



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

### **PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Síntesis de sistemas biarílicos mediante la combinación de reacciones de Ugi y acoplamientos catalizados por Pd.

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. Marco Antonio Cruz Mendoza

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez  
Investigador en el Instituto de Química de la UNAM

Cd. Universitaria, Cd. Mx, Mayo 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

### PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de sistemas biarílicos mediante la combinación de reacciones de Ugi y acoplamientos catalizados por Pd

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. Marco Antonio Cruz Mendoza

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez  
Investigador en el Instituto de Química de la UNAM



Ciudad de México, 01-03-2019

Este trabajo se realizó en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez con la beca CONACyT para maestría número **604151**.

### **Agradecimientos**

Al Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez por permitirme formar parte de su grupo de investigación desde hace seis años y por todos los recursos proporcionados para la realización de este proyecto.

Al Dr. Jaime Escalante García, Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. José Guadalupe López Cortés, Dr. Fernando León Cedeño y al Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por sus observaciones y aportaciones hechas en la revisión de este trabajo.

Al CONACyT por la beca otorgada para la realización de este trabajo de investigación (No. de Becario: **604151**).

Al Laboratorio 1-2 del Instituto de Química por brindarme su apoyo.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química por permitirme el uso de sus instalaciones; así mismo, al personal técnico que me brindo su ayuda durante el desarrollo de este trabajo:

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar.

M. en C. Héctor Ríos Olivares

Q. María de los Ángeles Peña.

Q. F. B. María del Rocío Patiño Maya.

Q. María de la Paz Orta Pérez.

Dra. María del Carmen García González.

## Abreviaturas y acrónimos.

AcOEt	Acetato de etilo
AcOK	Acetato de potasio
CC	Química click
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CISn(Bu) <sub>3</sub>	Cloruro de tributilestaño
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
CuAAC	Reacción azida/alquino catalizada por Cu(I)
CuBr	Bromuro de cobre
CuI	Yoduro de cobre
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et <sub>3</sub> N	Trietil amina
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
HF	Ácido fluorhídrico
IMCR	Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos
InCl <sub>3</sub>	Tricloruro de indio
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato de potasio
KBr	Bromuro de potasio
LiOH	Hidróxido de litio
MCRs	Reacciones multicomponente
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MIDA	Ácido <i>N</i> -metiliminodiacético
mL.	Mililitro
NaN <sub>3</sub>	Azida de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	Dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfin)ferroceno] paladio (II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis trifenilfosfin paladio (0)
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
SiO <sub>2</sub>	Oxido de silicio
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS	<i>Ter</i> -butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TIPSCI	Cloruro de triisopropil sililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
U-4CR	Reacción de Ugi cuatro componentes

## Introducción.

Dentro de la química medicinal, los productos naturales han sido y continúan siendo una inspiración para el desarrollo de nuevas moléculas con una variedad de propiedades farmacológicas como antibióticos, inmunosupresores y agentes antitumorales, entre muchas más.<sup>1</sup> Dentro del mundo de los productos naturales, los macrociclos (compuestos en los cuales existe un anillo de 12 o más átomos) representan un grupo muy amplio y estructuralmente diverso.<sup>2</sup> En años recientes se ha incrementado el estudio de este tipo de compuestos debido a la gran diversidad de propiedades biológicas descubiertas para estas moléculas.<sup>3</sup> Por ejemplo, entre las ventajas de los macrociclos peptídicos respecto a sus congéneres de cadena abierta son un menor número de conformaciones, tienen interacciones más definidas con los sitios activos de las proteínas, la entropía que se involucra en el proceso de inhibición de bacterias se reduce,<sup>4</sup> muestran una mejor difusión sobre la membrana celular,<sup>5</sup> poseen una mayor estabilidad y presentan una mejor farmacocinética.<sup>3</sup>

Un grupo importante dentro de los macrociclos, es aquel cuya estructura contiene un enlace del tipo *endo* arilo-arilo. Un ejemplo prototipo de este tipo de moléculas es la vancomicina **1** (Figura 1), la cual usualmente se emplea como antibiótico para combatir infecciones Gram-positivas. Este compuesto funciona inhibiendo la transglicosilación y la transpeptidación necesarias para la formación de la pared celular en las bacterias.<sup>6</sup> Desafortunadamente, ya se ha reportado resistencia por parte de algunas bacterias.<sup>7</sup>

Este hecho genera la necesidad de buscar rutas sintéticas que permitan un acceso rápido a estructuras biarílicas análogas, que desplieguen actividades similares al compuesto

natural para que eviten la resistencia bacteriana. Se busca principalmente que las estrategias sintéticas den acceso práctico a diversidad en la arquitectura estructural de los compuestos biarílicos para su refinamiento en función de su actividad farmacológica.

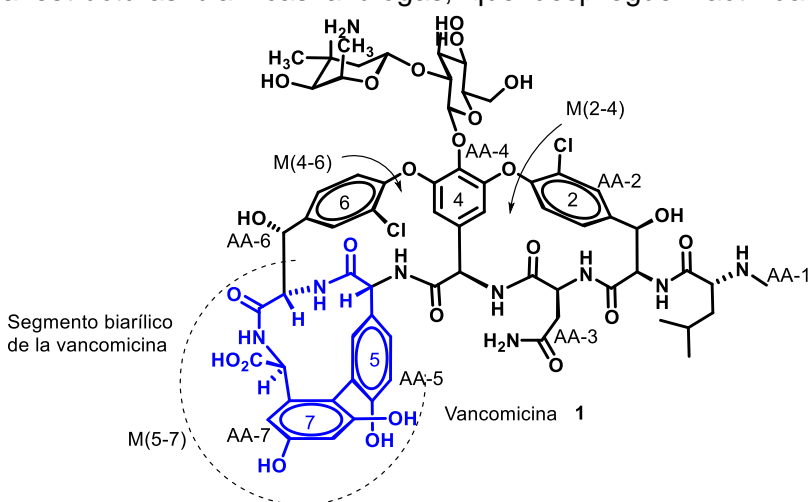


Figura 1. Estructura de la vancomicina.

Una de las modificaciones importantes desarrolladas en los últimos años y que han mostrado un cambio favorable en cuanto a la actividad biológica de algunos macrociclos, es la adición de un anillo de triazol a su estructura. Generalmente, estos motivos

<sup>1</sup> Giordanetto F. and Kihlberg J., *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 278-295

<sup>2</sup> K. Oyelere A., *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, 10, 1359-1360.

<sup>3</sup> Mallison J. and Collins I., *Future Med. Chem.* **2012**, 4, 1409-1438.

<sup>4</sup> Driggers M. E.; P. Hale S.; Lee J. and K. Terrett N., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 608-624.

<sup>5</sup> R. Bogdan A.; L. Davies. N. and James K., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7727.

<sup>6</sup> DL Boger, *Medicinal Research Reviews*, **2001**, 21, 356-381.

<sup>7</sup> D. Süßmuth R., *ChemBio. Chem.*, **2002**, 3, 295-298.

estructurales brindan una mayor selectividad y estabilidad a las estructuras macrocíclicas.<sup>8</sup> Además, se emplean para remplazar un enlace peptídico, ya que son capaces de mimetizar las isomerías *cis* y *trans* de las amidas.

En este contexto, recientemente en nuestro grupo de trabajo se han desarrollado metodologías para la obtención de macrociclos biarílicos con un anillo de triazol en su estructura. Dichos trabajos emplean una reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR, por sus siglas en inglés) como base para la creación de péptidos lineales. Estos péptidos poseen los elementos necesarios para efectuar la macrociclación mediante una reacción de post-condensación de Suzuki-Miyaura o una reacción de cicloadición de Huisgen.<sup>9,10</sup>

## Antecedentes

### Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos.

Las reacciones multicomponente (MCRs, por sus siglas en inglés) son procesos en los que tres o más sustratos permiten obtener un producto en un solo paso. Estas reacciones son importantes porque el producto que se genera posee todos o la mayoría de los átomos de los compuestos de partida. Esta propiedad permite la creación de moléculas estructuralmente complejas mediante la adecuada elección de las materias primas. Así, se puede aprovechar esta ventaja para generar diversidad estructural en una colección de moléculas.<sup>11,12</sup>

Las reacciones multicomponente que se basan en isonitrilos (IMCR, por sus siglas en inglés) son un tipo especial de MCRs, debido a que su mecanismo de reacción constituye una serie de pasos secuenciales y reversibles que termina con la oxidación exotérmica del C<sup>II</sup> del isonitrilo a C<sup>IV</sup>.<sup>13</sup> La inusual valencia y reactividad de los isonitrilos ha sido discutida desde 1859. Este grupo funcional constituye un tipo de sustancias orgánicas estables en las que el carbono es divalente.<sup>14</sup> Prueba de su estabilidad es que se encuentra en ciertos productos naturales aislados de especies marinas.<sup>15</sup> La principal característica química de los isonitrilos es su dualidad electrófilo/nucleófilo de su átomo de carbono que, a excepción de los carbenos, ningún otro grupo funcional la presenta.<sup>16</sup>

### Reacción de Ugi de cuatro componentes.

La reacción de U-4CR es considerada una de las más versátiles e importantes de todas las MCRs.<sup>17,18</sup> Su versión más simple, consiste en hacer reaccionar un aldehído o cetona **3**, una amina **2**, un ácido carboxílico **4** y un isonitrilo **5**, para obtener una  $\alpha$ -aciloamino-carboxamida **6** (Figura 2).

<sup>8</sup> Isidro-Llobet A.; Murillo T.; Bello P.; Cilibizzi A.; Hodgkinson J. T.; Galloway W. R. J. D.; Bender A.; Welch M. and Spring D. R.; *PNAS*, **2011**, 108, 6793-6798.

<sup>9</sup> Hernández-Vázquez E.; Chávez-Riveros A.; Romo-Pérez A.; Ramírez-Apán M. T.; Chávez-Blanco A. D.; Morales-Bárceñas R.; Dueñas-González A. and Miranda L. D. *Chem Med Chem*, **2018**, 13, 11193-11209.

<sup>10</sup> Pérez-Labrada K.; Cruz-Mendoza M. A.; Chávez-Riveros A.; Hernández-Vázquez E.; Torroba T. and Miranda L. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 2450-2458.

<sup>11</sup> Dömling A.; Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168-3210.

<sup>12</sup> Ugi I.; Wegner B. and Dömling A, *Molecules*, **2003**, 8, 53-66.

<sup>13</sup> Dömling A, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 17-89

<sup>14</sup> Ugi. I, *Academic Press*, New York; **1971**.

<sup>15</sup> Edenborough M. S. and Herbert R. B. *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, 5, 229-245.

<sup>16</sup> Campo J.; García-Valverde M. and Marcaccini \* S, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 757-765.

<sup>17</sup> Ugi I. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 187-191.

<sup>18</sup> Dömling A., *Curr. Op. Chem. Biol.*, **2000**, 4, 318-323.

