad *meta* presentó un descenso (Tabla 9).

El uso de olefinas como fumarato de dietilo y maleato de dimetilo, proporcionaron los productos olefinados **175e** (48%) y **175f** (65%) con excelentes selectividades *meta* (95-97%). El cinamato de metilo también permitió la síntesis de la olefina **175g** en un rendimiento del 57% y una excelente selectividad (95%). El uso de etil vinil cetona también fue compatible con el proceso, obteniendo el producto **175h** en 67% de rendimiento y 85% de selectividad. Interesantemente, el uso de cetonas α,β -insaturadas y α,α -disustituidas promovieron una isomerización del doble enlace, dando así los productos **175i** y **175j**, probablemente debido a la preferencia en la β -

eliminación de hidrógeno.¹³⁰ A pesar del alto impedimento estérico, el producto olefinado **175k** se logró obtener exitosamente con un rendimiento del 48%, pero con una excelente selectividad (98%). De la misma manera, con el uso de dietil vinil fosfonato se logró generar el sistema olefinado **175l** con buen rendimiento (58%) y selectividad (78%). Por el contrario, el uso de vinil fenil sulfona generó el producto **175m** en rendimiento (46%) y selectividad moderadas (63%). En general se obtienen rendimientos cercanos a 50% o mayores lo cual muestra consistencia y la selectividad aumenta cuando las cetonas o ésteres se encuentran sustituidos.

Se evaluó también el escalamiento de la reacción a 1.0 g, obteniendo el 50% de rendimiento del producto *meta*-olefinado **174a**, menor al rendimiento a escala mencionado anteriormente de 74%, sin embargo manteniendo la misma selectividad *meta* del 76% (Esquema 32).



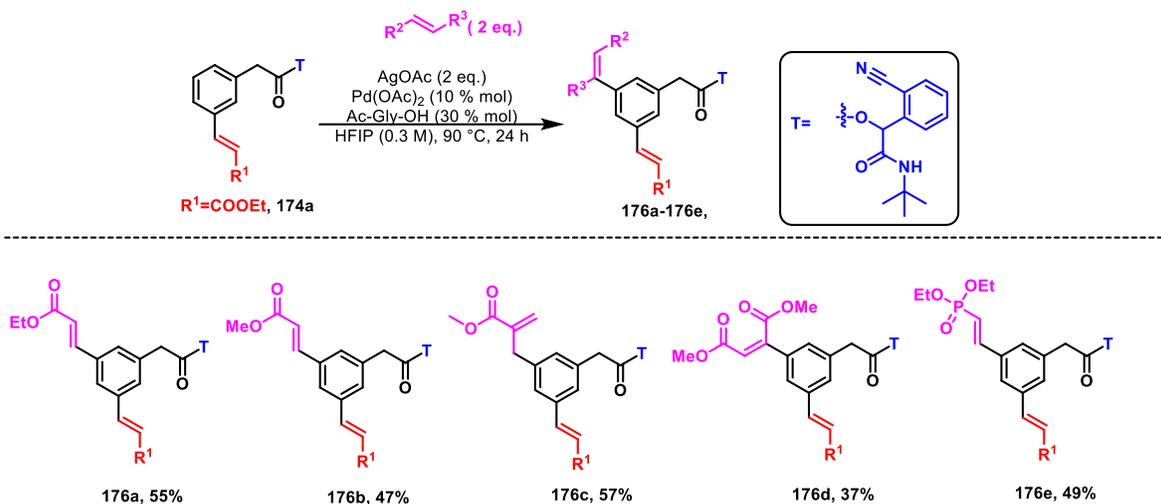
Esquema 32. Escalamiento del proceso de olefinación *meta*-C(sp²)-H en el aducto de Passerini modelo **173a**.

Debido a la importancia del proceso de di-olefinación *meta* (*homo* y *hetero*), se decidió explorar dicha activación sobre el sustrato *mono*-olefinado **174a**. De esta manera, se lograron obtener los sistemas di-olefinados **176a-176e** en rendimientos de bajos a moderados (37-57%), usando diversos aceptores (Tabla 10).

Este resultado demuestra que el grupo director diseñado en este trabajo permite llevar a cabo una segunda activación C-H, abriendo la puerta al diseño y funcionalización de moléculas orgánicas de interés.

¹³⁰ Modak, A.; Mondal, A.; Watile, R.; Mukherjee, S.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13916-13919.

Tabla 10. Evaluación del proceso de *homo* y *hetero*-di-olefinación *meta*-C(*sp*²)-H en el sustrato **174a**.

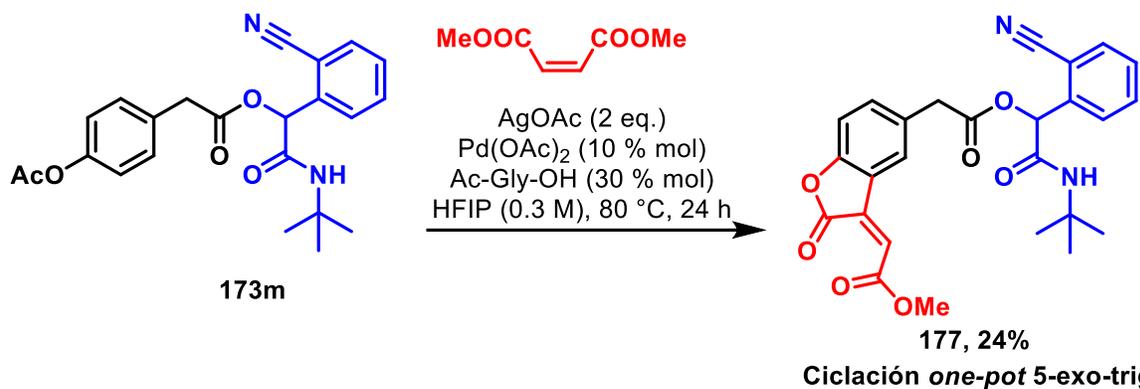


Por otro lado, el núcleo de benzofuranona está presente en diversas moléculas de origen natural y sintético, las cuales presentan propiedades potenciales de tipo antinocioceptivo, es decir, promueven la reversión o alteración en los aspectos sensoriales de la intensidad del dolor.¹³¹ Este tipo de núcleos se pueden sintetizar mediante reacciones tradicionales de química heterocíclica, encontrando en la literatura diversos métodos que han permitido la construcción de librerías moleculares.¹³²

Derivado de esto, llevamos a cabo la síntesis de la 3-alkilidenbenzofuna-2-ona (**177**) en 24% de rendimiento usando un novedoso proceso de *meta*-olefinación/desprotección/ciclación mediado por Pd(II) (Esquema 33). Por lo que conocemos hasta la fecha, este resultado representa el primer ejemplo de síntesis de benzofuranonas usando un grupo director de tipo nitrilo. Se continuará la investigación de este proceso “*one-pot*” para expandir el alcance de la metodología (Esquema 33).

¹³¹ (a) Gonçalves, C. J.; Lenoir, A. S.; Padaratz, P.; Corrêa, R.; Niero, R.; Cechinel-Filho, V.; Campos-Buzzi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 120-126; (b) Blanquart, C.; François, M.; Charrier, C.; Bertrand, P.; Gregoire, M. *Curr. Cancer Drug Targets.* **2011**, *11*, 919-928; (c) Rabiee, A.; Ebrahim-Habibi, A.; Navidpour, L.; Morshedi, D.; Ghasemi, A.; Sabbaghian, M.; Nemati-Lay, M.; Nemat-Gorgani, M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 659-666.

¹³² Peng, X.; Hu, Z.; Zhang, J.; Ning, W.; Zhang, S.; Dong, C.; Zhou, H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14570-14573.

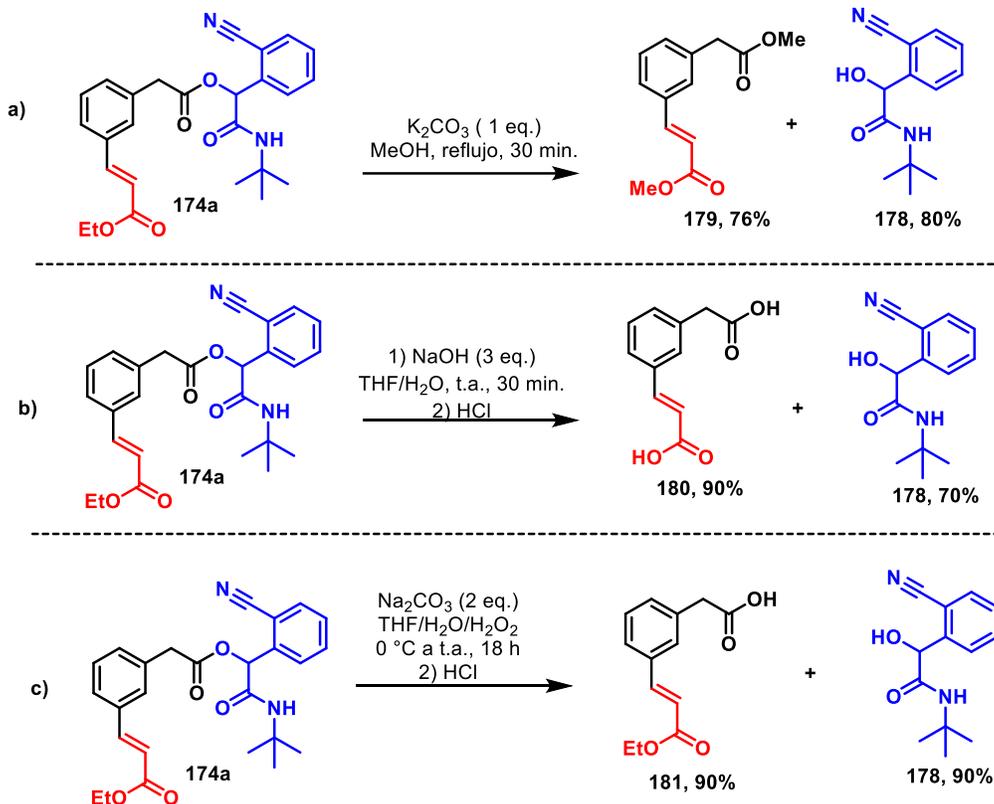


Esquema 33. Proceso “*one-pot*” de activación/desprotección/ciclación del aducto de Passerini **173m**.

5.4 Remoción y reciclabilidad del grupo director de tipo nitrilo

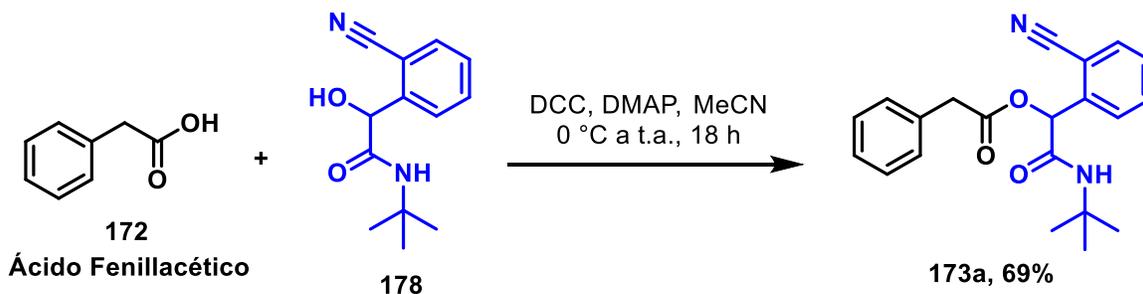
Como se mencionó anteriormente, un tema importante del uso de grupos directores es la exploración de nuevas metodologías eficaces que permitan su posterior remoción selectiva. Con base en diversos trabajos reportados en la literatura, llevamos cabo la exploración de varios métodos de remoción de nuestro grupo director (Esquema 34).^{99,100}

Se evaluó el uso de una *trans*-esterificación del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a** usando 1 eq. de K₂CO₃ en MeOH a reflujo durante 30 min, obteniendo el diéster **179** y el alcohol secundario **178** en 76 y 80% de rendimiento, respectivamente (Esquema 34a). De igual manera, se logró hidrolizar el di-éster **174a** al ácido di-carboxílico **180** usando NaOH en THF/H₂O a temperatura ambiente durante 30 min, seguido del uso de HCl logrando obtener el 90% de rendimiento, acompañado de la recuperación del alcohol secundario **178** (70%) (Esquema 34b). Con la finalidad de tener una metodología de remoción del grupo director sin afectar el ester etílico derivado de la olefinación, se evaluó el uso de 2 eq. de Na₂CO₃ en una mezcla de THF/H₂O/H₂O₂ seguido del uso de HCl y bajo estas condiciones, se obtuvo el ácido carboxílico **181** y el alcohol secundario **178**, ambos en 90% de rendimiento (Esquema 34c).



Esquema 34. Remoción del grupo director mediante: a) trans-esterificación, b) hidrólisis, c) hidrólisis regioselectiva.

Con el objetivo de evaluar la reciclabilidad de nuestro nuevo grupo director **178**, se llevó a cabo la reacción de esterificación con el ácido fenilacético **172**, usando las condiciones de acoplamiento de Steglich. Afortunadamente, se logró acceder al compuesto **173a** en 69% (Esquema 35).¹³³ El nuevo alcohol secundario **178** que posee un grupo director nitrilo podría introducirse en otros sustratos mediante reacciones clásicas.

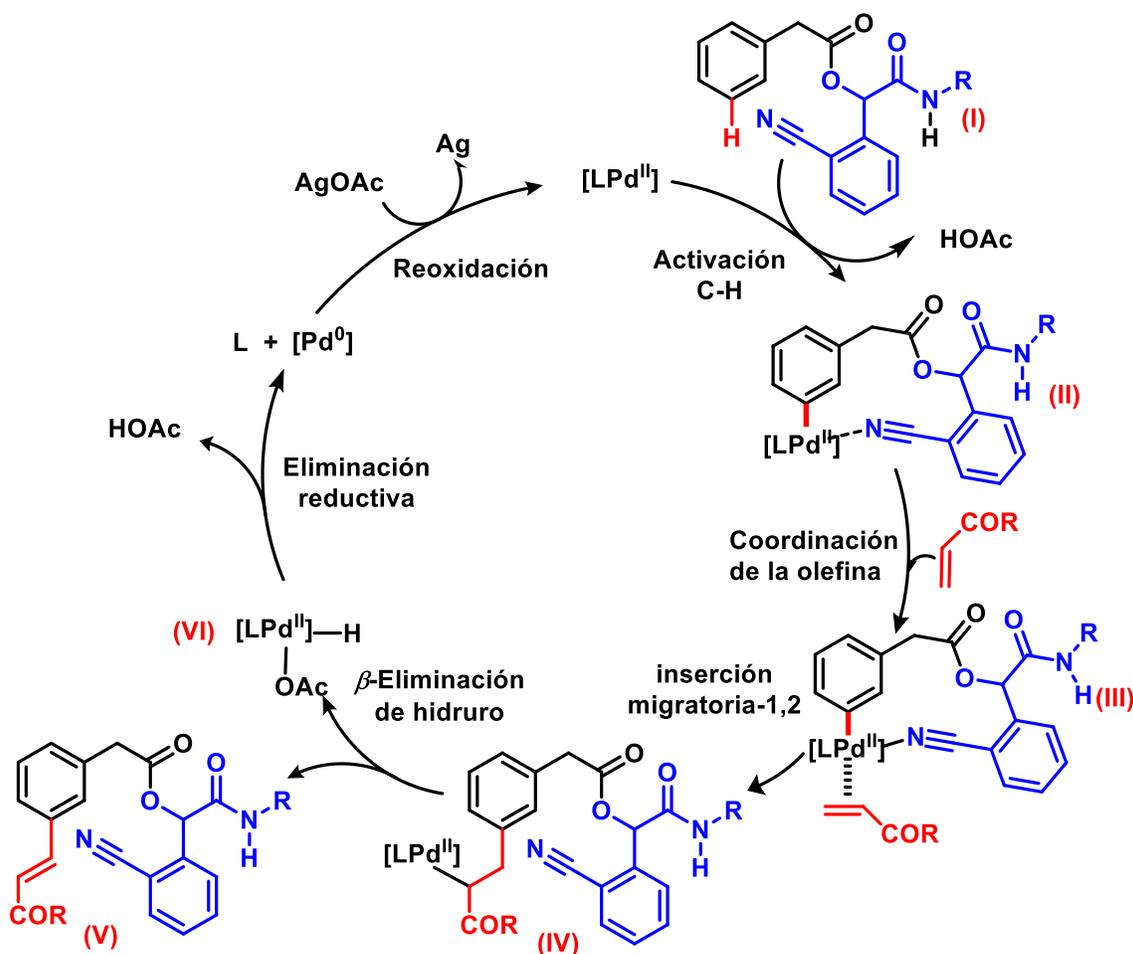


Esquema 35. Acoplamiento de Steglich entre el alcohol secundario **178** y al ácido fenilacético **172**.

¹³³ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.

A continuación, se describe el mecanismo probable para la olefinación *meta*-C(sp^2)-H utilizando nuestro grupo director de tipo nitrilo (Esquema 36). El catalizador de Pd(II) se coordina al aducto de Passerini **I**, llevando a cabo la activación C-H (paso lento) mediante un proceso concertado de paladación/desprotonación vía la formación de un intermediario paladaciclo de 12 miembros **II**. En este paso, los ligantes OAc o *N*-Ac-Gly toman un rol como base.

Posteriormente, se lleva a cabo la coordinación de la olefina, formando el intermediario **III**, que sufre una inserción 1.2-migratoria hasta el intermediario **IV**. El proceso de β -eliminación de hidruro de **IV** da lugar al sistema *meta*-olefinado **V** y el complejo de Pd^{II} **VI**, el cual, mediante una eliminación reductiva, expulsa HOAc y forma la especie de Pd⁰. Dicha especie es reoxidado a Pd^{II} por el AgOAc (Esquema 36).^{83,97,134}



Esquema 36. Mecanismo propuesto para la olefinación *meta*-C(sp^2)-H.

