

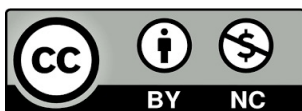
Sonia Sierra Sainz - Aja

Procesos foto-catalizados por metales de transición como herramientas sintéticas de nuevos bis-aminoácidos

Director/es

Urriolabeitia Arrondo, Esteban

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

PROCESOS FOTO-CATALIZADOS POR METALES DE TRANSICIÓN COMO HERRAMIENTAS SINTÉTICAS DE NUEVOS BIS-AMINOÁCIDOS

Autor

Sonia Sierra Sainz - Aja

Director/es

Urriolabeitia Arrondo, Esteban

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Química Inorgánica

2023



Universidad
Zaragoza



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Unión Europea

Programa Operativo Fondo Social Europeo de Aragón 2014-2020

Construyendo Europa desde Aragón

PROCESOS FOTO-CATALIZADOS POR METALES DE TRANSICIÓN COMO HERRAMIENTAS SINTÉTICAS DE NUEVOS BIS-AMINOÁCIDOS

Memoria presentada por **Sonia Sierra Sainz-Aja**
en el Departamento de Química Inorgánica de la
Universidad de Zaragoza para optar al grado de
Doctor en Química.

El Dr. **ESTEBAN P. URRIOLABEITIA ARRONDO**, Investigador Científico del CSIC en el Departamento de Activación de Enlaces por Compuestos Metálicos del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH, centro mixto CSIC- Universidad de Zaragoza),

CERTIFICA

que la Memoria titulada “Procesos foto-catalizados por metales de transición como herramientas sintéticas de nuevos bis-aminoácidos” ha sido realizada en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza y en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH) bajo su inmediata dirección y reúne las condiciones necesarias para su defensa, por lo que autoriza su presentación.

Zaragoza, a 4 de Octubre de 2022

Fdo. Esteban P. Urriolabeitia Arrondo

Agradecimientos

“Todo comienzo tiene un final”. El final de cuatro años de andadura llenos de esfuerzo y trabajo donde ha habido días de alegría y días en los que todo era un desastre. A lo largo de estos cuatro años ha habido momentos de todo tipo, pero siempre acompañada de personas a las que quiero dedicar estas primeras líneas.

Gracias al Gobierno de Aragón - Fondo Social Europeo por concederme un contrato Predoctoral de Personal Investigador en Formación. Gracias al Ministerio de Ciencia e Innovación por la financiación concedida al proyecto PID2019-106394GB-I00 y CTQ2013-40855-R (financiado por el MINEICO), así como al Gobierno de Aragón-FEDER por la financiación de los grupos de investigación Activación Molecular (Consolidado E40) y Aminoácidos y Péptidos (grupo de Referencia E19_20R). Asimismo, al programa europeo COST (acción CHAOS CA15106), que con su financiación me permitió irme a Eindhoven a aprender una nueva técnica.

En primer lugar, a mi director de Tesis, el Dr. Esteban P. Urriolabeitia, por brindarme la oportunidad de realizar toda mi carrera investigadora desde el TFG hasta el doctorado en su grupo de investigación. Gracias por su paciencia durante mis cientos de visitas diarias con dudas o resultados, por su guía y apoyo hasta explicar, o por lo menos intentarlo, cada una de las palabras escritas en este manuscrito.

Gracias al Prof. Dr. Carlos Cativiela, por introducirme en el mundo de las oxazolonas y su empeño en ampliar su reactividad.

Gracias a la Dra. Ana Isabel Jiménez, por todo su apoyo en la investigación, por estar siempre atenta a todas las cuestiones burocráticas que nos podían afectar o interesar y por velar por el buen desarrollo del grupo con su trabajo de despacho sin el que nada de esto funcionaría.

También me gustaría agradecer a la Dra. M^a Victoria Gómez, de la Universidad de Castilla-La Mancha, por sus resultados en los microrreactores de flujo y por la irradiación *in-situ*. Al Prof. Dr. Enrique Gómez-Bengo, de la Universidad del País Vasco, por arriesgarse a realizar los cálculos que nadie más se atrevía. A la Dra. Rosa López, de la Universidad del País Vasco, por confirmar con cálculos nuestra propuesta. A la Prof. Dra. M^a Luisa Marín, al Dr. Francisco Boscá y al Dr. Germán Sastre, del Instituto de Tecnología Química, por arrojar luz al entuerto en el que llevábamos metidos más de dos años. A la Prof. Dra. Olga Crespo, por su ayuda y paciencia durante las medidas en el luminómetro. Y, por último, agradecer al Dr. Juan Vicente Alegre, del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, toda su ayuda en estos últimos meses para intentar entender que ocurre en mis reacciones.

No me puedo olvidar del resto de doctores del grupo que me han ayudado y acompañado durante estos años. Al Dr. Javier Sayago y a la Dra. Ana Gil, por su paciencia y ayuda cada vez que bajaba a la tercera planta a pedir o preguntar algo y por supuesto siempre intentar resolverlo.

También tengo que dar las gracias a todos mis compañeros/as de laboratorio durante estos años. A la Dr. Sara Ruiz, por enseñarme durante las prácticas de verano y el TFG a trabajar en un laboratorio. A la Dr. Sandra Collado, además de compañera amiga, que suerte que aparecieras y con eso tus audios

que parecían podcast y las videollamadas infinitas cuando más lo necesitábamos y estábamos lejos, pero sobre todo por esos mojitos, cafés y tartas durante este largo y tedioso periodo de escritura. A la Dra. Alexandra Pop, por ser una gran compañera de laboratorio, de cafés y ayudarme con todas y cada una de las preguntas que te proponía, pero sobre todo por hacer que me esforzara en hablar inglés, aunque no consiguiéramos que hablaras español. Mulțumesc. Al Dr. Eduardo Laga, por cada uno de los momentos vividos, por la compañía, por preocuparte y ayudarme cuando estaba ofuscada, por intentar tener respuesta para todo o ayudarme a encontrarla, por cada día que nos sorprendías con alguna nueva curiosidad (nuestro particular hombre del renacimiento) y por descubrirnos nuevas palabras en aragonés. A la Dra. Nuria García, por su compañía, apoyo y consejo durante estos últimos meses. Al Dr. Jaime Gracia por su ayuda durante mi estancia en Eindhoven. A Irene Sánchez, aunque hemos coincidido poco gracias por tus consejos cuando las condiciones de una columna o reacción se me atascaban. A Clara Carrera, aunque casi no coincidimos en el laboratorio gracias por cederme la vitrina donde el polvo y las condiciones eran las correctas para que cristalizara todo. Gracias también a Darío, Jaime, Álex, Sheila, Pablo, Quique, Marta y Sofía, por hacer del lugar de trabajo un lugar ameno.

I would also like to thanks Prof. Dr. Timothy Noël for accepted me in his research group in Eindhoven University of Technology and let me stay in your research group for month and a half, were wonderful. Thank you Paola, for giving me the opportunity to learn the basic principles of flow chemistry, for your advices and ideas helped me to develop my reactions. Also, thanks to Paola, Carlo, Matteo, Koen, Maksim, Gabriele... All Noël's group during my stay for all the moments shared together during meals, *borrelen* and your help.

Gracias también al grupo de la Prof. Dra. M^a Luisa Marín y del Dr. Francisco Boscá, del Instituto de Tecnología Química, por acogernos tan bien y hacer sentirnos como en casa durante nuestra estancia.