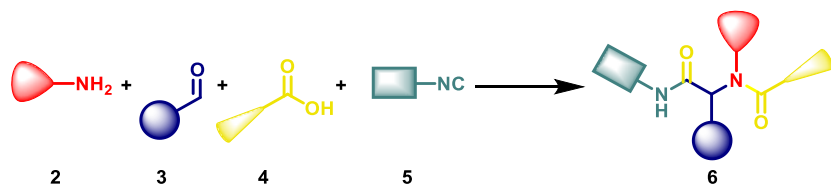


Figura 2. Reacción general de Ugi-4CRs

### Reacción de Suzuki-Miyaura.

La reacción de Suzuki Miyaura fue descubierta en 1979 y dentro de las reacciones de acoplamiento C-C, ha sido una de las más versátiles para la obtención de compuestos biarilícos (**11**). La reacción se efectúa mediante el empleo de un catalizador de Pd, una base, un halogenuro (**7-9**) y un organoborano (**10**) (Figura 3).<sup>19,20</sup>

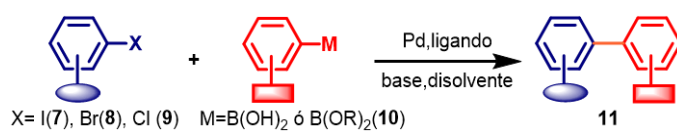
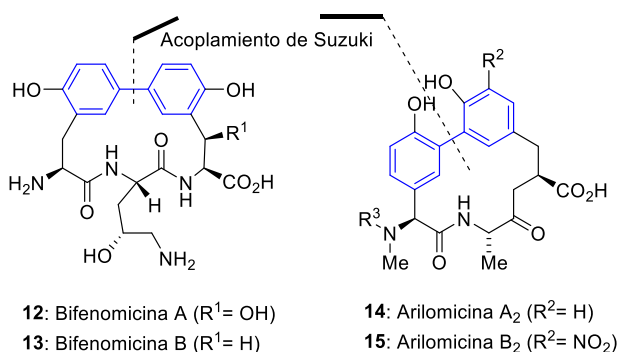


Figura 3. Reacción general de Suzuki-Miyaura.

Una de las ventajas que ofrece esta reacción, sobre otras de acoplamiento C-C, es el empleo de organoboranos. Esto se traduce en condiciones de reacción más suaves, selectivas y además, los subproductos resultantes no son tóxicos si se compara, por ejemplo, con los residuos de estaño que se obtienen de la reacción de Stille.<sup>21</sup>



Además, la reacción de Suzuki-Miyaura es una de las herramientas principales para la obtención de moléculas con un enlace arilo-arilo como las bifenomicinas A **12** y B **13**,<sup>22</sup> RP-66453,<sup>23</sup> TMC-95<sup>24</sup> y las arilomicinas A<sub>2</sub> **14** y B<sub>2</sub> **15** (Figura 4).<sup>25</sup> Estas moléculas son análogos de la vancomicina y también son empleadas para el tratamiento de infecciones Gram positivas.

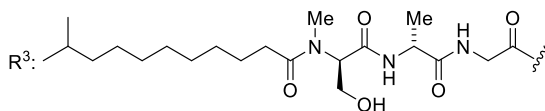


Figura 4. Macrociclos con un enlace arilo-arilo sintetizados mediante la reacción de Suzuki-Miyaura.

<sup>19</sup> Miyaura N. and Suzuki A., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483

<sup>20</sup> Barrios-Landeros F. and Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6944-6945.

<sup>21</sup> Johansson C. C. C.; Kitching M. O.; Colacot T. J. and Sniekus V. *Angew Chem. Int Ed*, **2012**, 51, 5062-5085.

<sup>22</sup> Waldman H.; He Y.; Tan H.; Arve L. and Arndt H. *Chem Commun.*, **2008**, 5562-5564

<sup>23</sup> Krenitsky P. J. and Boger D., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 4019-4022

<sup>24</sup> Inoue M.; Sakazaki H.; Furuyama H. and Hiramama M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2654-2657.

<sup>25</sup> Dufour J.; Neuville L. and Zhu J., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 10523-10534



## Filosofía de la “Química Click”

El término de “química click” (CC, por sus siglas en inglés) enumera las principales características que se desea posean las reacciones orgánicas en la química moderna y fue dado por Sharpless: “En un proceso CC, la reacción debe tener un amplio alcance, tiene que brindar altos rendimientos, tiene que ser regioselectiva, necesita ser fácil de preparar, no debe permitir la formación de subproductos, y en caso de que los haya estos deben ser inofensivos y que puedan ser removidos sin necesidad de cromatografía y finalmente que los disolventes que se empleen puedan ser eliminados fácilmente”.<sup>26</sup>

### Reacción de cicloadición catalizada por Cu(I)

La reacción de cicloadición de Huisgen es el mejor ejemplo de una reacción que cumple con las características de la “CC”, debido a que cuenta con las siguientes propiedades: posee un amplio alcance debido a que los alquinos y las azidas no necesitan de grupos protectores; además, se puede desarrollar en una gran variedad de disolventes, cuenta con una tolerancia hacia amplios valores de pH (aunque se sugiere que las reacciones permanezcan a un pH neutro), las temperaturas en las que se puede efectuar se encuentran desde 0 °C hasta 160 °C y finalmente, los productos se obtienen con altos rendimientos e incluso, en algunas ocasiones, no requieren de una purificación.<sup>27</sup>

Esta reacción se introdujo a principios del año 2001 por Tornøe y Medal.<sup>28</sup> En un principio, este método no mostró ser una buena ruta sintética para la formación de triazoles, pues la estabilidad de los alquinos y las azidas es tan elevada que se requería de altas temperaturas para que la reacción se efectuara. Además, no se observaba una regioselectividad, pues se obtenían triazoles 1,4 y 1,5 disustituidos. No fue hasta que el grupo de K. B. Sharpless<sup>29</sup> observó que el uso de Cu(I) catalizaba la reacción en un orden de 10<sup>7</sup> y que solo permitía obtener el producto 1,4-disustituido, que esta reacción fue tomada en cuenta.

Regularmente esta reacción se lleva a cabo entre una azida **17** y un alquino terminal **16**, catalizada por Cu(I) y es mediada por una base para obtener un triazol 1,4-disustituido **18** (Figura 5).

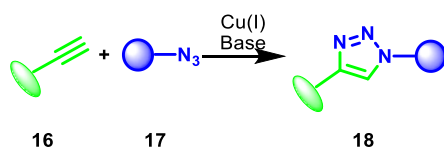


Figura 5. Reacción general de cicloadición de Huisgen

Al carecer de la necesidad de grupos protectores, las macrociclaciones a través de esta reacción son sencillas en comparación con una lactamización tradicional.<sup>30</sup> Un ejemplo es la síntesis del *ciclo*-[(L)-Pro-(L)-Val-(L)-Pro-(L)-Tyr], del cual se sintetizó un análogo triazol, *ciclo*-[(L)-Pro-(L)-Val-p(triazol)- (L)-Pro-(L)-Tyr] (Figura 6).

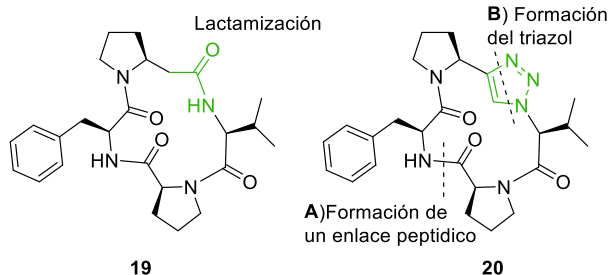
<sup>26</sup>Kolb H. C.; Finn M. G. and K. Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004-2021.

<sup>27</sup>Himo F.; Lovell T.; Hilfrag R.; Rostovsev V. V.; Noodleman L.; Sharpless K. B. and Fokin V. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210-216.

<sup>28</sup>Tornøe C. W.; Christensen C. and Meldal M., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064

<sup>29</sup>Rostovtsev V.V.; Green G. L.; Fokin V. V. and Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.

<sup>30</sup>Bock. V. D; Perciaccante R.; Jansen T. P; Hiemstra H. and van Maarseveen J. H., *Org. Letts.*, **2006**, 8, 919-922

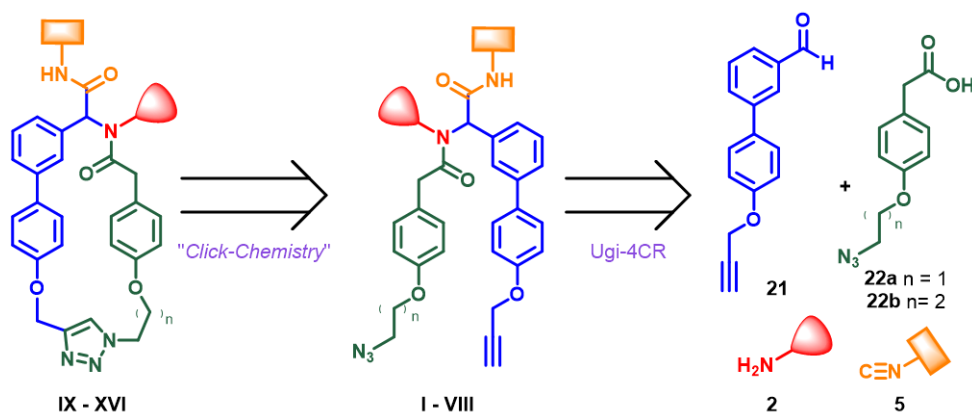


**Figura 6.** *ciclo-[(L)-Pro-(L)-Val-(L)-Pro-(L)-Tyr]* **19** y *ciclo-[(L)-Pro-(L)-Val-p(triazol)- (L)-Pro-(L)-Tyr]* **20**

### Planteamiento del proyecto.

Dado que las reacciones multicomponentes han mostrado ser una herramienta importante en la preparación de compuestos estructuralmente complejos y dada la importancia farmacológica de los macrociclos con un enlace biarilo, en este trabajo se planteó desarrollar una metodología para la síntesis de una pequeña biblioteca de macrociclos biarílicos con un anillo de triazol en su estructura (**compuestos IX – XVI**). El protocolo se basa en la construcción del anillo macrocíclico a través de la formación de un anillo de triazol, a través de una reacción de cicloadición intramolecular de Huisgen de los intermediarios altamente funcionalizadas **I – VIII**. Estos últimos se pueden preparar mediante una reacción de U-4CR empleando el aldehído/alquino biarílico (**21**), los ácidos carboxílicos/azidas (**22a** y **22b**) y diversas aminas (**2**) e isonitrilo (**5**) (**Figura 7**). En un futuro se plantea llevar a cabo la evaluación citotóxica y antibiótica de los macrociclos sintetizados.

Es importante mencionar que en solo dos pasos de reacción se aumenta significativamente la complejidad estructural. Con este tipo de trabajo se puede explorar el espacio químico para conocer y estudiar diversidad química.



**Figura 7.** Diseño de la estrategia sintética para la obtención de macrociclos biarílicos con un anillo de triazol en su estructura.

### Objetivo general

Desarrollar una metodología para la síntesis de macrociclos biarílicos con un anillo de triazol en su estructura, utilizando una reacción de U-4CR seguida de una macrociclación click.