¹³⁴ Dai, H.-X.; Li, G.; Zhang, X.-G.; Stepan, A. F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7567–7571.

6. CONCLUSIONES

- Se logró desarrollar una nueva metodología para la formación e introducción de un grupo director de tipo nitrilo en un solo paso de reacción en diversos ácidos arilacéticos empleando una reacción multicomponente de Passerini 3-CR.
- La metodología desarrollada permite la posterior olefinación *meta*-C(sp^2)-H de distintos aductos de Passerini, logrando obtener 44 ejemplos con rendimientos de hasta el 91% y con una buena selectividad (63-98%).
- El protocolo evaluó el efecto del uso de distintos isonitrilos en el aducto de Passerini, así como la variación del número de carbonos en la cadena alifática de los ácidos carboxílicos. También, se demostró que la metodología propuesta permite la introducción de diversas olefinas
- Se estudió el proceso de homo y hetero di-olefinación sobre el sustrato olefinado **174a**, obteniendo 5 ejemplos de doble activación con rendimientos moderados que están entre 37 y 57%.
- Cuando el sustrato contiene un grupo acetiloxi en *para* y la reacción se lleva a cabo con maleato de metilo, se puede hacer un proceso “*one-pot*” de olefinación/desprotección/ciclación para obtener la alquilidenbenzofuran-2-ona (**177**).
- Se demostró mediante el uso de 3 metodologías que es posible remover el grupo director de la molécula funcionalizada en forma de alcohol secundario **178**. También, se demostró que es posible llevar a cabo la remoción selectiva del grupo director sin afectar la funcionalidad éster. Adicionalmente se mostró la reciclabilidad del grupo director.

7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

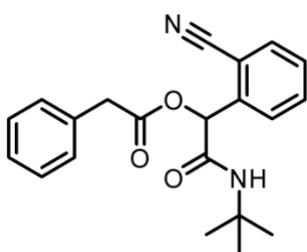
Metodología General

El progreso de las reacciones se monitoreo mediante TLC placas pre-recubierta con gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV), reveladas con una lampara de UV (254 nm), o con ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación se realizó por medio de una columna cromatográfica, usando gel de sílice Macherey-Nagel 60 (malla 230-400). Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrofotómetro Jeol Eclipse (300 MHz) y Bruker Avance III (400 MHz), empleando como patrón interno tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos en RMN ^1H y las constantes de acoplamiento fueron determinadas al asumir un comportamiento de primer orden. La multiplicidad es indicada por uno o más de las siguientes abreviaturas: s (simple), br (señal ancha) d (doble), t (triple), q (cuádruple), m (multiplete), dd (doble de dobles), dt (doble de triples). Las reacciones realizadas usando mecanoquímica fueron realizadas en un molino mezclador marca Retsch® modelo MM200, se emplearon dos balines metálicos de acero inoxidable de 12 mm de diámetro en un vial de molienda de acero inoxidable con capacidad de 25 mL. Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un instrumento Fisher-Jonhs y no están corregidos. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron con un instrumento JEOL SX-102A (DART+). Los espectros de IR se midieron en un espectrofotómetro Brucker Tensor 27 FT-IR con ATR. Los datos cristalográficos de rayos X se adquirieron en un difractómetro Bruker Smart APEX II CCD con irradiación de Mo $K\alpha$ monocromática de grafito.

Procedimiento general A: síntesis de los aductos de Passerini (173a-173y) bajo condiciones mecanoquímicas.

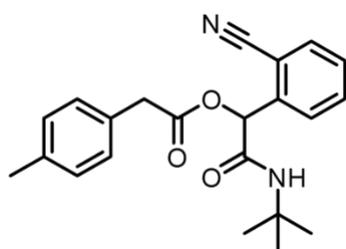
En un reactor cilíndrico de acero inoxidable (diámetro interno: 3.5 cm; altura: 6.5 cm; volumen: 25 mL) equipado con dos balines de acero inoxidable ($d = 10$ mm) se mezcló el 2-cianobenzaldehído (1.0 eq.), el ácido carboxílico (1.0 eq.) y el isonitrilo (1.0 eq.). La mezcla se hizo reaccionar en un molino MM200 durante 60 min a una frecuencia de 25 Hz. El crudo resultante se transfirió con CH_2Cl_2 o acetona (10 mL) a un matraz bola, luego, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo purificado usando cromatografía en columna flash, obteniendo el aducto de Passerini correspondiente.

2-Fenilacetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173a).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 83% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.35$ (30 % EtOAc–Hexano). pf: 90-91 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.24 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 165.4, 139.3, 133.8, 133.1, 133.1, 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 127.7, 117.5, 111.4, 74.3, 51.9, 41.4, 28. 5. **IR ν** (cm^{-1}): 3412, 3352, 2971, 2227, 1748, 1681, 1519, 1454, 1220, 1126, 1023, 762, 695, 556, 520. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.1709, encontrado: 351.1697.

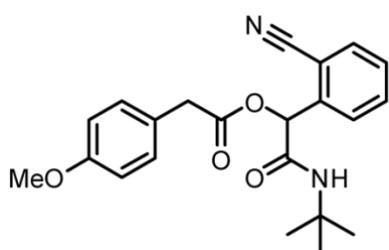
2-(*p*-Toluil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173b).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 86% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.25$ (20% EtOAc–Hexano). pf: 80-89°C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm.) 7.67 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9,$

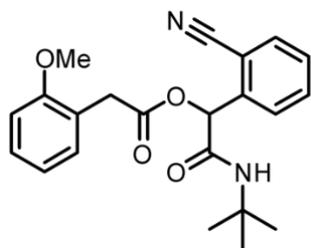
1.4 Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 165.5, 139.4, 137.4, 133.8, 133.0, 130.1, 129.8, 129.8, 129.3, 129.2, 117.5, 111.4, 74.3, 51.9, 41.0, 28.5, 21.1. **IR ν** (cm^{-1}): 3367, 3967, 2929, 2230, 1757, 1726, 1678, 1530, 1366, 1170, 1016, 772, 628, 507. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.1865, encontrado: 365.1874.

2-(4-Metoxifenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173c).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 96% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.33$ (30% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.23 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.5, 165.5, 159.1, 139.4, 133.8, 133.1, 130.5, 129.8, 129.3, 125.1, 117.5, 114.5, 111.4, 74.3, 55.4, 51.9, 40.5, 28.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3410, 3339, 2966, 2935, 2837, 2227, 1747, 1682, 1512, 1249, 1222, 1125, 1026, 761, 535. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.1814, encontrado: 381.1820.

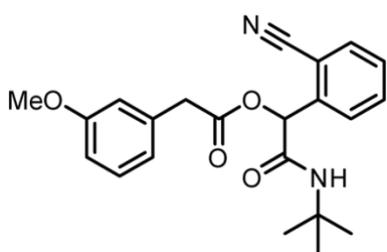
2-(2-Metoxifenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173d).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 90% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.38$ (30% EtOAc–Hexano). pf: 79–81°C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.78 (s, 3H),

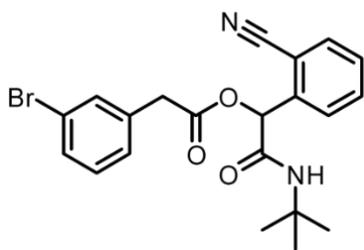
3.75 (s, 2H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 165.6, 157.5, 139.7, 133.7, 132.9, 131.1, 129.6, 129.2, 129.1, 122.3, 120.9, 117.4, 111.6, 110.8, 74.2, 55.6, 51.8, 36.3, 28.6. **IR ν** (cm⁻¹): 3410, 3348, 3195, 2963, 2838, 2229, 1753, 1683, 1599, 1495, 1366, 1247, 1134, 1026, 753, 511. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₂H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺ 381.1814, encontrado: 381.1822.

2-(3-Metoxifenil)acetato 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173e).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 81% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f= 0.44 (30% EtOAc–Hexano). pf: 71-72°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.24 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1, 165.4, 160.1, 139.3, 134.6, 133.8, 133.1, 130.1, 129.8, 129.3, 121.7, 117.5, 114.9, 113.3, 111.4, 74.4, 55.3, 51.6, 41.5, 28.5. **IR ν** (cm⁻¹): 3410, 2968, 2936, 2837, 2227, 1748, 1682 1585, 1520, 1490, 1259, 1129, 1036, 760, 691, 555. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₂H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺ 381.1814, encontrado: 381.1811.

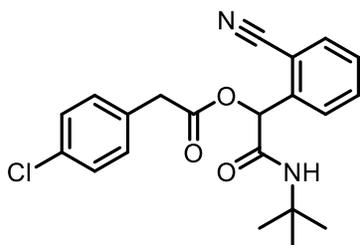
2-(3-Bromofenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173f).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 89% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f= 0.42 (30% EtOAc–Hexano). pf: 111-113°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (tt, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 7.28 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.7, 165.2, 139.1, 135.2, 133.8,

133.2, 132.5, 130.9, 130.6, 129.7, 129.4, 128.2, 122.9, 117.5, 111.2, 74.6, 52.1, 40.8, 28.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3383, 3075, 2975, 2227, 1745, 1682, 1528, 1448, 1206, 1141, 996, 771, 557, 429. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.0814, encontrado: 429.0805.

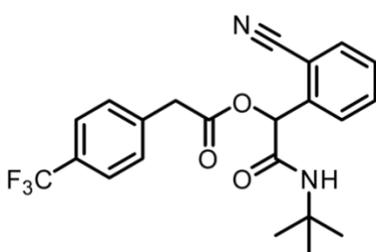
2-(4-Clorofenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173g).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 91% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.20$ (20% EtOAc–Hexano). pf: 104-106°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 7.67 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 165.3, 139.2, 133.8, 133.7, 133.2, 131.6, 130.9, 129.8, 129.4, 129.2, 117.6, 111.2, 74.6, 52.1, 40.6, 28.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3416, 3278, 2969, 2227, 1749, 1671, 1421, 1365, 1212, 1141, 1087, 1016, 806, 759, 497. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1319, encontrado: 385.1304.

2-(4-(Trifluorometil)fenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173h).

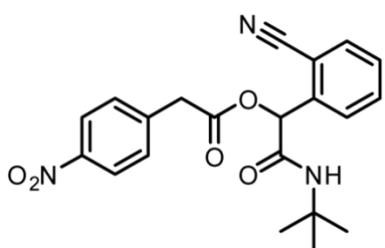


Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 70% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.42$ (20% EtOAc–Hexano). pf: 124-126°C. **RMN ¹H** (400

MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 1.25 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.6, 165.2, 139.1, 137.1, 133.8, 133.2, 130.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.3$ Hz, 1C), 130.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz, 2C), 129.8, 129.4, 126.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, 2C), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.7$ Hz, 1C), 117.6, 111.1, 74.8, 52.1, 41.0, 28.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3280, 3083, 2974, 2225, 1745, 1669, 1556, 1420, 1322, 1109, 1067, 821,

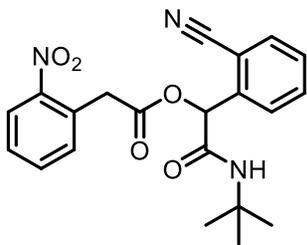
763, 541. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₂H₂₂F₃N₂O₃ [M+H]⁺ 419.1583, encontrado: 419.1580.

2-(4-Nitrofenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173i).



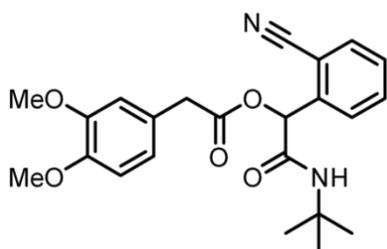
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 93% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). R_f= 0.22 (30% EtOAc–Hexano). pf: 118-120°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4, 165.1, 147.5, 140.3, 138.8, 133.7, 133.4, 130.6, 129.7, 129.5, 124.1, 117.6, 111.0, 74.9, 52.3, 40.8, 28.6. **IR ν** (cm⁻¹): 3280, 3086, 2972, 2225, 1745, 1669, 1519, 1345, 1216, 1144, 1018, 817, 713, 544, 473. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₁H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺ 396.1560, encontrada:396.1550.

2-(2-Nitrofenil)acetato 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173j).



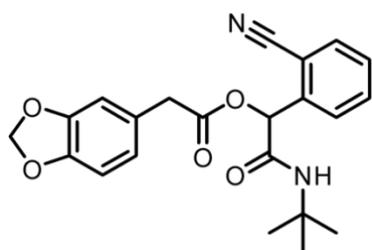
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 93% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). R_f= 0.22 (30% EtOAc–Hexano). pf: 115-117°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.16 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.25 – 4.00 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4, 165.4, 148.4, 139.2, 134.3, 133.9, 133.7, 133.1, 129.7, 129.3, 129.3, 129.1, 125.6, 117.4, 111.7, 74.8, 52.2, 39.9, 28.6. **IR ν** (cm⁻¹): 3329, 3193, 2979, 2236, 1753, 1698, 1517, 1346, 1158, 879, 784, 523, 428. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₁H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺ 396.1560, encontrado:396.1550.

2-(3,4-Dimetoxifenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetil (173k).



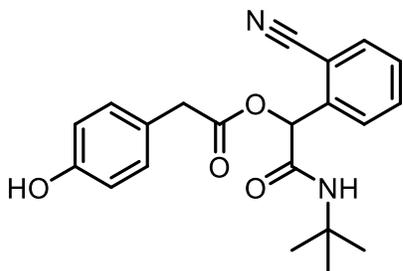
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 97% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.38$ (30% EtOAc–Hexano). pf: 79-81 °C. **RMN ^1H** (301 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.23 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.5, 165.5, 149.3, 148.6, 139.3, 133.9, 133.1, 130.0, 129.3, 125.6, 121.6, 117.6, 112.5, 111.5, 111.2, 74.4, 56.0, 56.0, 51.9, 41.0, 28.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3339, 3083, 2992, 2966, 2839, 2832, 2229, 1728, 1689, 1600, 1514, 1223, 1124, 1023, 772, 532. **HRMS (DART, M^+)** calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1920 encontrado: 411.1908.

2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173l).



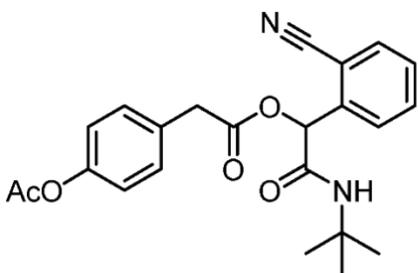
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 92% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.35$ (30% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 1.28 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 169.4, 165.4, 148.1, 147.2, 139.3, 133.8, 133.1, 129.8, 129.3, 126.6, 122.7, 117.5, 111.3, 109.8, 108.7, 101.3, 74.4, 52.0, 41.0, 28.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3409, 3337, 3183, 2902, 2229, 1751, 1682, 1597, 1490, 1445, 1247, 1124, 1035, 927, 759, 530, 502. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.1607, encontrado: 395.1610.

2-(4-Hidroxifenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173m*).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 79% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (30 % EtOAc-Hexano). $R_f = 0.30$ (30 % EtOAc-Hexano). pf: 120 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.30 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 171.9, 168.2, 157.8, 140.5, 134.6, 134.3, 131.5, 130.6, 129.7, 125.6, 118.1, 116.5, 113.5, 74.9, 52.8, 40.7, 28.7. **IR ν** (cm^{-1}): 3322, 3208, 3107, 2971, 2229, 1749, 1670, 1518, 1212, 1138, 975, 768, 553, 484. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1658, encontrado: 367.1642.

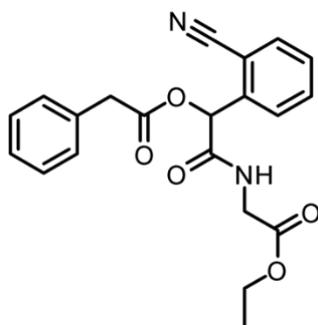
2-(4-Acetoxifenil)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173m).



A una disolución enfriada a 0 °C del aducto **173m*** (512 mg, 1.4 mmol) y Et_3N (212 mg, 1.5 eq.) en CH_2Cl_2 seco (0.5 M), se le adicionó AcCl (108 mg, 1.1 eq.) gota a gota. Luego de 15 min de agitación, se agregó agua (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y la disolución resultante se concentró a presión reducida, obteniendo el producto acetilado **173m** como un aceite amarillo en 99% de rendimiento (570 mg). $R_f = 0.35$ (30 % EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.3, 169.0, 165.3, 150.2, 139.2, 133.7, 133.1, 130.4, 129.6, 129.3, 122.1, 117.5, 111.2, 74.4, 52.0, 40.6, 28.5, 21.2. **IR ν** (cm^{-1}): 3415, 2970,

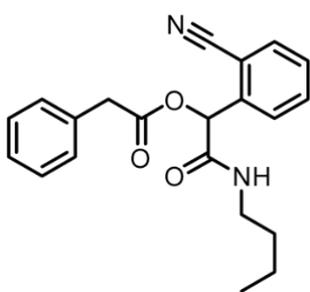
2933, 2227, 1750, 1683, 1509, 13667, 1191, 1131, 1018, 910, 763, 528. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₃H₂₅N₂O₅ [M+H]⁺ 409.1764, encontrado: 409.1761.

2-Fenilacetato de 1-(2-cianofenil)-2-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetilo (173n).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 80% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). R_f = 0.31 (20% EtOAc–Hexano). pf: 113–115°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 169.1, 166.9, 138.6, 133.6, 133.2, 132.9, 129.5, 129.1, 129.0, 128.7, 127.6, 117.2, 112.1, 73.8, 61.8, 41.3, 41.1, 14.2. **IR ν** (cm⁻¹): 3285, 3067, 2980, 2226, 1757, 1744, 1671, 1656, 1536, 1373, 1204, 1143, 1009, 765, 693, 516 475. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₁H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺ 381.1451, encontrado: 381.1447.