Gracias a los servicios de RMN, Masas, Difracción de Rayos X y Análisis Elemental de la Universidad, por su ayuda.

Gracias a todos mis amigos a los que siempre han estado ahí, apoyándome, aguantándome y escuchando mis penas. Especialmente a Tatiana caminando juntas desde los tres años y viviendo todos y cada uno de los buenos y malos momentos de nuestras vidas. Gracias por intentar entender en qué consistía mi trabajo (aunque creo que aún no lo tiene muy claro). Y gracias por traer a nuestras vidas a Yule, mi bollito risueño que me tiene loca. También quiero agradecer a Alasne, con la cual la química me unió y sigue acompañándome en toda esta andadura, confiando en mí, animándome y apoyándome. Gracias a Sheila y a mi cuadrilla de Espinosa de los Monteros, por vivir momentos únicos juntos.

Y por supuesto, gracias a mi familia, abuelos, tíos y primos, y sobre todo gracias a las personas que hicieron que pudiera dar mis primeros pasos, que me han sostenido, ayudado y apoyado en los siguientes, mis padres Maribel y Ángel, y a mi hermano Alejandro y mi cuñada Beatriz, por su amor y paciencia infinita durante todos estos años.

Por último, gracias David, primero de todo por ofrecerte a calcular los mecanismos de reacción para esclarecer la reactividad, por ser un gran compañero de laboratorio, pero sobre todo de vida, por estar siempre a mi lado, por tu comprensión y tu paciencia durante mis brotes de histeria, y por intentar animarme cuando estaba al límite. Por llevarme de excursión cada fin de semana para que desconectara, estos cuatro años hubieran sido mucho más duros sin ti.

Abreviaturas

Å	Angstrom
A	Absorbancia
Ar	Argón
AcOEt	Acetato de etilo
APT	<i>Attached Proton Test</i>
br	<i>Broad</i>
°C	Grados Celsius
cm	Centímetros
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
dddd	Doblete de dobletes de dobletes de dobletes
dt	Doblete de tripletes
d1	Tiempo de repetición
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Energía
E°	Potencial redox
ec.	Ecuación
eV	Electrón voltio
EP	Éter de petróleo
ET	Estado de transición
equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
ESI ⁺	Ionización por electrospray
FWHM	Anchura a media altura
g	gramo
G	Energía libre
G _T	Energías libres Gibbs triplete
GLP-1R	Receptor del péptido similar al glucagón
h	horas
Ha	Hartrees
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
ISC	Cruce entre sistemas
int	Intermedio
J	Constante de acoplamiento
K	Kelvin
KJ/mol	Kilojulios por mol
Kcal/mol	Kilocalorías por mol
k _q	Constante de velocidad de desactivación
KCl	Cloruro de potasio
LED	Diodo emisor de luz
LFP	<i>Laser Flash Photolysis</i> /Fotólisis de destello láser

λ	Longitud de onda
λ_{exc}	Longitud de onda de excitación
m	Multiplete
m	Metro
mm	Milímetro
M	Molar
Me	Metilo
MeO	Metóxido
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
MLCT	<i>Metal-to-ligand-charge-transfer</i>
mmol	Milimol
m/z	Relación masa/carga
min	Minutos
mA	Miliamperios
mW	Miliwatios
mL	Mililitros
mM	Milimolar
μm	Micrómetro
μL	Microlitro
μs	Microsegundo
$\mu\text{L}/\text{min}$	Microlito por minuto
ns	Nanosegundos
nm	Nanómetros
PCB	Placa de circuito impreso
Ph	Fenilo
q	Cuartete
RMN	Resonancia magnética nuclear
red	Reducción
s	Singlete
sext	Sextete
sept	Septete
STY	Rendimientos espacio-temporales
SELNOE	<i>Selective Nuclear Overhauser Effect</i>
SCE	Electrodo de calomelanos
t	Triplete
tt	Triplete de tripletes
td	Triplete de dobletes
τ (flujo)	Tiempo de residencia
T_{amb}	Temperatura ambiente
UV	Ultravioleta
V	Voltios
W	Watios

Índice

Introducción	1
Objetivos	14
Capítulo I - Síntesis fotosensibilizada de nuevos aminoácidos con esqueleto ciclobutano por fotocicloadición [2+2].	16
Capítulo II - Síntesis fotosensibilizada de nuevos aminoácidos con esqueleto ciclobutano por fotocicloadición [2+2] en presencia de un ácido de Lewis.	58
Capítulo III - Reactividad fotosensibilizada en la fotocicloadición [2+2] de aliliden-oxazolonas: presencia de más de un doble enlace.	84
Capítulo IV - Nuevas rutas de síntesis fotoquímicas de tetrahidroisoquinolonas.	108
Capítulo V - Nuevas rutas de síntesis fotoquímicas de dihidroisoquinolonas y dihidroquinolonas.	134
Capítulo VI - Reacciones de fotocicloadición [2+2] y [4+2] de tiazolonas. Influencia de la presencia de ácidos de Lewis.	160
Parte Experimental	188
Conclusiones	434

INTRODUCCIÓN

La síntesis de compuestos orgánicos y organometálicos a través de reacciones fotoquímicas es una metodología sintética en pleno auge debido a la gran cantidad de ventajas intrínsecas que posee.¹⁻⁸ Como su nombre indica, la reactividad química viene promovida por luz, que se usa como fuente de energía renovable para alcanzar estados excitados de alta energía que no pueden alcanzarse a partir de los métodos térmicos convencionales. Además, la diferente reactividad de los estados excitados con respecto al estado fundamental, la práctica ausencia de material de desecho, y la alta economía atómica y eficiencia de estas reacciones, hacen que los procesos fotoquímicos sean atractivos desde el punto de vista de una metodología sintética sostenible.¹⁻⁸

Inicialmente, la mayor parte de las reacciones descritas en la bibliografía se centraban en la excitación directa de las moléculas orgánicas que debían reaccionar con luz ultravioleta, lo cual afectaba a la selectividad, tolerancia de grupos funcionales y a la aplicabilidad del método debido a la alta energía de esa longitud de onda.⁹ Durante las últimas décadas se han desarrollado métodos en síntesis orgánica que usan luz visible en lugar de luz ultravioleta como fuente de energía. Sin embargo, una gran parte de moléculas no absorben en la región de la luz visible, por eso en la mayoría de estos casos es necesario el uso de fotocatalizadores, capaces de absorber la luz visible y transmitirla al sustrato de reacción con el fin de ayudar al desarrollo de transformaciones químicas eficientes y selectivas. Estos fotocatalizadores presentan diferentes mecanismos de actuación, pues pueden transmitir la energía proveniente de la luz mediante transferencia de electrones (*Electron transfer*) o transferencia de energía (*Energy transfer*). Esto provocará la modificación del estado fundamental del sustrato al estado excitado que desencadenará la reacción.¹⁰

Uno de los principales modos de activación de la fotocatalisis es la transferencia de electrones a o desde un fotocatalizador excitado, dando lugar a aniones o cationes radicales (o radicales neutros cuando los materiales de partida son cationes o aniones). Después de la excitación del fotocatalizador con luz, existen cuatro mecanismos posibles de transferencia de electrones (*Figura 1*): **(1)** mecanismo de quenching oxidativo, donde el fotocatalizador transfiere el electrón al sustrato generando el correspondiente anión radical; **(2)** mecanismo de quenching reductivo, donde el fotocatalizador coge el electrón del sustrato generando el correspondiente catión radical. Las etapas de la transferencia electrónica deben ser exergónica ($\Delta G \leq 0$) debido al corto tiempo de vida del estado excitado. Los ciclos fotocatalíticos que incluyen una etapa de oxidación y una de reducción y no requieren oxidantes o reductores de sacrificio son llamados redox-neutros.¹¹ En los dos mecanismos restantes el fotocatalizador en su estado excitado reacciona con un dador de electrones (aminas) o un aceptor de electrones (oxígeno) de sacrificio generándose la correspondiente especie reducida (anión radical) u oxidada (catión radical) del fotocatalizador que reaccionará oxidando **(3)** o reduciendo **(4)** al sustrato

en estado fundamental. Aunque las reacciones de transferencia de electrones presentan un gran alcance sintético, están limitadas a sustratos con unas propiedades electroquímicas determinadas.



