



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ESTUDIO DE UNA REACCIÓN DE AMINO DESCARBOXILACIÓN CATALIZADA  
POR Pd DE DESHIDROALANINAS DERIVADAS DE ADUCTOS DE UGI**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. CARLOS BRYAN DE JESÚS FLORES**

**Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ  
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM.**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MAYO 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**

**ESTUDIO DE UNA REACCIÓN DE AMINO DESCARBOXILACIÓN  
CATALIZADA POR Pd DE DESHIDROALANINAS DERIVADAS DE  
ADUCTOS DE UGI**

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

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Q. CARLOS BRYAN DE JESÚS FLORES**



Ciudad de México, a 17 de mayo de 2022

---

*Miembros del jurado*

---

Presidente	<b>Dr. Eduardo González Zamora</b>	UAM-Iztapalapa
Vocal	<b>Dr. René Miranda Ruvalcaba</b>	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal	<b>Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro</b>	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM
Vocal	<b>Dr. Marcos Hernández Rodríguez</b>	Instituto de Química, UNAM
Secretario	<b>Dr. Luis Ángel Polindara García</b>	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 Demetrio Miranda Gutiérrez con la beca de Maestría otorgada por el CONACyT (No. De CVU: 889042).

---

## *Agradecimientos*

---

A la UNAM y al Instituto de Química por permitirme utilizar sus instalaciones y explotar sus bastos recursos durante mi formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico para realizar el presente trabajo de investigación (No. De CVU: 889042).

A Luis Demetrio por aceptarme como integrante de su grupo de investigación y apoyarme en todo momento, personal y profesionalmente.

A mi madre por su apoyo y amor incondicional a lo largo de mi vida, porque cada logro profesional y académico son reflejo de su formación.

A mis abuelos Vicky, Maura y Pepe porque nuestro crecimiento es resultado de su arduo trabajo con el cual ofrecen oportunidades de crecimiento que en generaciones anteriores no se podría aspirar.

A mis compañeros del laboratorio 1-2 y 2-3 Jazmín García, Katy Medrano, Saul Merecías, Marco Vinicio, Nathalia Delgado, Fabiola Valencia, Gemma Flores, Anahí Sánchez.

A mis hermanas Montse y Maetzin por el hogar cálido que me ofrecen en cada abrazo, siempre serán mi mayor motivación.

Especialmente a mi hermano David, por ser el mejor amigo, confidente y socio, siempre es un placer compartir experiencias contigo.

---

## Contenido

---

<b>1. Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Antecedentes .....</b>	<b>2</b>
<b>3.1. Reacciones multicomponente.....</b>	<b>2</b>
<b>3.2. Reacción de Ugi .....</b>	<b>3</b>
<b>3.3. Acoplamiento cruzado descarboxilativo.....</b>	<b>4</b>
<b>3.4. Acoplamientos alcoxidescarboxilativos .....</b>	<b>6</b>
<b>3.5. Síntesis de 3-metilenisoindolinonas .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Planteamiento del proyecto.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Objetivos .....</b>	<b>10</b>
<b>5.1. Objetivo general .....</b>	<b>10</b>
<b>5.2. Objetivos particulares.....</b>	<b>10</b>
<b>6. Resultados y discusión.....</b>	<b>10</b>
<b>6.1. Síntesis de benzoiloxiacetaldehido .....</b>	<b>11</b>
<b>6.2. Síntesis de aductos de Ugi.....</b>	<b>11</b>
<b>6.3. Síntesis de deshidroalaninas .....</b>	<b>13</b>
<b>6.4. Obtención de 3-metilenisoindolinonas .....</b>	<b>14</b>
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>22</b>
<b>9. Información experimental .....</b>	<b>23</b>

---

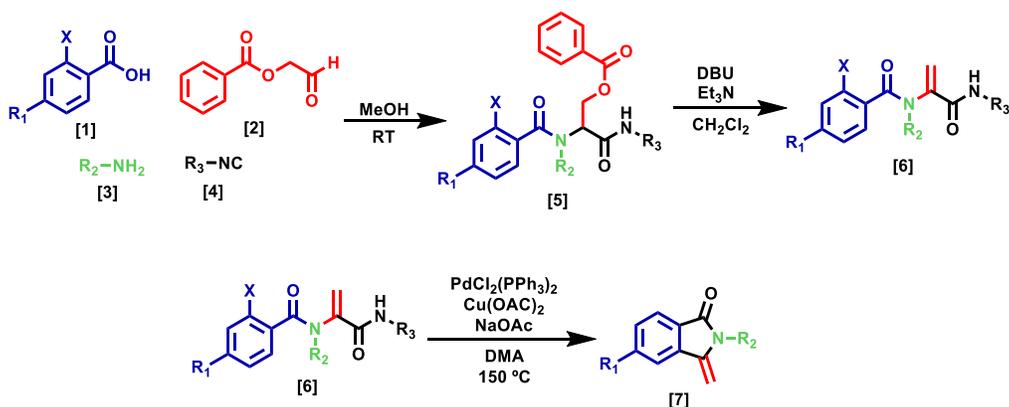
## Abreviaturas

---

<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>CFC</b>	Cromatografía flash en columna
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
<b>DEPT</b>	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>Eq</b>	Equivalente
<b>g</b>	Gramo
<b>h</b>	Hora
<b>Hex</b>	Hexano
<b>Hz</b>	Hertz
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MO</b>	Microondas
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

## 1. Resumen

El desarrollo de nuevas metodologías sintéticas es una tarea importante en química orgánica ya que a través de ellas se puede no solo explorar nuevas reactividades, también se da acceso a nuevas entidades moleculares con interés comercial o científico. Dentro de este contexto, las reacciones multicomponente son una alternativa para el desarrollo de métodos combinatorios para la obtención de intermediarios que, si se les sujeta a reacciones de post-condensación, dan lugar a familias de moléculas de mayor valor agregado para diferentes aplicaciones. Por lo anterior, en el presente trabajo se exploró el alcance de un novedoso acoplamiento aminodescarboxilativo catalizado por paladio sobre halodeshidroalaninas **6**. En este proceso se genera un enlace C-C  $sp^2-sp^2$  con la concomitante construcción del anillo de cinco miembros y la pérdida de la parte amidica que estaba originalmente en el doble enlace en el sustrato **6**. De esta manera, se describe un protocolo de tres etapas para síntesis de 3-metilisoindolinonas **7**, el cual consistió en una reacción de cuatro componentes de Ugi (4-CR), seguida de una eliminación para obtener las deshidroalaninas **6** que, por último, bajo condiciones de Heck llevó a los derivados **7**, a través del acoplamiento aminodescarboxilativo. Como resultado, se obtuvieron nueve moléculas finales que permitieron discutir la reactividad de las deshidroalaninas bajo las condiciones desarrolladas (Esquema 1).



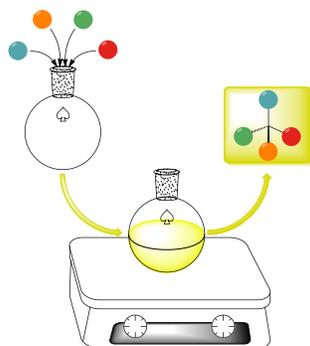
## 2. Introducción

El desarrollo de nuevas metodologías en síntesis orgánica es un área de gran interés, ya que permite explorar reactividades nuevas que dependen siempre de la conformación estructural o espacial de cada molécula. Las reacciones multicomponente (MCR) favorecen este tipo de estudios, ya que suelen ser muy versátiles para cambiar los sustituyentes en los productos con gran facilidad. Una de las MCRs más importantes es la de cuatro componentes de Ugi (Ugi-4CR), la cual, involucra un aldehído o cetona, un ácido carboxílico, una amina primaria y un isonitrilo.<sup>[1]</sup> Esta reacción ha sido utilizada para la síntesis de diferentes moléculas de interés farmacológico con propiedades antibacteriales, antifúngicas, anticancerígenas, etc.<sup>[2]</sup> La combinación de una reacción de Ugi-4CR con un proceso tipo Heck, ha dado lugar a la síntesis de una gran variedad de moléculas con una amplia diversidad estructural. Esto con la simple introducción de haluros de alqueno o arilo y un sistema insaturado, en alguna de las materias primas de la reacción multicomponente.<sup>[3]</sup>

## 3. Antecedentes

### 3.1. Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente se refieren al tipo de reacciones que involucran más de dos sustratos en un solo paso sintético. Esto para generar un producto que contenga la mayoría de los átomos presentes en los reactivos iniciales (Esquema 2).



Esquema 2. Reacciones multicomponentes.

Cuando se habla de eficiencia para sintetizar familias de moléculas utilizando química combinatoria, las reacciones multicomponente cumplen a la perfección con los atributos tales como:

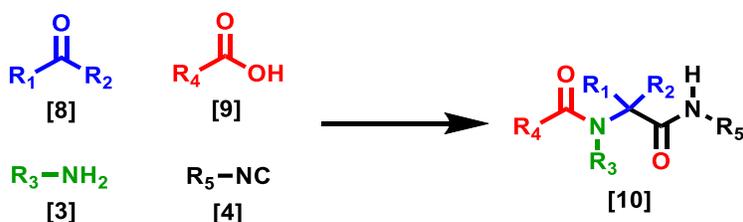
- Alta economía atómica. Esto quiere decir que la mayoría de los átomos contenidos en las materias primas, se incluyen en el producto de la reacción.
- Compatibilidad con un gran número de grupos funcionales. Esto permite combinar una gran cantidad de reactivos con diversos sustituyentes, comerciales o sintetizados a propósito.

- La manipulación experimental suele ser relativamente simple. Normalmente se utilizan disolventes como metanol o acetonitrilo, sin necesidad de calentamiento u otra fuente de energía más que agitación.

Dentro de las reacciones multicomponente más utilizadas en la química orgánica sintética se encuentran las reacciones de: Hantzsch, Mannich, Passerini, Ugi, entre otras.

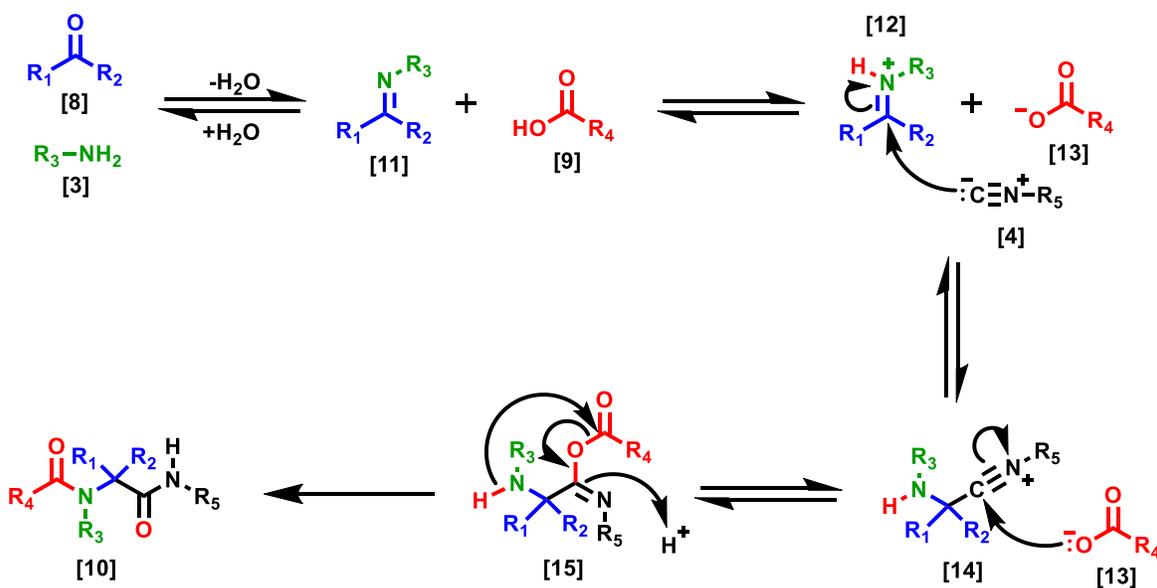
### 3.2. Reacción de Ugi

La reacción de 4 componentes de Ugi (Ugi-4CR) fue descrita por primera vez en el año 1960 por Ivar Ugi.<sup>[1]</sup> Esta reacción involucra como reactivos un aldehído o cetona (**8**), una amina (**3**), un ácido carboxílico (**9**) y un isonitrilo (**4**). El producto generado es una acilamido amida (**10**), mejor conocido como aducto de Ugi (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción general de Ugi-4CR.