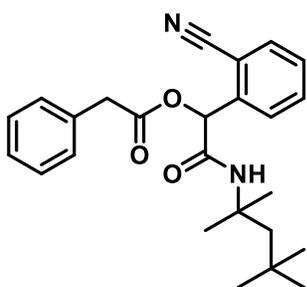
2-Fenilacetato de 2-(butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173o).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 96% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f = 0.39 (35% EtOAc–Hexano). pf: 59–61°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.25 – 3.07 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.29 – 1.17 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3, 166.4, 139.0, 133.7, 133.2, 133.1, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0, 127.7, 117.4, 111.5, 74.1, 41.3, 39.3, 31.3, 20.0, 13.8. **IR ν** (cm⁻¹): 3333, 2958, 2932, 2227, 1747, 1664, 1529,

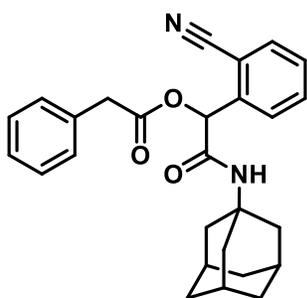
1234, 1127, 1024, 762, 696, 583, 522, 458. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₁H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 351.1709, encontrado: 351.1696.

2-Fenilacetato de 1-(2-cianofenil)-2-oxo-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)etilo (173p).



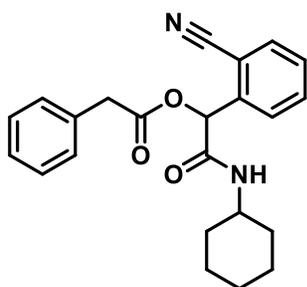
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 88% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (10% EtOAc–Hexano). R_f= 0.43 (20% EtOAc–Hexano). pf: 112–113°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.88 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2, 164.9, 139.3, 133.7, 133.1, 133.0, 129.4, 129.4, 129.2, 129.1, 127.7, 117.6, 111.5, 74.4, 56.0, 51.6, 41.4, 31.6, 31.4, 28.9. **IR ν** (cm⁻¹): 3415, 2902, 2225, 1744, 1677, 1519, 1213, 1132, 1023, 763, 705, 515. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₅H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺ 407.2335, encontrado: 407.2342.

2-Fenilacetato de 2-((adamantan-1-il)amino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173q).



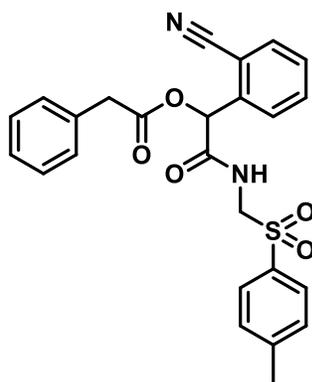
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 76% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (10% EtOAc–Hexano). R_f= 0.31 (20% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.63 (s, 6H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3, 165.1, 139.4, 133.8, 133.2, 133.0, 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 127.6, 117.5, 111.4, 74.4, 52.7, 41.4, 36.3, 29.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3404, 3031, 2906, 2226, 1747, 1684, 1520, 1454, 1232, 1125. 761, 695, 552, 435. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₇H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 429.2178, encontrado: 529.2162.

2-Fenilacetato de 1-(2-cianofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetilo (173r).



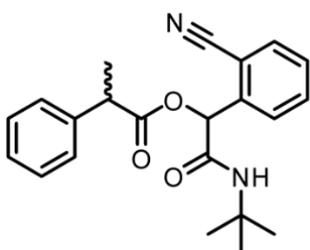
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 87% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.44$ (35% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.35 – 1.21 (m, 2H), 1.20 – 0.99 (m, 2H), 0.98 – 0.84 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 165.4, 139.1, 133.8, 133.3, 133.1, 129.7, 129.5, 129.3, 129.1, 127.7, 117.5, 111.4, 74.2, 48.5, 41.4, 32.7, 25.5, 24.8. **IR ν** (cm^{-1}): 3403, 3323, 3031, 2931, 2853, 2227, 1747, 1661, 1523, 1450, 1212, 1128, 1027, 762, 696, 552, 427. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.1865, encontrado: 377.1857.

2-Fenilacetato de 1-(2-cianofenil)-2-oxo-2-((tosilmetil)amino)etilo (173s).



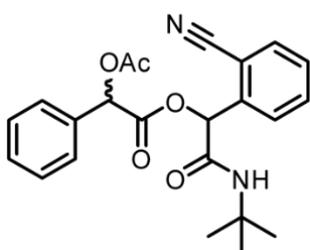
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 22% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (40% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.41$ (50% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.51 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 166.5, 145.6, 138.0, 133.5, 133.1, 132.9, 130.0, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 128.8, 128.7, 127.8, 117.1, 112.1, 73.3, 60.0, 41.0, 21.8. **IR ν** (cm^{-1}): 3338, 3032, 2927, 2227, 1749, 1699, 1597, 1515, 1321, 1287, 1212, 1138, 1083, 1028, 814, 762, 702, 557, 511, 439. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.1328, encontrado: 463.1328.

2-Fenilpropanoato 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173t).



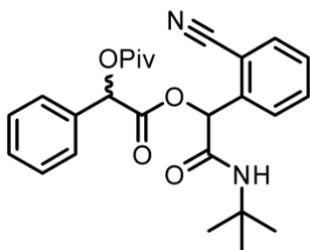
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 91% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (15% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.39$ (30% EtOAc–Hexano). pf: 63–65°C. (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.73 – 7.58 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 6.11 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 3.88 (dq, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.54 (dd, $J = 20.6, 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (m, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 172.1, 165.5, 140.0, 139.5, 139.30, 139.2, 134.0, 133.6, 133.0, 132.9, 120.0, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 127.8, 127.7, 117.5, 111.6, 111.5, 74.3, 74.0, 52.0, 51.7, 45.8, 45.4, 28.6, 28.4, 17.9, 17.8. **IR ν** (cm^{-1}): 3413, 3030, 2974, 2226, 1746, 1685, 1519, 1452, 1365, 1196, 1145, 1065, 898, 762, 698, 531, 442. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.1865, encontrado: 365.1862.

2-Acetoxi-2-fenilacetato 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173u).



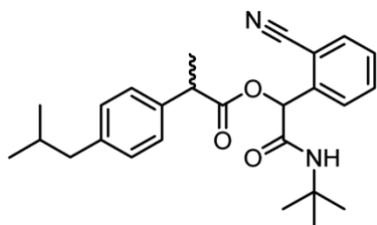
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 75% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.28$ (30% EtOAc–Hexano). (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 – 7.30 (m, 9H), 6.47 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.30 (m, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 170.8, 167.3, 166.9, 165.0, 164.9, 138.5, 138.5, 134.1, 133.7, 133.3, 133.1, 132.9, 132.3, 130.3, 129.9, 129.8, 129.7, 129.5, 129.3, 129.1, 127.8, 127.7, 117.5, 117.2, 111.8, 111.5, 75.0, 74.9, 74.8, 74.3, 52.3, 52.1, 28.6, 28.5, 20.8, 20.7. **IR ν** (cm^{-1}): 3415, 3068, 2970, 2227, 1741, 1682, 1522, 1454, 1367, 1226, 1155, 1053, 1015, 926, 759, 696, 516, 449. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.1764, encontrado: 409.1769.

Pivalato de 2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxy)-2-oxo-1-feniletilo (173v).



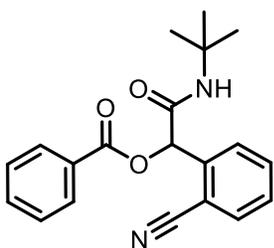
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 50% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (10% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.31$ (20% EtOAc–Hexano). pf: 81–83°C. (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.71 – 7.33 (m, 9H), 6.53 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 1.33 (m, 9H), 1.22 (m, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 178.6, 178.0, 167.5, 166.9, 165.2, 165.0, 138.6, 134.0, 133.7, 133.6, 133.1, 132.9, 132.5, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 127.7, 127.5, 117.5, 117.2, 112.0, 111.7, 74.9, 74.8, 74.8, 74.0, 52.3, 52.0, 38.9, 38.8, 28.6, 28.5, 27.1, 27.1. **IR ν** (cm^{-1}): 3424, 3331, 2971, 2230, 1764, 1724, 1697, 1663, 1541, 1509, 1478, 1453, 1278, 1170, 1138, 765, 532, 446. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.2233, encontrado: 451.2219.

2-(4-isobutilfenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173w).



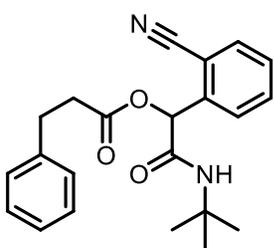
Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite café en 95% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (10 % EtOAc–Hexano). $R_f = 0.30$ (20% EtOAc–Hexano). (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.73 – 7.00 (m, 8H), 6.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.96 – 3.75 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 3H), 1.30 – 1.12 (m, 9H), 0.95 – 0.84 (m, 6H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 165.5, 141.3, 141.1, 139.5, 139.4, 137.1, 136.4, 133.9, 133.5, 132.9, 130.0, 129.7, 129.2, 127.3, 117.4, 111.6, 111.5, 74.1, 73.9, 51.9, 51.7, 45.3, 45.0, 30.2, 28.5, 28.4, 22.5, 17.8, 17.7. **IR ν** (cm^{-1}): 3413, 2958, 2869, 2227, 1748, 1686, 1518, 1453, 1146, 761, 554. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.2491, encontrado: 421.2484.

Benzoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173x).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 95% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.26$ (20% EtOAc–Hexano). P.f con descomposición: 197-199 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.63 (td, $J = 8.2, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.45 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 1.40 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.7, 164.7, 139.6, 134.1, 133.9, 133.2, 130.4, 130.1, 129.8, 128.9, 117.9, 111.1, 74.8, 52.3, 28.7. **IR ν** (cm^{-1}): 3295, 301, 2969, 2869, 2226, 1726, 1663, 1560, 1451, 1316, 1248, 960, 768, 705, 557, 452. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 337.1552, encontrado: 337.1551.

3-Fenilpropanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (173y).

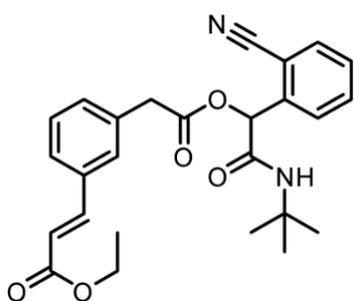


Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 93% de rendimiento (escala 1 mmol), después de la purificación por CCF (10% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.31$ (20 % EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.7, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 165.5, 139.9, 139.5, 133.7, 133.2, 129.6, 129.2, 128.7, 128.3, 126.6, 117.6, 111.1, 74.3, 52.1, 35.7, 30.7, 28.7. **IR ν** (cm^{-1}): 3428, 3361, 3063, 2969, 2871, 2227, 1747, 1682, 1600, 1521, 1453, 1365, 1221, 1136, 761, 530. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 365.1865, encontrado: 365.1877.

Procedimiento general B: Olefinación *meta*-C(*sp*²)-H mediada por Pd(II).

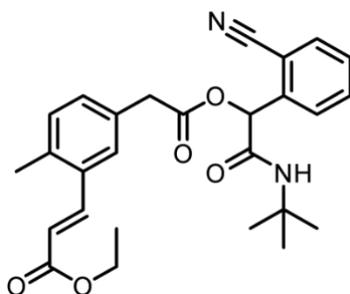
Una disolución del aducto de Passerini **173a-173y** (1.0 eq.), olefina (2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgOAc (2.0 eq.) y *N*-Ac-Gly-OH (30 mol%) en HFIP (0.3 M), se calentó en un vial sellado a 90 °C durante 24 horas usando un baño de aceite convencional. A la reacción no se le excluyó el aire o la humedad de manera estricta. Al cabo del tiempo de reacción, el disolvente se evaporó hasta sequedad y el crudo se purificó usando cromatografía en columna flash.

(*E*)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)-acrilato de etilo (**174a**).



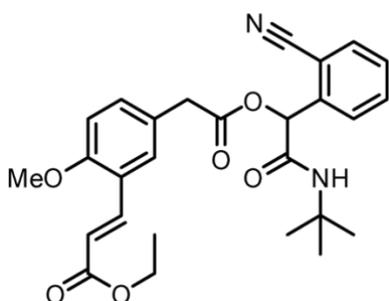
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 74% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.28$ (25% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.62 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 166.9, 165.3, 143.9, 139.2, 135.3, 133.8, 133.2, 131.2, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 127.3, 121.2, 119.2, 117.5, 111.2, 74.6, 60.7, 52.0, 41.1, 28.5, 14.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3415, 3352, 3065, 2973, 2872, 2227, 1748, 1705, 1685, 1637, 1521, 1451, 1312, 1221, 1177, 1134, 1030, 761, 520. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₆H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ 449.2076, encontrado: 449.2069.

(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2-metilfenil)acrilato de etilo (174b).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 66% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.47$ (35% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.90 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.7, 166.6, 165.3, 141.1, 139.3, 138.2, 133.8, 133.6, 133.1, 131.4, 131.2, 129.8, 129.3, 129.2, 127.7, 120.9, 117.4, 111.5, 74.5, 60.7, 52.0, 38.4, 28.5, 21.1, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3413, 3359, 2973, 2931, 2227, 1748, 1706, 1684, 1634, 1519, 1365, 1313, 1227, 1177, 1134, 1029, 865, 761, 522. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.2233, encontrado: 463.2230.

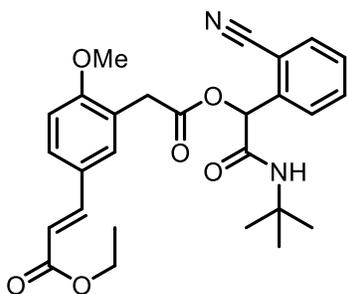
(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)acrilato de etilo (174c).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 64% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.22$ (30% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 167.4, 165.4, 157.8, 139.4, 139.3, 133.8, 133.2, 132.3, 129.8, 129.8, 129.3, 125.3, 123.9, 119.6, 117.6, 111.7, 111.2, 74.5, 60.5, 55.7, 52.0, 40.3, 28.6, 14.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3412, 3351, 2973, 2227, 1747, 1686, 1631, 1498, 1453, 1365, 1253, 1175,

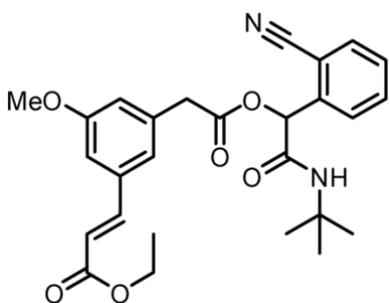
1136, 1026, 762, 531. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₇H₃₁N₂O₆ [M+H]⁺ 479.2182, encontrado: 479.2182.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxy)-2-oxoetil)-4-metoxifenil)acrilato de etilo (174d).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 49% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f= 0.36 (36% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74 – 7.11 (m, 8H), 6.35 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 55.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.36 – 1.26 (m, 12H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2, 167.0, 165.5, 157.9, 141.3, 139.0, 133.7, 133.0, 131.0, 129.6, 129.1, 128.9, 127.8, 125.1, 122.0, 120.2, 119.4, 111.9, 74.4, 60.7, 55.9, 51.9, 36.1, 28.6, 14.5. **IR ν** (cm⁻¹): 3414, 3369, 2965, 2227, 1749, 1708, 1685, 1634, 1520, 1455, 1366, 1257, 1177, 1138, 1029, 981, 761, 515. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₇H₃₁N₂O₆ [M+H]⁺ 479.2182, encontrado: 479.2186.

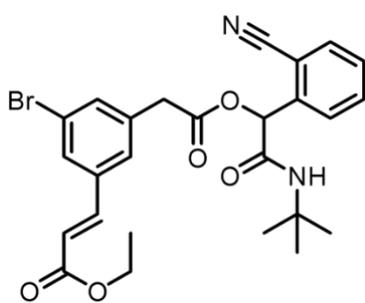
(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxy)-2-oxoetil)-5-metoxifenil)acrilato de etilo (174e).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 56% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f= 0.36 (35% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.9, 166.9, 165.3, 160.4, 144.0, 139.2, 136.5, 135.1, 133.8, 133.2, 129.9, 129.4, 121.6, 119.5, 117.6, 117.0, 112.5, 111.2, 74.6,

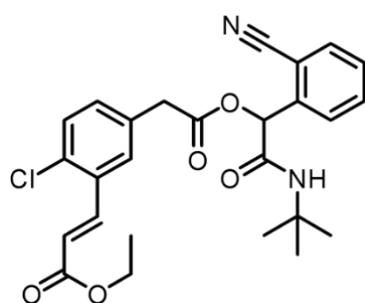
60.7, 55.6, 52.1, 41.3, 28.6, 14.5. **IR** ν (cm⁻¹): 3412, 3358, 2967, 2933, 2227, 1748, 1686, 1638, 1591, 1521, 1455, 1365, 1259, 1135, 1031, 980, 761, 521. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₇H₃₁N₂O₆ [M+H]⁺ 479.2182, encontrado: 479.2188.