Figura 1. Procesos fotoredox posibles.¹⁰

Es importante señalar que no sólo las cuestiones termodinámicas van a influir en el proceso fotoquímico, sino que también hay que tener en cuenta aspectos cinéticos debido al corto tiempo de vida del estado excitado de los fotocatalizadores.

Otro tipo de activación que no requiere la presencia de un fotocatalizador, pero si de un reactivo adicional con el cual nuestro sustrato, compuesto que absorbe en el rango del ultravioleta, forme un complejo dador-aceptor en disolución que sea capaz de absorber luz de la región del visible (*Figura 2*).

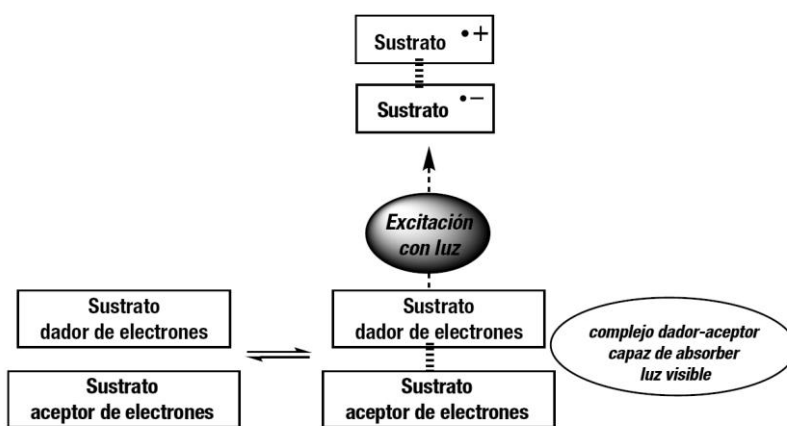


Figura 2. Fotoexcitación de complejos dador-aceptor.¹⁰

Finalmente, existe otro método para transmitir la energía desde el fotocatalizador y es a través de transferencia de energía. En este proceso el fotocatalizador (también llamado fotosensibilizador) excitado transfiere la energía absorbida al sustrato, que no es capaz de absorber luz a la longitud de onda elegida. Para que este proceso pueda tener lugar es necesario que el fotosensibilizador absorba luz en la zona deseada con un alto coeficiente de extinción molar, que la energía del estado excitado del sensibilizador sea superior a la del estado excitado del sustrato a sensibilizar, y que además estén

en contacto para que la reacción se produzca. Por esto último, las reacciones de transferencia de energía están controladas por difusión.

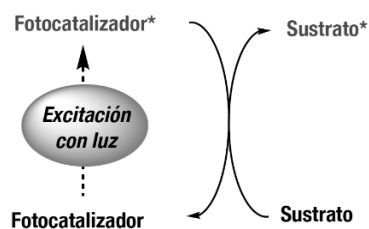


Figura 3. Fotosensibilización mediante transferencia de energía.¹⁰

A continuación, en las Figuras 4, 5 y 6 se muestran estructuras, potenciales redox y propiedades fotofísicas de algunos fotocatalizadores usados en reacciones fotoquímicas *via* transferencia de electrones (Figura 4 y 5)¹¹ y *via* transferencia de energía (Figura 6).¹²

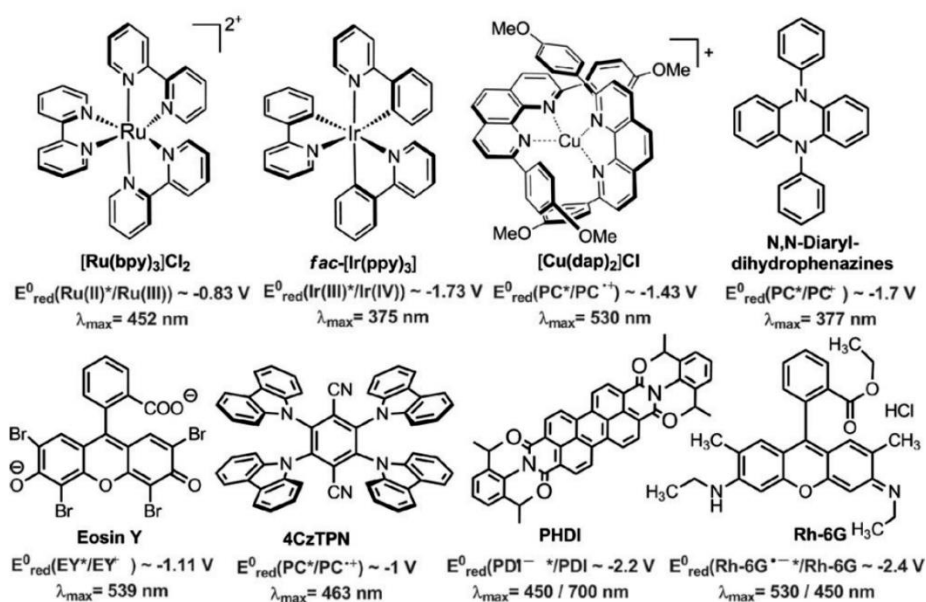


Figura 4. Catalizadores fotoredox típicos para reacciones de fotoreducción con su máximo de absorción y sus propiedades redox.

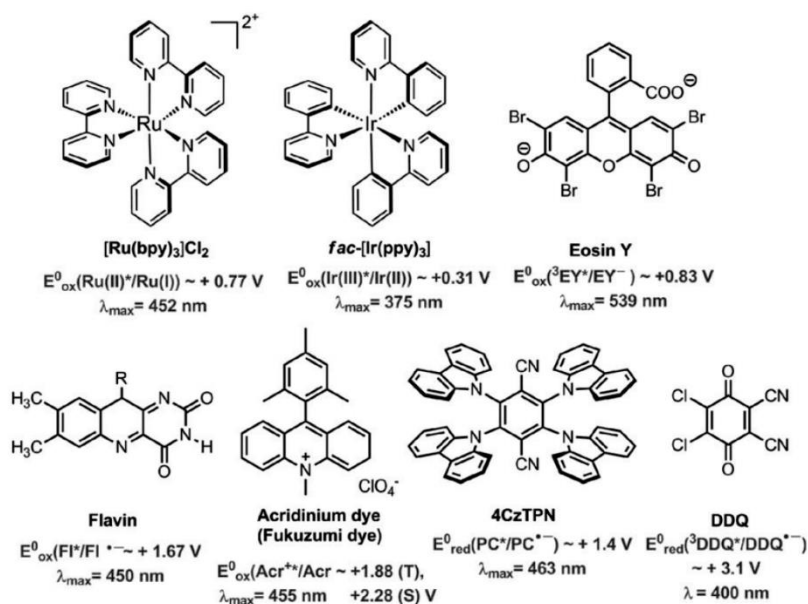


Figura 5. Catalizadores fotoredox típicos para reacciones de fotooxidación con su máximo de absorción y sus propiedades redox.