## Objetivos particulares

- Sintetizar los sustratos bifuncionales aldehído/alquino **21** a través de un acoplamiento cruzado C-C Suzuki-Miyaura y del ácido carboxílico/azida **22a** y **22b**.
- Determinar las mejores condiciones para las reacciones de U-4CR y Huisgen, para la obtención de los macrociclos biarílicos en solo dos pasos de reacción.
- Sintetizar una colección de moléculas que contengan macrociclos mediante la variación de aminas, ácidos carboxílicos e isonitrilos en la reacción de U-4CR.

## Resultados y Discusión.

### Síntesis del 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído

El trabajo comenzó con la preparación de los sustratos bifuncionales **21**, **22a** y **22b**. El compuesto **21** puede formarse mediante una reacción de alquilación del fenol **25**, cuyo sistema biarílico puede generarse mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, empleando el 4-bromofenol **24** y un compuesto organoborónico. Como primera alternativa se llevó a cabo la reacción utilizando el éster MIDA del ácido 3-carboxifenilborónico **23** empleando como sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y como base el  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (Figura 8). Desafortunadamente, el biarilo **25** se obtuvo con un 37% de rendimiento. Con base en este resultado y dado que **25** sería nuestra materia prima de la cual se requeriría de una cantidad apreciable, se decidió llevar a cabo un pequeño estudio de optimización.

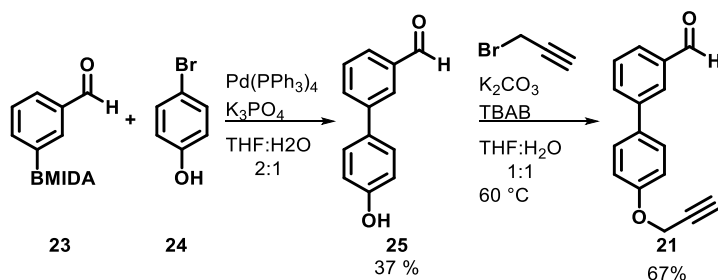


Figura 8. Síntesis del 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído **21**.

La primera alternativa que se exploró fue sustituir el MIDA boronato **23** por el pinacolato **27**; el cual se sintetizó a partir del 3-bromobenzaldehído **26**. Para esto se utilizó el  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  como catalizador y como fuente de boro el bis(pinacolato) diborano en dioxano, a una temperatura de 80 °C (Figura 9). Posteriormente, el crudo se empleó en dos experimentos de Suzuki-Miyaura:

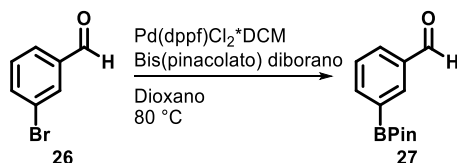
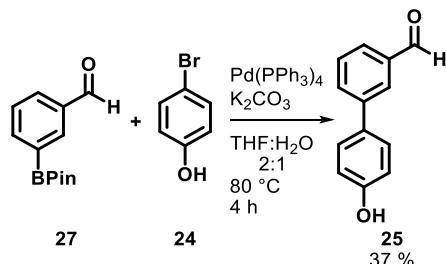


Figura 9. Síntesis del 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il) benzaldehído **27**.

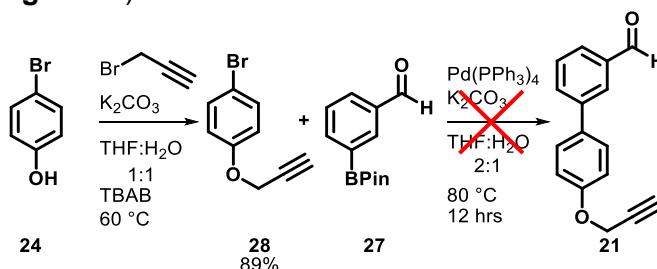
- a) En el primero se hizo reaccionar el 4-bromo fenol **24** y el pinacolato **27**, utilizando tetrakis (trifenilfosfin) paladio y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en una mezcla de THF: H<sub>2</sub>O (2:1), a

temperatura de 80 °C durante un lapso de 4 h (**Figura 10**). Sin embargo, se obtuvo **25** con un rendimiento similar al obtenido con anterioridad (37%).



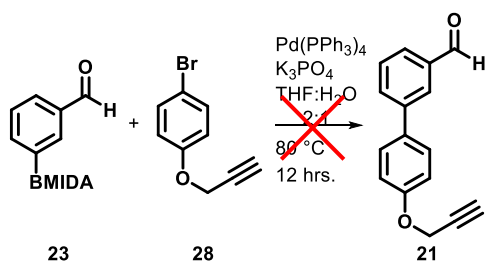
**Figura 10.** Síntesis del 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído utilizando el 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il) benzaldehído.

b) En el segundo ensayo se llevó a cabo la preparación del éter propargílico **28**, haciendo reaccionar el 4-bromo fenol **24** con bromuro de propargilo en THF:H<sub>2</sub>O (2:1) a una temperatura de 60 °C. Posteriormente, la reacción de acoplamiento entre los compuestos **27** y **28** se efectuó bajo las mismas condiciones del experimento anterior (inciso A), cambiando tan sólo el tiempo de reacción. El objetivo era obtener el biarilo bifuncional **21** directamente en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Desafortunadamente el producto **21** no se obtuvo, recuperandose las materias primas y formándose algunos productos que fueron difíciles de identificar (**Figura 11**).



**Figura 11.** Síntesis del 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído a través del pinacolato **27**.

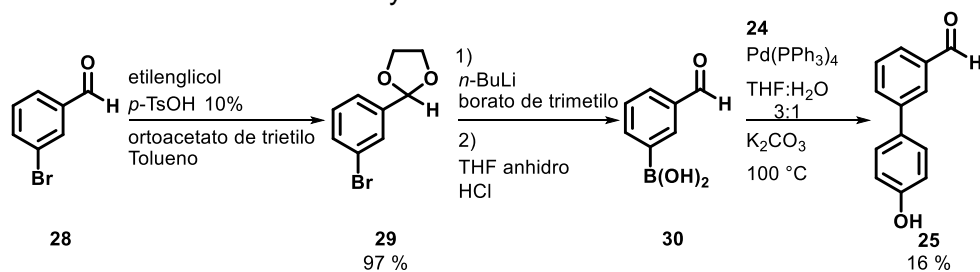
Una modificación a la reacción anterior consistió en el uso del éster MIDA **23**. La reacción se llevó a cabo en THF:H<sub>2</sub>O (2:1) usando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, una temperatura de 80°C por 12 h; sin embargo, bajo estas condiciones tampoco se obtuvo el producto esperado (**Figura 12**).



**Figura 12.** Síntesis del biarilo **21** a través del éster MIDA **23** y el halogenuro **28**.

En el siguiente intento se ensayó la reacción de acoplamiento con el ácido (3-formilfenil) borónico **29**, el cual se preparó a partir del 3-bromobenzaldehído **26**. El primer paso consistió en llevar a cabo la protección del aldehído **26** a su acetal correspondiente, utilizando ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) al 10 % en etilenglicol y ortoacetato de trietil

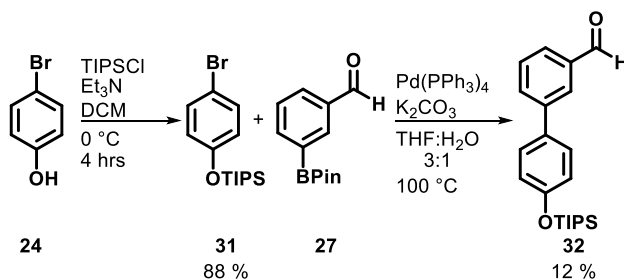
en tolueno. Posteriormente, el acetal **29** se trató con *n*-butillitio y borato de trimetilo en THF anhidro por 3h realizando posteriormente un tratamiento con HCl, obteniéndose el compuesto **29**. La reacción de acoplamiento entre el ácido borónico **30** con el 4-bromofenol **24**, se llevó a cabo utilizando el sistema catalítico de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O (3:1) como disolventes, a una temperatura de 100 °C (**Figura 14**). La reacción procedió de una manera más rápida, comparada con los sustratos de boro empleados anteriormente pero desafortunadamente el rendimiento de **25** fue mucho menor (16%). Una posible explicación de este bajo rendimiento podría deberse a que el paso de la litiación del bromoacetal **29** procede de manera poco eficiente y por ende la formación del ácido borónico **30**; sin embargo, dado que este último no se aisló, no existe la certeza de esta aseveración. Otro factor que podría estar implicado en el bajo rendimiento, podrían ser reacciones secundarias de protodeboración u homoacoplamiento por parte del ácido borónico en la reacción de Suzuki-Miyaura.



**Figura 14.** Síntesis del biarilo **27** a través del ácido 3-(formilfenil) borónico **30**.

Debido a los resultados poco satisfactorios en la obtención del compuesto **21**, se decidió cambiar la estrategia de optimización. Por ello, se propuso disminuir la reactividad del oxígeno para evitar reacciones parasitas.

Con base en lo anterior, se decidió proteger el fenol del 4-bromofenol **24** con un compuesto de silicio. Esto porque los grupos con base en silicio han mostrado ser estables a condiciones ácidas y básicas, así como a diversas variaciones térmicas. De estos compuestos de silicio se eligió el triisopropil sililo (TIPS, por sus siglas en inglés), por su mayor estabilidad, en comparación con el trimetilsilil (TMS, por sus siglas en inglés) o *ter*-butildimetilsililo (TBDMS, por sus siglas en inglés). La reacción de protección se realizó con TIPSCl y Et<sub>3</sub>N en diclorometano a 0 °C por un lapso de 2 h dando el producto **31** en un rendimiento de 89 %. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de Suzuki-Miyaura entre los sustratos **27** y **31**, usando tetrakis (trifenilfosfina) de paladio y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en THF: H<sub>2</sub>O (3:1), a una temperatura de 100 °C obteniéndose el biarilo **32** en 12 % de rendimiento (**Figura 15**).

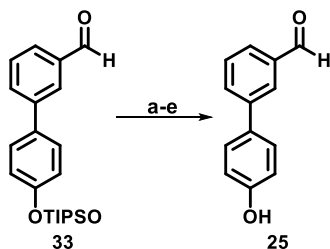


**Figura 15.** Síntesis del compuesto **32**.

Para llevar a cabo la desprotección del fenol del compuesto **32**, se realizaron varias pruebas, empleando condiciones suaves con respecto al uso de HF descritas en la

literatura.<sup>31</sup> Como se muestra en la **Tabla 1**, el empleo tanto de AcOK en DMF: H<sub>2</sub>O (2:1), DBU en MeCN: H<sub>2</sub>O (2:1), TBAF en MeCN: H<sub>2</sub>O (2:1) y HCl 1 M en MeOH calentando a 60 °C por 12 h no produjo reacción, recuperándose en todos los casos la materia prima. La reacción de desprotección procedió con HF en Py:THF (1:1) a temperatura ambiente por 24 h dando el compuesto **25** en 49 % de rendimiento.