(E)-3-(3-Bromo-5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174f).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 69% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f = 0.47 (35% EtOAc–Hexano). **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.38 (m, 7H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H). **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 166.5, 165.2, 142.3, 135.7, 133.8, 133.8, 133.3, 130.0, 129.7, 129.5, 128.7, 127.8, 123.4, 121.8, 120.6, 117.6, 111.1, 74.8, 60.9, 52.2, 40.5, 28.6, 14.4. **IR** ν (cm⁻¹): 3417, 3358, 3069, 2974, 2227, 1748, 1686, 1638, 1522, 1366, 1223, 1178, 1138, 1030, 978, 761, 670, 523. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₆H₂₈BrN₂O₅ [M+H]⁺ 527.1182, encontrado: 527.1195.

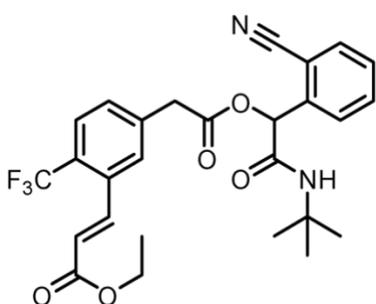
(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2-clorofenil)acrilato de etilo (174g).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 63% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f = 0.29 (30% EtOAc–Hexano). **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.7, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H). **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8, 166.5, 165.2, 139.8, 139.0, 133.8, 133.3,

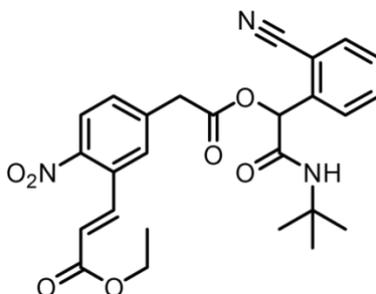
132.3, 132.0, 130.7, 129.8, 129.4, 128.7, 127.1, 122.6, 121.7, 117.6, 111.0, 74.7, 60.9, 52.2, 40.5, 28.6, 14.4. **IR** ν (cm⁻¹): 3417, 3356, 2974, 2933, 2227, 1748, 1708, 1686, 1636, 1522, 1474, 1365, 1221, 1138, 1030, 978, 761, 529, 451. **HRMS** (DART, M⁺) calc. para C₂₆H₂₈ClN₂O₅ [M+H]⁺ 483.1687, encontrado: 483.1710.

(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (174h).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 29% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f = 0.22 (20% EtOAc–Hexano). **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H). **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.1, 166.1, 165.1, 139.6, 139.0, 136.2, 135.1 (d, ⁴J_{C-F} = 1.2 Hz, 1C) 133.5 (q, ²J_{C-F} = 38.9 Hz, 1C), 133.2, 131.9 (d, ⁴J_{C-F} = 1.5 Hz, 1C), 129.5, 129.4, 128.9, 126.7 (q, ³J_{C-F} = 3.4 Hz, 1C), 124.1 (q, ³J_{C-F} = 3.6 Hz, 1C), 123.7 (q, ¹J_{C-F} = 273.4 Hz, 1C), 123.2, 117.5, 111.2, 74.9, 61.1, 52.2, 38.6, 28.6, 14.4. **IR** ν (cm⁻¹): 3423, 3368, 2965, 2931, 2227, 1749, 1713, 1687, 1522, 1314, 1222, 113, 1125, 1029, 762, 527, 454. **HRMS** (DART, M⁺) calc. para C₂₇H₂₈F₃N₂O₅ [M+H]⁺ 517.1950, encontrado: 517.1952.

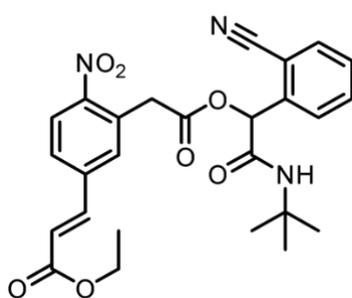
(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2-nitrofenil)acrilato de etilo (174i).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 22% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano). R_f = 0.22 (25% EtOAc–Hexano). **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz,

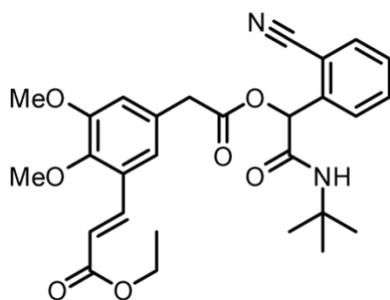
1H), 7.72 – 7.56 (m, 4H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.3, 165.8, 165.1, 147.5, 139.5, 139.3, 138.8, 133.7, 133.5, 131.3, 130.3, 129.7, 129.6, 125.6, 124.1, 122.2, 117.6, 110.9, 75.0, 61.1, 52.4, 40.6, 28.7, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3420, 2971, 2935, 2227, 1748, 1686, 1600, 1519, 1454, 1345, 1217, 139, 1027, 852, 761, 521, 427. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 494.1927, encontrado: 494.1925.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-4-nitrofenil)acrilato de etilo (174j).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 23 % de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.51$ (50% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 – 7.39 (m, 8H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 12H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.6, 165.6, 165.1, 150.2, 139.1, 137.1, 133.7, 133.6, 133.2, 131.7, 131.0, 129.6, 129.4, 127.7, 126.8, 124.2, 117.6, 111.7, 75.0, 61.2, 52.3, 37.6, 28.6, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3422, 2967, 2929, 2227, 1752, 1713, 1682, 1523, 1452, 1364, 1283, 1144, 1028, 971, 852, 762, 716, 523, 442. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 494.1927, encontrado: 494.1915.

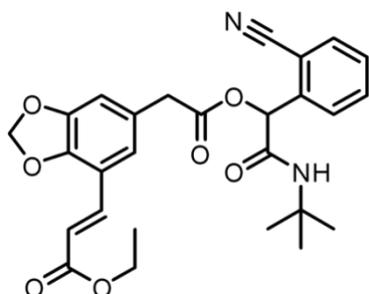
(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2,3-dimetoxifenil)acrilato de etilo (174k).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 91% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.43$ (50% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.89 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.5,$

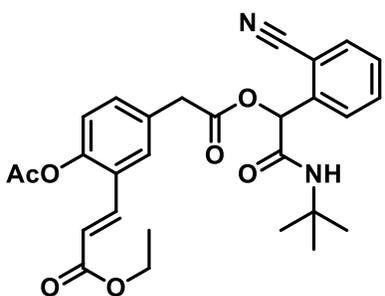
1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H), 3.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.7, 166.8 165.2, 151.1, 148.8, 140.6, 139.1, 133.6, 133.0, 129.7, 129.5, 129.2, 126.3, 118.4, 117.4, 113.5, 111.2, 108.9, 74.5, 60.6, 56.1, 56.0, 51.9, 38.2, 28.4, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3411, 3355, 2972, 2937, 2227, 1746, 1687, 1630, 1601, 1516, 1451, 1366, 1271, 1212, 1171, 1096, 1001, 854, 762, 529. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.2288, encontrado: 509.2292.

(E)-3-(6-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)acrilato de etilo (174I).



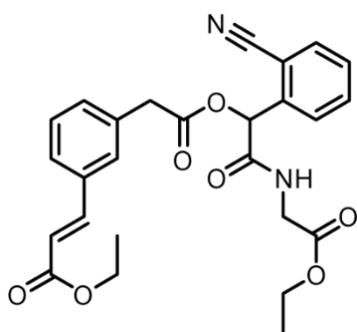
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 69% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.59$ (50% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 7.44 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 167.1, 165.3, 148.7, 146.3, 139.2, 138.5, 133.8, 133.2, 129.9, 129.4, 126.9, 123.4, 121.7, 117.6, 117.4, 111.2, 110.8, 102.1, 74.7, 60.7, 52.1, 40.8, 28.6, 14.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3412, 3354, 2974, 2929, 2227, 1747, 1685, 1634, 1522, 1484, 1436, 1260, 1177, 1132, 1029, 924, 761, 530. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.1975, encontrado: 493.1983.

(E)-3-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-2-acetoxifenil)acrilato de etilo (174m).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 68% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano) $R_f = 0.25$ (30% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 – 7.50 (m, 6H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.34 – 1.31 (m, 3H), 1.27 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 168.9, 166.7, 165.3, 148.8, 139.1, 137.4, 133.7, 133.3, 132.0, 131.2, 130.5, 129.7, 129.4, 128.6, 127.7, 123.8, 122.2, 121.2, 117.6, 111.1, 74.7, 60.8, 52.2, 40.5, 28.6, 21.1, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3416, 3362, 2975, 2934, 2228, 1750, 1709, 1686, 1637, 1521, 1491, 1454, 1367, 1179, 1135, 1030, 906, 763, 556. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ $\text{M}+\text{H}^+$ 507.2131, encontrado: 507.2128.

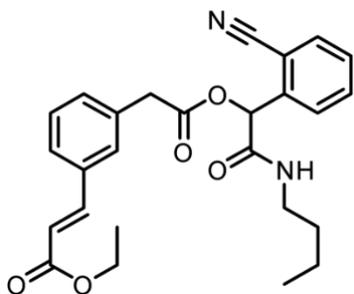
(E)-3-(3-(2-(1-(2-Cianofenil)-2-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174n).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 68% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.41$ (50% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 – 7.29 (m, 9H), 6.83 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 168.8, 166.9, 166.7, 144.1, 141.1, 138.5, 135.2, 133.6, 133.2, 131.3, 129.5, 129.2, 129.0, 127.3, 120.8, 119.0, 117.2, 112.0, 74.0, 61.9, 60.7, 41.4, 40.8, 14.4, 14.2. **IR ν** (cm^{-1}): 3360, 2981, 2937, 2227, 1746, 1704, 1687, 1636, 1600, 1528, 1367, 1313, 1197, 1178, 1027, 982, 763, 682, 521,

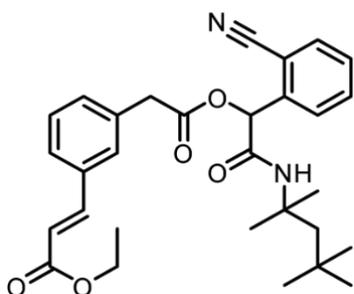
458. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₆H₂₇N₂O₇ [M+H]⁺ 479.1818, encontrado: 479.1801.

(E)-3-(3-(2-(2-(Butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174o).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 72% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (30% EtOAc–Hexano). R_f= 0.54 (50% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 – 7.31 (m, 9H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 5H), 1.28 – 1.18 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1, 166.9, 166.3, 143.9, 141.0, 138.9, 135.3, 133.9, 133.7, 133.2, 131.2, 129.5, 128.9, 127.3, 121.0, 119.2, 117.5, 111.3, 74.3, 60.7, 41.0, 39.4, 31.4, 20.0, 14.4, 13.8. **IR ν** (cm⁻¹): 3351, 2959, 2872, 2227, 1749, 1707, 1678, 1636, 1600, 1530, 1366, 1312, 1224, 1177, 1132, 863, 761, 682, 532, 440. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₆H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ 449.2077, encontrado: 449.2062.

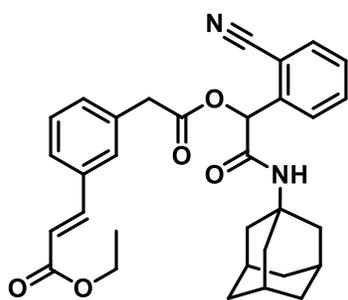
(E)-3-(3-(2-(1-(2-cianofenil)-2-oxo-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)etoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174p).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 68% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (10% EtOAc–Hexano). R_f= 0.70 (50% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 – 7.31 (m, 9H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 55.1 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.87 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 166.9, 164.9, 143.9, 140.9, 139.1, 135.3, 133.7, 133.11, 131.3, 129.6, 129.3, 128.9, 127.4, 121.3, 119.2, 117.6, 111.3, 74.6, 60.7, 56.0, 51.6, 41.1, 31.6, 31.4, 28.9, 14.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3417, 3366, 2953,

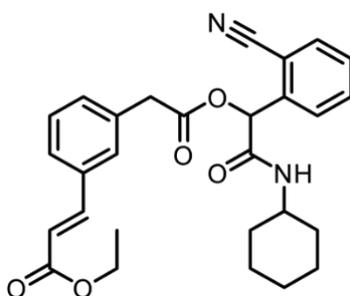
2871, 2227, 1750, 1707, 1685, 1637, 1520, 1448, 1365, 1312, 1223, 1178, 1131, 1029, 981, 761, 518. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₃₀H₃₇N₂O₅ [M+H]⁺ 505.2703, encontrado: 505.2695.

(E)-3-(3-(2-(2-((Adamantan-1-il)amino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174q).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 60% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (10% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.50$ (35% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.33 (m, 9H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 166.9, 165.0, 144.0, 141.0, 139.2, 135.3, 133.7, 133.1, 131.3, 129.6, 129.3, 129.0, 127.3, 121.2, 119.1, 117.6, 111.2, 74.5, 60.7, 52.7, 41.3, 41.1, 36.2, 29.4, 14.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3407, 3350, 3064, 2907, 2850, 2227, 1749, 1706, 1686, 1637, 1520, 1449, 1361, 1226, 1134, 1031, 982, 761, 552, 436. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₃₂H₃₅N₂O₅ [M+H]⁺ 527.2546, encontrado: 527.2542.

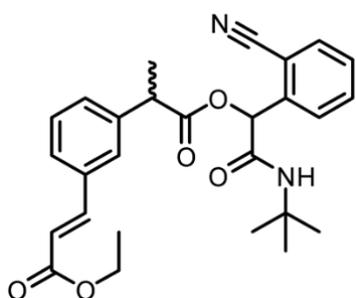
(E)-3-(3-(2-(1-(2-Cianofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174r).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 26% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.33$ (35% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74 – 7.31 (m, 9H), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.76 – 3.60 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.17 – 1.00 (m, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 166.9, 165.2, 143.9, 141.0, 139.0, 135.4, 133.8, 133.2, 131.3, 129.7,

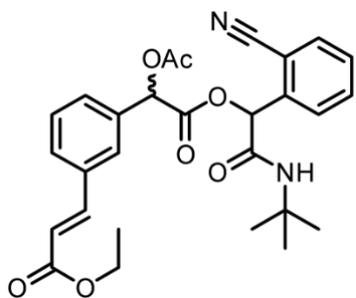
129.4, 129.0, 127.4, 121.3, 119.2, 117.6, 111.2, 74.4, 60.7, 48.5, 41.1, 32.8, 25.4, 24.7, 14.4. **IR** ν (cm^{-1}): 3408, 3339, 2931, 2855, 2227, 1749, 1707, 1678, 1637, 1523, 1448, 1313, 1225, 1177, 1133, 1030, 980, 761, 682, 553. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.2233, encontrado: 449.2239.

(E)-3-(3-(1-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-1-oxopropan-2-il)fenil)acrilato de etilo (174t).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 75% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (35% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.49$ (35% EtOAc–Hexano). (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.27 (m, 9H), 6.43 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 1H), 1.55 (dd, $J = 13.4, 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (m, 9H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 171.8, 166.8, 165.2, 143.9, 143.8, 140.6, 139.9, 139.2, 139.0, 135.4, 135.1, 133.9, 133.5, 133.0, 132.9, 129.9, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 127.4, 127.2, 127.1, 127.1, 122.0, 121.7, 119.2, 119.0, 117.4, 117.3, 111.3, 111.2, 74.4, 74.2, 60.6, 60.6, 52.0, 51.7, 45.4, 45.1, 28.5, 28.3, 17.9, 17.8, 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3415, 3356, 2976, 2935, 2227, 1746, 1707, 1686, 1637, 1519, 1452, 1365, 1218, 1161, 1033, 983, 864, 761, 526, 451. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.2359, encontrado: 463.2344.

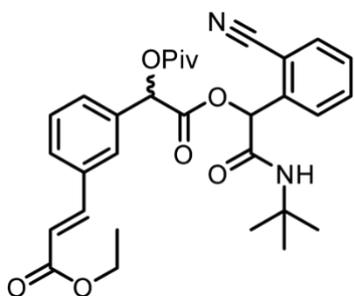
(E)-3-(3-(1-Acetoxi-2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (174u).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 45% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.39$ (35% EtOAc–Hexano). (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.73 – 7.33 (m, 9H), 6.49 – 6.25 (m, 2H), 6.18 – 6.12 (m, 1H), 6.06 – 5.92 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 2H), 2.27

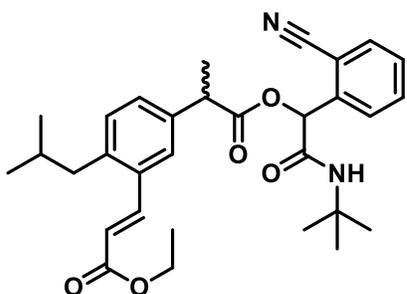
– 2.18 (m, 3H), 1.39 – 1.21 (m, 12H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 167.1, 166.7, 164.9, 164.8, 143.4, 143.3, 140.5, 138.4, 135.6, 135.4, 134.1, 133.7, 133.1, 133.0, 130.4, 129.8, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 129.4, 129.3, 129.3, 127.0, 126.9, 119.8, 119.6, 117.5, 117.2, 111.7, 111.3, 75.2, 74.9, 74.5, 74.0, 60.8, 60.7, 52.4, 52.1, 28.6, 28.5, 20.8, 20.7, 14.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3415, 2974, 2227, 1748, 1708, 1686, 1636, 1523, 1367, 1219, 1159, 1041, 982, 761, 685, 495. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₈H₃₁N₂O₇ [M+H]⁺ 507.2131, encontrado: 507.2120.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxo-1-(pivaloiloxi)etil)fenil)acrilato de etilo (174v).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 62% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (15% EtOAc–Hexano). *R_f* = 0.57 (35% EtOAc–Hexano). (*mezcla diastereoisomérica*) **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.69 – 7.36 (m, 9H), 6.53 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 12H), 1.22 (m, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.5, 178.0, 167.3, 166.7, 165.0, 164.9, 143.5, 143.5, 138.4, 135.6, 135.3, 134.4, 133.9, 133.7, 133.3, 133.1, 132.9, 129.9, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.0, 126.9, 119.8, 119.5, 117.4, 117.2, 111.9, 111.6, 75.0, 74.9, 74.4, 73.7, 60.8, 60.7, 52.4, 52.1, 38.9, 38.8, 28.6, 28.5, 27.1, 27.1, 14.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3416, 2974, 2873, 2228, 1767, 1710, 1686, 1639, 1600, 1479, 1366, 1280, 1220, 1166, 1133, 1039, 865, 761, 517. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₃₁H₃₇N₂O₇ [M+H]⁺ 549.2601, encontrado: 549.2576.