El mecanismo de reacción comienza con la condensación de la amina (**3**) y el aldehído (**8**), para generar la imina correspondiente (**11**). Después de la protonación se forma el ion iminio **12** que experimenta un ataque nucleofílico por parte del isonitrilo (**4**) para generar el intermediario nitrilo **14**, que a su vez es capturado por el carboxilato **13**, generando así el intermediario clave **15**. Por último, mediante un proceso conocido como rearreglo de Mumm, se llega al producto final (Esquema 4).

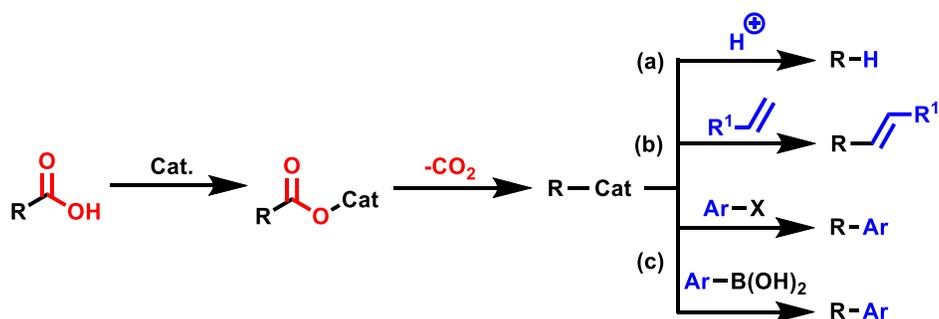


Esquema 4. Mecanismo de reacción de Ugi-4CR.

Los aductos de Ugi generalmente sirven como plataformas sintéticas versátiles que al combinarse con reacciones subsecuentes (post-condensaciones) ofrecen un abanico impresionante de posibilidades, esto para la generación de una diversidad de estructuras moleculares. En la literatura podemos encontrar cientos de metodologías que combinan una reacción de Ugi 4-CR con una gama amplia de reacciones de post-condensación.<sup>[4]</sup>

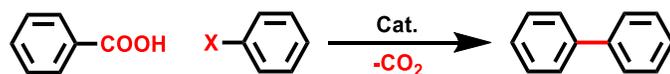
### 3.3. Acoplamiento cruzado descarboxilativo

Los acoplamientos descarboxilativos son reacciones mediadas por metales, en las cuales se desprende una molécula de dióxido de carbono para generar los intermediarios organometálicos (Esquema 5). Aunque, estos acoplamientos pueden originar subsecuentemente enlaces C-C, C-S, C-P, C-N o C-O, en apoyo de este trabajo, solo se describirán acoplamientos que generan enlaces C-C. Los metales más comúnmente utilizados para este tipo de reacciones son Ag, Cu, Pd, Rh y mezclas de los mismos. Este protocolo puede ser utilizado en protodescarboxilaciones **(a)**, acoplamientos con sistemas vinílicos **(b)**, arílicos **(c)** o alquínico y en acoplamientos con ácidos borónicos (Esquema 5).<sup>[5]</sup>



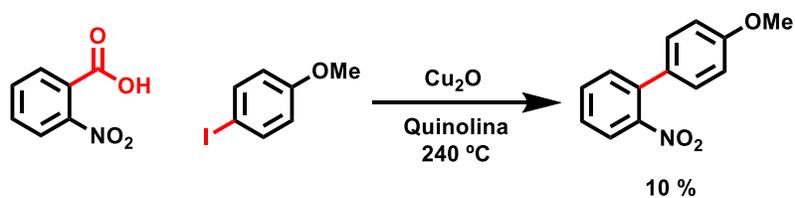
Esquema 5. Acoplamientos descarboxilativos.

Los acoplamientos cruzados parten de un ácido carboxílico y un haluro de arilo aromático para generar el biarilo correspondiente, con la ayuda de catalizadores metálicos (Esquema 6).



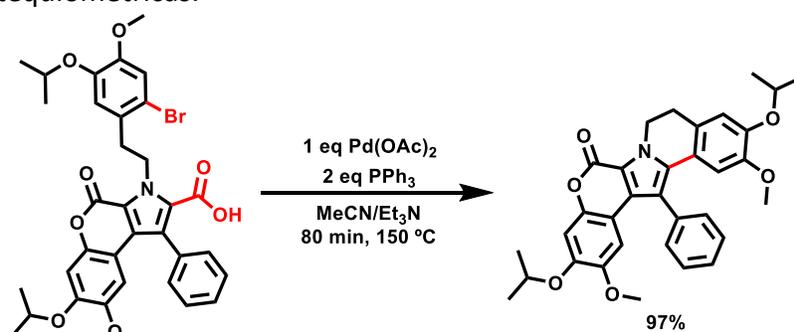
Esquema 6. Reacción general de acoplamiento cruzado descarboxilativo.

En el año de 1966, Nilsson observó que los intermediarios de la reacción de Ullmann para obtener biarilos y la reacción de protodescarboxilación tenían un intermediario en común (organocuprato), por lo que decidió realizar experimentos partiendo de ácido 2-nitrobenzoico y 4-metoxiyodobenceno, en presencia de óxido de cobre en quinolina a 240 °C. Bajo estas condiciones, se generaron los productos de acoplamiento, aunque en bajos rendimientos (Esquema 7). A pesar de la poca eficiencia, estos resultados demostraron que este proceso podría ser una alternativa directa para la preparación de especies biarílicas no simétricas.<sup>[6]</sup>



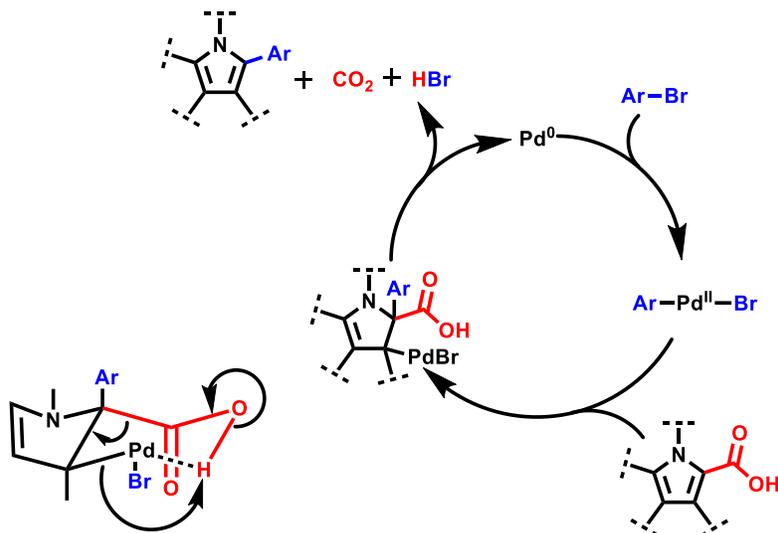
Esquema 7. Acoplamiento cruzado descarboxilativo de ácido 2-nitrobenzoico y 4-metoxiyodobenceno.

Más adelante, Steglich describió en el año de 1997 el primer acoplamiento cruzado descarboxilativo intramolecular, completando la síntesis del trimetiléster de la lamellarina G. La reacción se llevó a cabo entre el bromuro de arilo y el ácido carboxílico presentes en el derivado pirrólico, lo anterior, en presencia de acetato de paladio y trifenilfosfina (Esquema 8). Aunque la reacción resulto en un rendimiento excelente (97%), las condiciones no resultaron muy atractivas debido a que el paladio se debía utilizar en cantidades estequiométricas.<sup>[7]</sup>



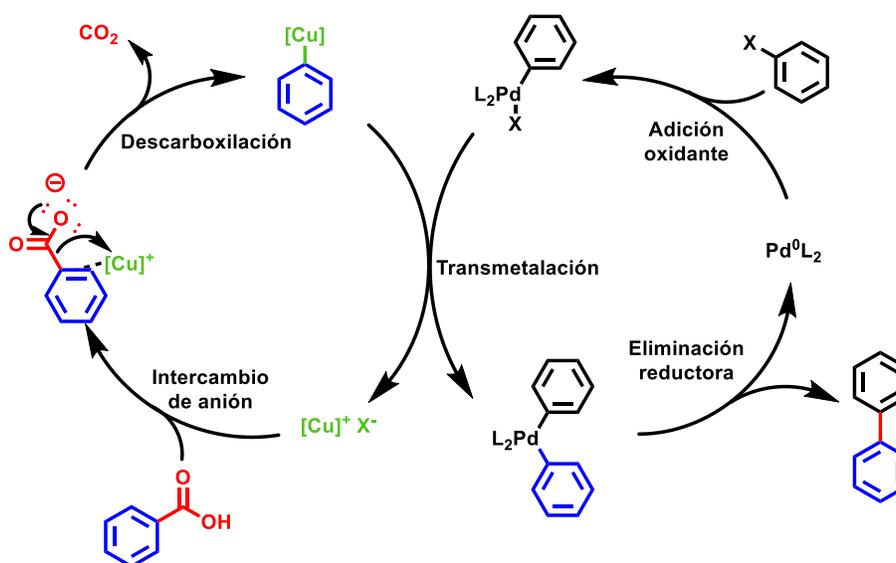
Esquema 8. Acoplamiento cruzado descarboxilativo en la síntesis de lamellarina.

Mecánicamente, se ha especulado que el proceso de descarboxilación podría ser debido a la generación de un intermediario organometálico de paladio, el cual facilita un arreglo estructural de seis miembros entre el átomo de paladio y el oxígeno del grupo hidroxilo. En principio, esta disposición permite una reacción pericíclica con la consecuente descarboxilación y eliminación reductora de manera concertada (Esquema 9).<sup>[8]</sup>



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la descarboxilación en presencia de Pd (0).

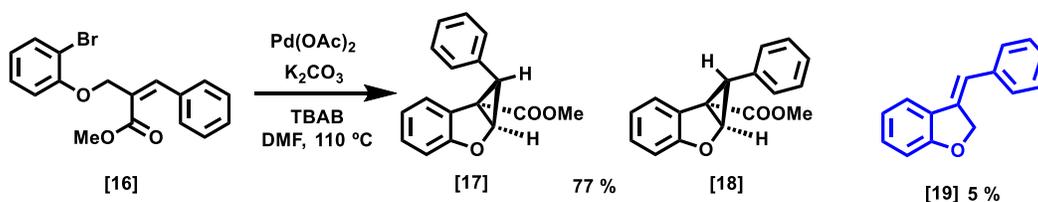
Fue hasta el año 2006 cuando Gossen y su grupo de investigación reportaron una reacción catalizada por acetilacetato de paladio, además de yoduro de cobre (I) en cantidades catalíticas.<sup>[9]</sup> Bajo estas condiciones de reacción se observó una mejora substancial en los rendimientos y se pudieron obtener una familia de moléculas con distintos sustituyentes. En el mismo año Forgione y Bilodeau, basándose en el experimento de Steglich para la lamellarina G, realizaron acoplamientos con heterociclos como el furano, el tiofeno y el pirrol, obteniendo de igual manera resultados favorables utilizando bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) de forma catalítica.<sup>[10]</sup> El ciclo catalítico propuesto para los sistemas de cobre y paladio, comienza por un lado, con un intercambio de anión de la sal de cobre, generando el carboxilato de cobre similar a lo que se había propuesto para una reacción de Ullmann. Este intermediario genera el organocuprato correspondiente a través de una descarboxilación. Por el otro lado, a través de una adición oxidante de una especie de paladio 0 sobre el haluro de arilo, se generará la especie de Pd II, la cual lleva a cabo una transmetalación con el organocuprato. Este proceso regenera la sal de cobre y da lugar a una especie de paladio biarilada, que mediante una eliminación reductora produce el biarilo y regenera la especie de paladio 0 (Esquema 10).



Esquema 10. Acoplamiento cruzado descarboxilativo en presencia de Pd(0) y Cu(I).

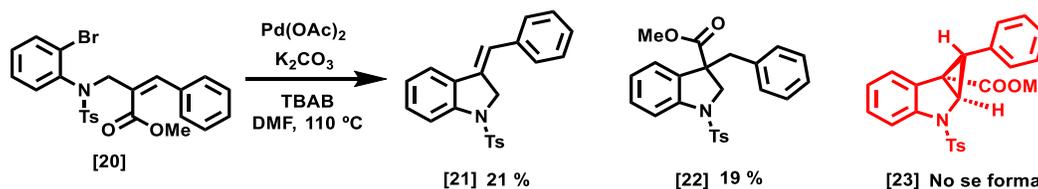
### 3.4. Acoplamientos alcoxidescarboxilativos

Aunque menos comunes, se han observado algunos procesos alcoxidescarboxilativos catalizados por Pd, a partir de los correspondientes ésteres, en lugar de los ácidos carboxílicos. En el 2008 Kim y su grupo de investigación reportaron una activación C-H sobre un carbono de naturaleza  $sp^3$ , obteniendo como productos los ciclopropanos isoméricos **17** y **18**.<sup>[11]</sup> Sin embargo, al analizar los subproductos de la reacción se encontró con una molécula muy interesante (Esquema 11), en la cual había ocurrido un acoplamiento C-C alcoxidescarboxilativo, sobre el éster presente en la molécula de partida.