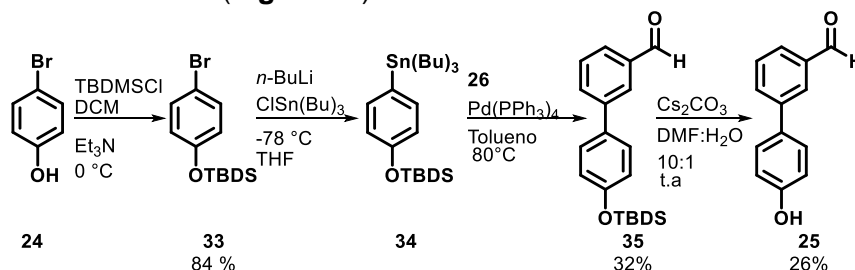
**Tabla 1.** Condiciones empleadas para la desprotección del compuesto **32**.



Exp.	Agente desprotector	Condiciones	Resultados
a	AcOK	12h, 60 °C, DMF:H <sub>2</sub> O (2:1)	NR
b	DBU	12h, 60 °C, MeCN:H <sub>2</sub> O (2:1)	NR
c	TBAF	12h, 60 °C, MeCN:H <sub>2</sub> O (2:1)	NR
d	HCl 1M	12h, 60°C, en MeOH	NR
e	HF	24h, t.a, Py:THF (1:1)	Se logró la eliminación del TIPS con un 49% de rendimiento.

NR= No reaccionó

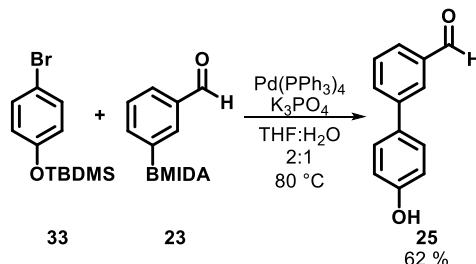
Si bien se logró obtener el compuesto **25**, los bajos rendimientos con los que procedió la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, nos llevaron a explorar la reacción de Stille (como alternativa para la formación del biarilo). El acoplamiento C-C se planteó llevar a cabo entre el 3-bromobenzaldehído **26** y el organoestano **34** proveniente del 4-bromofenol protegido. Como grupo protector del fenol se decidió usar el TBDMS. De esta manera se hizo reaccionar el 4-bromofenol con el TBDMSCl en DCM y trietilamina a 0°C por 4 h, obteniéndose el producto **33** en 85% de rendimiento. La reacción de **33** con *n*-butillitio y cloruro de tributilestaño en THF a -78 °C por 1h dio lugar al organoestano **34**. La reacción de Stille entre el estano **34** y el 3-bromobenzaldehído **26** se hizo empleando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador en tolueno con calentamiento a reflujo y condujo al compuesto **35** con un 32 % de rendimiento. Por último, se realizó la desprotección del fenol empleando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF:H<sub>2</sub>O (10:1) a temperatura ambiente por 2.5 h obteniéndose el biarilo **25** con un 26 % de rendimiento (**Figura 16**).



**Figura 16.** Protección del 4-bromofenol con TBDMSCl y reacción de Stille para la obtención del 4'-hidroxi-[1-1'-bifenil]-3-carbaldehído.

<sup>31</sup> a) Yeom C.; Kim H. W.; Lee S. Y. and Kim B. M., *Synlett*, **2007**, 1, 146-150; b) Wang B, Sun H. X; Chen B. and Sun Z., *Green Chem*, **2009**, 11, 1112-1114.

Dado el bajo rendimiento de la reacción de Stille, se decidió verificar si la reacción de Suzuki-Miyaura empleando el compuesto **33** y el éster MIDA boronato **23** podrían brindar un mejor rendimiento. De esta manera se llevó a cabo la reacción entre el compuesto **33** y el boronato **23**, empleando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 7.5 eq de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en una mezcla de THF: H<sub>2</sub>O (2:1) como disolventes, a 80°C. por 17 h, obteniéndose el compuesto **25** con un 62 % de rendimiento (**Figura 17**).



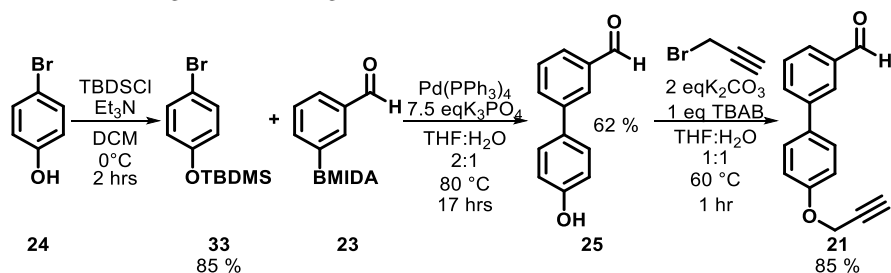
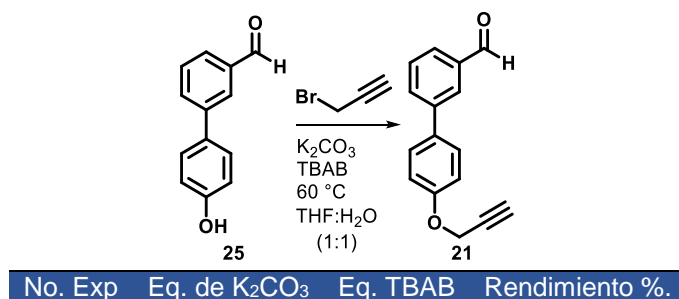
**Figura 17.** Optimización en la síntesis del 4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído **25**.

Es interesante comentar las siguientes observaciones que se tuvieron cuando se llevó a cabo la reacción de acoplamiento: a) pasadas cuatro horas, los sustratos **23** y **33** se habían consumido por completo y se aprecian dos productos importantes. Uno de ellos (el más polar) se trataba del biarilo deseado **35**; b) al dejar por más tiempo la mezcla de reacción, se observó que el segundo producto (el menos polar) se iba consumiendo e iba generando el biarilo desprotegido **25**, lo cual se verificó al compararlo con una muestra del dicho compuesto obtenido anteriormente. Al cabo de 17 hrs, el segundo producto (menos polar) se agotó quedando tan solo el biarilo **25**. Estas observaciones nos indican que el producto menos polar debe corresponder al compuesto de acoplamiento protegido **35**, el cual en las condiciones de reacción se hidroliza transformándolo al producto **25**.

Finalmente, cuando a reacción de acoplamiento se repitió con seis equivalentes de base, en lugar de 7.5 equivalentes, se observó que la reacción de desprotección no concluyó. De esta manera, se logró desarrollar una alternativa eficiente hacia la síntesis del biarilo **25**.

Por último, para concluir con la construcción del primer sustrato bifuncional **21** sólo faltaba llevar a cabo la reacción de propargilación. Para esto se ensayaron tres condiciones de reacción, variando los equivalentes de la base y del bromuro de tetra-*n*-butil amonio (TBAB). En estos experimentos se observó que el empleo de dos equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y uno de TBAB en THF:H<sub>2</sub>O a 60 °C por 1 h eran suficientes para obtener el producto alquilado **21** con un buen rendimiento (**Tabla 2**). En resumen, en la figura **18** se muestra la ruta sintética optimizada, para la preparación del sustrato bifuncional **21**.

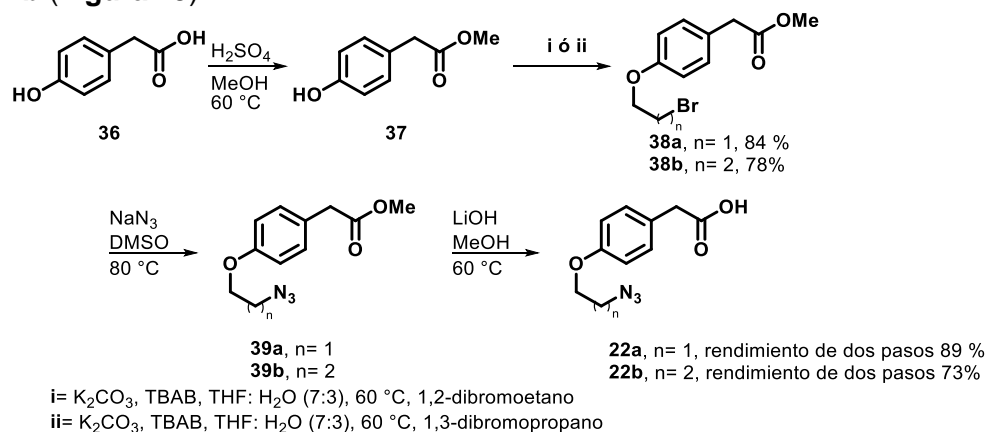
**Tabla 2:** Condiciones de reacción empleadas para la alquilación del 4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído **25**.



**Figura 18.** Metodología optimizada para la síntesis del núcleo biarílico bifuncional **21**.

### Síntesis del ácido 2-(4-(2-azido etoxi)fenil)acético **22a** y del ácido 2-(4-(3-azidopropoxi)fenil)acético **22b**.

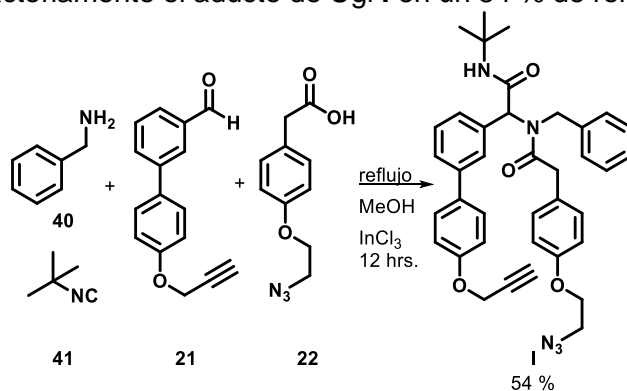
El segundo objetivo fue la preparación de los ácidos/azidas **22a** y **22b**, para lo cual se empleó el ácido 2-(4-(hidroxifenil)acético **36** como sustrato de partida. La esterificación del ácido **36** se llevó a cabo con metanol en presencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> calentando a 60 °C por 6 h, obteniéndose el 2-(4-(hidroxifenil)acetato de metilo **37**. A continuación se llevó a cabo la alquilación del fenol utilizando ya sea el 1,2-dibromoetano o el 1,3-dibromopropano en una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O (7:3) a 60 °C generando los sustratos **38a** y **38b**, respectivamente. El intercambio del bromo por la azida se efectuó haciendo reaccionar los sustratos anteriores con NaN<sub>3</sub> en DMSO a 80 °C, dando lugar a los ésteres/azidas **39a** y **39b**. Finalmente la hidrólisis de los ésteres con LiOH en metanol a 60 °C da lugar a los compuestos deseados **22a** y **22b** (**Figura 19**).



**Figura 19.** Síntesis del ácido 2-(4-(2-azido etoxi)fenil)acético **22a** y el ácido 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)acético **22b**.