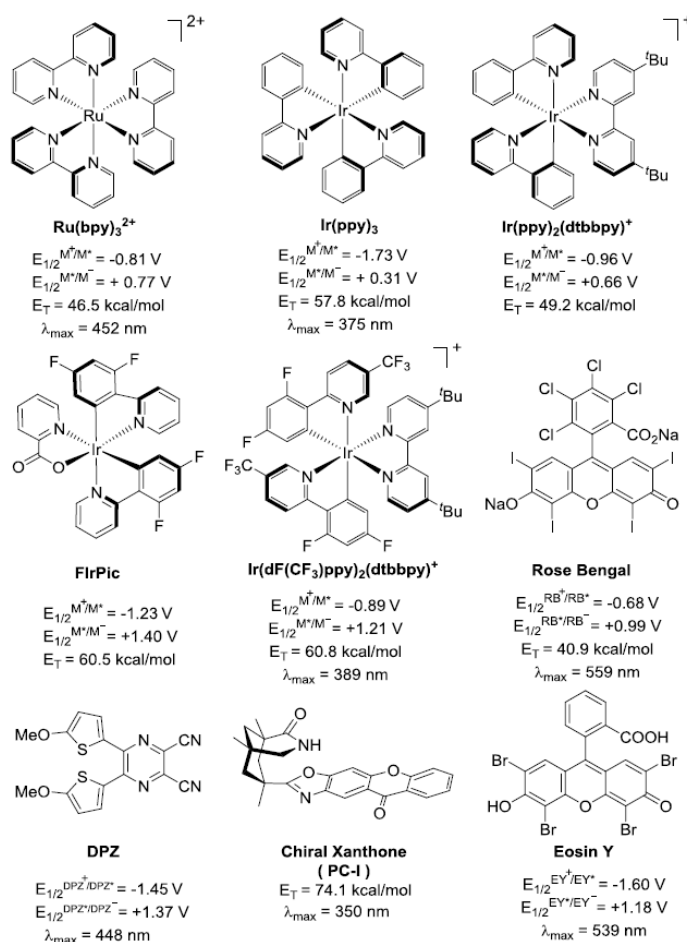


Figura 6. Catalizadores típicos que funcionan vía transferencia de energía con sus potenciales redox y propiedades fotofísicas.

Como se puede observar en las *Figuras 4, 5 y 6* existe un amplio rango de complejos de metales de transición y compuestos orgánicos que han sido explotados como eficientes fotocatalizadores para reacciones de síntesis orgánicas.

Las aplicaciones en síntesis orgánica de las reacciones fotoquímicas abarcan un amplio rango de reactividades, desde reacciones de cicloadición, arilación/alquilación, isomerización, disociación de ligandos, activación y disociación de enlaces, etcétera.^{9,12} Dentro de todo este abanico de reacciones, la fotocicloadición [2+2] es una de las reacciones fotoquímicas por excelencia debido al difícil acceso a ciclobutanos desde métodos térmicos convencionales.¹³

La fotocicloadición [2+2] es una poderosa herramienta sintética para la preparación personalizada y versátil de ciclobutanos mediante el acoplamiento C-C de enlaces C=C olefínicos.¹⁴ Este proceso es un paradigma de las reacciones fotoquímicas debido a la versatilidad, alta eficiencia y economía atómica del proceso, y a las suaves condiciones de reacción requeridas.⁹ La relevancia de estos compuestos orgánicos con anillo ciclobutano reside en su presencia como motivo estructural común en productos naturales¹¹ o compuestos sintéticos con fuerte actividad biológica o farmacológica. Además, los ciclobutanos son también interesantes intermedios sintéticos ya que muestran una particular reactividad debido a la alta tensión del anillo y permiten el acceso a otros anillos a través de la expansión o fragmentación del anillo ciclobutano.¹⁵⁻¹⁸ A pesar de este interés, los métodos sintéticos alternativos para la síntesis de ciclobutanos son escasos y, en general, no proporcionan un acceso sencillo a complejas estructuras personalizadas.¹⁹

El primer ejemplo de fotocicloadición [2+2] encontrado en la literatura corresponde a una reacción de dimerización, en la cual olefinas idénticas (timoquinona) reaccionan consigo mismas para dar un ciclobutano (ditimoquinona). Este ejemplo fue descrito por Liebermann en 1877 y se muestra en la *Figura 7 (a)*. Años más tarde se obtuvo el isómero α del ácido truxílico a través también de la reacción de fotodimerización del ácido cinámico (*Figura 7 (b)*). No obstante, la mayoría de estos ejemplos se llevaban a cabo por exposición directa al sol y en estado sólido. Durante finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX se llevaron a cabo una gran cantidad de fotodimerizaciones [2+2]. En 1908 se descubrió el primer compuesto obtenido por lo que hoy llamamos fotocicloadición [2+2] intramolecular (*Figura 7 (c)*). Unos años después se describió la reacción de fotocicloadición [2+2] intermolecular, en la cual se empleaba una segunda olefina para dar productos de heteroacoplamiento (*Figura 7 (d), (e), (f)*).²⁰⁻²⁵

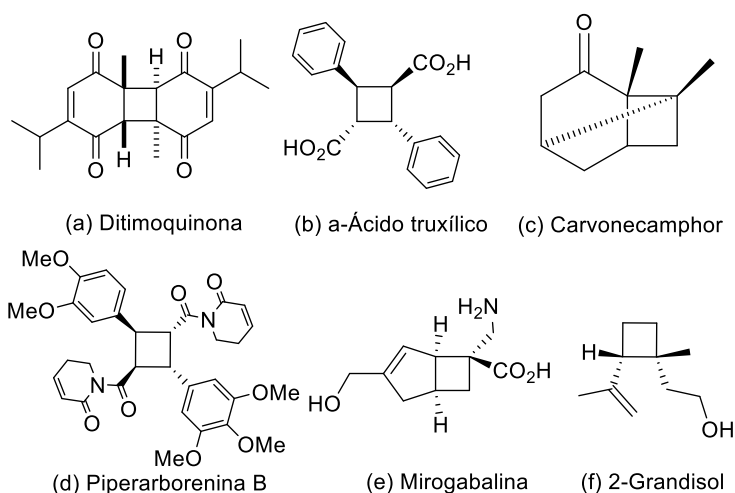


Figura 7. Ciclobutanos con importante actividad farmacológica.