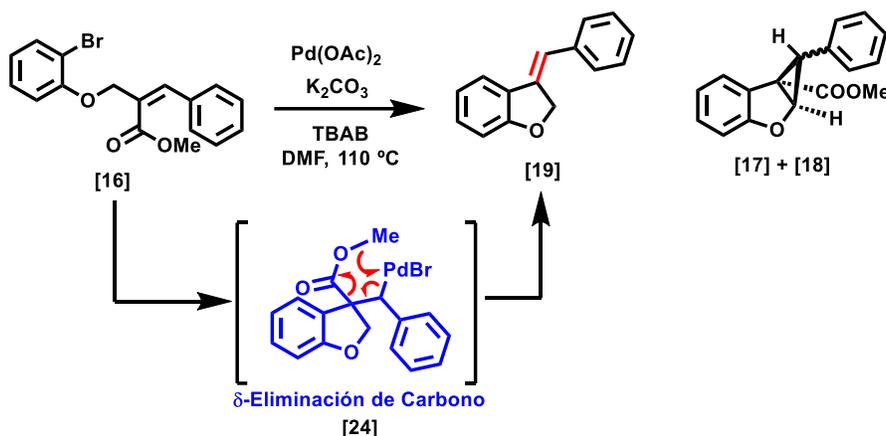
Esquema 11. Activación de carbonos  $sp^3$  en presencia de Pd (II).

Interesantemente, cuando se cambió el éter fenólico por un nitrógeno protegido con un grupo tosilo (**20**), los productos observados fueron el de reducción **22** en 19% y el de acoplamiento alcoxidescarboxilativo **21** en 21% de rendimiento, y no el ciclopropano deseado **23**.<sup>[11]</sup>



Esquema 12. Robustez de la activación de carbonos  $sp^3$ .

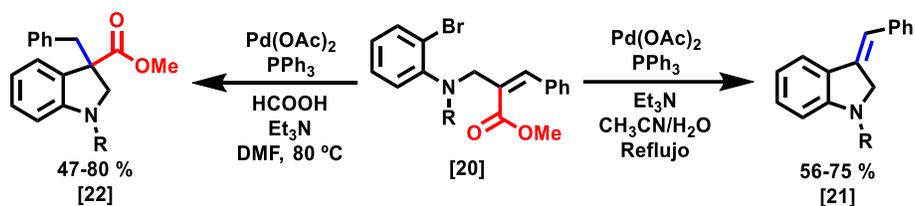
Meses después el mismo grupo de investigación publicó un estudio del proceso de alcoxidescarboxilación e hicieron una propuesta mecanística. Esta propuesta comienza como un acoplamiento clásico de Heck. Esto es, una adición oxidante sobre el enlace C-Br y la coordinación sobre la doble ligadura, seguida de una inserción migratoria para dar como resultado el aducto **24**. En este punto las reacciones de Heck suelen experimentar una  $\beta$ -eliminación de hidruro; sin embargo, en este caso al no existir hidrógenos beta y tener la conformación adecuada, este intermediario a través de una  $\delta$ -eliminación de carbono y descarboxilación en un solo paso, colapsa en el producto observado **19**.<sup>[12]</sup> En principio, la reacción pericíclica es favorecida por la conformación de la molécula y la formación de un estado de transición de 6 miembros (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo propuesto para la alcoxidescarboxilación.

En el año 2009, Kim y su equipo decidieron explorar los alcances de la reacción antes descrita (Esquema 12). Partiendo de la idea de obtener selectivamente, por una parte, el producto de reducción y por otra, el producto de acoplamiento descarboxilativo, estandarizando condiciones para cada uno de ellos (Esquema 14). Los rendimientos

reportados en este trabajo son considerablemente superiores a los que se habían reportado en el artículo del año anterior. El producto de reducción se favorece en presencia de ácido fórmico (donador de hidrógeno) mientras que el producto de alcoxidescarboxilación se observó en presencia de trietilamina. En este trabajo también se exploraron distintos grupos funcionales sobre el nitrógeno. Los grupos tosilo, acilo y carbamato dieron buenos resultados. Con un sustituyente bencílico no se obtuvieron resultados favorables, recuperando más del 70 % de la materia prima.<sup>[13]</sup>



Esquema 14. Reacciones selectivas para activación de carbonos  $sp^3$  y alcoxidescarboxilaciones.

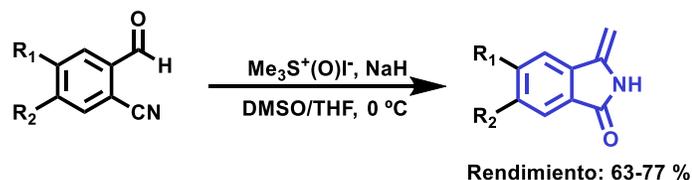
En estudios posteriores se continuó experimentando sobre otros derivados. Se observó que cambiando los sustituyentes e incluso intercambiando el heteroátomo por carbono, la reacción de acoplamiento descarboxilativo continuaba sucediendo.

### 3.5. Síntesis de 3-metilenisoidolinonas

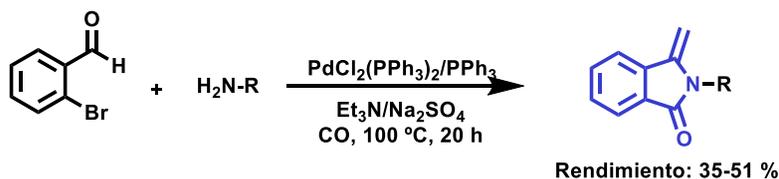
Las 3-metilenisoidolinonas son motivos moleculares muy interesantes, ya que puede servir como plataforma para la síntesis de productos naturales derivados de isoindolinona. Una revisión bibliográfica revela que, para la síntesis de estas moléculas, generalmente se parte de derivados de benzaldehído o acetofenona *orto*-sustituidos (Esquema 15). Por mencionar algunos: el grupo de Kobayashi en 2010 utilizó como material de partida 2-formilbenzonitrilos, empleando yoduro de timetilsulfoxonio e hidruro de sodio en una mezcla DMSO/THF en proporciones 1:1. Bajo estas condiciones se preparó una serie de derivados sustituidos en distintas posiciones del anillo de benceno, con rendimientos entre el 63% y el 77% (Esquema 15, A).<sup>[14]</sup> Más adelante, en 2011, se reportó una metodología de obtención de 2-metilenisoidolinonas partiendo de 2-bromobenzofenona y aminas alifáticas primarias. Esto en presencia de monóxido de carbono y utilizando como catalizador cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), en acetonitrilo, este proceso generó rendimientos de bajos a moderados (35-51%, Esquema 15, B).<sup>[15]</sup> En 2019, Maurya y su grupo de investigación, describieron la síntesis de 3-metilenisoidolinonas partiendo del ácido 2-acetilcarboxílico y diversas aminas alifáticas y aromáticas. Esto en presencia de trifluorometansulfonato de estaño (II) en tolueno como disolvente. En estos experimentos se obtuvieron eficientemente, 3-metilenisoidolinonas con rendimientos desde el 41% hasta el 98 % (Esquema 15, C).<sup>[16]</sup> Un ejemplo más de síntesis de 3-metilenisoidolinonas que fue encontrado por casualidad, se reportó en 2021 por Kaliappan y su grupo. En este trabajo se buscaba obtener el 2-acetilbenzonitrilo partiendo de la 2-bromobenzofenona y utilizando cianuro de cobre en DMF. Sin embargo, al analizar los productos obtenidos durante la reacción, se observó la formación del producto objetivo en solo 42%. Sin embargo, se aisló también un producto desconocido en un 21% que se caracterizó mediante RMN de protón y carbono como la 3-metilenisoidolinona. Una vez identificado este

producto, se decidió optimizar las condiciones para favorecer su formación. Así, cuando se utilizó la 2-bromo- o 2-yodobenzofenona y 1.3 equivalentes de cianuro de cobre en una mezcla DMF/*t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, se observaron los mejores rendimientos de los derivados de la 3-metilisoindolinona (46% al 93%, Esquema 15, D).<sup>[17]</sup>

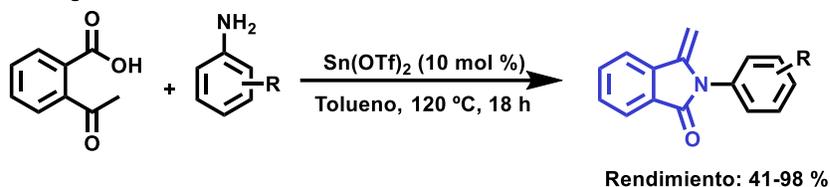
Metodología A:



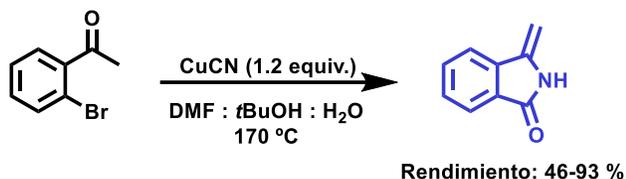
Metodología B:



Metodología C:



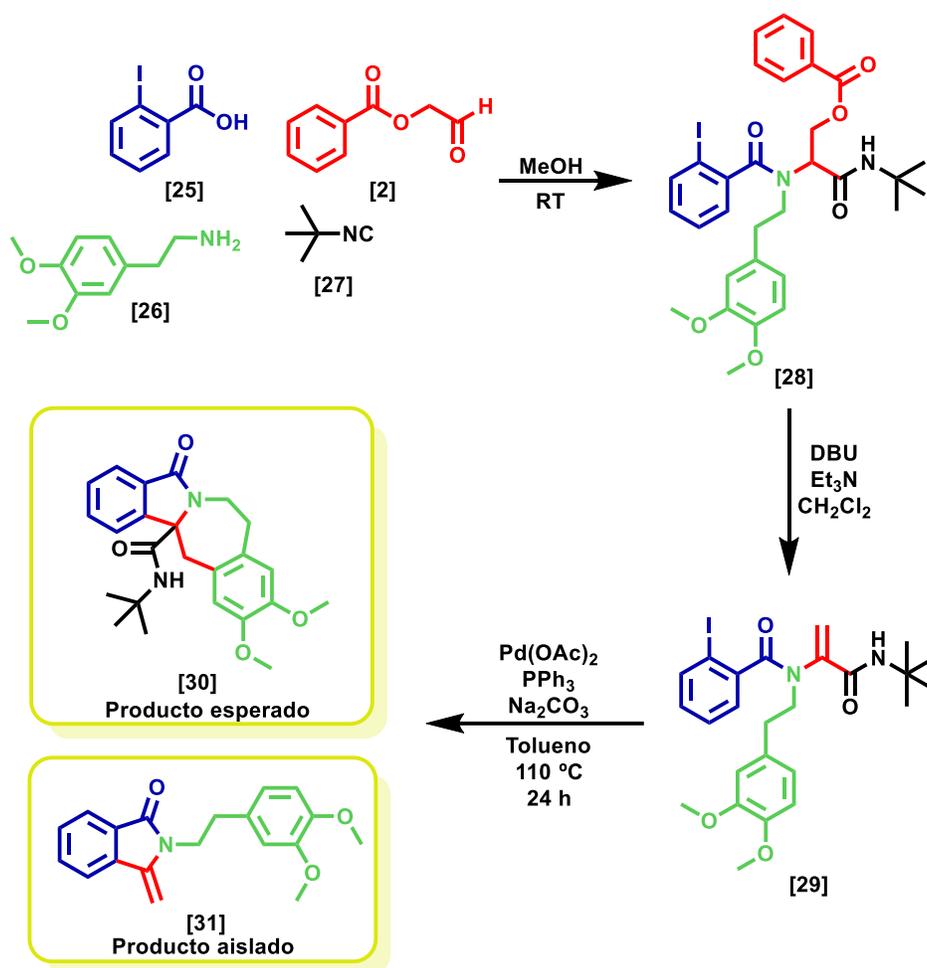
Metodología D:



Esquema 15. Síntesis de 3-metilenisoindolinonas.