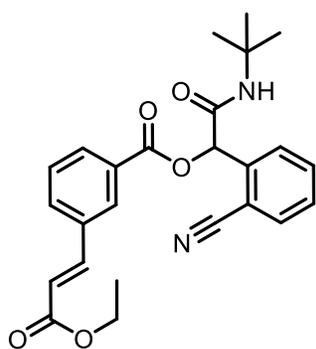
(E)-3-(5-(1-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-isobutilfenil)acrilato de etilo (174w).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 50% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CC (15 % EtOAc-Hexano). $R_f = 0.20$ (20% EtOAc-Hexano). (*mezcla diastereoisomérica*)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.33 – 8.21 (m, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.69 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.34 (m, 2H), 6.62 – 6.52 (m, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 2H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 1.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50 – 1.31 (m, 9H), 1.17 – 1.03 (m, 6H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 166.7, 165.4, 141.6, 141.4, 139.4, 139.2, 136.7, 136.0, 133.7, 133.4, 133.0, 132.8, 131.7, 131.4, 129.3, 129.1, 128.2, 127.1, 121.6, 121.4, 117.3, 112.07, 111.6, 74.4, 74.1, 60.8, 52.0, 51.7, 45.0, 40.9, 30.2, 28.6, 28.4, 22.5, 18.2, 17.98, 18.0, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3418, 2960, 2933, 2970, 2228, 1748, 1709, 1687, 1519, 1366, 1163, 1034, 761, 556. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519.2859, encontrado: 519.2856.

(E)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (174x).

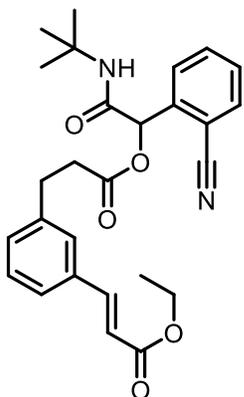


Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 30% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.44$ (35% EtOAc-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 – 7.59 (m, 5H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.8, 165.7, 164.2, 143.1, 139.5, 135.4, 133.9, 133.4, 133.2, 131.3, 130.2, 130.1, 129.6, 129.0, 128.4, 120.3, 117.9, 111.1, 75.0, 60.9, 52.4, 28.8, 14.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3432, 3351, 2970, 2872, 2227, 1710, 1687, 1639, 1521, 1365, 1248, 1177,

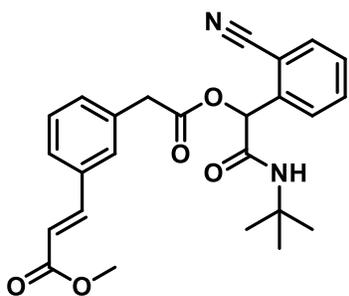
1070, 980, 758, 524. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₅H₂₇N₂O₅ [M+H]⁺ 435.1920, encontrado: 435.1821.

(E)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-fenil)acrilato de etilo (174y)



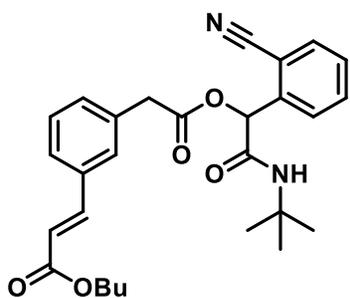
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 64% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.44$ (35% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 4H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.33 (m, 12H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 167.0, 165.5, 144.4, 141.3, 140.6, 139.4, 134.8, 133.6, 133.2, 130.3, 129.5, 129.2, 128.1, 126.3, 118.5, 117.5, 111.1, 74.3, 60.6, 52.1, 35.4, 30.5, 28.6, 14.4. **IR ν** (cm⁻¹): 3349, 2971, 2931, 2227, 1746, 1686, 1630, 1520, 1365, 1137, 982, 761, 527. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₇H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺ 463.2233, encontrado: 463.2243.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-fenil)acrilato de metilo (175a).



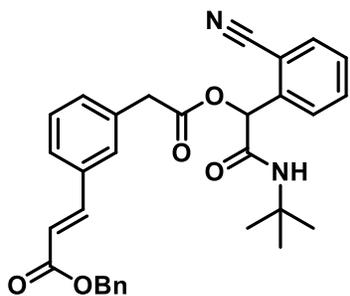
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 58% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.20$ (30% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 – 7.30 (m, 9H), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 5H), 1.24 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 167.4, 165.3, 144.2, 139.2, 135.2, 133.8, 133.2, 131.3, 129.8, 129.6, 129.4, 129.0, 127.4, 120.8, 118.7, 111.2, 74.6, 52.1, 51.90, 41.1, 28.6. **IR ν** (cm⁻¹): 3415, 3357, 2967, 2227, 1448, 1713, 1685, 1637, 1522, 1437, 1194, 1022, 982, 762. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₅H₂₇N₂O₅ [M+H]⁺ 435.1920, encontrado: 435.1928.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-fenil)acrilato de bulito (175b).



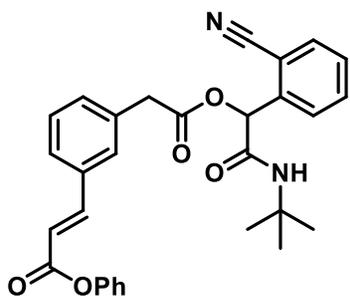
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 58% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.20$ (30% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 – 7.33 (m, 9H), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 4.3$ Hz, 9H), 1.02 – 0.92 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.0, 167.0, 165.3, 143.9, 139.2, 133.8, 133.1, 131.2, 129.8, 129.3, 128.9, 127.4, 119.2, 117.5, 111.2, 77.2, 74.6, 64.6, 52.0, 41.1, 30.8, 28.5, 19.3, 13.8. **IR ν** (cm^{-1}): 3415, 3361, 2962, 2932, 2227, 1479, 1686, 1637, 1521, 1222, 1174, 1135, 1023, 982, 762. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 477.2390, encontrado: 477.2396.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-fenil)acrilato de bencilo (175c).



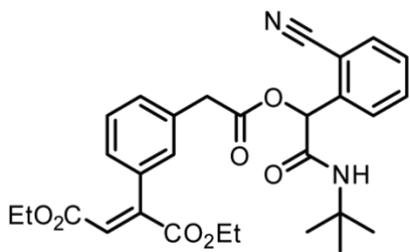
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 50% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.20$ (30% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.73 – 7.33 (m, 14H), 6.50 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 1.24 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.0, 166.7, 165.3, 144.6, 141.6, 139.2, 136.1, 135.2, 133.8, 133.2, 131.4, 129.8, 129.4, 129.1, 128.7, 128.4, 127.4, 118.8, 117.6, 111.2, 74.7, 66.6, 52.1, 41.1, 28.6. **IR ν** (cm^{-1}): 3414, 3033, 2966, 2931, 2227, 1747, 1686, 1637, 1521, 1454, 1220, 1156, 1019, 760, 697, 522. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 511.2233, encontrado: 511.2226.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de fenilo (175d).



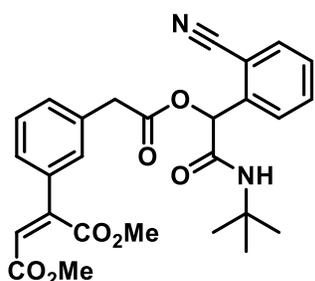
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 55% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.20$ (30% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.27 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.8, 165.3, 150.9, 145.9, 139.2, 133.8, 133.2, 131.7, 129.8, 129.6, 129.3, 127.6, 126.0, 121.7, 118.2, 111.3, 74.7, 52.1, 41.1, 28.6. **IR ν** (cm^{-1}): 3414, 3033, 2966, 2930, 2227, 1747, 1710, 1686, 1637, 1521, 1454, 1219, 1157, 1020, 982, 760, 697, 522. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.2076, encontrado: 497.2076.

2-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)fumarato de dietilo (175e).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 48% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.36$ (35% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 167.8, 165.3, 164.9, 148.2, 139.2, 134.3, 134.1, 133.8, 133.2, 131.6, 129.7, 129.7, 129.4, 127.7, 126.2, 118.4, 117.6, 111.2, 74.6, 62.1, 61.1, 52.1, 41.1, 28.6, 14.3, 14.1. **IR ν** (cm^{-1}): 3416, 3370, 2975, 2933, 2227, 1716, 1686, 1624, 1521, 1450, 1341, 1288, 1219, 1161, 1029, 873, 761, 525. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.2288, encontrado: 521.2271.

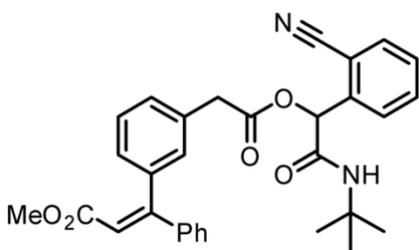
2-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)maleato de dimetilo (175f).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 65% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.20$ (30% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.24 –

7.16 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 166.6, 165.4, 143.8, 139.4, 134.5, 133.7, 133.1, 132.7, 130.1, 129.7, 129.4, 129.2, 129.1, 128.5, 128.2, 117.5, 111.5, 74.4, 53.1, 52.0, 41.2, 28.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3412, 2955, 2227, 1720, 1683, 1523, 1434, 1230, 1134, 1017, 908, 763, 707, 556 **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.1975, encontrado: 493.1968.

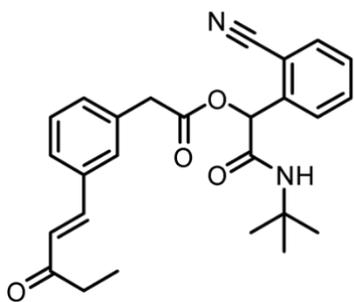
(*Z*)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)-3-fenilacrilato de metilo (175g).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 57% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.42$ (35% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz,

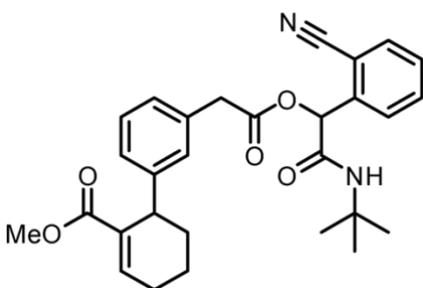
CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 166.3, 165.3, 156.4, 141.6, 139.2, 138.6, 133.7, 133.4, 133.1, 130.5, 130.3, 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.1, 127.8, 120.7, 117.5, 111.2, 74.5, 52.0, 51.4, 41.1, 28.6. **IR ν** (cm^{-1}): 3414, 3360, 3059, 2967, 2872, 2227, 1747, 1722, 1685, 1599, 1520, 1364, 1269, 1199, 1160, 1140, 1020, 873, 761, 698, 556. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.2233, encontrado: 511.2216.

(E)-2-(3-(3-Oxopent-1-en-1-il)fenil)acetato de 2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (175h).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 66% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f 0.44 (35% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.30 (m, 9H), 6.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.80 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.69 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.9, 169.0, 165.4, 141.5, 139.2, 135.5, 133.8, 133.2, 131.4, 129.9, 129.7, 129.4, 129.1, 128.9, 127.6, 126.7, 117.6, 111.2, 74.6, 52.1, 41.1, 34.4, 28.6, 8.3. **IR ν** (cm^{-1}): 3414, 3349, 2971, 2936, 2227, 1748, 1682, 1613, 1522, 1453, 1364, 1284, 1222, 1122, 1025, 976, 761, 689, 524, 438. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.2127, encontrado: 433.2113.

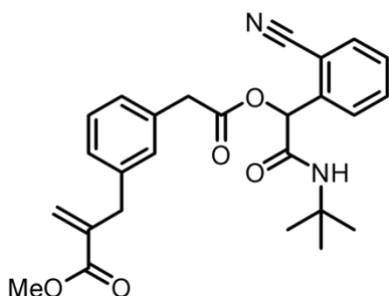
3'-(2-(2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-1,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (175i).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 62% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f 0.44 (35% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.42 – 2.16 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.24 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.3, 167.4, 165.4, 146.0, 142.1, 139.4, 133.7, 133.1, 132.9, 131.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 127.0, 117.5, 111.5, 74.3, 51.9, 51.6, 41.4, 39.5, 31.4, 28.5, 25.9, 17.0. **IR ν** (cm^{-1}): 3410, 3360, 2935, 2869, 2227, 1748, 1710, 1685, 1521,

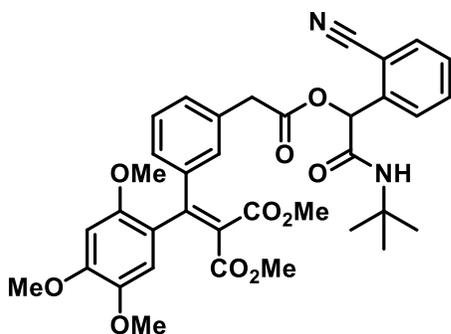
1435, 1365, 1240, 1128, 920, 760, 703, 556, 5198, 442 **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₉H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺ 489.2390, encontrado: 489.2393.

2-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)bencil)-acrilato de metilo (175j).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 57% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f 0.43 (30% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 1.24 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2, 167.2, 165.3, 139.7, 139.6, 139.2, 133.7, 133.0, 130.6, 130.1, 129.6, 129.2, 129.1, 128.3, 127.4, 126.6, 117.4, 111.3, 74.3, 51.9, 41.2, 38.6, 37.9, 28.5. **IR ν** (cm⁻¹): 3412, 3363, 2966, 2929, 2227, 1749, 1716, 1685, 1631, 1520, 1449, 1365, 1280, 1220, 1133, 1023, 951, 817, 761, 520, 440. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₆H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ 449.2077, encontrado: 449.2067.

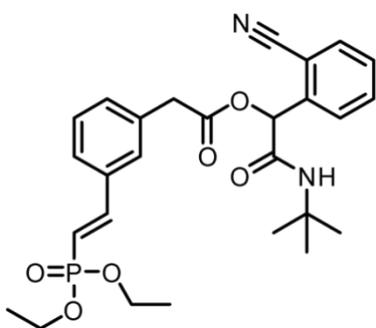
2-((3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoeti)fenil)(2,4,5-trimetoxifenil)metileno)malonato de dimetilo (175k).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 48% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (40% EtOAc–Hexano). R_f 0.22 (50% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ

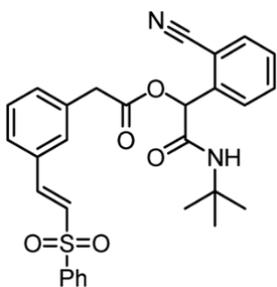
(ppm): 169.1, 166.9, 166.0, 165.3, 151.7, 150.9, 142.9, 141.1, 139.3, 133.5, 133.1, 132.8, 130.9, 129.9, 129.7, 129.3, 129.2, 128.6, 127.9, 126.7, 119.8, 117.5, 114.3, 111.2, 97.7, 74.4, 68.2, 56.6, 56.0, 52.2, 52.1, 52.0, 40.8, 28.5. **IR v** (cm⁻¹): 3414, 3355, 2956, 2931, 2227, 1724, 1687, 1607, 1511, 1454, 1434, 1392, 1217, 1124, 1075, 1026, 865, 817, 764, 705, 523. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₃₆H₃₉N₂O₁₀ [M+H]⁺ 659.2605, encontrado: 659.2628.

(E)-2-(3-(2-(Dietoxifosforil)vinil)fenil)acetato de 2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (175l).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 51% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (50% EtOAc–Hexano). R_f = 0.26 (60% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.32 (m, 9H), 6.28 (t, J = 17.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 4H), 3.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0 165.3, 148.1, 145.0, 139.1, 133.9, 133.8, 133.2, 131.2, 129.8, 129.6, 129.4, 129.2, 128.4, 127.3, 117.5, 116.0, 114.1, 111.2, 74.6, 62.0, 62.0, 52.0, 41.1, 28.5, 16.5, 16.5. **IR v** (cm⁻¹): 3416, 3277, 2975, 2227, 1747, 1687, 1619, 1523, 1452, 1365, 1226, 1140, 1021, 854, 763, 517. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₇H₃₄N₂O₆P [M+H]⁺ 513.2155, encontrado: 513.2130.

(E)-2-(3-(2-(Fenilsulfonil)vinil)fenil)acetato de 2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (175m).



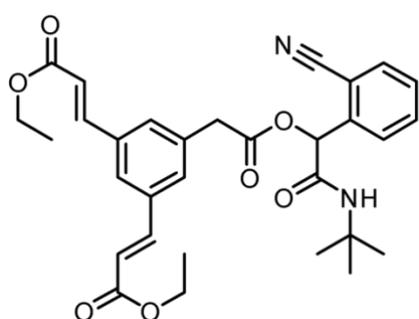
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 65% de rendimiento (escala 0.2 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc–Hexano). R_f = 0.20 (30% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 – 7.90 (m, 3H), 7.66 – 7.52 (m, 7H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 6.93 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.78 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ

(ppm): 168.9, 165.2, 141.8, 140.7, 139.2, 139.1, 134.2, 133.8, 133.6, 133.2, 132.3, 129.9, 129.8, 129.5, 129.5, 129.3, 128.3, 128.2, 127.8, 117.6, 111.1, 74.7, 52.1, 41.0, 28.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3415, 3061, 2966, 2922, 2227, 1747, 1682, 1522, 1447, 1305, 1142, 1084, 844, 753, 687, 620, 571, 537, 454. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517.1797, encontrado: 517.1780.