Una vez obtenidos los dos sustratos bifuncionales **21** y **22**, el siguiente paso consistía en llevar a cabo la reacción de cuatro componentes de Ugi. De esta manera se hizo reaccionar el ácido **22**, el aldehído **21** con bencil amina **40** y el *ter*-butilisonitrilo **41** en metanol en presencia de tricloruro de indio como catalizador bajo calentamiento a reflujo por 12 h obteniéndose satisfactoriamente el aducto de Ugi **I** en un 54 % de rendimiento (**Figura 20**).

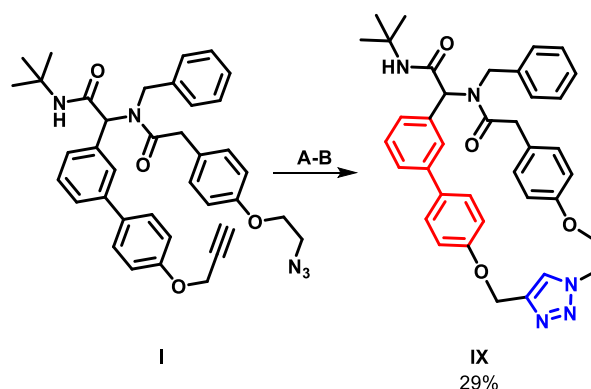


**Figura 20.** Síntesis del 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-*N*-bencil-*N*-(2-(*ter*-butilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)acetamida **I**.

Habiendo logrado sintetizar el aducto de Ugi se probaron dos condiciones para llevar a cabo el proceso de macrociclación a través de una reacción de cicloadición de Huisgen.

- En un primer experimento se trató el aducto de Ugi **I**, con CuI como catalizador, en MeOH a temperatura ambiente durante 1h sin que se observará reacción.
- En un segundo experimento el aducto de Ugi **I** en tolueno se irradió con microondas a una potencia de 300 W por 2.5 h en presencia de CuBr como catalizador, generándose el producto de macrociclación **IX** con un 26 % de rendimiento (**Tabla 3**)

**Tabla 3.** Pruebas para la síntesis del 12-bencil-*N*-(*ter*-butil)-11-oxo-5<sup>1</sup>*H*-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1)-triazol-1(1,3),2,9(1,4)-tribenceciclotridocaptano-13-carboxamida **IX**

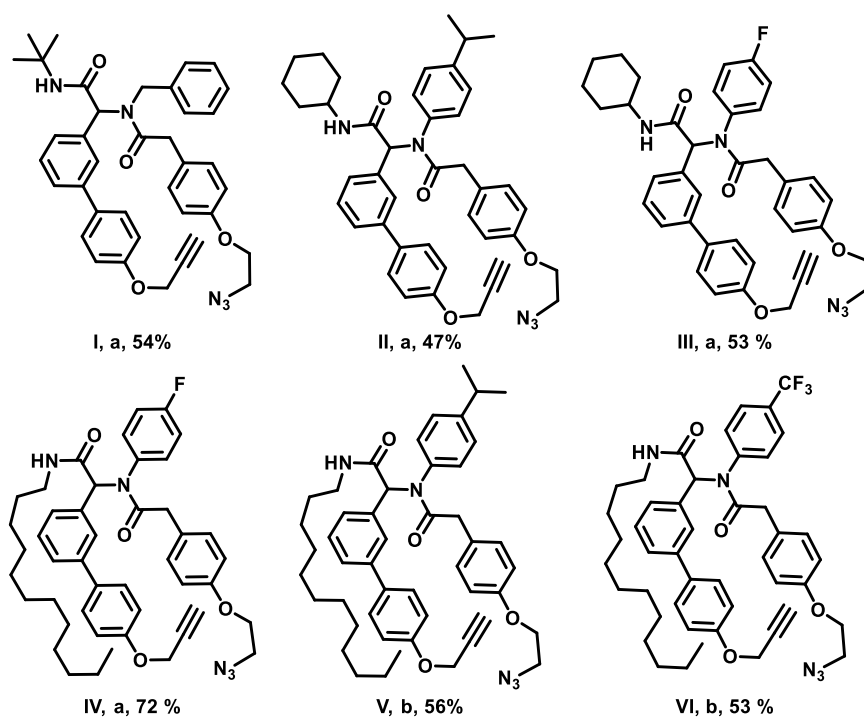
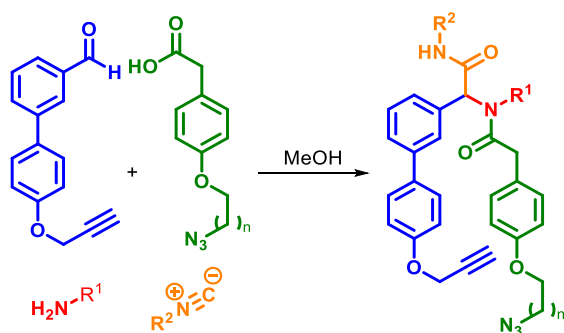


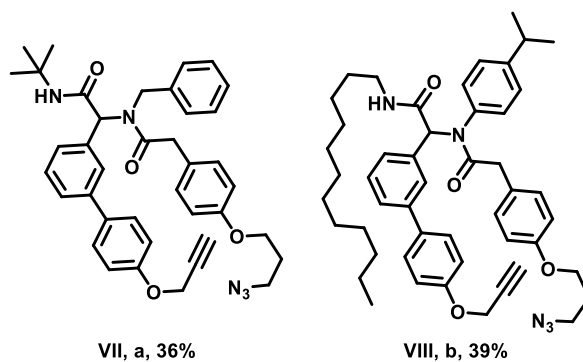
Exp.	Base	Catalizador	Disolvente	Temperatura °C	Rendimiento
1	DBU	CuI	MeOH	t.a.	N.R.
2	DBU	CuBr	Tolueno	120	26

Habiendo establecido las condiciones de reacción optimizadas en cada etapa, el siguiente paso consistió en evaluar el alcance de la metodología. Para esto se consideraron incluir

ambos ácidos carboxílicos **22a** y **22b**, lo que redundaría en la obtención de macrociclos de dos distintos tamaños (23 y 24 miembros). Se escogieron tres diferentes isonitrilos para modificar la cadena lateral y por consiguiente la lipofilidad del macrociclo; *ter*-butilisonitrilo, el ciclohexilisonitrilo y el dodecilisonitrilo. En el estudio se incluyeron cuatro aminas diferentes; bencilamina, 4-*iso*-propilanilina y 4-trifluoroanilina. Para la reacción de U-4CR además del calentamiento a reflujo se empleó calentamiento por microondas y temperatura ambiente, esto basado en un protocolo previo<sup>9</sup>. En todas las reacciones se utilizó metanol como disolvente y tricloruro de indio como catalizador  $\text{InCl}_3$ . (**Tabla 4**). Utilizando estos sustratos y bajo estas condiciones se lograron obtener ocho nuevos aductos de U-4CR. Los rendimientos varían del 36 al 76 %.

**Tabla 4.** Aductos de Ugi's sintetizados para la obtención de los macrociclos biarílicos con un triazol en su estructura.

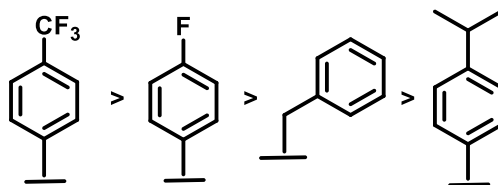


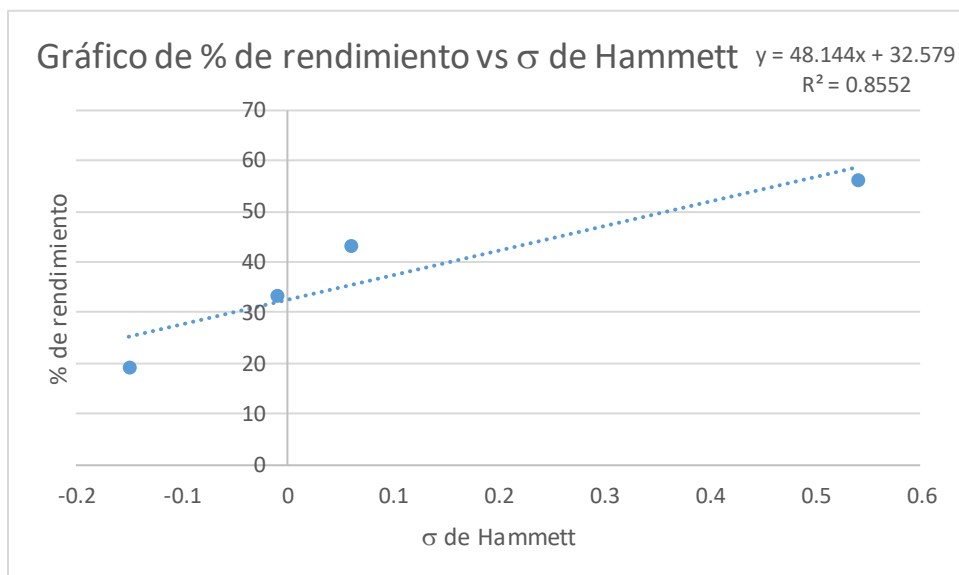


a = Calentamiento a reflujo 12 h.  
b = calentamiento por microondas.

Finalmente, los ocho aductos se emplearon para la construcción de sus respectivos macrociclos a través de la formación del anillo de triazol mediante una reacción CuAAC. Se observa que algunas de las reacciones generan bajos rendimientos; esto por motivos no muy claros; compuestos **X** y **XIII** (15 % y 17% respectivamente). También se nota que el impacto del tamaño de la cadena del ácido/ázida no es un factor que influya significativamente ya que los rendimientos de **XV** y **XVI** (38% y 25 %) los cuales son relativamente iguales al de los compuestos **IX** y **XI** (29% y 37%). Por último, los mejores rendimientos se obtuvieron con los compuestos **XII** y **XIV** (49 % y 56%, respectivamente).