#### 4. Planteamiento del proyecto

Incidentalmente, en un proyecto dirigido a la síntesis de productos tetracíclicos análogos a la lenoxamina, observamos que al someter la deshidroalanina derivada del aducto de Ugi **28**, bajo condiciones de Heck típicas [Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en reflujo de tolueno], se obtenía como producto mayoritario la 3-metilenisoindolinona **31** (Esquema 16). Este proceso representa formalmente un acoplamiento aminodescarboxilativo poco usual, aunque similar a los acoplamientos alcoxidescarboxilativos de ésteres, observados anteriormente. Dado que no encontramos precedentes sobre este tipo de reacciones, en el presente trabajo se decidió estudiar su alcance. En este caso se planteó optimizar las condiciones de reacción de este nuevo proceso de aminodescarboxilación catalizado por paladio, sobre deshidroalaninas derivadas de aductos de Ugi, las cuales pueden ser preparadas mediante una metodología descrita anteriormente por nuestro grupo de investigación.



Esquema 16. Planteamiento del proyecto.

## 5. Objetivos

### 5.1. Objetivo general

- Estudiar el alcance de una reacción de aminodescarboxilación catalizada por paladio para obtener el núcleo de 3-metilenisindolinona.

### 5.2. Objetivos particulares

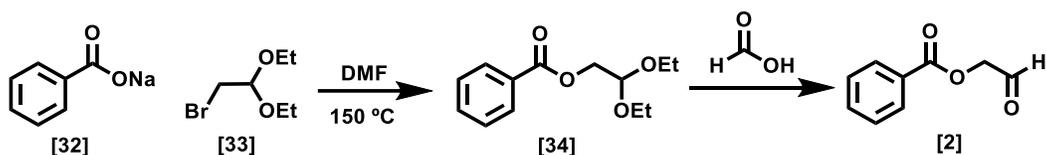
- Sintetizar una familia de aductos de Ugi con sustituyentes que favorezcan el estudio de la reacción de aminodescarboxilación.
- Obtener las deshidroalaninas de los aductos de Ugi.
- Obtener derivados de 3-metilenisindolinona, partiendo de las deshidroalaninas y comparar su reactividad.

## 6. Resultados y discusión

De manera general se planteó la implementación de un protocolo de Ugi/eliminación/acoplamiento aminodescarboxilativo catalizado por Pd, para la síntesis de 3-metilenisindolinonas.

## 6.1. Síntesis de benzoiloxiacetaldehido

El primer paso de la metodología consistió en la obtención del benzoiloxiacetaldehido, reactivo fundamental para la obtención de las deshidroalaninas. La síntesis del intermediario se llevó a cabo de acuerdo con la metodología descrita en el 2004 por Watanabe.<sup>[18]</sup> Lo anterior, realizando una reacción de sustitución nucleofílica sobre el bromuro de alquilo **33**, utilizando benzoato de sodio (**32**) y teniendo como producto el acetal **34**. Finalmente, se realizó la reacción de desprotección con ácido fórmico para obtener el aldehído correspondiente **2** (Esquema 17).

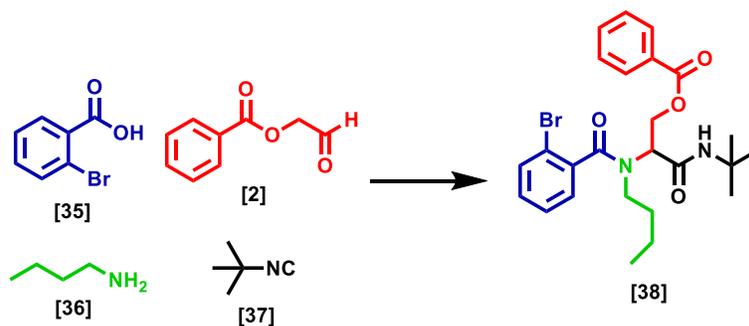


Esquema 17. Síntesis de benzoiloxiacetaldehido.

## 6.2. Síntesis de aductos de Ugi (5)

La reacción modelo para estandarizar la reacción de Ugi se realizó con el ácido 2-bromobenzoico (**35**), *n*-butilamina (**36**), *t*-butil isonitrilo (**37**) y benzoiloxiacetaldehído (**2**), utilizando un equivalente de cada reactivo y las condiciones descritas en la tabla 1.

Tabla 1. Optimización de reacción de multicomponentes.

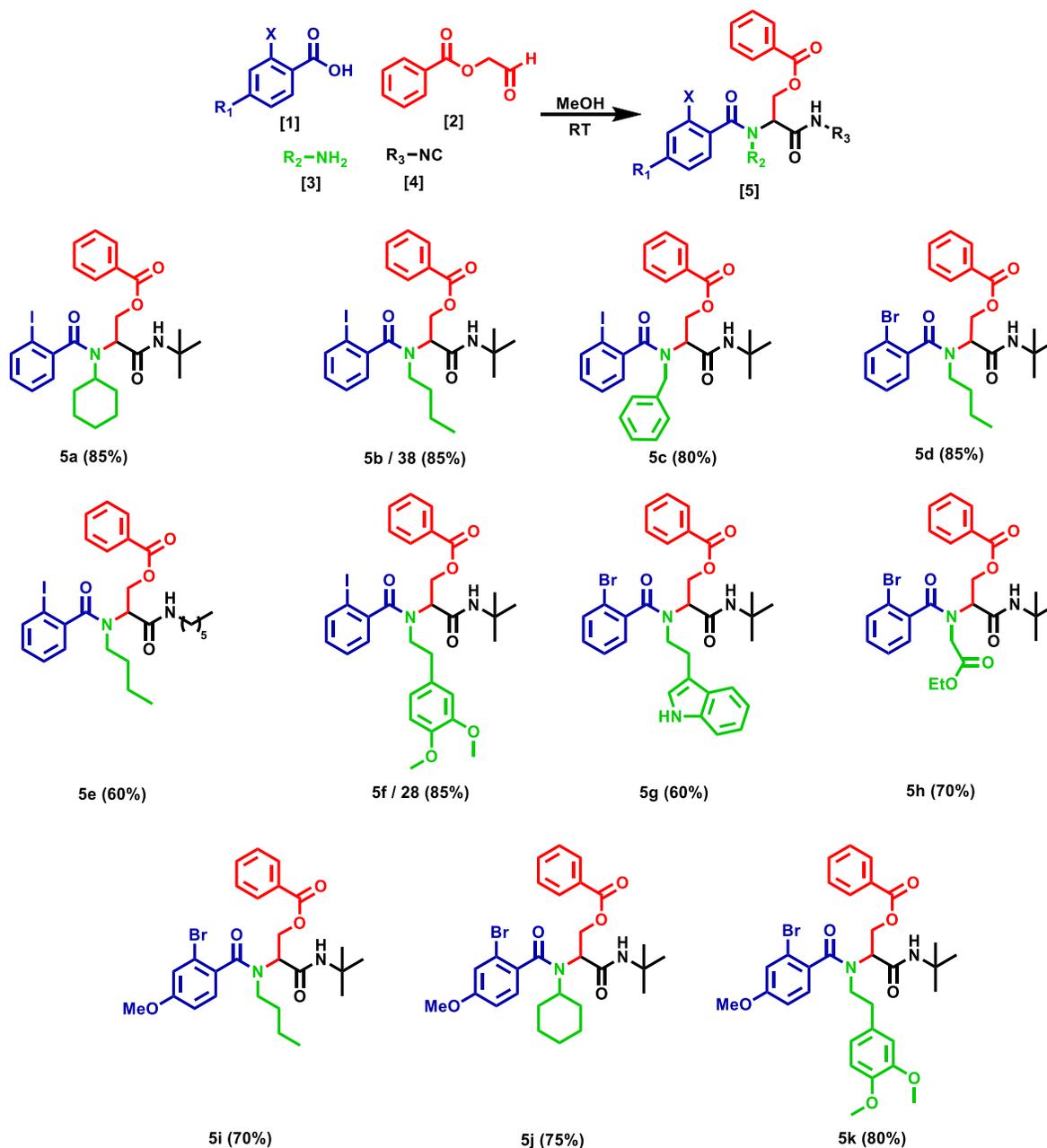


Experimento	Temperatura	Tiempo	Cat	% Rendimiento [38]
1	80 °C, MW	2 horas	InCl <sub>3</sub>	90 %
2	TA	12 horas	InCl <sub>3</sub>	85 %
3	TA	12 horas	-	85 %

En todos los experimentos se utilizó 1 eq mol de cada uno de los reactivos.

En primera instancia, la reacción se realizó bajo irradiación de microondas a 80 °C, por 2 horas, utilizando cloruro de indio como catalizador y obteniendo un rendimiento de 90 %. En la segunda entrada podemos observar que se realizó a temperatura ambiente durante 12 horas, utilizando el catalizador de indio. Sin embargo, bajo estas condiciones el rendimiento fue ligeramente menor. Por último, se realizaron experimentos a temperatura

ambiente sin catalizador, obteniendo un rendimiento similar a los anteriores. Por criterios de simplicidad en el protocolo y usar condiciones suaves de reacción se optó por la tercera opción, con la cual se obtuvieron los once aductos de Ugi presentados en el Esquema 18.

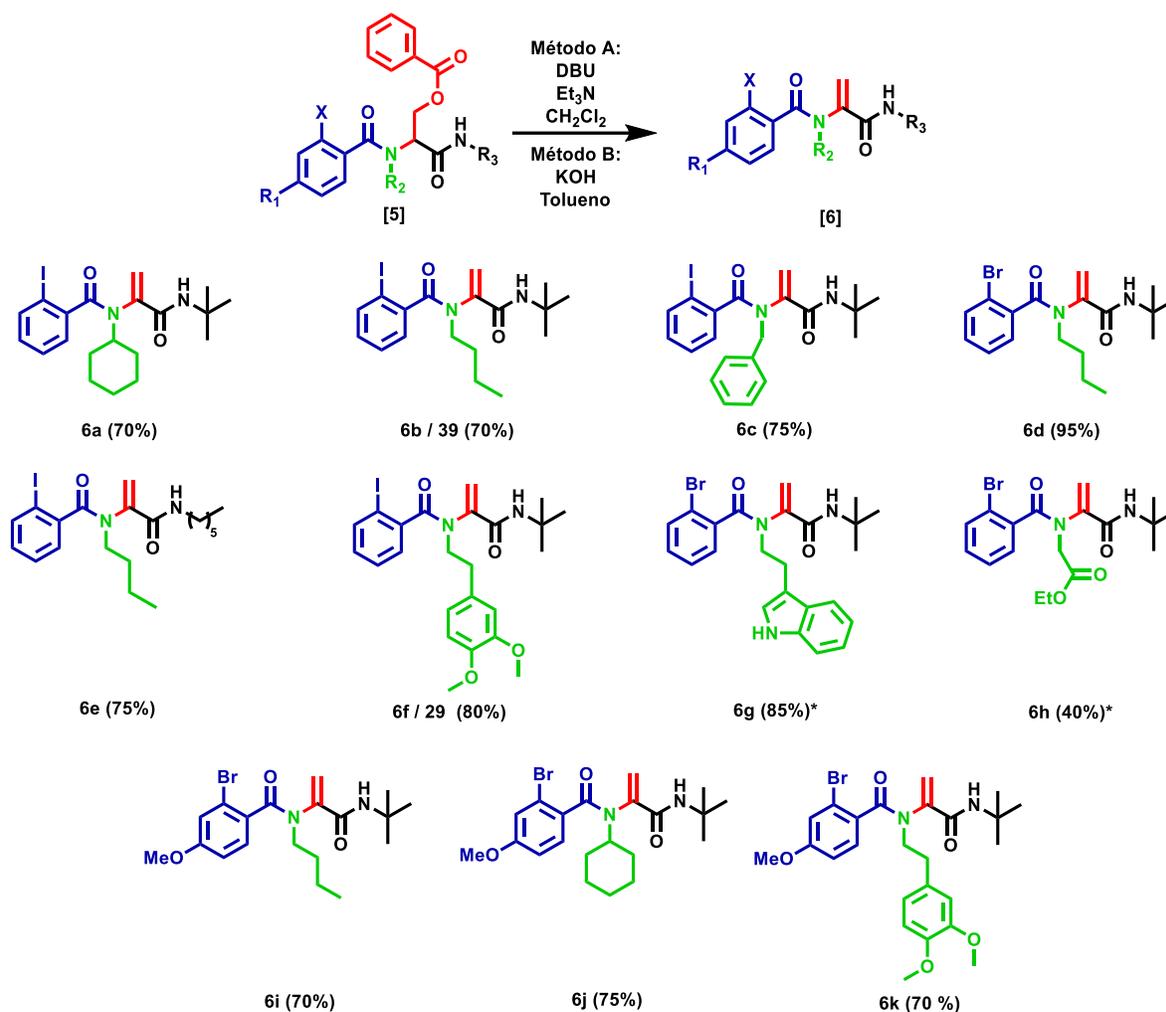


Esquema 18. Síntesis de aductos de Ugi.