Procedimiento general C: Proceso de homo y hetero-di-olefinación *meta*-C(sp^2)-H del aducto de Passerini *meta*-olefinado 174a.

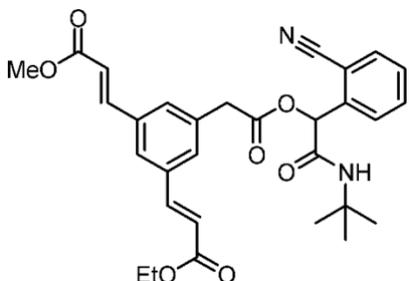
Una disolución del aducto de Passerini *meta*-olefinado **174a** (1.0 eq.), olefina (2.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), AgOAc (2.0 eq.) y *N*-Ac-Gly-OH (30 mol%) en HFIP (0.3 M), se calentó en un vial sellado a 90 °C durante 24 horas usando un baño de aceite convencional. A la reacción no se le excluyó el aire o la humedad de manera estricta. Al cabo del tiempo de reacción, el disolvente se evaporó hasta sequedad y el crudo se purificó usando cromatografía en columna flash.

3,3'-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-1,3-fenilen)(2*E*,2'*E*)-diacrilato de dietilo (176a).



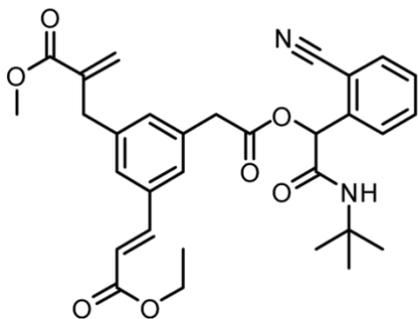
Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 55% de rendimiento (escala 0.1 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano). R_f = 0.22 (30% EtOAc–Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 – 7.42 (m, 9H), 6.47 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 168.5, 166.7, 165.2, 143.1, 140.0, 139.1, 136.0, 134.6, 133.8, 133.2, 130.8, 130.3, 129.5, 129.3, 127.7, 126.9, 122.0, 120.1, 117.6, 111.1, 74.8, 60.8, 52.1, 41.1, 28.6, 14.4. **IR** ν (cm^{-1}): 3416, 3354, 2976, 2931, 2872, 2227, 1748, 1706, 1688, 1636, 1599, 1522, 1450, 1393, 1366, 1264, 1162, 1032, 979, 854, 761, 528, 451. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547.2444, encontrado: 547.2418.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-5-((E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)acrilato de etilo (176b).



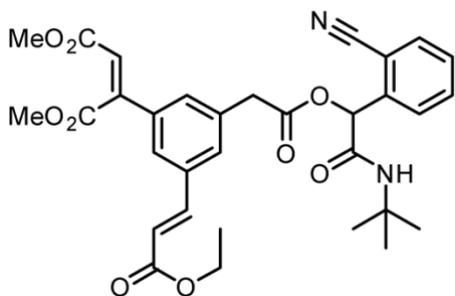
Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 65% de rendimiento (escala 0.1 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.20$ (30% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.42 (m, 9H), 6.51 – 6.45 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 – 3.73 (m, 5H), 1.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 167.1, 166.7, 165.2, 165.1, 143.4, 143.1, 139.0, 135.9, 133.8, 133.3, 130.3, 129.5, 129.4, 127.8, 127.0, 120.2, 119.6, 117.6, 111.1, 74.8, 60.8, 52.2, 52.0, 40.9, 28.6, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3417, 3358, 2969, 2227, 1747, 1706, 1636, 1522, 1448, 1267, 1164, 1031, 979, 762, 528. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 533.2290, encontrado: 533.2295.

(E)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-5-(2-(metoxicarbonil)alil)fenil)acrilato de etilo (176c).



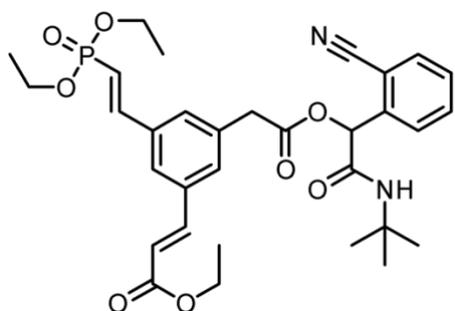
Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 57% de rendimiento (escala 0.1 mmol), después de la purificación por CCF (20% EtOAc-Hexano). $R_f = 0.25$ (30% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.16 (m, 8H), 6.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$, 6.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 167.1, 166.9, 165.3, 144.0, 140.8, 140.4, 139.4, 135.4, 134.0, 133.8, 133.2, 132.0, 129.7, 129.4, 128.0, 127.1, 120.6, 119.2, 117.6, 111.2, 74.6, 68.3, 60.7, 52.1, 41.0, 37.9, 28.6, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3415, 3360, 2963, 2930, 2872, 2227, 1748, 1709, 1635, 1600, 1522, 1450, 1366, 1254, 1179, 1134, 1032, 982, 816, 762, 680, 527. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 547.2444, encontrado: 547.2436.

2-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-5-((*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)maleato de dimetilo (176d).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 37% de rendimiento (escala 0.1 mmol), después de la purificación por CCF (25% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.37$ (40% EtOAc–Hexane). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.03 (m, 9H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 167.9, 166.8, 166.3, 165.3, 143.6, 139.2, 135.1, 133.7, 133.2, 131.8, 131.0, 129.6, 129.4, 129.3, 129.0, 128.0, 126.7, 121.8, 119.6, 117.7, 111.5, 74.6, 68.3, 60.8, 53.2, 52.2, 38.9, 28.6, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3415, 2958, 2928, 2873, 2227, 1718, 1687, 1638, 1600, 1523, 1452, 1434, 1366, 1251, 1177, 1135, 1026, 763, 704, 524, 440. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 591.2343, encontrado: 591.2322.

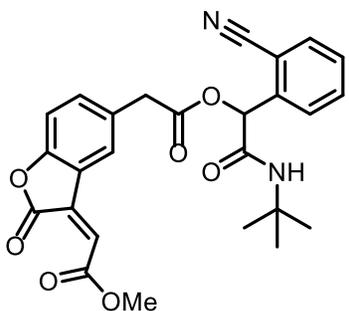
(*E*)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-5-((*E*)-2-dietoxifosforil)vinil)fenil)acrilato de etilo (176e).



Utilizando el procedimiento general C, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 49% de rendimiento (escala 0.1 mmol), después de la purificación por CCF (50% EtOAc–Hexano). $R_f = 0.25$ (60% EtOAc–Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 – 7.33 (m, 9H), 6.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 4H), 3.80 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 9H), 1.25 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 167.9, 165.2, 147.1, 143.1, 139.2, 136.5, 135.9, 134.6, 133.8, 133.6, 133.3, 131.3, 131.1, 129.8, 129.5, 128.9, 126.7, 120.1, 117.3, 115.4, 111.3, 74.8, 62.1, 62.0, 60.8, 52.1, 38.8, 28.6, 16.5, 14.4, 14.2. **IR ν** (cm^{-1}): 3416, 3278, 3072, 2967, 2930, 2871, 2227, 1745, 1711, 1689, 1637, 1523,

1451, 1391, 1365, 1228, 1142, 1096, 1022, 960, 854, 763, 556, 497. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₃₂H₄₀N₂O₈P [M+H]⁺ 611.2522, encontrado: 611.2531.

(Z)-2-(3-(2-Metoxi-2-oxoetiliden)-2-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de 2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetil (177).

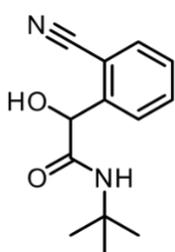


Una disolución del aducto de Passerini-OAc **173m** (1.0 eq., 0.2 mmol), maleato de dimetilo (2.0 equiv., 0.4 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgOAc (2.0 eq., 0.4 mmol) y *N*-Ac-Gly-OH (30 mol%) en HFIP (0.3 M), se calentó en un vial sellado a 90 °C durante 48 horas usando un baño de aceite convencional. A la reacción no se le excluyó el aire o la humedad de manera estricta. Al cabo del tiempo de reacción, el disolvente se evaporó hasta sequedad y el crudo se purificó usando cromatografía en columna flash (25% EtOAc-Hexano). Se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 24% de rendimiento. *R_f* = 0.25 (40% EtOAc-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 169.0, 165.2, 164.2, 159.9, 153.7, 142.0, 139.1, 133.8, 133.6, 133.3, 129.8, 129.8, 129.4, 128.0, 120.1, 117.8, 117.6, 116.1, 111.0, 74.9, 53.4, 52.2, 40.6, 28.6. **IR ν** (cm⁻¹): 3416, 2963, 2929, 2227, 2117, 1727, 1683, 1617, 1523, 1441, 1366, 1245, 1128, 1025, 940, 761, 556, 515. **HRMS (DART, M⁺)** calc. para C₂₆H₂₅N₂O₇ [M+H]⁺ 477.1662, encontrado: 477.1645.

Procedimiento general D: Trans-esterificación de 174a.

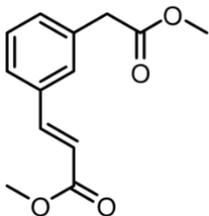
Una disolución del compuesto **174a** (448 mg, 1.0 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol) en metanol (5 mL, 0.2 M), se calentó a reflujo durante por 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando polaridad creciente (10% EtOAc-Hexano a 40% EtOAc-Hexano), generando el alcohol **178** y el diéster **179**.

***N*-tert-butil-2-(2-cianofenil)-2-hidroxiacetamida (178).**



200 mg (86%), sólido blanco. $R_f = 0.2$ (40% EtOAc-Hexano). P.f con descomposición: 168-170 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 – 7.64 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 1.28 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.5, 132.8, 129.5, 123.4, 80.7, 51.6, 28.6. **IR ν** (cm^{-1}): 3265, 3078, 2969, 2931, 1772, 1658, 1567, 1467, 13636, 1222, 1004, 700, 661. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.1290, encontrado: 233.1280.

(*E*)-3-(3-((Metoxicarbonil)metil)fenil)acrilato de metilo (179).

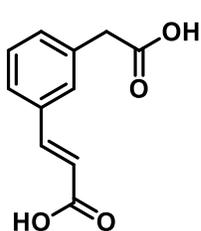


181 mg (77%), aceite traslucido. $R_f = 0.2$ (10 % EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.7, 167.4, 144.6, 141.9, 134.8, 131.3, 129.1, 127.0, 118.3, 52.3, 51.8, 41.0. **IR ν** (cm^{-1}): 2952, 1714, 1637, 1435, 1317, 1160, 981, 861, 682. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.0970, encontrado: 235.0968.

Procedimiento general E: Hidrólisis de 174a.

Una disolución del compuesto **174a** (448 mg, 1.0 mmol) y NaOH (120 mg, 3.0 mmol) en MeOH:H₂O (1.1) (4 mL, 0.25 M), se mantuvo en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 2 mL más de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, obteniendo 150 mg del alcohol **178** (64%). A la fase acuosa de dicha extracción, se le adicionó HCl (35-36%) hasta pH = 2, observando la formación de un sólido blanco. Se filtró y se secó a temperatura ambiente, obteniendo 180 mg del di-ácido carboxílico **180** (87%).

Ácido (*E*)-3-(3-(carboximetil)fenil)acrílico (**180**).

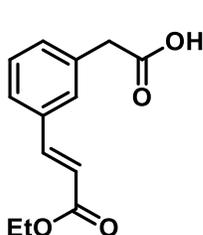


$R_f = 0.25$ (40% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.2, 170.3, 146.1, 136.9, 136.0, 132.4, 130.2, 130.1, 127.7, 119.5, 41.57. **IR ν** (cm^{-1}): 2914, 2601, 1679, 1626, 1413, 1317, 1220, 900, 768, 695, 590, 537. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 207.0657, encontrado: 207.0647.

Procedimiento general F: Remoción selectiva del grupo director en **184a**.

A una disolución enfriada a 0 °C del compuesto **184a** (90 mg, 0.2 mmol) en 1.5 mL de THF, se adicionó 0.5 mL de H_2O , Na_2CO_3 (42 mg, 2 eq.) y 0.5 mL de H_2O_2 al 30%. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Luego, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Luego de evaporación a presión reducida, se logró obtener 42 mg del alcohol **178** (90%). La fase acuosa de dicha extracción se acidificó a pH = 2 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida, obteniendo 40 mg del ácido carboxílico **181** como un aceite amarillo.

Ácido 2-(3-((*E*)-2-(etoxicarbonil)vinil)fenil)acético (**181**).



$R_f = 0.25$ (40% EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.1, 167.1, 144.3, 135.0, 134.2, 131.4, 129.3, 129.2, 127.1, 118.8, 60.7, 40.9, 14.4. **IR ν** (cm^{-1}): 3314, 2965, 2932, 1707, 1638, 1598, 1422, 1309, 1176, 1030, 996, 880, 810, 693, 613, 577, 513. **HRMS (DART, M^+)** calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 235.0970, encontrado: 235.0970.

8. ANEXO

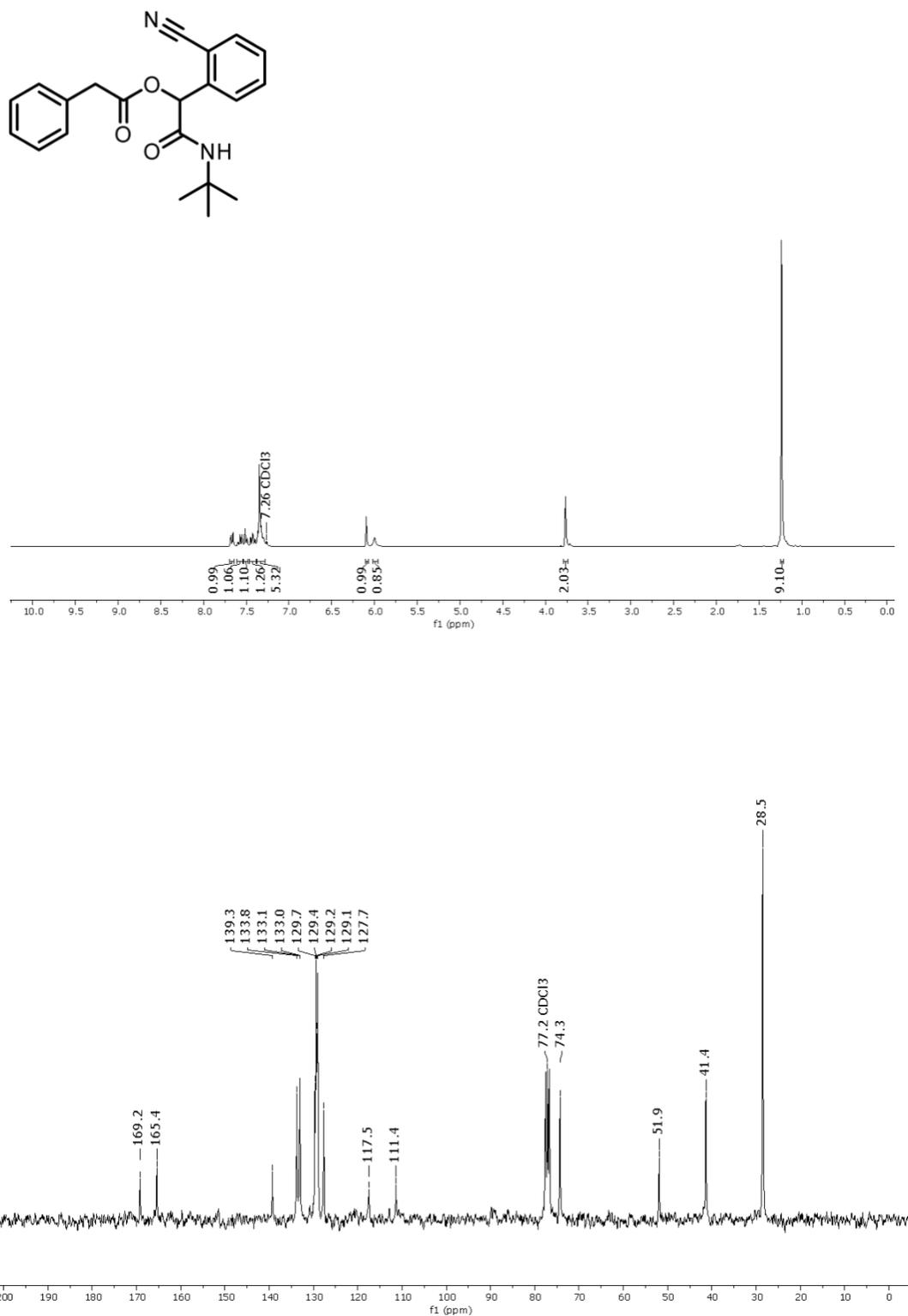


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) del 2-fenilacetato (tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (**173a**).