Los datos de los rendimientos se graficaron frente a la constante de Hammett de los sustituyentes (**Gráfico 1**). El gráfico muestra que en las reacciones de los compuestos que cuentan con sustituyentes electroattractores se obtuvieron rendimientos buenos y aquellos que contienen sustituyentes electrodonadores presentaron rendimientos bajos. Así el rendimiento decrece en el siguiente orden:



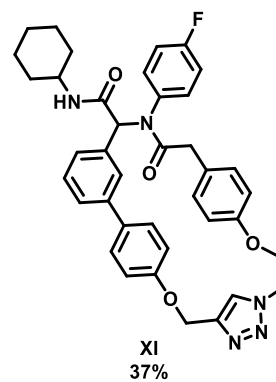
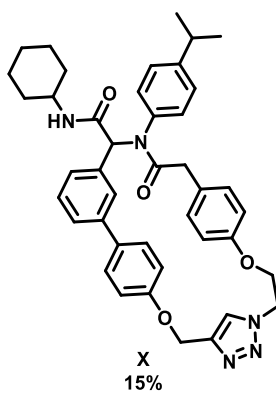
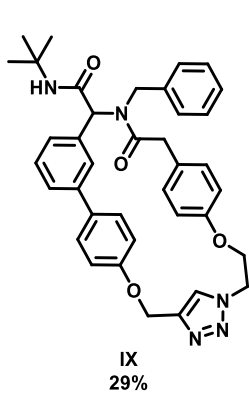
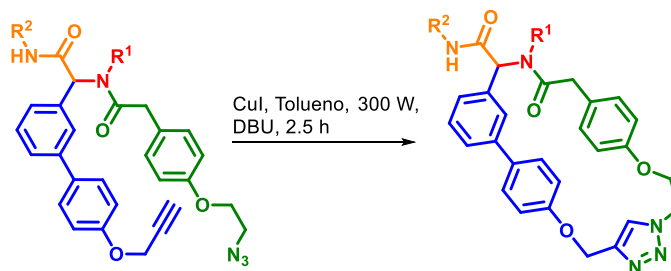


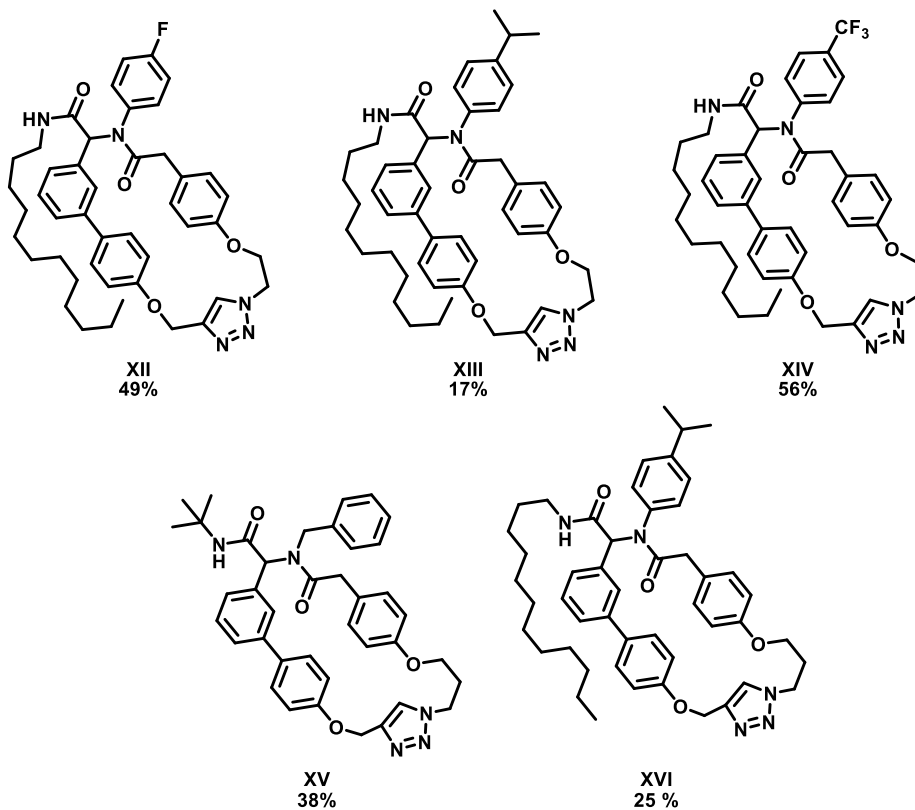
**Gráfico 1** de % de rendimiento\* vs  $\sigma$  de Hammett

\*Se tomó el promedio de los rendimientos de aquellos experimentos en los que se empleó la misma amina.

Aunque los rendimientos en la macrociclación se pueden considerar relativamente bajos, el proceso es aceptable debido a la complejidad del producto obtenido.

**Tabla 5.** Macrociclos biarílicos con un triazol en su estructura sintetizados.



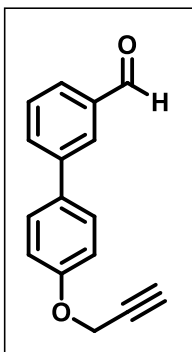


## Conclusiones.

- A. El empleo de la reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de U-4CR y la reacción de Huisgen permitieron obtener macrociclos biarílicos con un triazol en su estructura.
- B. La metodología resultó ser de un amplio alcance lográndose obtener una colección de ocho macrociclos en rendimientos que permitieron obtener cantidades apreciables para las pruebas biológicas que están en proceso.
- C. La reacción de Huisgen mostró ser un procedimiento útil para la obtención de macrociclos de 23 y 24 miembros.

## Parte Experimental

### Procedimiento general para la obtención del 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído **21**.



En un matraz de fondo redondo se disolvió 4-bromofenol (1500 mg, 8.67 mmol) y TBDSCI (2613mg, 17.34 mmol), en 20 mL de DCM a 0°C y se adicionó gota a gota la trietilamina (4.8 mL, 34.68 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente siguiendo el curso de la reacción por TLC. Concluida la reacción después de 1h, se diluyó con AcOEt y se hizo un lavado con agua destilada. La fase orgánica se separó, se secó con NaSO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con 95:5 Hexano:Acetato de Etilo obteniéndose 140 mg (84% de rendimiento) de compuesto como un aceite incoloro. Posteriormente se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 mL. el éster MIDA del ácido 3-carboxifenilborónico (1510.13 mg, 5.78 mmol), el compuesto **34** (1892.8 mg, 5.88 mmol), tetrakis (trifenilfosfin) paladio 0 (669 mg, 0.5784 mmol), fostato de potasio tribásico, (9209.58 mg, 43.38 mmol) en 115 mL de una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O (2:1). La mezcla de reacción se burbujeo con argón por 30 minutos, entonces se calentó a reflujo a una temperatura de 80°C por 17 hrs. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua destilada. La fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con una mezcla 98:2 Hexano:Acetato de Etilo y dando 766 mg (62% de rendimiento) del compuesto biarílico **25** como un sólido blanco. Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 10 mL se colocó el producto obtenido **25** (125 mg, 0.63 mmol) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (174.32 mg, 1.26 mmol) y TBAB (66.26 mg, 0.31 mmol) en 2 mL de una mezcla THF:H<sub>2</sub>O (1:1). A la disolución anterior se le adicionó gota a gota el bromuro de propargilo (0.122 µL, 0.81 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C. por tres horas y media. Concluida la reacción, la disolución se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con 0.6 mL de AcOEt. La fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se eliminó por evaporación a presión reducida y por último, el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con 9:1 Hexano:Acetato de Etilo dando 134 mg (85 % de rendimiento) del compuesto **21** como un sólido amarillo.

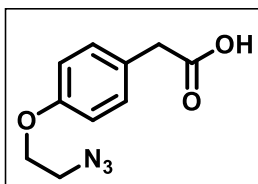
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 10.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.59-7.56 (AA'BB', 2H), 7.10-7.07(AA'BB', 2H), 4.75 (d,2H, *J*= 2.1), 2.55 (t, 1H, *J*= 2.4). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 192.50, 157.72, 141.71, 137.05, 133.20, 132.77, 129.6, 128.37, 127.83, 115.54, 78.50, 75.89, 56.02; IR (KBr): ν cm<sup>-1</sup> = 3254, 3068, 2808, 2731, 2127, 1698,1606,1573, 1242, 1021, 871, 830, 796, 733, 691; MS (DART +): *m/z*: 237 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>: 237.09155 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 237.09147.

### Procedimiento general para la obtención de los ácidos ácido carboxílicos.

En un matraz de fondo redondo se colocó ácido 4-hidroxifenil acético (2500 mg, 16.44 mmol) en 125 mL de MeOH y se adicionó gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por seis horas, se eliminó por evaporación a presión reducida el disolvente, se diluyó con 30 mL de AcOEt y la disolución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 70 % (2x15 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación a presión reducida obteniéndose el 2-(4-hidroxifenil) acetato de etilo **38** como un aceite. En un matraz bola de 200 mL se colocó el compuesto **38** (2730.02 mg, 16.44 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6810 mg, 49.29 mmol), y TBAB (3460 mg, 16.43 mmol) y se suspendieron en 125 mL de una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O (7:3). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 30 min, a continuación, se agregó 1,2 dibromo etano (5.55 mL, 65.76 mmol) y se agitó a 60 °C por 12 hrs. Una vez consumida la materia prima, la mezcla de reacción se diluyó con 30 mL de AcOEt. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 115 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con una mezcla 9:1

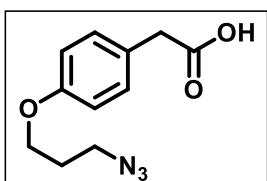
Hexano:Acetato de Etilo dando 3500 mg (84% de rendimiento) como un aceite amarillo. En un matraz de fondo redondo de 200 mL diluyó el compuesto **39a** (3500 mg, 12.86 mmol) en 42 mL de DMSO y se agregó NaN<sub>3</sub> (1671.8 mg, 25.72 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 3 h. Una vez finalizada la reacción, la disolución se llevó a temperatura ambiente, se agregó una disolución de NaHCO<sub>3</sub> sat. (89.12 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó y se eliminó por evaporación a presión reducida hasta sequedad, dando la azida **43a** cuyo crudo de reacción se disolvió con 43 mL de MeOH y se le agregó LiOH (615 mg, 25.72 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C por 3 hrs., y se eliminó por evaporación a presión reducida, al crudo se le adicionó agua destilada y se extrajo con 15 mL de AcOEt, la fase acuosa se llevó a pH = 2 con HCl y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL) La fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación a presión reducida hasta sequedad a presión reducida para obtener 2531 mg (89 % de rendimiento) del ácido 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)acético como un sólido blanco.

### Ácido 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil) acético **22a**.



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.22-7.19 (AA'BB', 2H), 6.90-6.87 (AA'BB', 2H), 4.13 (t, 2H, J= 3), 3.59-3.57 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 178.2, 157.6, 130.6, 126.2, 114.9, 67.1, 50.2, 40.2; IR (KBr): ν = 3518, 2929, 2871, 2118, 1697, 1614, 1406, 1286, 1247, 1195, 1175, 1069, 815; MS (DART +): m/z: 222 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS m/z: calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 222.08787 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 222.08852.

### Ácido 2-(4-(4-azidobutoxi)fenil) acético **22b**.



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.22-7.19 (AA'BB', 2H), 7.6.89-6.86 (AA'BB', 2H), 4.03 (t, 2H, J= 6), 3.59 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J= 6.6), 2.0 (q, 2H, J= 6.3) RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 178.5, 158, 130.5, 125.6, 114.7, 64.5, 48.2, 40.2, 28.8; IR (KBr): ν = 3448, 2931, 2874, 2102, 1703, 1585, 1346, 1303, 1177, 1420, 820; MS (DART +): m/z: 236 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS m/z: calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 236.10352 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 236.10399 .

## Procedimiento general para la síntesis de las α-aciloaminocarboxamidas.

**Método A:** En un vial de 5 mL. se colocó el 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (0.296 mmol), la amina (0.325 mmol) y el InCl<sub>3</sub> (0.029 mmol), en 3 mL de MeOH. La mezcla se agitó por 20 minutos y se le añadió el ácido acético (0.325 mmol) y el isonitrilo (0.385 mmol). Por último, el vial se selló y se calentó a 70 °C por 12 hrs. Una vez finalizada la reacción, el MeOH se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>, para formar la correspondiente α-aciloaminocarboxamida.