Como podemos observar, todos los aductos de Ugi (**5**) se obtuvieron con rendimientos aceptables (60-85 %), sin observar alguna una tendencia clara. Se utilizó la ciclohexilamina, la *n*-butilamina, la triptamina y la 4,5-dimetoxifenetilamina; los ácidos 2-bromobenzoico, 2-yodobenzoico y el 2-bromo-4-metoxibenzoico; además del *t*-butilisonitrilo. El aldehído no se puede variar debido a que éste es el que da lugar al doble enlace de la deshidroalanina.

### 6.3. Síntesis de deshidroalaninas (6)

Una vez obtenidos los aductos de Ugi, el siguiente paso consistía en realizar la eliminación del grupo benzoiloxilo, para lo cual se utilizaron dos metodologías desarrolladas anteriormente por nuestro grupo de investigación.<sup>[19]</sup> El tipo de condiciones al que se sometieron los aductos dependieron de factores como la solubilidad y la reactividad de cada molécula. Por un lado, se utilizó hidróxido de potasio, tolueno y yoduro de tetrabutilamonio y por el otro, se utilizó DBU y trietilamina en diclorometano. Las reacciones se detuvieron cuando se observó por cromatografía de capa fina el consumo de la materia prima, obteniendo tiempos desde las 4 horas hasta las 48 horas (Esquema 19).



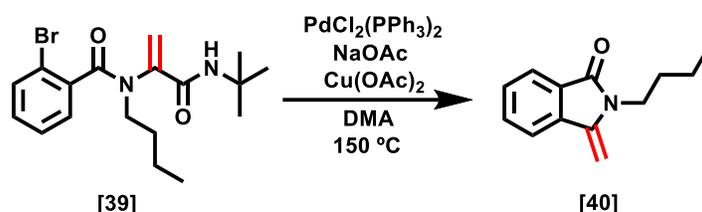
Esquema 19. Síntesis de deshidroalaninas.

Una vez sometidos los aductos de Ugi a las condiciones de reacción, se obtuvieron once diferentes deshidroalaninas (6, Esquema 19). Los rendimientos que se registraron fueron de 40 a 95% y de igual manera no se observa alguna tendencia en los resultados observados.

#### 6.4. Obtención de 3-metilenisoindolinonas

Una vez obtenidas las deshidroalaninas, se procedió a llevar a cabo un pequeño estudio de optimización de condiciones para el proceso de aminodescarboxilación catalizado por Pd. Se ensayaron distintos catalizadores, bases y disolventes (Tabla 2). Estos experimentos se llevaron a cabo utilizando la deshidroalanina **39** como modelo. En el experimento 1 se utilizó carbonato de sodio como base y tolueno como disolvente, condiciones que proporcionaron el producto en bajo rendimiento (10%). En los experimentos 2 – 3 se decidió cambiar el disolvente y la base utilizada, además de cambiar la fosfina. Sin embargo, bajo estas condiciones no se observó el producto. Satisfactoriamente, el uso de acetato de sodio y acetato de cobre en dimetilacetamida a 150 °C en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) se obtuvo el producto en 60% de rendimiento, en un lapso de 4 horas (experimento 4). En tiempos más largos (experimentos 5 y 6) solo produjeron rendimientos más bajos, por lo que se escogieron las condiciones del experimento 4 como las óptimas.

Tabla 2. Optimización de la reacción de acoplamiento.



Experimento	Catalizador	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo	% Rendimiento [40]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / PPh <sub>3</sub>	Tolueno	110	24 horas	10 %
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / PPh <sub>3</sub>	DMA	150	24 horas	NR
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / XPhos	DMA	150	24 horas	NR
4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NaOAc / Cu(OAc) <sub>2</sub>	DMA	150	4 horas	60 %
5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NaOAc / Cu(OAc) <sub>2</sub>	DMF	150	12 horas	40 %
6	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NaOAc / Cu(OAc) <sub>2</sub>	Tolueno	110	24 horas	10 %

Condiciones: Para las entradas 1, 2 y 3 se utilizó el catalizador y la fosfina en 10% mol y 2 equivalentes de base. Las entradas 4, 5 y 6 se utilizó el catalizador en 10% mol, acetato de cobre en 20% mol y 2 equivalentes de acetato de sodio. Todos los experimentos se realizaron a una concentración 0.036 mM.

El producto obtenido después de realizar la purificación fue identificado por técnicas espectroscópicas como la 2-metilenisoindolinona correspondiente **40**. En su espectro de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno se observan claramente las señales correspondientes a los hidrógenos del metileno del sistema vinílico en 5.17 ppm y 4.84 ppm.

Además, aparece el sistema de señales para el grupo butilo en la parte alifática y las señales esperadas para un sistema aromática *orto*-disustituido (Ilustración 1).

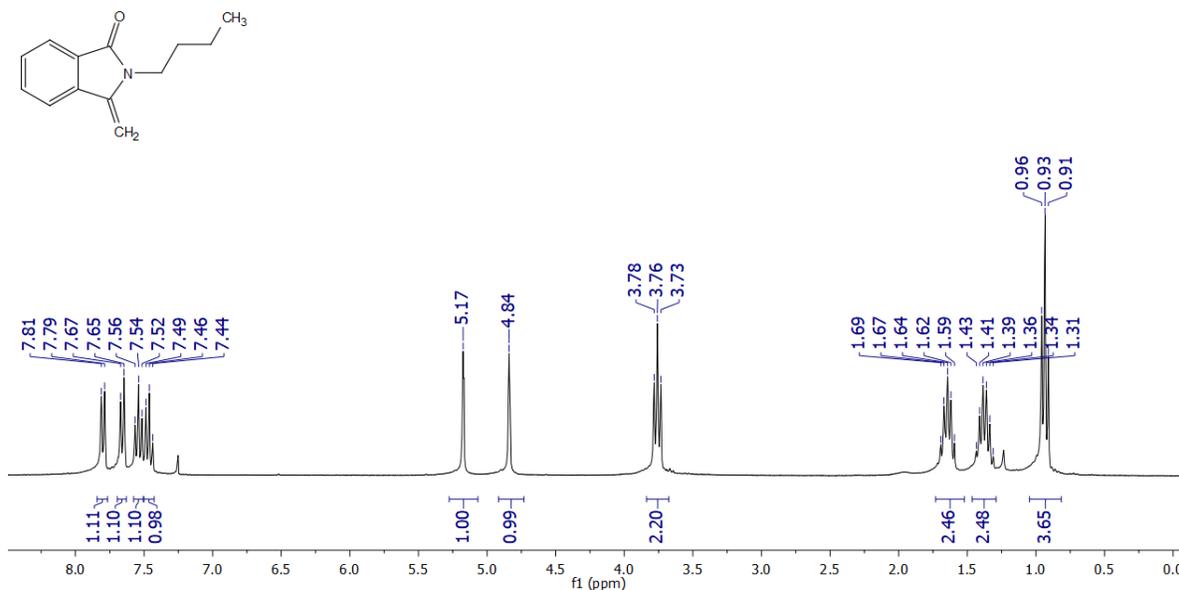
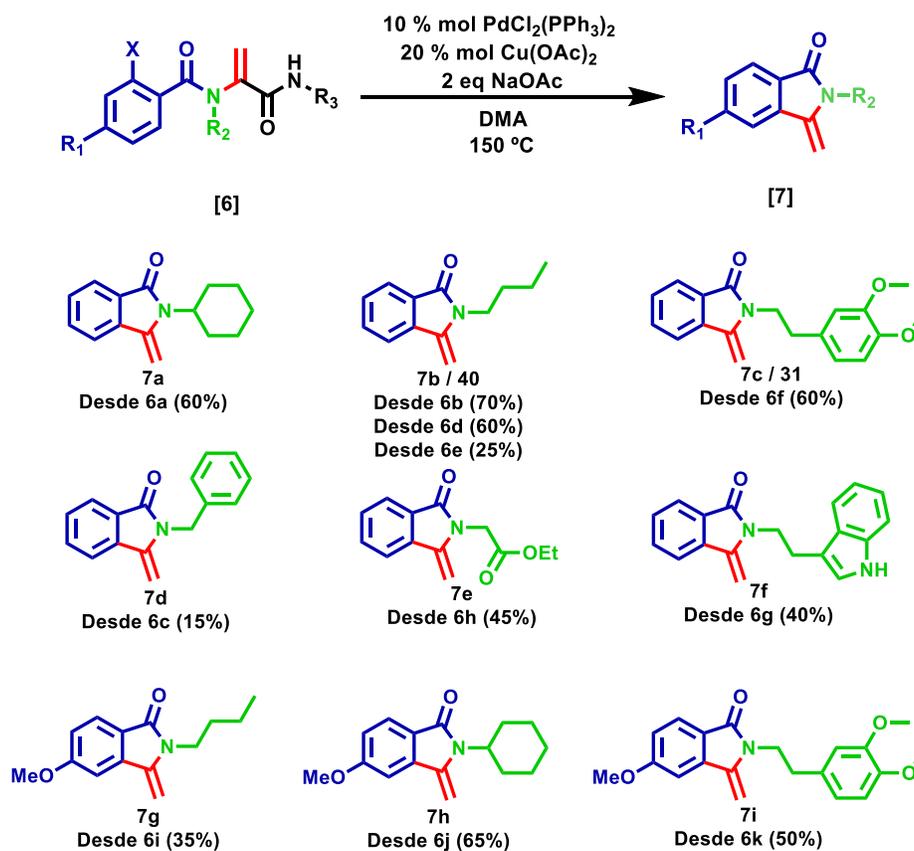


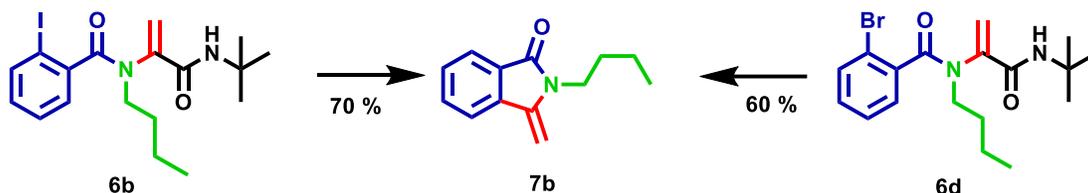
Ilustración 1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de [40].

Una vez estandarizadas las condiciones de reacción se procedió a obtener las 3-metilenisindolinonas (7) correspondientes a partir del resto de las deshidroalaninas sintetizadas (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de 3-metilenisindolinonas.

Como se puede observar, se planearon las reacciones de Ugi a fin de tener punto de comparación en la reactividad de las deshidroalaninas, dependiendo de los grupos provenientes de las aminas. Podemos hacer la comparación de rendimientos también al cambiar de bromo a yodo (Esquema 21) en las deshidroalaninas **6b** (70%) y **6d** (60%), observando una disminución en el rendimiento de la especie con bromo.

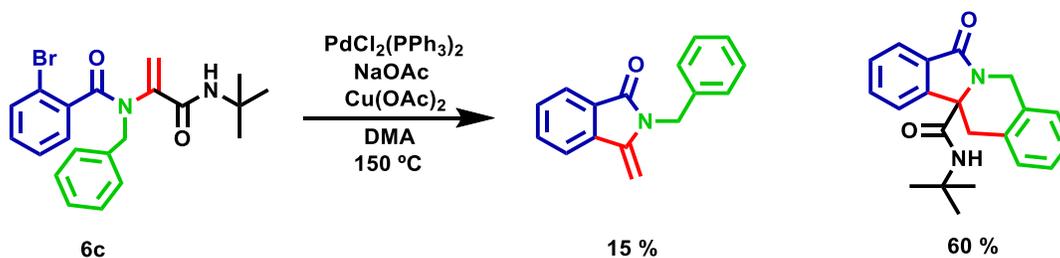


Esquema 21. Evaluación de reactividad de halógeno en la reacción de acoplamiento.

Por otro lado, el sustituyente metoxilo en el benceno pareciera tener un efecto negativo en la reacción ya que solo se observó un 35% de rendimiento de **7g**, en comparación con el producto **7b** que se obtuvo en un 70%. Sin embargo, los productos con el mismo sustituyente **7h** y **7i** dieron mejores resultados.