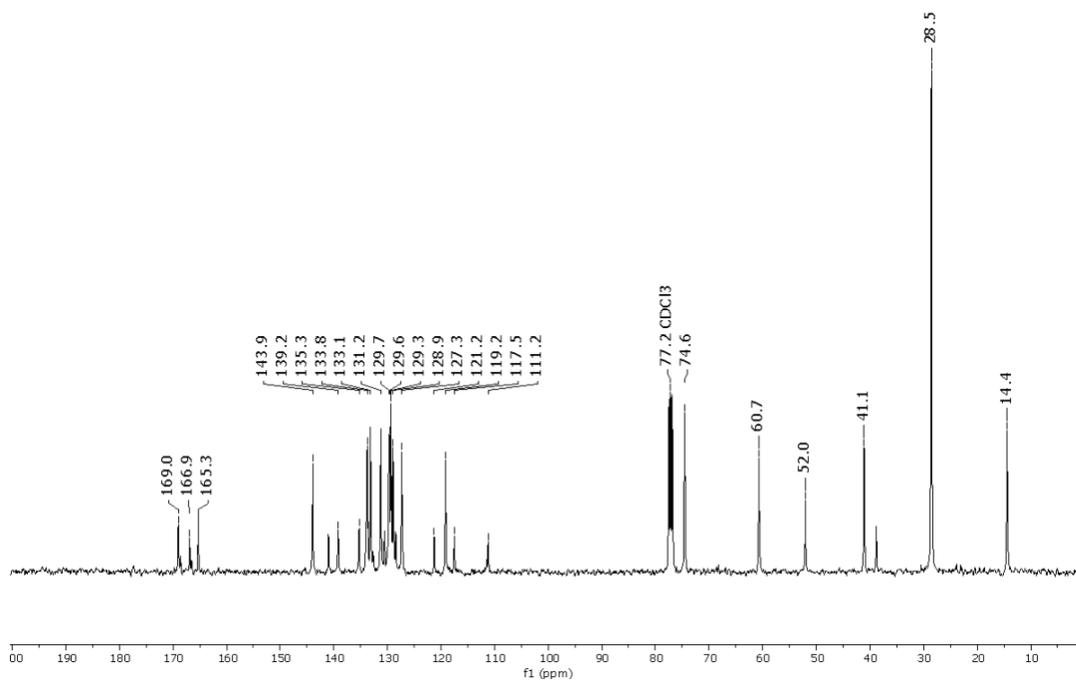
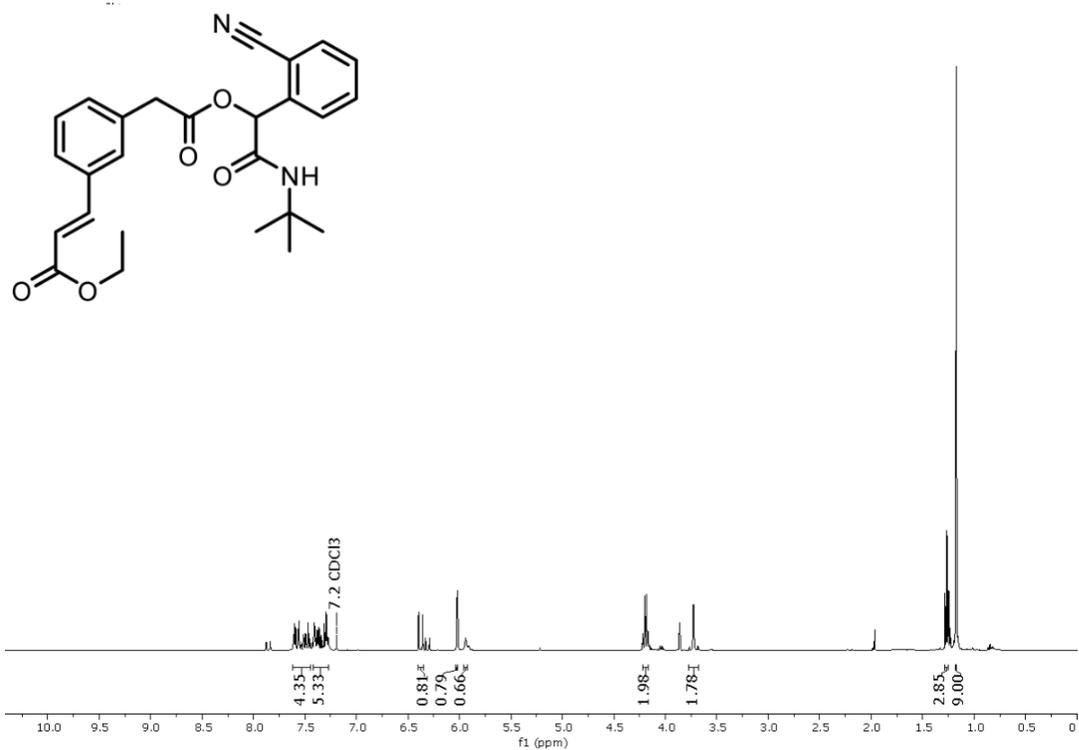


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) del (*E*)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (**174a**).

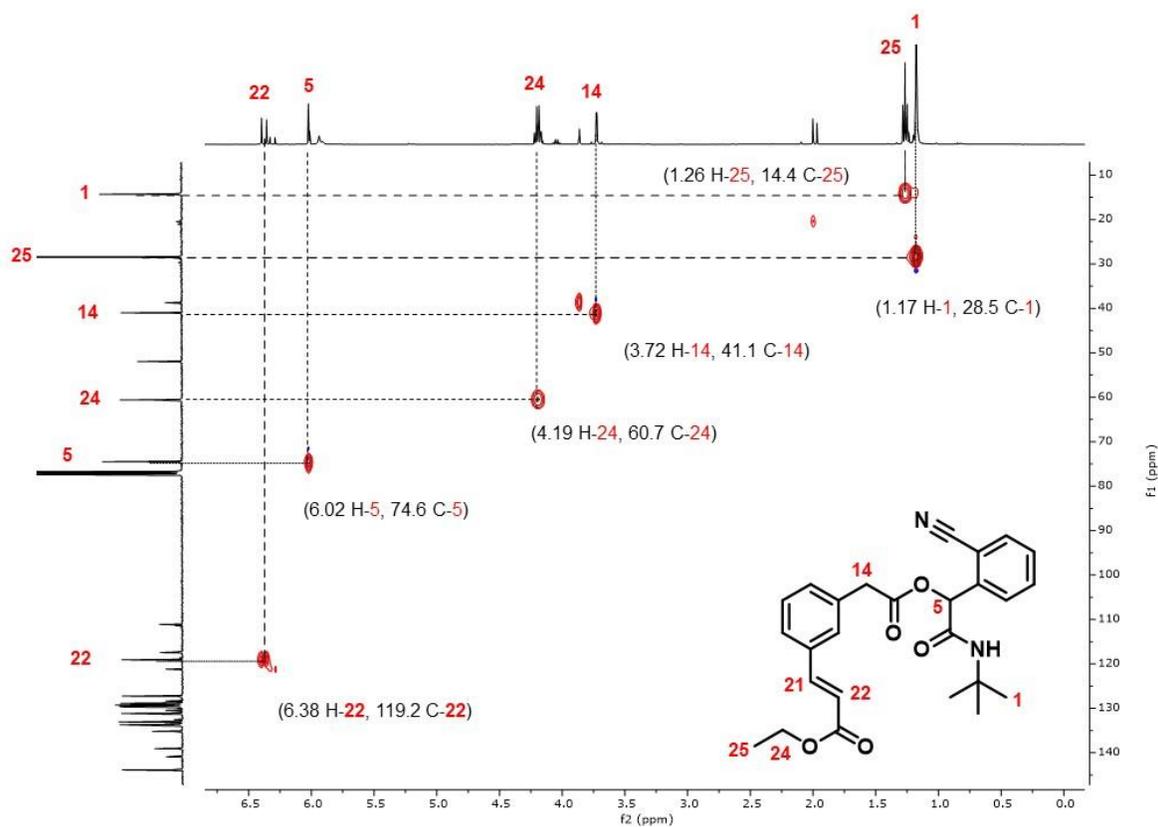


Figura 22. Ampliación del espectro de RMN-HSQC del (*E*)-3-(3-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)fenil)acrilato de etilo (**174a**).

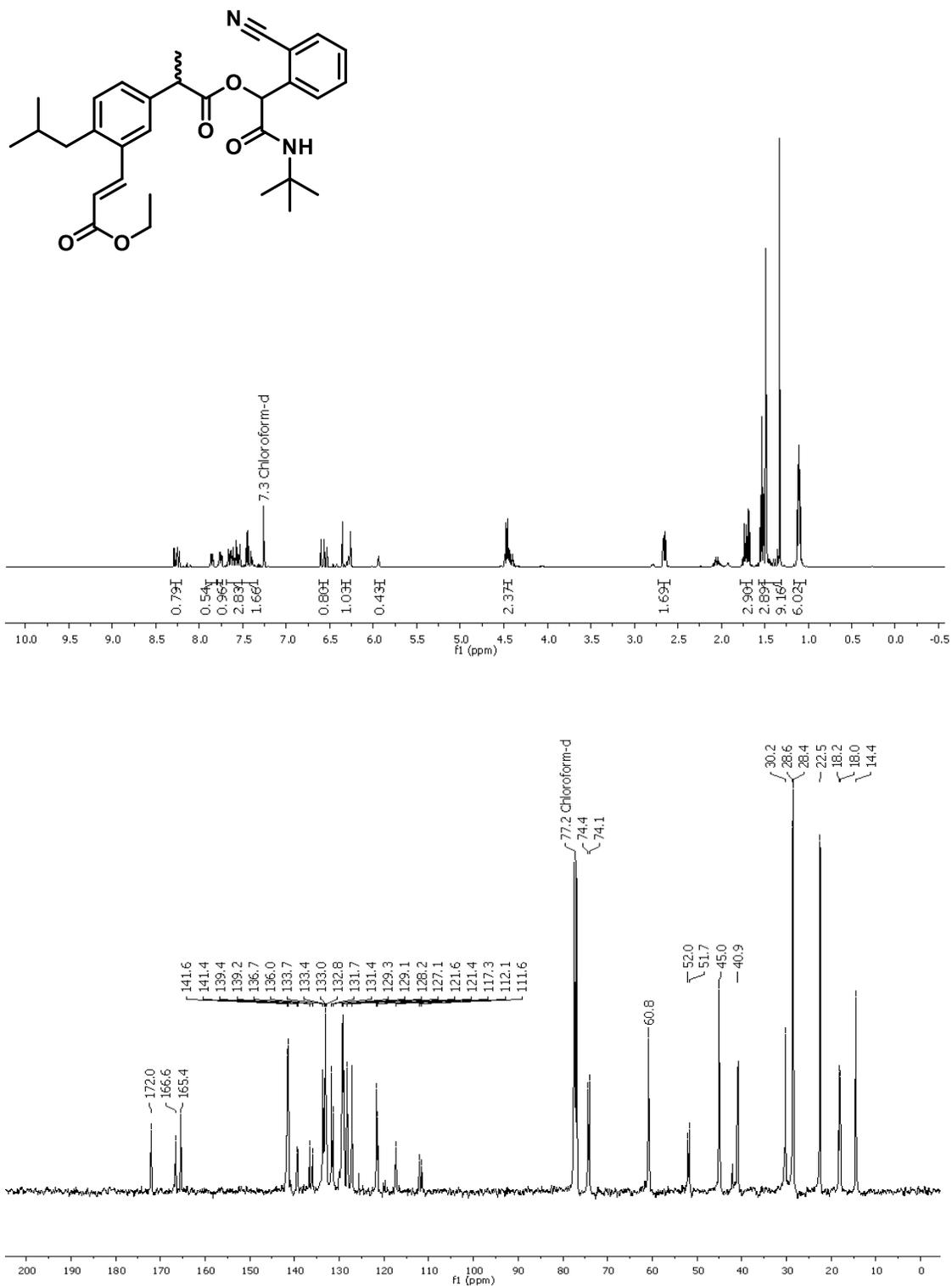


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del (*E*)-3-(5-(1-(((*tert*-butilcarbamoyl)(2-cianofenil)metoxi)carbonil)etil)-2-isobutilfenil)acrilato de etilo (**174w**).

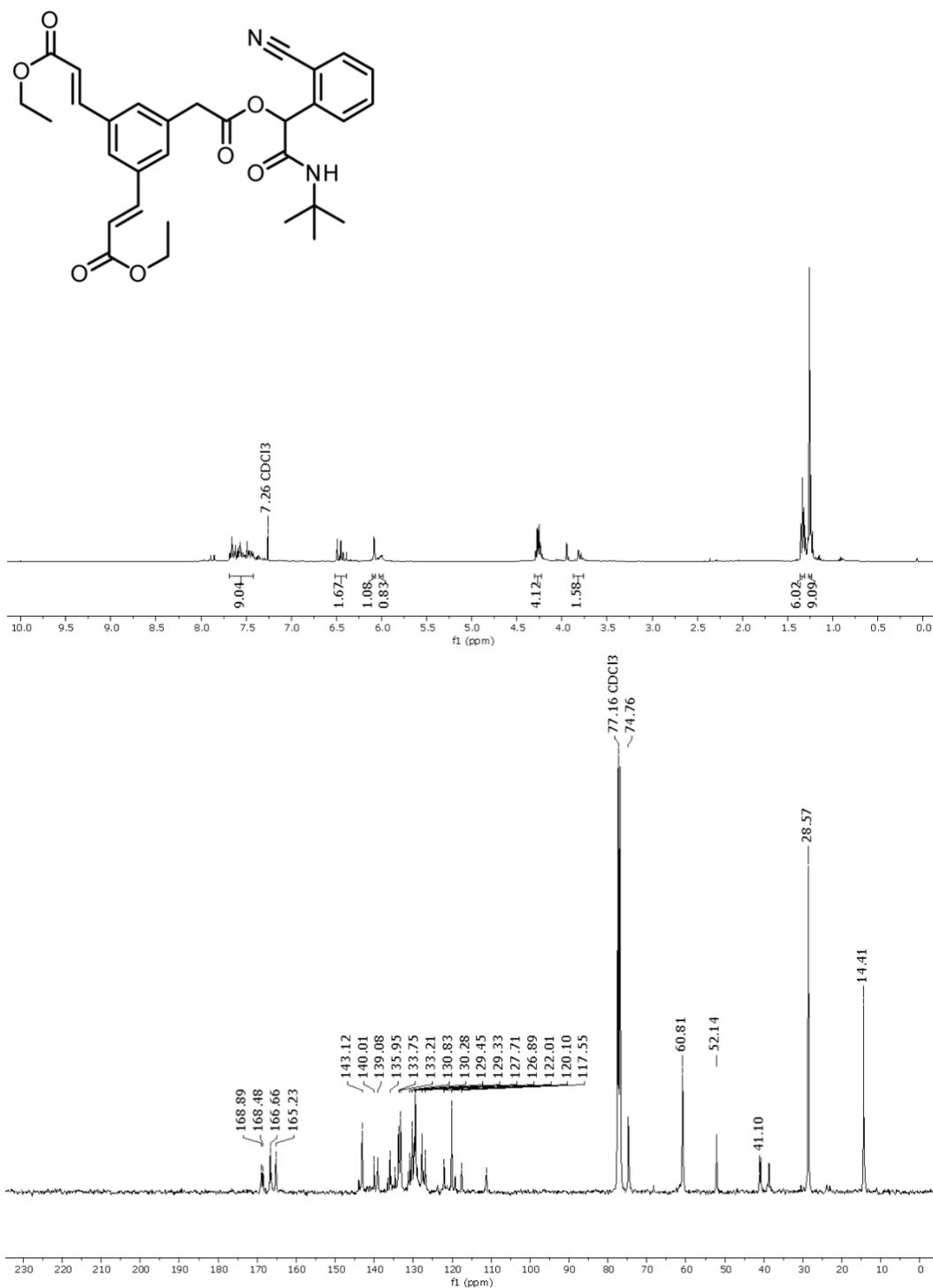


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) del 3,3'-(5-(2-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-2-oxoetil)-1,3-fenilen)(2*E*,2'*E*)-diacrilato de dietilo (**176a**).

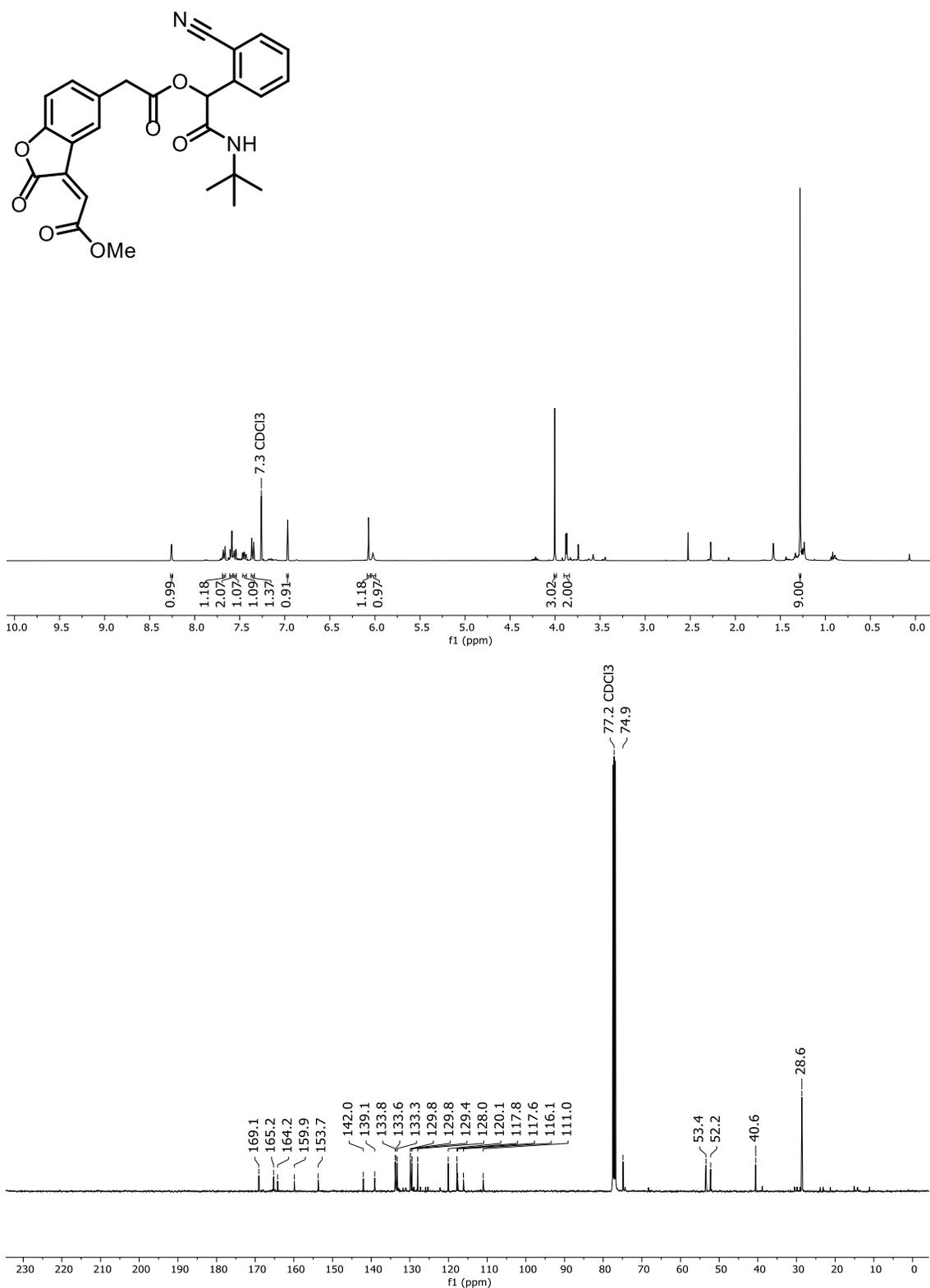


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) del (*E*)-2-(3-(2-metoxi-2-oxoetilideno)-2-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (**177**).