**Método B:** En un vial de 5 mL. se colocó el 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (0.296 mmol), la amina (0.325 mmol) y el InCl<sub>3</sub> (0.029 mmol), en 3 mL de MeOH. La mezcla se agitó por 20 minutos y se añadió el ácido acético (0.325 mmol) y el isonitrilo (0.385 mmol). El vial se selló y se calentó a 70 °C por 4 hrs mediante el uso de microondas. Una vez finalizada la reacción, el MeOH se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> flash, para formar la correspondiente α-aciloaminocarboxamida.

**Método C:** En un vial de 5 mL. se colocó el 4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (0.296 mmol), la amina (0.325 mmol) y el InCl<sub>3</sub> (0.029 mmol), en 3 mL de MeOH. La mezcla se agitó por 20 minutos y se añadió el ácido acético (0.325 mmol) y el isonitrilo (0.385 mmol). El vial se selló y se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Una vez finalizada la reacción, el MeOH se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> flash, para formar la correspondiente α-aciloaminocarboxamida.

### **I Síntesis del compuesto 2-(3-(2-azidoetoxi)fenil)-N-bencil-N-(2-(ter-butilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)acetamida.**

Se obtuvo de acuerdo al método A y se purificó en un sistema 75: 25 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.45 (brs, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.13-7.06 (m, 5H), 6.99 (brs, 4H), 6.83 (brs, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.76-4.71 (m, 4H), 4.092 (d, 2H, *J* = 4.2), 3.59-3.56 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.33 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 173.33, 168.93, 157.32, 141.12, 135.76, 133.21, 130.21, 129.13, 128.51, 128.26, 128.03, 127.62, 127.08, 126.89, 126.15, 115.28, 114.89, 78.60, 75.82, 67.12, 63.08, 55.99, 51.81, 50.29, 50.06, 40.49, 28.7; IR (KBr):  $\nu$  = 3488, 3327, 2972, 2931, 1709, 1678, 1641, 1546, 1510, 1454, 1365, 1268, 1250, 1221, 1170, 1014, 747; MS (DART +): *m/z*: 530 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 630.30803 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 630.30939.

### **II Síntesis del compuesto 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-N-(2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4'-prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)-N-(4-isopropilfenil)acetamida.**

Se obtuvo de acuerdo al método A y se purificó en un sistema 75: 25 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.28-7.19 (m, 7H), 7.02-6.97 (m, 5H), 6.88-6.89 (AA'BB', 2H), 6.81-6.79 (AA'BB'), 2H), 6.12 (s, 1H), 5.82 (d, 1H, *J* = 8.4), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 4H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.59 (t, 2H, *J* = 7.2), 3.46 (d, 1H, *J* = 15.2), 3.41 (d, 1H, *J* = 15.2), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.56 (t, 1H, *J* = 2.4), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 11H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 172.31, 168.81, 157.39, 157.10, 149.27, 140.56, 137.56, 135.19, 134.11, 130.57, 130.43, 128.97, 128.71, 128.18, 127.42, 126.90, 126.75, 115.19, 114.59, 78.59, 75.76, 67.13, 65.21, 55.99, 50.30, 48.77, 40.91, 33.85, 32.92, 25.62, 24.92, 24.83, 24.30, 24.09, 23.97; IR (KBr):  $\nu$  = 3062, 3037, 2957, 2930, 2109, 1652, 1609, 1512, 1481, 1463, 1384, 1240, 1178, 1053, 1023, 833; MS (DART +): *m/z*: 684 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 684.35498 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 684.35446.

### **III Síntesis del compuesto 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-N-(2-ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)-N-(4-fluorofenil)acetamida.**

Se obtuvo de acuerdo al método A y se purificó en un sistema 75: 25 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de líquido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.40-7.31 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.89-6.86 (AA'BB', 2H), 6.79-6.76 (AA'BB', 2H), 6.13 (s, 1H), 4.72 (d, 2H, *J* = 2.4), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.55 (t, 1H, *J* = 2.4), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.77-1.04 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 172.07, 168.70, 160.43, 157.35, 140.85, 135.64, 135.10, 133.72, 132.89, 130.60, 130.28, 128.92, 128.80, 128.10, 127.82, 126.92, 115.40, 115.31, 114.74, 114.60, 78.52, 75.84, 67.06, 64.83, 55.96, 50.26, 48.92, 40.97, 32.87, 29.80, 25.56, 24.85; IR (KBr):  $\nu$  = 3418, 3326, 3066, 3034, 2930, 2854, 2108, 1654, 1609, 1510, 1482, 1451, 1380, 1239, 1178, 1049, 1015, 834; MS (DART +): *m/z*: 660 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 660.29861 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 660.29863.

### **IV Síntesis del compuesto 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-N-(2-dodecilamino)-2-oxo-1-(4'-prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)-N-(4-fluorofenil)acetamida.**

Se obtuvo de acuerdo al método A y se purificó en un sistema 75: 25 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un líquido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 4H), 6.96-6.90 (m, 5H), 6.85-6.83 (AA'BB', 2H), 6.73-6.71 (AA'BB', 2H), 6.03 (s, 1H), 4.65 (d, 2H, *J* = 2.4), 4.09-4.02 (m, 4H), 3.35 (d, 1H, *J* = 15.2), 3.30 (d, 1H, *J* = 15.6), 3.11 (q, 2H, *J* = 6.8), 2.47 (t, 1H, *J* = 2.4), 1.35 (brs, 2H), 1.19-1.13 (m, 18 H), 0.81 (t, 3H, *J* = 4.8). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 172, 169.55, 150.63, 148.25, 170.97, 135.88, 135.02, 133.82, 132.95, 132.83, 130.81, 130.34, 129, 128.84, 128.14, 127.90, 115.6, 115.26, 114.67, 75.82, 67.10, 65.10, 56.01, 60.32, 41, 40.1, 32.06, 29.77, 29.70, 29.65, 29.49, 29.37, 27.02, 22.83, 14.26; IR (KBr):  $\nu$  =



3306, 3066, 3036, 2925, 2854, 2110, 1655, 1609, 1510, 1483, 1462, 1380, 1296, 1241, 1179, 1026, 833; MS (DART +):  $m/z$ : g 746 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS  $m/z$ : calc. para C<sub>45</sub>H<sub>53</sub>F<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 746.40816 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 746.40888.

#### V Síntesis del compuesto 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-N-(2-(dodecilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)-N-(4-isopropilfenil)acetamida.

Se obtuvo de acuerdo al método B y se purificó en un sistema 8:2 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un líquido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.28-7.25 (m, 2H), 7.27-7.24 (AA'BB', 2H), 7.17-7.11 (m, 4H), 7.04 (brs, 1H), 7.1-7.0 (AA'BB', 2H), 6.99-6.96 (AA'BB', 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.81-6.78 (AA'BB', 2H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (t, 1H, *J* = 6), 3.60 (d, 1H, *J* = 2.4), 4.27 (d, 1H, *J* = 2.4), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.8), 3.58 (t, 2H, *J* = 4.8), 3.43 (d, 2H, *J* = 4.8), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.55 (t, 1H, *J* = 1.2), 1.25-1.15 (m, 20H), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 172.23, 169.67, 157.26, 157.09, 149.27, 140.63, 137.70, 135.21, 134.05, 130.57, 130.48, 128.96, 128.78, 128.18, 127.35, 126.95, 126.80, 126.53, 115.19, 115.12, 114.59, 114.02, 78.57, 75.76, 67.06, 65.44, 55.99, 50.31, 40.88, 40.02, 33.87, 32.05, 29.77, 39.49, 29.37, 27.02, 24.33, 24.11, 23.97, 22.82, 14.26; IR (KBr): ν = 3313, 3068, 2957, 2925, 2853, 2097, 1644, 1609, 1513, 1479, 1382, 1294, 1240, 1179, 1027, 833, 801; MS (DART +):  $m/z$ : 770 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS  $m/z$ : calc. para C<sub>48</sub>H<sub>60</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 770.46453 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 770.46370.

#### VI Síntesis del compuesto 2-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-N-(2-(dodecilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)-N-(4-trifluorometil)fenil)acetamida.

Se obtuvo de acuerdo al método C y se purificó en un sistema 75: 25 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un líquido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.42-7.40 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 6H), 7.17 (brs, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.98-6.96 (AA'BB', 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.81-6.78 (AA'BB', 2H), 6.17 (s, 1H), 4.73 (d, 2H, *J* = 2.4), 4.11 (t, 2H, *J* = 5.2), 3.59 (t, 2H, *J* = 4.8), 3.43 (d, 1H, *J* = 15.2), 3.39 (d, 1H, *J* = 14), 3.27 (q, 2H, *J* = 7.6), 2.56 (t, 1H, *J* = 2.4), 1.27-1.21 (m, 20H), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 171.48, 169.38, 157.45, 157.25, 141.14, 134.69, 133.63, 131.77, 130.64, 130.29, 129.14, 128.79, 128.13, 127.56, 127.28, 125.90, 115.33, 114.71, 78.50, 75.82, 67.09, 65.07, 55.99, 50.30, 41.16, 40.14, 38.38, 32.05, 29.76, 29.69, 29.64, 29.56, 29.48, 29.35, 27, 22.82, 14.25; IR (KBr): ν = 3434, 3319, 3071, 2925, 2854, 2110, 1659, 1610, 1513, 1482, 1462, 1379, 1242, 1168, 1129, 1067, 1022, 833; MS (DART +):  $m/z$ : 796 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS  $m/z$ : calc. para C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 796.40496 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 796.40472.

#### VII Síntesis del compuesto 2-(4-(3-azidoprppoxi)fenil)-N-(2-(terc-butilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)acetamida.

Se obtuvo de acuerdo al método A y se purificó en un sistema 75: 25 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.46 (brs, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.28-7.26 (2H), 7.18- 7.08 (m, 5H), 7.02- 7.0 (m, 4H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.78 (d, 1H, *J* = 18.4), 4.734 (d, 2H, *J* = 2.4), 4.59 (d, 1H, *J* = 17.6), 4.00 (t, 2H, *J* = 5.6), 3.64 (d, 1H, *J* = 15.2), 3.58 (d, 1H, *J* = 15.2), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.8), 2.55 (t, 1H, *J* = 2.4), 2.03 (q, 2H, *J* = 6.4), 1.33 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 173.39, 168.92, 157.74, 157.35, 141.11, 137.84, 135.79, 134.03, 130.13, 129.11, 128.50, 128.25, 128.02, 127.13, 127.08, 126.86, 126.18, 115.29, 115.13, 114.79, 78.61, 75.80, 64.66, 63.10, 56.01, 51.80, 50.09, 48.41, 40.53, 28.76; IR (KBr): ν = 3404, 3321, 2964, 2968, 2097, 1681, 1641, 1609, 1513, 1480, 1453, 1363, 1298, 1243, 1178, 1178, 1027, 833; MS (DART +):  $m/z$ : 644 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS  $m/z$ : calc. para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 644.32368 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 644.32053.