Las aminas utilizadas en la reacción de Ugi, fueron seleccionadas esperando obtener diversidad en los productos, teniendo aminas que presentarían impedimento estérico (**6a**, ciclohexilamina), poco voluminosas de cadena elongada (*n*-butilamina) y un aminoácido protegido (**6h**).

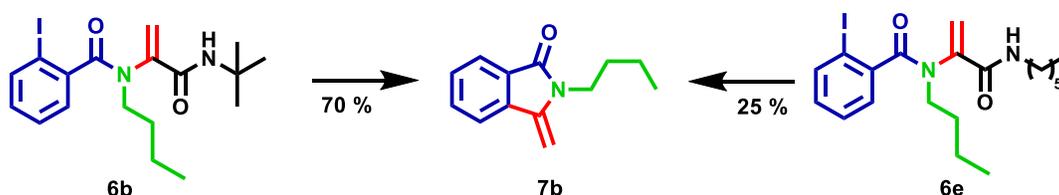
Es importante señalar que la amina **6c** con un sustituyente bencilo, genera el compuesto tetracíclico en 60% (proceso que ya se había estudiado anteriormente, Esquema 22).<sup>[20]</sup> Este resultado es consecuencia de que el organopaladio intermediario tiene a la mano el anillo de benceno para formar el anillo de seis miembros. Esto a través de una reacción de Heck oxidativa en un proceso en cascada (Esquema 22). Aun así, la aminodescarboxilación se observó en un 15% de rendimiento.



Esquema 22. Síntesis de derivados tetracíclicos.

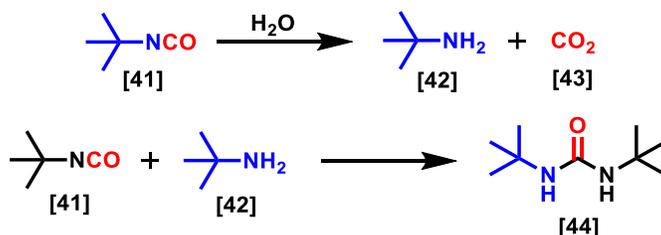
En contraste, curiosamente los derivados de fenetilamina (**6k**) y la triptamina (**6g**) prefieren llevar a cabo la aminodescarboxilación del intermediario de Heck, en lugar de la formación del anillo de siete miembros que derivaría de una reacción en cascada similar. Es evidente que en este caso la formación del anillo de siete miembros es menos favorecida que la formación de un anillo de seis observada en **6c**.

Dos experimentos importantes para este estudio son los provenientes de las deshidroalaninas **6b** y **6e** (Esquema 23). La diferencia de estas deshidroalaninas es el isonitrilo utilizado en la reacción de Ugi; *t*-butilo y *n*-hexilo. Los experimentos muestran que la reacción de aminodescarboxilación se ve mucho más favorecida con el sustituyente *t*-butilo que con el sustituyente *n*-hexilo. Aparentemente, el grupo *t*-butilo voluminoso favorece una orientación conformacional para que la aminodescarboxilación se pueda llevar a cabo más eficientemente.



Esquema 23. Evaluación de reactividad de isonitrilo en la reacción de acoplamiento.

Durante la síntesis de 3-metilenisindolinonas utilizando la metodología descrita en el presente trabajo, se logró aislar *N,N*-di(*t*-butil)urea (**44**) en algunas de las reacciones. Proponemos que, debido a la temperatura y las condiciones de la reacción, no es posible aislar el isocianato en todos los casos, el cual se hidroliza fácilmente en *t*-butilamina y dióxido de carbono. Se propone que la obtención de la urea es mediada por la reacción del isocianato **41** y su producto de degradación **42** la *t*-butilamina (Esquema 24). La *N,N*-di(*t*-butil)urea fue aislada y caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  (Ilustración 2 y 3).



Esquema 24. Síntesis de *N,N*-di(*t*-butil)urea a partir de *t*-butilisocianato.

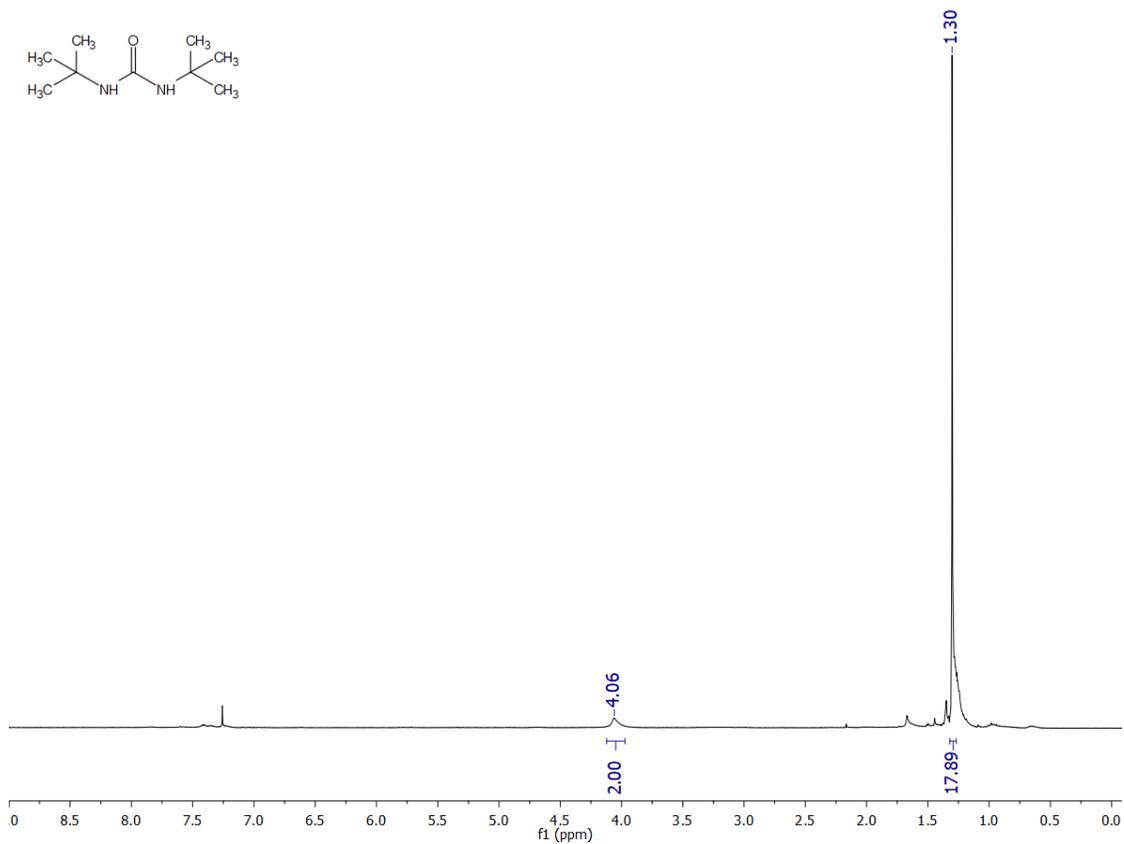


Ilustración 2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para  $N,N$ -di(*t*-butil)urea.

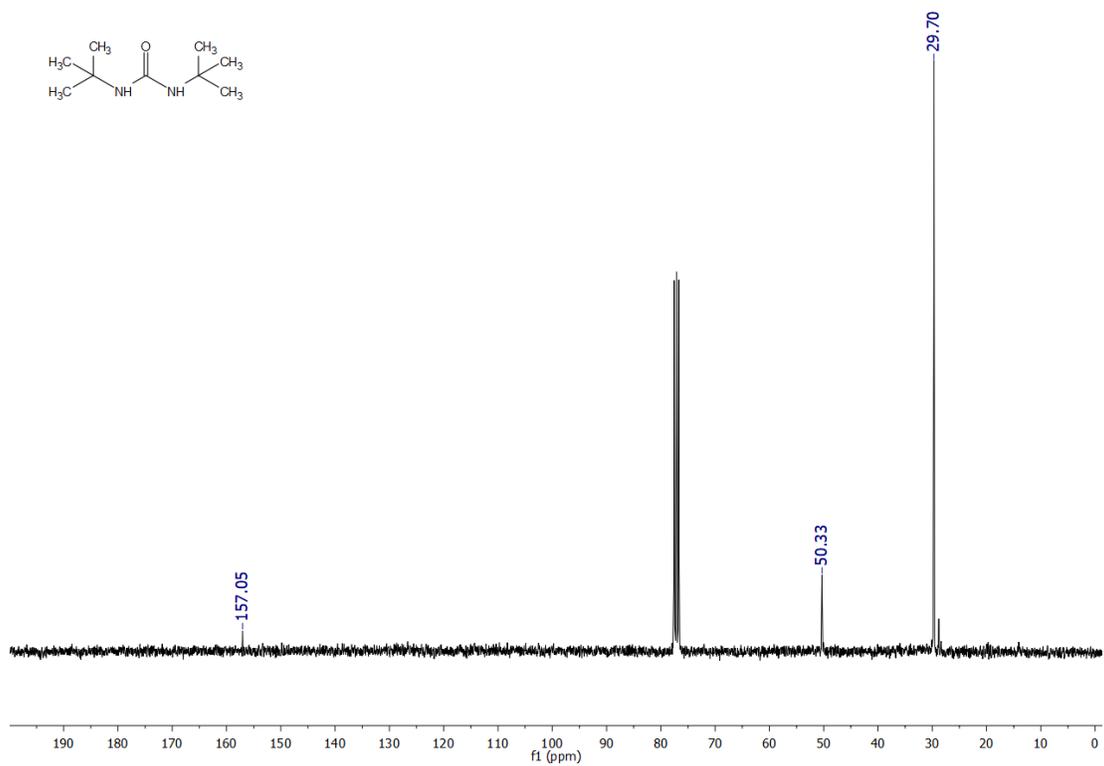
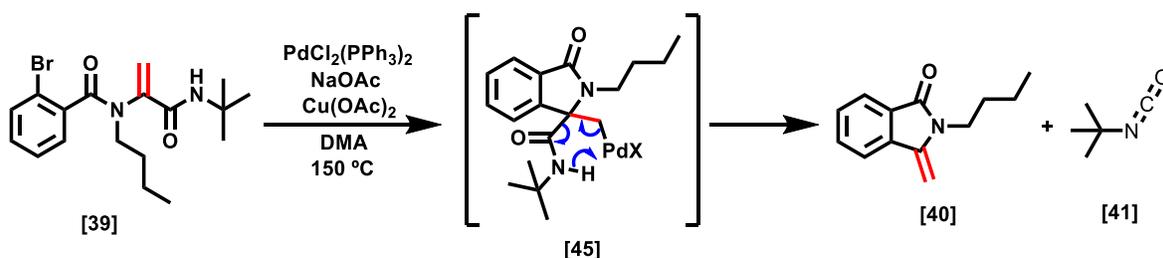


Ilustración 3. Espectro de  $^{13}\text{C}$  para  $N,N$ -di(*t*-butil)urea.