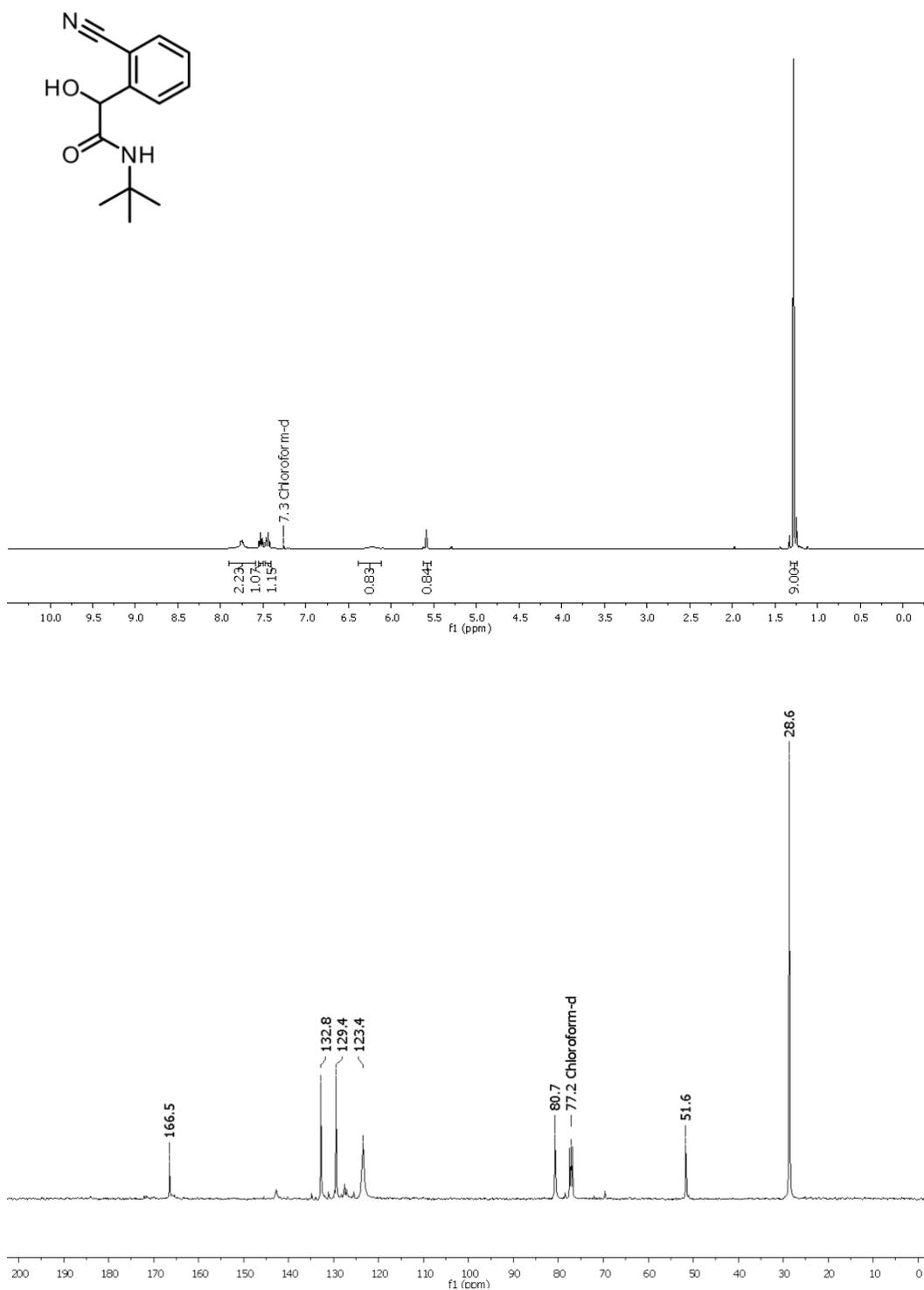


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) de la *N*-*tert*-butil-2-(2-cianofenil)-2-hidroxiacetamida (**178**).

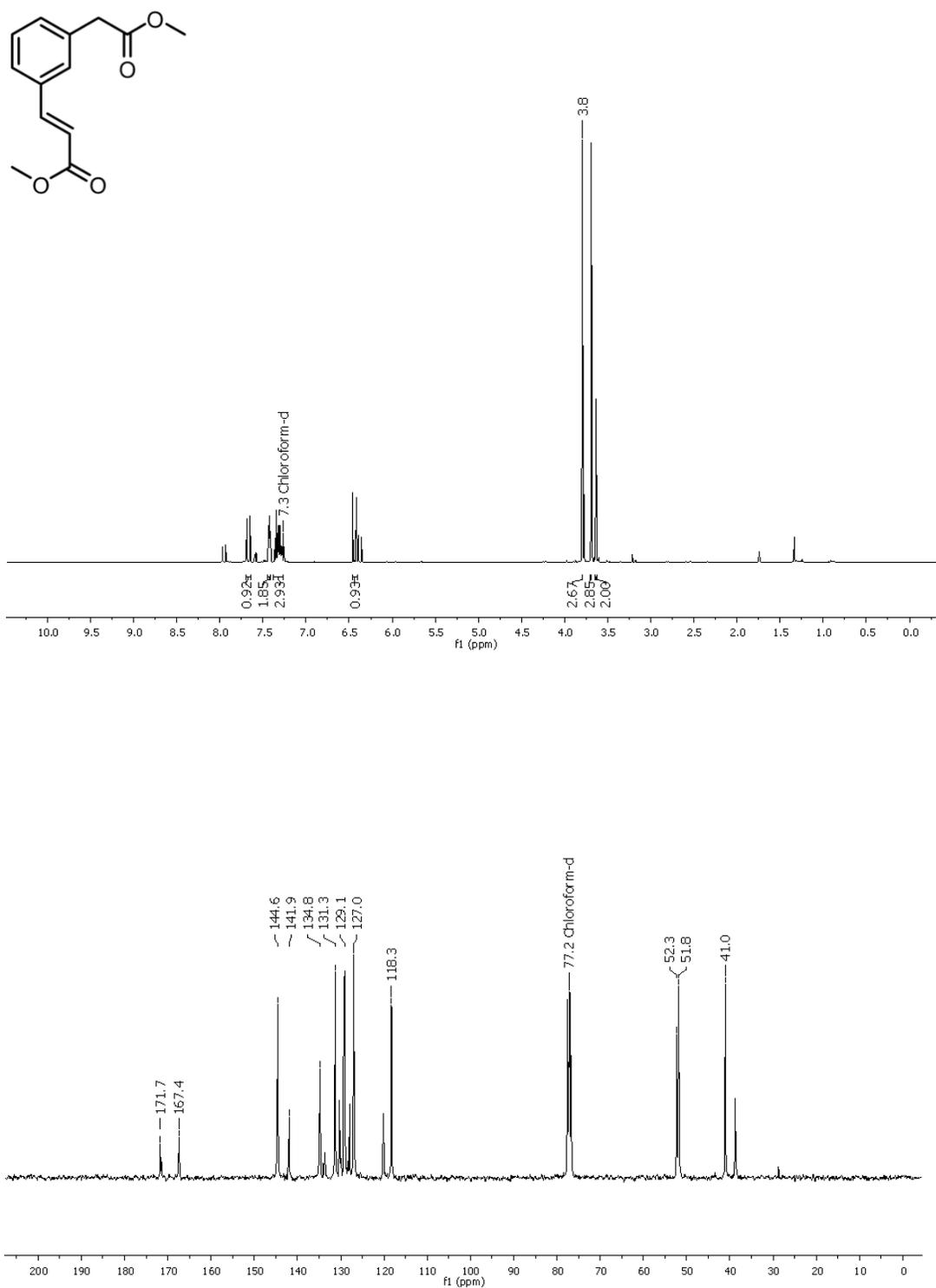


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del (*E*)-3-(3-(metoxicarbonil)metil)fenil)acrilato de metilo (**179**).

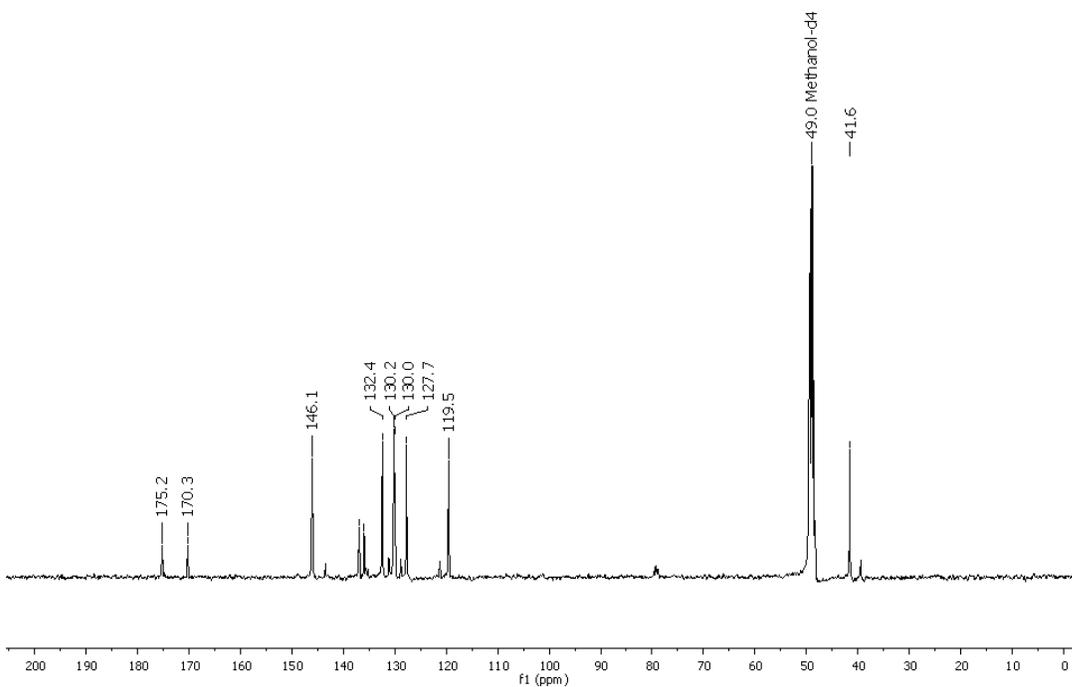
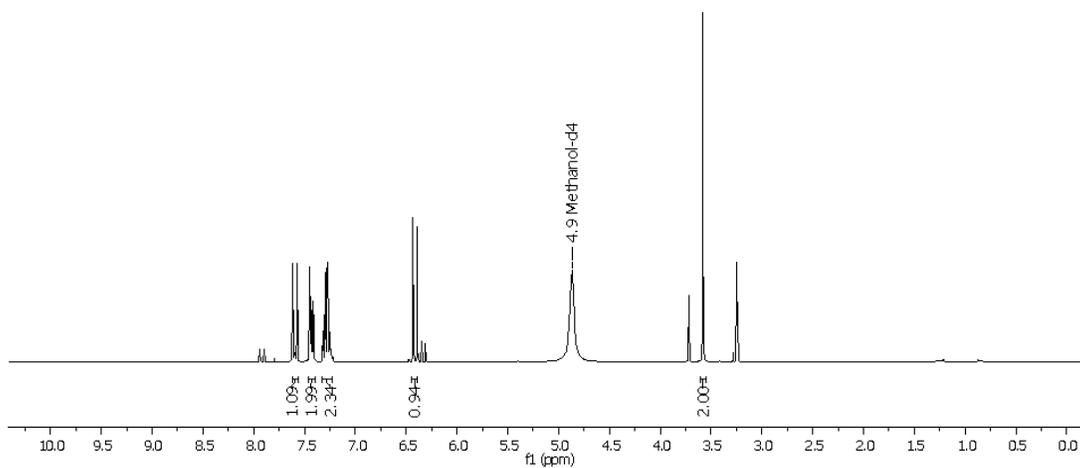
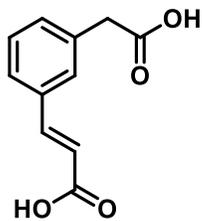


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl₃, 400 MHz) del ácido (*E*)-3-(3-(carboximetil)fenil)acrílico (**180**).

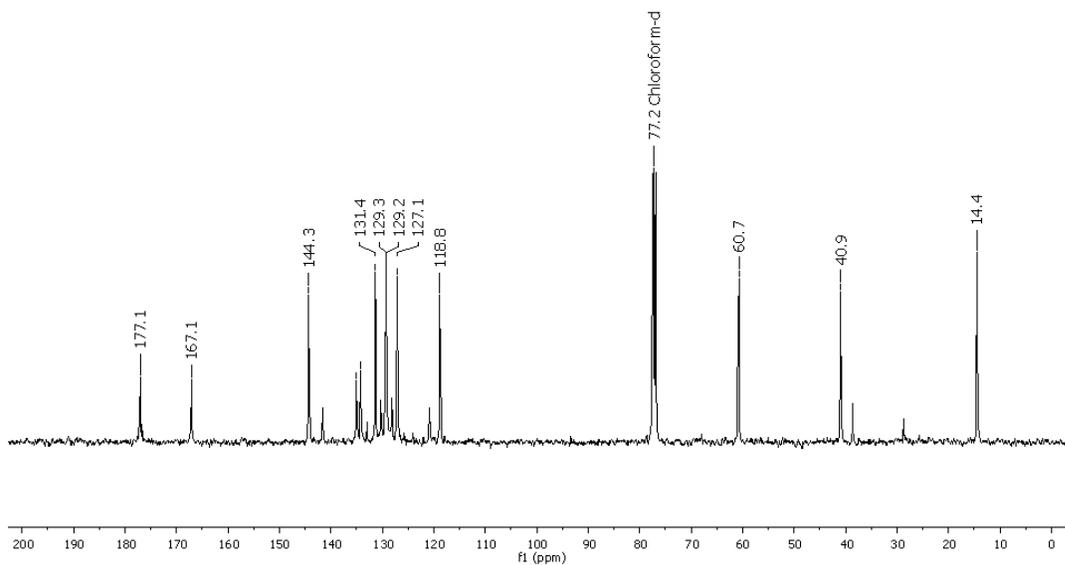
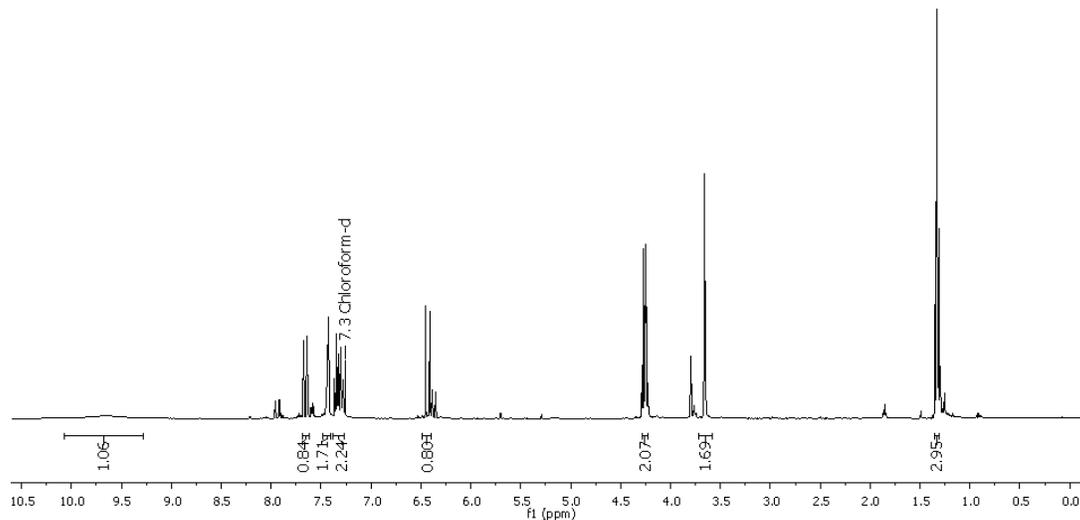
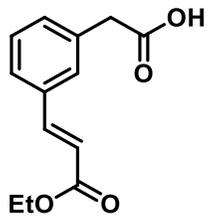


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del ácido 2-(3-((*E*)-2-(etoxicarbonil)vinil)fenil)acético (**181**).