### VIII Síntesis del compuesto 2-(4-(3-azidopropoxi)fenil)-N-(2-(dodecilamino)-2-oxo-1-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)etil)-N-(4-isopropilfenil)acetamida.

Se obtuvo de acuerdo al método B y se purificó en un sistema 8:2 Hexano: Acetato de Etilo para la obtención de un líquido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.42-7.37 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 3H), 6.96-6.94 (AA'BB', 2H), 6.76-6.74 (AA'BB', 2H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 2H), 3.99 (t, 2 H, J= 6), 3.50 (t, 2H, J= 6.6), 3.41-3.40 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.53 (t, 1H, J= 2.4), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 24H), 0.87 (t, 3H, J= 6.9). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 172.3, 169.7, 157.5, 157.2, 149.2, 140.6, 137.7, 136.2, 134.1, 130.6, 130.4, 128.9, 128.8, 128.2, 127.8, 127.3, 126.9, 115.3, 115.2, 114.4, 78.6, 75.77, 66.4, 64.6, 55.9, 48.4, 40.8, 40.0, 33.8, 32.0, 29.8, 29.6, 29.4, 28.9, 27.0, 24.3, 24.1, 23.9, 22.8, 14.3; IR (KBr): ν = 3309, 3035, 2958, 2925, 2854, 2097, 1645, 1608, 1513, 1479, 1463, 1382, 1294, 1241, 1179, 1027, 833, 800; MS (DART +): m/z: 784 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS m/z: calc. para C<sub>49</sub>H<sub>62</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 784.48018 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 784.48059.

### Procedimiento general para la síntesis de los macrociclos.

En un matraz de fondo redondo se colocó α-aciloaminocarboxamida (0.143 mmol), el bromuro de cobre (0.057 mmol), la DBU (0.143 mmol) en tolueno. (29 mL) y se calentó a 120 °C mediante el uso de microondas empleando una potencia de 300 W por 2.5 hrs. Al finalizar la reacción, el tolueno se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> con una mezcla Hexano:Acetato de Etilo.

### IX Síntesis del compuesto 12-bencil-N-(terc-butil)-11-oxo-5<sup>1</sup>H-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1)-triazola-1(1,3),2,9(1,4)-tribencenciclotridecafano-13-carboxamida.

Sistema de purificación: 4:6 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.71 (brs, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 7H), 6.96-6.94 (AA'BB', 2H), 6.87-6.85 (AA'BB', 2H), 6.39 (brs, 1H), 5.37 (brs, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.58-3.45 (m, 4H), 1.18 (brs, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 173.1, 168.2, 157.13, 156.7, 141.4, 129.4, 129, 128.9, 128.5, 128.3, 122.8, 126.7, 124.8, 124.7, 124.6, 116.5, 115.9, 115, 66.5, 62.5, 49.7, 41.3, 29.84, 28.70; IR (KBr): ν = 3301, 3067, 2959, 2924, 1676, 1638, 1608, 1513, 1485, 1449, 1390, 1237, 1180, 1047, 997, 838; MS (DART +): m/z: 630 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS m/z: calc. para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 630.30803 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 630.30702.

### X Síntesis del compuesto N-ciclohexil-12-(4-isopropilfenil)-11-oxo-5<sup>1</sup>H-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1)-triazola-1(1,3),2,9(1,4)-tribencenciclotridecafano-13-carboxamida.

Sistema de purificación: 4:6 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.79 (brs, 1H), 7.42-6.97 (m, 12H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.82 (brs, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 1.88 (brs, 2H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 11H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 172.1, 168.7, 157.1, 156.5, 149.5, 144.9, 141.3, 136.2, 134, 129.9, 128.9, 128.4, 128.3, 126.6, 124.6, 66.4, 62.7, 49.74, 48.6, 40.8, 33.9, 32.9, 32.7, 25.6, 24.8, 24; IR (KBr): ν = 3422, 3038, 2928, 2854, 1660, 1608, 1511, 1479, 1243, 1179, 1050, 1006, 909, 835; MS (DART +): m/z: 684 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS m/z: calc. para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 684.35498 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 684.35411.

### XI Síntesis del compuesto N-ciclohexil-12-(4-fluorfenil)-11-oxo-5<sup>1</sup>H-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1),2,9(1,4)-tribencenciclotridecafano-13-carboxamida.

Sistema de purificación: 4:6 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.73 (s, 1H), 7.35-6.91 (m, 12H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.39-6.37 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 1.85-1.66 (m,

2H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.32-1.16 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 171.96, 163.47, 160.99, 157.21, 156.58, 144.75, 144.41, 129.76, 128.95, 128.11, 126.81, 126.70, 124.66, 116.18, 114.51, 66.39, 62.54, 60.50, 49.74, 48.74, 40.79, 32.89, 32.79, 29.80, 25.59, 24.79, 21.16, 14.31; IR (KBr): ν = 3424, 3085, 3045, 2930, 2854, 1679, 1642, 1609, 1509, 1483, 1449, 1243, 1219, 1178, 1097, 1050, 1010, 839, 796; MS (DART +): *m/z*: 660 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>F<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 660.29861 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 660.29857.

## **XII Síntesis del compuesto *N*-dodecil-12-(4-fluorfenil)-11-oxo-5<sup>1</sup>*H*-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1),2,9(1,4)-tribencenciclotridecafabano-13-carboxamida.**

Sistema de purificación: 6:4 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.82 (brs, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 6H), 7.00-6.91 (m, 7H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.48-6.45 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (brs, 2H), 4.05 (brs, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 1.46 (brs, 2H), 1.23 (brs, 18H), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.3). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 172, 169.1, 163.9, 160.6, 127.2, 156.6, 129.8, 128.9, 128.1, 127, 116.22, 114.55, 66.4, 62.5, 49.7, 40.7, 40.1, 32, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 27, 22.8, 14.2; IR (KBr): ν = 3419, 3084, 3038, 2853, 2825, 1657, 1609, 1509, 1475, 1241, 1180, 1051, 1007, 836, 796; MS (DART +): *m/z*: 746 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 746.40816 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 746.40813.

## **XIII Síntesis del compuesto *N*-dodecil-13-(4-isopropifenil)-12-oxo-5<sup>1</sup>*H*-3,9-dioxa-13-aza-5(4,1)-triazola-1(1,3),2,10(1,4)-tribencenciclotetradecafano-14-carboxamida.**

Sistema de purificación: 6:4 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.66-7.56 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.48-6.45 (m, 2H), 5.41 (brs, 2H), 4.57-4.56 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 2H), 3.50-3.17 (m, 4H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.47 (brs, 2H), 1.23-1.21 (m, 24H), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.9). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 172.3, 169.2, 157.8, 157.3, 149.4, 141.1, 136.4, 133.6, 129.9, 128.9, 128.3, 128.2, 127.5, 127.4, 126.4, 123.3, 115.8, 114.7, 64.8, 62.7, 47.5, 40.6, 40, 33.9, 32, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 27, 24, 22.8, 14.3; IR (KBr): ν = 3423, 3058, 3035, 2930, 2854, 1660, 1607, 1511, 1480, 1244, 1179, 1046, 892, 836, 803; MS (DART +): *m/z*: 784 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>49</sub>H<sub>62</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 770.46453 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 770.46474.

## **XIV Síntesis del compuesto *N*-dodecil-11oxo-12-(4-trifluorometil)fenil)-5<sup>1</sup>*H*-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1)-triazola-1(1,3),2,9(1,4)-tribencenciclotridecafabano-13-carboxamida.**

Sistema de purificación: 4:6 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.72 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 7H), 6.91-6.84 (m, 5H), 6.78 (brs, 3H), 6.41-6.37 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.70-4.6 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.16-1.15 (m, 20 H), 0.78 (t, 3H, *J* = 6.8). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 171.50, 161.22, 157.33, 156.72, 144.76, 129.78, 129.06, 128.18, 128.01, 127.05, 124.60, 116.26, 114.71, 66.51, 62.58, 49.76, 40.70, 40.13, 38.34, 32.03, 29.75, 29.67, 29.47, 29.33, 27.06, 22.81, 14.24; IR (KBr): ν = 3426, 3058, 2925, 2854, 1662, 1610, 1513, 1464, 1324, 1244, 1169, 1129, 1066, 1015, 833, 807; MS (DART +): *m/z*: 796 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS *m/z*: calc. para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 796.40496 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 796.40257.

## **XV Síntesis del compuesto 13-bencil-*N*-(*tert*-butil)-12-oxo-5<sup>1</sup>*H*-3,9-dioxa-13-aza-5(4,1)-triazola-1(1,3),2,10(1,4)-tribencenciclotetradecafano-14-carboxamida.**

Sistema de purificación: 35:65 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 7.27 (brs, 1H), 7.28-7.47 (m, 9H), 7.04-7.022 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.47-6.45 (m, 2H), 6.02 (brs, 1H), 5.42 (brs, 3H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 4H), 2.35 (brs, 2.35), 1.27 (brs, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm): 172.9, 167.7, 157.4, 144.4, 141, 136.9, 133.4, 129.4, 128.9, 128.8, 128, 127.4, 127.2, 127, 126.4, 126.3, 125.3, 123.1, 115.6, 115.4, 64.9, 62.3, 51.5, 47.4, 40.9, 29.7, 29.3, 28.5; IR (KBr): ν = 3432, 3038, 2930, 2854, 1675, 1647, 1609,

1514, 1484, 1448, 1047, 994, 904, 834; MS (DART +):  $m/z$ : 644 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS  $m/z$ : calc. para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 644.32368 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 644.32366.

**XVI Síntesis del compuesto *N*-dodecil-12-(4-isopropilfenil)-11-oxo-5<sup>1</sup>*H*-3,8-dioxa-12-aza-5(4,1)-triazola-1(1,3),2,9(1,4)-tribencenciclotridecafano-13-carboxamida.**

Sistema de purificación: 65:35 Hexano:Acetato de Etilo. Sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 7.80 (brs, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 5H), 7.18 (brs, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 5H), 6.45-6.42 (m, 2H), 5.43 (brs, 2H), 4.80-4.63 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.47-3.17 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.48 (brs, 2H), 1.24-1.22 (m, 24 H), 0.86 (t, 3H,  $J$ = 6.9). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm): 172.2, 19.5, 157.2, 156.5, 149.5, 144.9, 141.5, 136.2, 133.9, 129.9, 128.9, 128.5, 128.2, 126.7, 124.5, 116, 114.5, 66.44, 62.7, 49.7, 40.7, 40., 33.9, 32, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 27, 24.1, 24, 22.8, 14.2; IR (KBr):  $\nu$  = 3436, 3060, 3032, 2956, 2925, 2853, 1658, 1607, 1511, 1481, 1464, 1243, 1179, 1050, 1004, 832, 801; MS (DART +):  $m/z$ : 770 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS  $m/z$ : calc. para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 684.35498 [M + H]<sup>+</sup>; encontrando 684.35411.