A pesar de no tener certeza sobre el mecanismo de la reacción se realizaron dos propuestas:

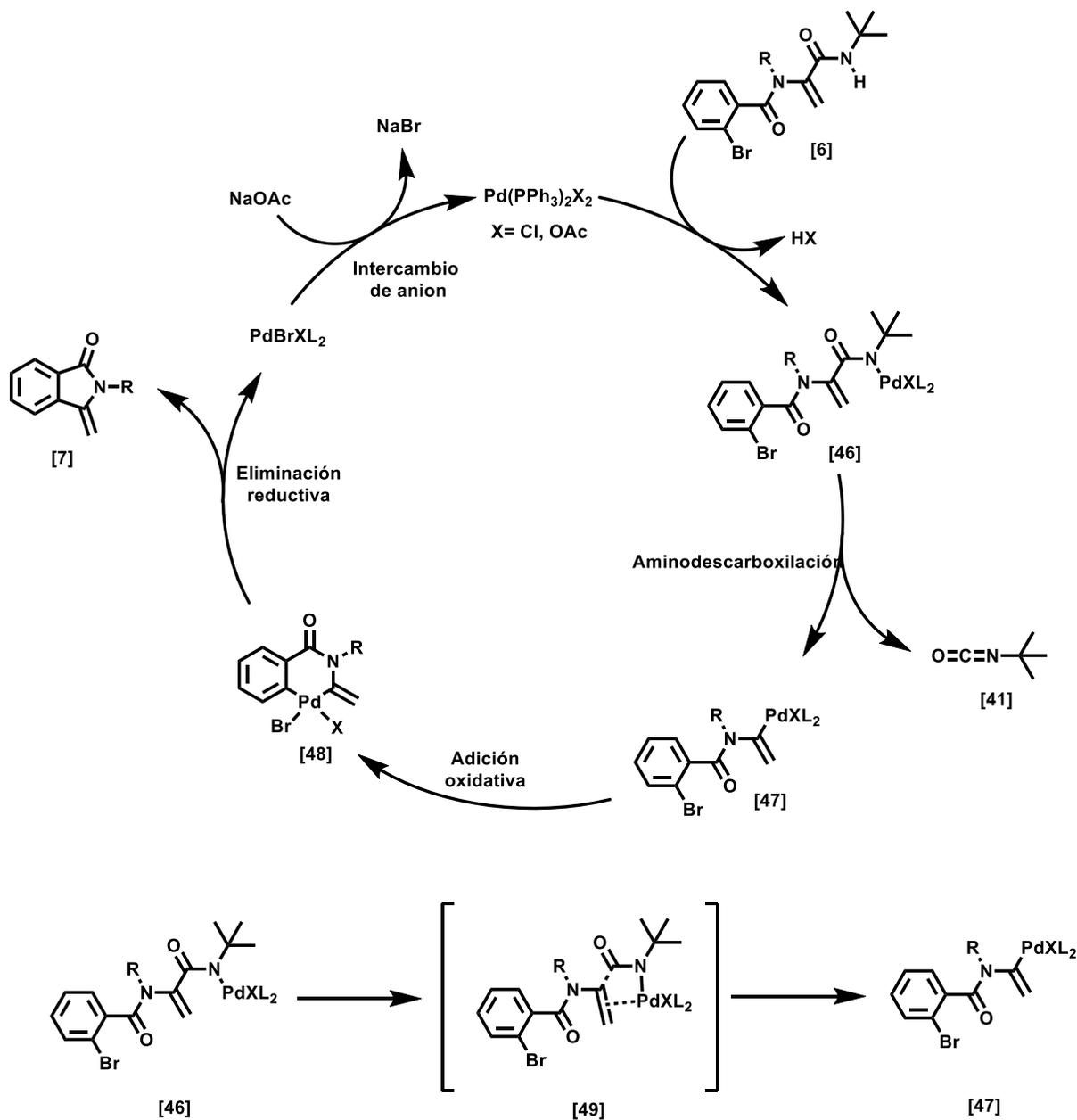
- Por antecedentes de la  $\delta$ -eliminación de carbono en los trabajos de Kim se propone un intermediario similar (**45**) que a través de una  $\delta$ -eliminación de hidruro permitiría la obtención de las 3-metilenisindolinonas. El mecanismo propuesto para esta transformación se presenta en el esquema 25. El primer paso sería la adición oxidante de la especie de Pd sobre el halogenuro, seguido del acoplamiento con el doble enlace de la deshidroalanina, similar a una reacción de Heck, para formar el intermediario **45**. En esta etapa se propone una  $\delta$ -eliminación de hidruro en un proceso pericíclico favorecido por un estado de transición de seis miembros. En este se produce como subproducto el *t*-butil isocianato (**41**, Esquema 25).



Esquema 25. Intermediario propuesto para una  $\delta$ -eliminación de hidruro.

- Por otro lado, se propone un ciclo catalítico mediado por Pd (II) (Esquema 26), iniciando con una activación N-H de la deshidroalanina **6** generando como subproducto ácido acético y obteniendo el compuesto de organopaladio **46**. Posteriormente, favorecida por un acoplamiento a la doble ligadura de la deshidroalanina se daría paso a la aminodescarboxilación del intermediario **46** generando la especie **47**. Este paso de aminodescarboxilación se propone tomando como referencia los mecanismos descritos en la literatura para acoplamientos descarboxilativos de Heck mediados por un intermediario de paladio cíclico de cuatro miembros (**49**), que generara como subproducto el isocianato **41**. Una vez generado el intermediario **47**, se propone una adición oxidante sobre el haluro de arilo obteniendo el compuesto de paladio (IV) **48**, que finalmente, mediante una eliminación reductiva proporcionara la 3-metilenisindolinona (**7**) y la especie de paladio (II) requerida para dar inicio al ciclo catalítico. Debido a la cantidad en exceso de acetato de sodio, se propone un intercambio de anión, generando así acetato de paladio, especie reactiva para el mecanismo propuesto.

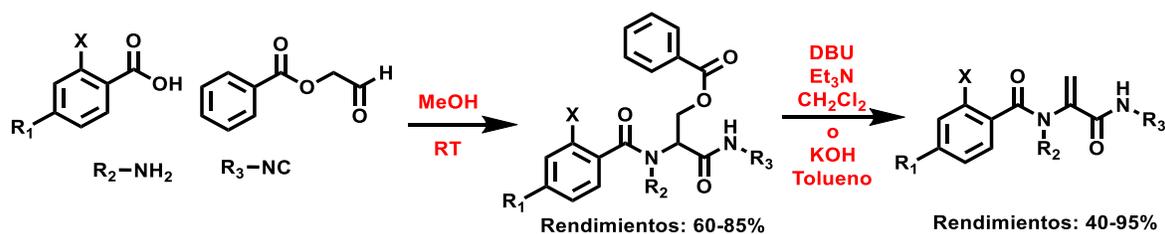
Aunque ambos mecanismos se pueden llevar a cabo, se reconoce que aún se deben hacer experimentos adicionales para establecer claramente el rol que juega el acetato de cobre, utilizado normalmente en acoplamientos oxidativos.



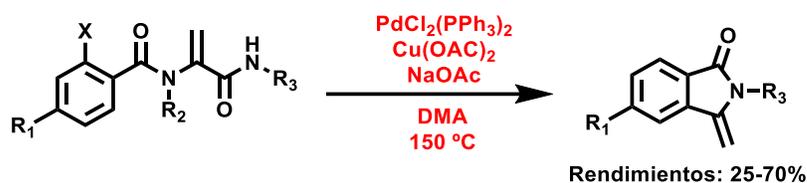
Esquema 26. Propuesta de ciclo catalítico mediado por Pd (II) / Pd (IV).

## 7. Conclusiones

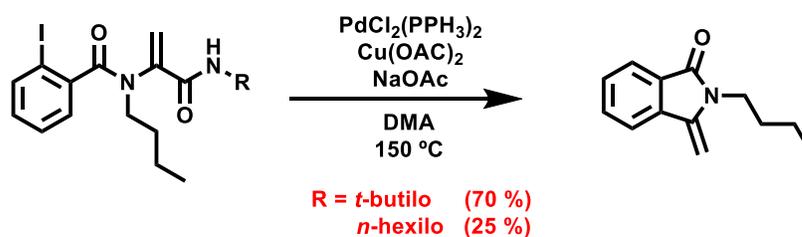
- ✓ Se lograron obtener 11 aductos de Ugi y las deshidroalaninas correspondientes con rendimientos de moderados a buenos.



- ✓ Se logró optimizar las condiciones para obtener las 2-metilenisoidolinonas, utilizando como catalizador cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), en presencia de acetato de sodio y acetato de cobre en dimetilacetamida a 150 °C.



- ✓ Se observó que la reacción de aminodescarboxilación procede con un isonitrilo distinto, sin embargo, el *t*-butilo presenta una clara ventaja.



- ✓ La amina utilizada en la reacción de Ugi no es determinante para el último paso de reacción, a menos que se pueda llevar a cabo la ciclación de 6 miembros, como en el caso del grupo bencilo.

## 8. Bibliografía

- (1) Ugi, I.; Steinbruckner. *C. Angew. Chemie.* **1960**, *72*, 267–268.
- (2) A) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80. B) Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505–7510. C) E. de Laszlo, S.; G. Williard, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199–203.
- (3) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffmann, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683–4686.
- (4) A) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661. B) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4763–4767. C) Banfi, L.; Guanti, A. B. G.; Lecinska, P.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4236.
- (5) Goossen, J.; Collet, F.; Goossen, K. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629.
- (6) Nilsson, M. *Acta Chem. Scan.* **1966**, *20*, 423 – 426.
- (7) Peschko, C.; Winklhofer, C.; Steglich, W. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147–1152.
- (8) Goossen, J.; Collet, F.; Goossen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100– 3120.
- (9) Goossen, J.; Deng, G.; Levy, M.; *Science*, **2006**, *313*, 662–664.
- (10) Forgione P.; Brochu M. C.; St-Onge M. K.; Thesen H.; Bailey M. D.; Bilodeau F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350 – 11351.
- (11) Kim, H. S.; Gowrisankar, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3858–3861.
- (12) Kim, H. S.; Gowrisankar, S.; Kim, E. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6569–6572.
- (13) Kim, H. S.; Lee, H. S.; Kim, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *49*, 3154–3157.
- (14) Kobayashi, K.; Matsumoto, K.; Nakamura, D.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Helvetica Chimica Acta.* **2010**, *93*, 1048–1051.
- (15) Cho, C. S.; Shim, H. S.; Choi, H. J.; Kim, T. J.; Shim, S. C. *Synthetic Communications.* **2002**, *32*, 1821–1827.
- (16) Maurya, S. K.; Sharma, S.; Nayal, O. S.; Sharma, A.; Rana, R. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 1985–1988.
- (17) Kaliappan, P. K.; Banik, T. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 628–633.
- (18) Wantanabe, K. A.; Du, J. *Synthetic Communications.* **2004**, *34*, 1925–1930.
- (19) A) Miranda, L. D.; Medrano-Urbe, K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151152. B) Rivera, D. G.; Miranda, L. D.; Pérez-Labrada, K.; Flórez-López, E.; Paz-Morales, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1635–1638.
- (20) Miranda, L. D.; Gordillo-Cruz, R. E.; Hernández-Vázquez, E.; García-González, C. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 11669.

## 9. Información experimental

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron a 300 MHz en un equipo Jeol Eclipse. Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz). Para describir las multiplicidades se utiliza: s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, q = señal cuádruple, m = señal múltiple, dd = señal doble de doble, ddd = señal doble de doble de doble, td = señal triple dobleteada, tdd = señal triple de doble de dobles, dt = señal doble tripleteada, qd = señal cuádruple dobleteada.

Las espectrometrías de masas (EM) fueron registrados en un espectrómetro JEOL SX-102A (DART<sup>+</sup>) para las muestras de alta y baja resolución.

Los reactivos de partida fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación. Los disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *n*-hexano y AcOEt fueron destilados antes de ser utilizados.

### Procedimiento general para la reacción de Ugi-4CR.

En un matraz bola de 20 mL se coloca sobre 6.95 mL de metanol el benzoiloxiacetaldehído (6.95 mmol), la correspondiente amina (6.95 mmol), el ácido benzoico correspondiente (6.95 mmol) y 6.95 mmol del isonitrilo correspondiente. La mezcla se agita magnéticamente a temperatura ambiente durante 12 horas. Al término de este tiempo, se evapora el disolvente y el producto se purifica por cromatografía flash en columna.

### Procedimiento A para la síntesis de deshidroalaninas.

Se disuelve el aducto de Ugi (0.5 mmol) en diclorometano (0.2 M) y se adicionan DBU (3 mmol) y trietilamina (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, monitoreando por cromatografía en capa fina hasta observar el consumo de la materia prima. Una vez finalizada la reacción, se evapora el disolvente y la deshidroalanina obtenida se purifica por cromatografía flash en columna.

### Procedimiento B para la síntesis de deshidroalaninas.

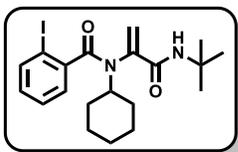
En un matraz bola se disuelve el aducto de Ugi (0.48 mmol) en 7.41 mL de tolueno. Se añade yoduro de tetrabutilamonio (0.16 mmol) y se cargan lentamente 5.56 mL de una disolución al 50% de KOH. La mezcla se agita a temperatura ambiente, monitoreando por cromatografía en capa fina hasta observar el consumo de la materia prima. Una vez finalizada la reacción, se evapora el tolueno y se realizan extracciones al crudo de reacción con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se lleva a sequedad. La deshidroalanina obtenida se purifica por cromatografía flash en columna.

### Procedimiento general para la obtención de 3-metilenisoindolinonas

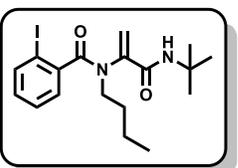
En un matraz bola previamente purgado con nitrógeno, se adicionan la deshidroalanina (0.267 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$  (0.0267 mmol), acetato de sodio (0.534 mmol) y acetato de cobre (0.0534 mmol). El matraz se coloca en un sistema de reflujo y se purga con nitrógeno. Se adiciona 1 mL de DMA y la mezcla se lleva a temperatura de reflujo y se monitorea por cromatografía en capa fina hasta observar

el consumo de la materia prima. Una vez finalizada la reacción, el disolvente es evaporado y el producto obtenido se purifica por cromatografía flash en columna.