La *Figura 7* también muestra que estos ciclobutanos contienen varios centros quirales. El desarrollo de métodos para controlar la estereoselectividad durante la síntesis de ciclobutanos en disolución ha sido un problema recurrente y se han dedicado esfuerzos considerables a aportar soluciones en este sentido.^{13,19,26-28} En procesos fotoquímicos, sólo se consigue una alta estereoselectividad cuando las reacciones tienen lugar en estado sólido y se cumplen las condiciones topoquímicas de Schmidt. Este es el caso, por ejemplo, de la síntesis de los derivados del ácido truxílico α (*Figura 7b*) y del ácido truxínico β .²⁸⁻³⁰ En general, las reacciones de fotocicloadición [2+2] realizadas en disolución adolecen de falta de estereoselectividad, siendo obligatorio el uso de compuestos quirales o reactivos auxiliares como plantillas, sensibilizadores o catalizadores quirales.^{6g,7b,31-41}

Desde el punto de vista del mecanismo, tal y como se ha mencionado en párrafos anteriores, las reacciones de fotocicloadición [2+2] pueden darse a través de: (a) un ciclo de quenching reductivo; (b) un ciclo de quenching oxidativo; (c) un proceso de transferencia de energía. (a) Ciclo de quenching reductivo. A lo largo de estos últimos años Yoon y colaboradores han logrado síntesis intramoleculares e intermoleculares de homodimerización y heteroacoplamiento con buenos resultados de quimio- y diastereoselectividad gracias a la utilización de alquenos capaces de reducirse, ácidos de Lewis y aminas terciarias (*Figura 8*).⁴²

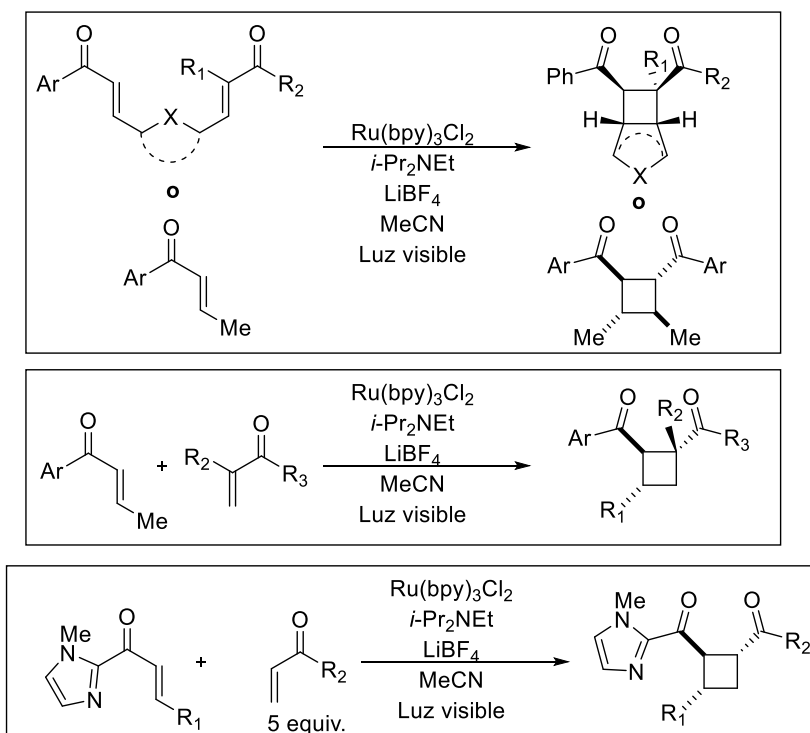


Figura 8. Ejemplos de cicloadición [2+2] usando transferencia de electrones de ciclo reductivo.

Las limitaciones de este mecanismo son conocidas, ya que necesita en el medio de reacción una amina, un ácido de Lewis y un sustrato capaz de reducirse, lo que dificulta la generalidad de esta química.

La fotocicloadición [2+2] basada en el ciclo de quenching reductivo requiere el uso al menos de un alqueno que pueda ser reducido por el fotocatalizador, estos suelen ser alquenos pobres en densidad electrónica. Con el fin de superar el problema de generalidad del sustrato, Yoon y colaboradores desarrollaron un método complementario usando (b) ciclo de quenching oxidativo. Este método lograba el uso de alquenos ricos en densidad electrónica para dar la fotocicloadición [2+2] usando oxidantes químicos o fotoinduciendo la transferencia de electrones con un sensibilizador orgánico (Figura 9).⁴²

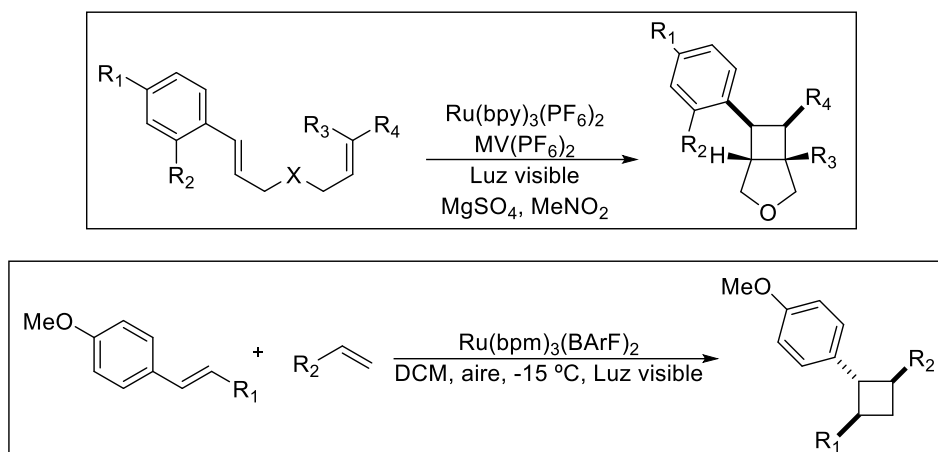


Figura 9. Ejemplos de cicloadición [2+2] usando transferencia de electrones de ciclo oxidativo.

La fotocicloadición [2+2] utilizando el ciclo reductivo o el ciclo oxidativo depende de una transferencia electrónica eficiente entre el catalizador y el sustrato. Esta eficiencia se rige por las propiedades redox de éstos. En el caso del ciclo reductivo, el potencial de reducción del alqueno debe ser menos negativo que el del catalizador, mientras que, en el caso del ciclo oxidativo, el potencial de oxidación del alqueno tiene que ser menos positivo que el del catalizador. Las propiedades redox de los sustratos limitan el alcance de reacción de fotocicloadición.⁴²

Una vía alternativa a las dos anteriores es la (c) transferencia de energía, que implica la sensibilización triplete del alqueno por el catalizador fotoexcitado para promover la cicloadición [2+2] (Figura 10). El resultado de la transferencia de energía se rige por las energías de los tripletes del estado excitado (ET) del sustrato y del fotocatalizador, que, cuando los dos están correctamente emparejados, pueden permitir un alcance del sustrato diferente al de la transferencia de electrones, ya que las reacciones de transferencia de energía pueden proceder sin las limitaciones que a menudo se necesitan para las reacciones de transferencia de electrones.⁴²

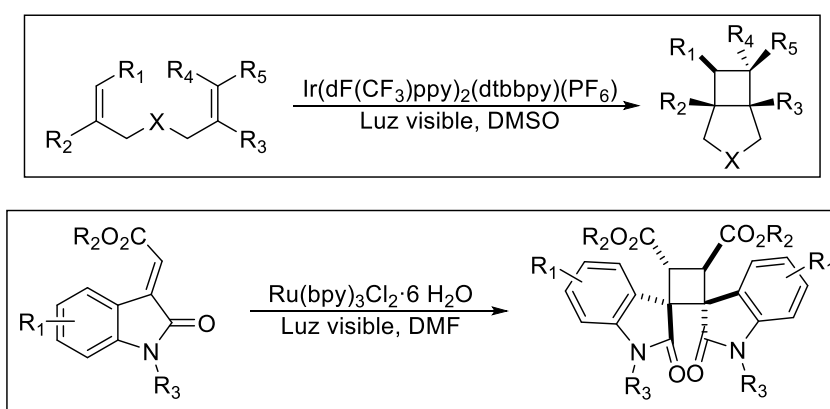


Figura 10. Ejemplos de cicloadición [2+2] usando transferencia de energía.