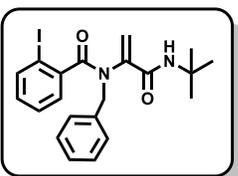
Debido a la complejidad de las estructuras de los aductos de Ugi en los análisis de RMN, se decide caracterizar directamente las deshidroalaninas derivadas de los mismos.



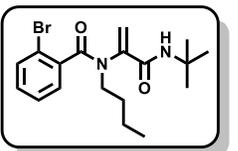
**N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-N-ciclohexil-2-yodobenzamida (6a).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6a** (70 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.72 – 3.50 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.42 – 1.36 (m, 6H), 1.29 (s, 9H);



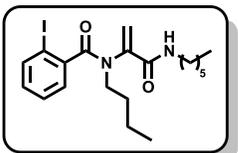
**N-butil-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-yodobenzamida (6b).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6b** (70 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.74 – 3.52 (m, 2H), 1.66 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 11H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 169.9, 162.7, 142.8, 141.9, 139.4, 130.3, 127.8, 127.6, 120.7, 94.2, 51.8, 48.0, 29.6, 28.7, 20.2, 13.9.



**N-bencil-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-yodobenzamida (2c).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **2c** (75 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 1.15 (s, 9H), 3.71 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.96 (m, 1H, *J* = 7.6, 1.8 Hz), 7.22–7.41 (m, 6H), 7.83 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.1 Hz); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 28.2, 46.2, 51.4, 53.0, 101.3, 123.7, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.5, 130.7, 137.0, 138.5, 139.3, 143.0, 161.9, 169.9.

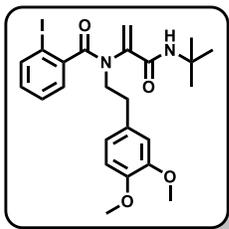


**2-bromo-N-butil-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzamida (6d).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6d** (95 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.70 – 6.92 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.34 – 3.05 (m, 2H), 1.56 (q, *J* = 6.5, 5.3 Hz, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.90 – 0.75 (m, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 168.5, 162.7, 142.6, 138.1, 132.8, 130.4, 128.2, 127.1, 120.4, 120.0, 51.7, 47.8, 29.6, 28.6, 20.1, 13.9.

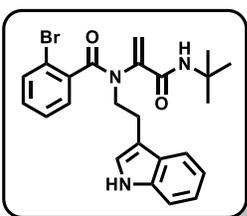


**N-butil-N-(3-(hexilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-yodobenzamida (6e).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6e** (75 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.03 – 6.88 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.52 – 2.33 (m, 4H), 1.79 – 1.12 (m, 12H), 1.00 – 0.58

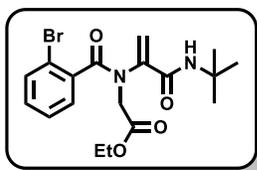
(m, 6H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 170.1, 163.1, 141.8, 141.5, 139.4, 130.3, 127.7, 127.2, 122.5, 94.1, 47.3, 40.1, 31.6, 29.4, 29.2, 26.7, 22.6, 20.1, 14.1, 13.9.



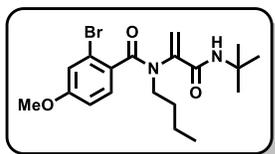
**N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-yodobenzamida (6f).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6f** (80 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.76 (d,  $J=8.10$  Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=8.10$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J=7.50$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.01 (t,  $J=8.00$ , 2H), 1.27 (s, 9H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 170.1, 162.8, 149.1, 147.8, 143.0, 141.6, 139.6, 130.5, 127.8, 127.8, 120.9, 120.3, 112.3, 111.4, 94.2, 56.0, 49.9, 33.3, 28.6.



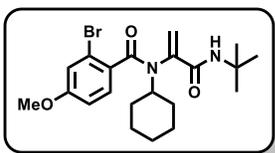
**N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-Bromo-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzamida (6g).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6g** (85 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 9.40 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J=7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 6.95 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.81 – 6.62 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.06 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.02 (s, 9H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.6, 162.7, 142.8, 137.8, 136.6, 132.8, 130.5, 128.5, 127.4, 127.1, 122.8, 122.5, 121.8, 120.1, 119.0, 118.7, 111.7, 111.5, 51.5, 48.1, 28.2, 23.3.



**Etil N-(2-bromobenzoil)-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)glicinato (6h).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6h** (40 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.89 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 4H), 1.32 – 1.30 (m, 9H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 170.3, 168.8, 161.9, 143.7, 136.3, 133.1, 131.2, 128.7, 127.0, 121.8, 120.2, 62.2, 51.9, 51.7, 28.4, 14.2.

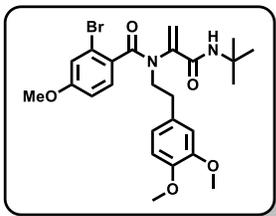


**2-bromo-N-butyl-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-4-metoxibenzamida (6i).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6i** (70 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.33 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J=8.8, 3.0$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 1.65 (p,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.94 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.4, 162.7, 158.6, 142.6, 138.7, 133.5, 120.7, 116.7, 113.7, 110.2, 55.6, 51.8, 47.8, 29.6, 28.7, 20.2, 13.9.

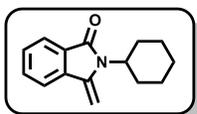


**2-bromo-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-N-ciclohexil-4-metoxibenzamida (6j).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6j** (75 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.31 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J=8.8, 3.0$  Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H),

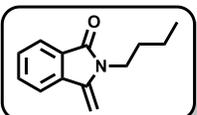
1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.15 – 0.83 (m, 2H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.5, 163.6, 158.5, 140.1, 133.6, 133.4, 124.3, 116.8, 116.1, 113.1, 56.4, 55.6, 51.8, 30.5, 28.6, 25.9.



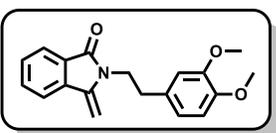
**2-bromo-N-(3-(*t*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-4-metoxibenzamida (6k).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **6k** (70 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.80 (td,  $J = 7.3, 6.3, 2.2$  Hz, 5H), 6.72 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.6, 162.8, 158.6, 149.1, 147.8, 142.8, 138.4, 133.6, 130.9, 120.9, 120.4, 116.9, 113.9, 113.4, 112.2, 111.4, 56.0, 55.8, 55.6, 51.8, 49.6, 33.3, 28.6.



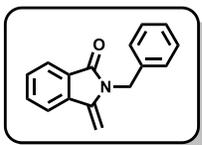
**2-ciclohexil-3-metilenisoindolin-1-ona (7a).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7a** (60 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.77 (d,  $J = 7.44$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.44$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.18$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.18$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 2.00$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 2.00$  Hz, 1H), 4.08 (t,  $J = 12.82$  Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.34 (m, 4H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 167.3, 141.4, 136.7, 131.7, 129.5, 129.4, 122.9, 119.6, 89.5, 52.5, 29.9, 26.4, 25.5; **EMAR-DART** (19 eV)  $m/z$ : Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ON}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , exacta: 228.13884; precisa: 228.13970; error: 4.24 ppm; insaturaciones: 7.5.



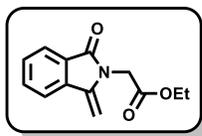
**2-butil-3-metilenisoindolin-1-ona (7b).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7b** (70 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.80 (d,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.15$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.15$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 1.87$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 1.87$  Hz, 1H), 3.76 (t,  $J = 7.00$  Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.30$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 167.2, 141.9, 136.4, 131.8, 129.5, 123.1, 119.8, 88.7, 39.3, 30.5, 20.3, 13.9; **EMAR-DART** (19 eV)  $m/z$ : Calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ON}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , exacta: 202.12319; precisa: 202.12261; error: 2.87 ppm; insaturaciones: 6.5.



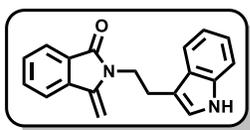
**2-(3,4-dimetoxifenetil)-3-metilenisoindolin-1-ona (7c).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7c** (60 %) como un aceite amarillo. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.90 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.70$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.70$  Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.17 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 7.50$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 167.0, 148.9, 147.8, 141.8, 136.4, 131.9, 131.2, 129.6, 129.4, 123.2, 120.8, 119.9, 112.1, 111.4, 88.8, 55.9, 55.9, 41.2, 34.1; **EMAR-DART** (19 eV)  $m/z$ : Calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , exacta: 310.14432; precisa: 310.14305; error: 4.10 ppm; insaturaciones: 10.5.



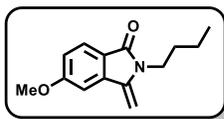
**2-bencil-3-metilenisindolin-1-ona (7d).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7d** (10 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.88 (d, *J* = 7.10 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.10 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H), 5.14 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.79 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 167.4, 141.6, 136.9, 134.1, 132.2, 129.6, 128.8, 127.5, 127.2, 123.4, 120.0, 90.1, 43.2; **EMAR-DART** (19 eV) *m/z*: Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>, exacta: 236.10754; precisa: 236.10746; error: 0.34 ppm; insaturaciones: 10.5.



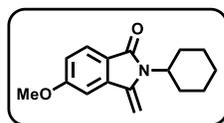
**2-(1-metilen-3-oxoisindolin-2-il)acetato de etilo (7e).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7e** (45 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.85 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.40 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.40 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 2.50 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 2.50 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.00, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.00, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 168.0, 167.0, 141.7, 136.5, 134.3, 132.4, 129.7, 123.6, 120.2, 88.9, 61.7, 41.1, 14.2; **EMAR-DART** (19 eV) *m/z*: Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N (M+H)<sup>+</sup>, exacta: 232.09737; precisa: 232.09714; error: 0.97 ppm; insaturaciones: 7.5.



**2-(2-(1H-indol-2-yl)etil)-3-metilenisindolin-1-ona (7f).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7f** (40 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.08 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.08 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.17 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 8.15 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.15 Hz, 2H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 167.2, 141.9, 136.5, 136.3, 131.9, 131.0, 129.5, 128.9, 127.5, 123.3, 123.1, 122.2, 122.2, 119.9, 119.6, 118.8, 112.9, 111.3, 88.8, 40.2, 24.3. **EMAR-DART** (19 eV) *m/z*: Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N (M+H)<sup>+</sup>, exacta: 289.13409; precisa: 289.13421; error: 0.43 ppm; insaturaciones: 12.5.

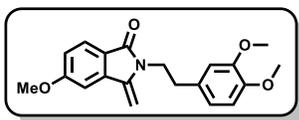


**2-butil-5-metoxi-3-metilenisindolin-1-ona (7g).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7g** (35 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.55 (d, *J* = 8.50, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.45, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.50, 1H), 5.05 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 7.18 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.00 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 167.1, 161.2, 141.8, 131.2, 129.1, 121.1, 120.0, 105.8, 87.6, 55.8, 39.4, 20.3, 13.9; **EMAR-DART** (19 eV) *m/z*: Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>, exacta: 232.13375; precisa: 232.13361; error: 0.60 ppm; insaturaciones: 6.5.



**2-ciclohexil-5-metoxi-3-metilenisindolin-1-ona (7h).** El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7h** (65 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.53 (d, *J* = 8.23 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.60 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.23 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.34 (m, 4H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 167.2, 161.2, 141.2, 131.1, 129.4, 120.9, 120.1,

105.5, 88.4, 55.8, 52.6, 29.9, 26.4, 25.5; **EMAR-DART** (19 eV) m/z: Calculada para  $C_{15}H_{17}ON$  (M+H)<sup>+</sup>, exacta: 258.14940; precisa: 258.14839; error: 3.94 ppm; insaturaciones: 7.5.



**2-(3,4-dimetoxifenetil)-5-metoxi-3-metilenisoindolin-1-ona (7i)**. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 *n*-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **7i** (50 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H**

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.55 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.18 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.50 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.50, 2H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 166.9, 161.3, 148.9, 147.8, 141.5, 131.2, 131.1, 129.1, 121.2, 120.8, 120.2, 112.1, 111.4, 105.9, 87.7, 55.9, 55.9, 41.3, 34.2; **EMAR-DART** (19 eV) m/z: Calculada para  $C_{20}H_{22}O_4N$  (M+H)<sup>+</sup>, exacta: 340.15488; precisa: 340.15577; error: 2.62 ppm; insaturaciones: 10.5.