A pesar de la diversidad de mecanismos, el problema de la selectividad en la síntesis de ciclobutanos sigue teniendo una difícil solución si no se recurre a auxiliares quirales covalentes.

Un tipo especial de ciclobutanos que solo se pueden obtener a partir de la cicloadición [2+2] son los ácidos 1,3-diaminotruxílicos y 1,2-diaminotruxínicos, en los que su interés se basa en sus propiedades biológicas y farmacológicas. Cabría esperar que la síntesis de estos derivados fuera bien conocida, pero nada más lejos de la realidad. Para lograr la síntesis de estos bis-aminoácidos se utilizan como precursores oxazolonas y compuestos análogos, los cuales tienen un doble enlace C=C muy sustituido no permitiendo así la fotocicloadición [2+2] de manera sencilla y selectiva.

En el presente trabajo se demuestra que la fotocicloadición [2+2] en disolución puede llegar a tener lugar con un muy alto grado de selectividad gracias a las características estructurales de los productos de partida. Aquí nos centraremos en la utilización de (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas como precursores, ya que trabajos previos del grupo en el que se ha desarrollado esta Tesis demuestran que la síntesis de determinados tipos de ciclobutanos tiene lugar con una alta selectividad en ausencia de auxiliares quirales. A lo largo de los tres primeros capítulos de esta memoria se describirá la síntesis selectiva de ciclobutanos a partir de oxazolonas y tiazolonas, en presencia de fotosensibilizadores y/o ácidos de Lewis, procesos que transcurren con completa estereoselectividad. Sorprendentemente, cuando el producto de partida no es una oxazolona sino una deshidrofenilalanina (derivada de la oxazolona), la reacción cambia de orientación y se obtienen heterociclos nitrogenados por fotociclación intramolecular. A continuación, se muestran los resultados obtenidos.

Referencias

- (1) (a) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527; (b) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102; (c) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Shining Light on Photoredox catalysis: Theory and Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617; (d) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- (2) Stephenson, C. R. J.; Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C., Eds. *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2018.
- (3) Balzani, V.; Ceroni, P.; Juris, A. *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- (4) Evans, R. C.; Douglas, P.; Burrow, H. D., Eds. *Applied Photochemistry*; Springer: Dordrecht, 2013.
- (5) (a) Beeler, A. A. Introduction: Photochemistry in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9629; (b) Stephenson, C. R. J.; Yoon, T. Enabling Chemical Synthesis with Visible Light. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2059; (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075; (d) Corrigan, N.; Shanmugam, S.; Xu, J.; Boyer, C. Photocatalysis in organic and polymer synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6165; (e) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. Visible Light Mediated Photoredox Catalytic Arylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566. (f) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898; (g) Fairbanks, B. D.; Macdougall, L. J.; Mavila, S.; Sinha, J.; Kirkpatrick, B. E.; Anseth, K. S.; Bowman, C. N. Photoclick Chemistry: A Bright Idea. *Chem. Rev.* ASAP doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01212; (h) Li, X.; Wang, W.; Dong, F.; Zhang, Z.; Han, L.; Luo, X.; Huang, J.; Feng, Z.; Chen, Z.; Jia, G.; Zhang, T. Recent Advances in Noncontact External-Field-Assisted Photocatalysis: From Fundamentals to Applications. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4739; (i) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. Exploration of Visible Light Photocatalysis in Heterocycle Synthesis and Functionalization: reaction Design and Beyond. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1911.
- (6) (a) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. The merger of transition metal and photocatalysis. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052; (b) Fabry, D. C.; Rueping, M. Merging Visible Light Photoredox Catalysis with Metal Catalyzed C-H Activations: On the Role of Oxygen and Superoxide Ions as Oxidants. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969; (c) Hopkinson, M. N.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. Merging Visible Light Photoredox and Gold Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261; (d) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. Dual Catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035; (e) Förster, C.; Heinze, K. Photophysics and photochemistry with Earth abundant metals – fundamentals and concepts. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 1057; (f) Cheng, W.-M.; Shang, R. Transition Metal-Catalyzed Organic Reactions under Visible Light: Recent Developments and

Future Perspectives. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 9170. (g) Nikitas, N. F.; Gkizis, P. L.; Kokotos, C. G. Thioxanthone: a powerful photocatalyst for organic reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5237.

(7) (a) Yoon, T. P. Photochemical Stereocontrol Using Tandem Photoredox-Chiral Lewis Acid Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2307; (b) Du, J.; Skubi, K. L.; Schultz, D. M.; Yoon, T. P. A Dual-Catalysis Approach to Enantioselective [2+2] Photocycloadditions Using Visible Light. *Science* **2014**, *344*, 392; (c) Rigotti, T.; Alemán, J. Visible Light Photocatalysis – from Racemic to Asymmetric Activation Strategies. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11169; (d) Huang, X.; Meggers, E. Asymmetric Photocatalysis with Bis-cyclometalated Rhodium Complexes. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 833. (e) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. Photoorganocatalysis, small organic molecules and light in the service of organic synthesis: the awakening of a sleeping giant. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 4596.

(8) Maiti, B.; Abramov, A.; Pérez-Ruiz, R.; Díaz Díaz, D. The Prospect of Photochemical Reactions in Confined Gel Media. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1865.

(9) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190.

(10) Marzo, L.; Martínez-Haya, R. Breve introducción a la fotocatalisis homogénea: modos de activación y aplicaciones sintéticas. *An. Quím.* **2018**, *114*(3), 141.

(11) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.

(12) Zhou, Q.Q.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions through Energy-Transfer Pathways. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.

(13) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. Applications of C-H Functionalization Logic to Cyclobutane Synthesis. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2430.

(14) Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y.-Q.; Bach, T. Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748.

(15) Reissig, H. U.; Zimmer, R. Thrilling Strain! Donor-Acceptor- Substituted Cyclobutanes for the Synthesis of (Hetero)Cyclic Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5009.

(16) Hu, J. -L.; Wang, L. J.; Xu, H.; Xie, Z. W.; Tang, Y. Highly Diastereoselective and Enantioselective Formal [4 + 3] Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclobutanes with Nitrones. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2680.

(17) Perrotta, D.; Racine, S.; Vuilleumier, J.; de Nanteuil, F.; Waser, J. [4 + 2]-Annulations of Aminocyclobutanes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1030.

(18) Stevens, A. C.; Palmer, C.; Pagenkopf, B. L. The Formal [4 + 3] Cycloaddition between Donor-Acceptor Cyclobutanes and Nitrones. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1528.

- (19) Hu, J.-L.; Feng, L.-W.; Wang, L.; Xie, Z.; Tang, Y.; Li, X. Enantioselective Construction of Cyclobutanes: A New and Concise Approach to the Total Synthesis of (+)-Piperarborenine B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13151.
- (20) Dembitsky, V. M. Naturally Occurring Bioactive Cyclobutane-Containing (CBC) Alkaloids in Fungi, Fungal Endophytes, and Plants. *Phytomedicine* **2014**, *21*, 1559.
- (21) Marson, C. M. New and Unusual Scaffolds in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514.
- (22) Kim, J.; Bogdan, D. M.; Elmes, M. W.; Awwa, M.; Yan, S.; Che, J.; Lee, G.; Deutsch, D. G.; Rizzo, R. C.; Kaczocha, M.; Ojima, I. Incarvilleine Produces Antinociceptive and Motor Suppressive Effects via Adenosine Receptor Activation. *PLoS One* **2019**, *14*, No. e0218619.
- (23) Tsai, I.-L.; Lee, F.-P.; Wu, C.-C.; Duh, C.-Y.; Ishikawa, T.; Chen, J.-J.; Chen, Y.-C.; Seki, H.; Chen, I.-S. New Cytotoxic Cyclobutanoid Amides, a New Furanoid Lignan and Anti-Platelet Aggregation Constituents from *Piper arborescens*. *Planta Med.* **2005**, *71*, 535.
- (24) Fan, Y.-Y.; Zhang, H.; Zhou, Y.; Liu, H.-B.; Tang, W.; Zhou, B.; Zuo, J.-P.; Yue, J.-M. Phainanoids A-F, A New Class of Potent Immunosuppressive Triterpenoids with an Unprecedented Carbon Skeleton from *Phyllanthus Hainanensis*. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 138.
- (25) Li, J.; Gao, K.; Bian, M.; Ding, H. Recent advances in the total synthesis of cyclobutane-containing natural products. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 136.
- (26) Parella, R.; Gopalakrishnan, B.; Babu, S. A. Direct Bis-Arylation of Cyclobutanecarboxamide via Double C-H Activation: An Auxiliary-Aided Diastereoselective Pd-Catalyzed Access to Trisubstituted Cyclobutane Scaffolds Having Three Contiguous Stereocenters and an All-cis Stereochemistry. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11911.
- (27) Panish, R. A.; Chintala, S. R.; Fox, J. M. A Mixed-Ligand Chiral Rhodium(II) Catalyst Enables the Enantioselective Total Synthesis of Piperarborenine B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4983.
- (28) Cohen, M. D.; Schmidt, G. M. J.; Sonntag, F. I. 384. Topochemistry. Part II. The photochemistry of trans-cinnamic acids. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2000.
- (29) Schmidt, G. M. J. Photodimerization in the solid state. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647.
- (30) Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. Photochemical reactions of organic crystals. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 433.
- (31) Alonso, R.; Bach, T. A Chiral Thioxanthone as an Organocatalyst for Enantioselective [2 + 2] Photocycloaddition Reactions Induced by Visible Light. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4368.
- (32) Huo, H.; Shen, X.; Wang, C.; Zhang, L.; Röse, P.; Chen, L.-A.; Harms, K.; Marsch, M.; Hilt, G.; Meggers, E. Asymmetric photoredox transition-metal catalysis activated by visible light. *Nature* **2014**, *515*, 100.

- (33) Brimioulle, R.; Lenhart, D.; Maturi, M. M.; Bach, T. Enantioselective Catalysis of Photochemical Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3872.
- (34) Brimioulle, R.; Bauer, A.; Bach, T. Enantioselective Lewis Acid Catalysis in Intramolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reactions: A Mechanistic Comparison between Representative Coumarin and Enone Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5170.
- (35) Coote, S. C.; Pothig, A.; Bach, T. Enantioselective Template-Directed [2 + 2] Photocycloadditions of Isoquinolones: Scope, Mechanism and Synthetic Applications. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 6906.
- (36) Zhao, G.; Yang, C.; Sun, H.; Lin, R.; Xia, W. (+)-Camphor Derivative Induced Asymmetric [2 + 2] Photoaddition Reaction. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 776.
- (37) Tröster, A.; Alonso, R.; Bauer, A.; Bach, T. Enantioselective Intermolecular [2 + 2] Photocycloaddition. Reactions of 2(1*H*)-Quinolones Induced by Visible Light Irradiation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7808.
- (38) Poplata, S.; Bach, T. Enantioselective Intermolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reaction of Cyclic Enones and its Application in a Synthesis of (-)-Grandisol. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3228.
- (39) Leverenz, M.; Merten, C.; Dreuw, A.; Bach, T. Lewis Acid Catalyzed Enantioselective Photochemical Rearrangements on the Singlet Potential Energy Surface. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20053.
- (40) Sicignano, M.; Rodríguez, R. I.; Alemán, J. Recent Visible Light and Metal Free Strategies in [2 + 2] and [4 + 2] Photocycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3303.
- (41) Marra, I. F. S.; de Almeida, A. M.; Silva, L. P.; de Castro, P. P.; Correa, C. C.; Amarante, G. W. Stereoselective Intermolecular [2 + 2] Cycloadditions of Erlenmeyer-Plöchl Azlactones Using Visible Light Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15144.
- (42) Stephenson, C.; Yoon, T.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry. **2018** Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Objetivos

El objetivo general del trabajo descrito en esta memoria es la síntesis de nuevos aminoácidos o derivados de aminoácidos a partir de reacciones fotoquímicas en presencia de fotocatalizadores o fotosensibilizadores y, en determinados casos, de ácidos de Lewis. Por las razones que se exponen en la *Introducción*, los precursores empleados han sido oxazolonas, tiazolonas y deshidroaminoácidos.

Este trabajo se divide en seis capítulos.

En los *Capítulos I y II* se plantea el objetivo de obtener nuevos bis-aminoácidos con esqueleto de tipo ciclobutano a través de la fotocicloaddición [2+2] en disolución de ariliden-oxazolonas fotosensibilizada por $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$. En el *Capítulo I* se estudia la orientación y selectividad de la reacción en presencia únicamente del complejo de Ru, mientras que en el *Capítulo II* se estudiará como la adición de un ácido de Lewis modifica la selectividad de la reacción. Así mismo, el *Capítulo II* presenta un método de síntesis de pirrolidinas altamente sustituidas por expansión de amido-ciclobutanos, una reacción sin precedentes.

Continuando con el mismo objetivo que en los *Capítulos I y II*, en el *Capítulo III* se llevará a cabo la fotocicloaddición [2+2], fotosensibilizada por el mismo complejo de Ru, de oxazolonas con más de un doble enlace como son las aliliden-oxazolonas.

La reactividad presentada en los *Capítulos IV y V* plantea el objetivo de obtener ciclobutanos a partir de la fotocicloaddición [2+2] de deshidroaminoácidos en presencia de ácidos de Lewis. Sin embargo, la reactividad encontrada ha sido muy diferente de la esperada y ha proporcionado acceso sintético a nuevos heterociclos, tales como tetrahidroisoquinolonas, dihidroisoquinolonas y dihidroquinolonas, a partir de la ciclación intramolecular de deshidroaminoácidos.

En el último capítulo, *Capítulo VI*, se presentan la reacción de fotocicloaddición [2+2] directa de tiazolonas para dar ciclobutanos. Además, se estudiará la influencia de la presencia de ácidos de Lewis en la reactividad de las tiazolonas consigo mismas y añadiendo otro tipo de alquenos. En este último caso se ha observado una reactividad diferente, ya que la reacción tiene lugar por fotocicloaddición [4+2] para dar derivados de dihidropirano-tiazol.

Finalmente, se recogen cada una de las *Partes Experimentales* de los *Capítulos I-VI*, donde se detallan los métodos generales de síntesis y los procedimientos particulares utilizados, se describe la síntesis de cada producto en detalle, y se muestran los datos empleados en la caracterización (RMN, UV-Vis, Masas) y los datos cristalográficos generados en la resolución de las estructuras cristalinas obtenidas.

Esta memoria viene acompañada de una serie de *Anexos* que incluyen los espectros de RMN, de absorción, de excitación-emisión, voltametrías cíclicas, datos de fotólisis por destello láser, cálculos teóricos y todos los datos relevantes para la lectura de este manuscrito.

Capítulo I

Síntesis fotosensibilizada de nuevos aminoácidos
con esqueleto ciclobutano por fotocicloadición
[2+2]

I. Síntesis fotosensibilizada de nuevos aminoácidos con esqueleto ciclobutano por fotocicloadición [2+2].

1. INTRODUCCIÓN

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Síntesis y caracterización de los ciclobutanos bis-(oxazolona)s.

b. Síntesis y caracterización de los ésteres metílicos ácidos 1,2-diaminotruxínicos.

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Las especies 1,3-diaminotruxílico y 1,2-diaminotruxínico son un grupo muy interesante de bis-aminoácidos con un esqueleto de tipo ciclobutano (*Figura 1*). Ambos derivados, entre otros compuestos estructuralmente relacionados, se encuentran en las hojas de coca (*Erythroxylum coca* y *Erythroxylum truxillense*) en concentraciones muy bajas,¹ y se conocen desde finales del siglo XIX por sus propiedades farmacológicas. Más concretamente, muestran una fuerte actividad antinociceptiva y antiinflamatoria.² Así mismo, publicaciones recientes los han descrito como los únicos agonistas no peptídicos del GLP-1R (Glucagon-Like Peptide 1 Receptor), ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes de tipo II.³ A pesar de su importancia y de sus propiedades, la disponibilidad de métodos sintéticos para acceder a los derivados 1,3-diaminotruxílicos y 1,2-diaminotruxínicos es algo limitada.

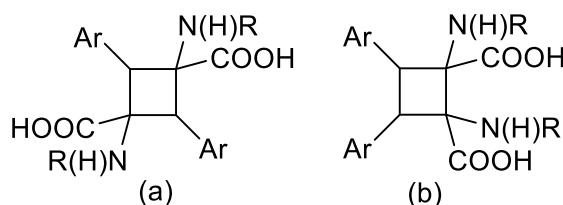


Figura 1. Especies (a) 1,3-diaminotruxílico y (b) 1,2-diaminotruxínico.

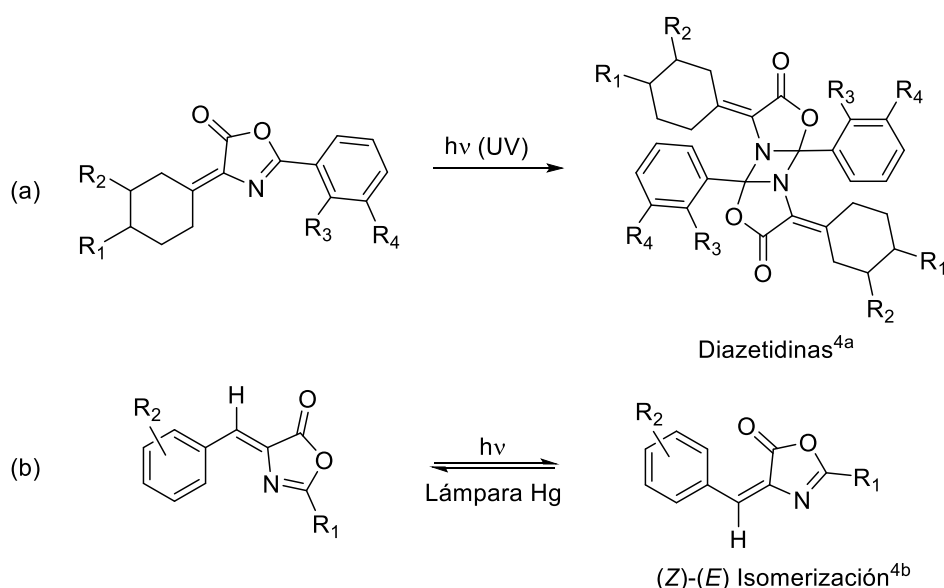


Figura 2. Fotocicloadición [2+2] entre C=N e isomerización Z-E partiendo de oxazolonas.

La vía sintética más sencilla para la obtención de los derivados 1,3-diaminotruxílicos y 1,2-diaminotruxínicos parece ser la fotocicloadición [2+2] de (Z)-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas, ya que a partir de este producto de partida este tipo de ciclobutano debería obtenerse en un solo paso. Sin embargo, los estudios anteriores sobre la reactividad fotoquímica de las (Z)-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas dieron resultados diversos y en prácticamente ningún caso la formación general de los

ciclobutanos. Los precedentes descritos en la literatura se limitan a la formación de diazetidinas^{4a}, en donde la fotocicloadición [2+2] se da entre los dobles enlaces C=N (*Figura 2a*), o la isomerización (Z)-(E) (*Figura 2b*)^{4b} bajo irradiación UV, en lugar de la esperada fotocicloadición [2+2] de los dos dobles enlaces C=C.

En 2012, el grupo de Wang y colaboradores describe dos casos de fotocicloadición [2+2] sin mediación de metales que, esta vez sí, tiene lugar entre los dos dobles enlaces C=C de oxazolonas para dar lugar a la formación de los derivados 1,3-diaminotruxílicos. Utilizando una lámpara de mercurio (Hg) de radiación ultravioleta de alta potencia (500 W) obtienen, tras varios días de irradiación, el correspondiente ciclobutano 1,3-diaminotruxílico como mezcla de cuatro isómeros y con tan solo 10% de rendimiento (*Figura 3a*).^{3a}

El grupo de investigación en el que se ha desarrollado esta Tesis ha hecho recientes aportaciones a esta área. Por un lado, se ha descrito una metodología sintética para obtener derivados 1,3-diaminotruxílicos, de forma regioselectiva y con un buen rendimiento, basada en el uso de complejos ortometalados de paladio como plantillas.⁵ Esta síntesis implica tres etapas: (i) la incorporación de paladio al esqueleto de la oxazolona por activación C-H y formación de los derivados dinucleares ortopaladados, seguida de (ii) la fotocicloadición [2+2] de las oxazolonas ortopaladadas promovida por luz azul (465 nm), y (iii) la liberación del 1,3-diaminotruxílico como el isómero ϵ por hidrogenación,^{5a,b} oxidación,^{5c} o carbonilación^{5d} y metanólisis (*Figura 3b*). Hay que destacar que la fotocicloadición [2+2] de estas olefinas que poseen sus cuatro sustituyentes diferentes pueden dar hasta 12 isómeros, de los cuales 2 son enantiómeros, por lo que se pueden obtener hasta 11 diastereoisómeros distintos (*Figura 4*), y en este método tan sólo se obtiene un isómero.

Por otro lado, el uso de la luz azul (465 nm) proporcionada por LED de baja potencia (20W) también ha permitido mejorar notablemente la fotocicloadición directa de las oxazolonas respecto al método de Wang. Este método permite la síntesis de 1,3-diaminotruxílicos mejorada, ampliando el alcance, reduciendo los tiempos de reacción, y logrando conversiones completas con notable selectividad, considerando que las reacciones ocurren en disolución (*Figura 3c*).⁶ Las fotocicloadiciones [2+2] en estado sólido tienen lugar con buena regioselectividad cuando se cumplen las condiciones topoquímicas de Schmidt.⁷ Sin embargo, las reacciones correspondientes en disolución suelen dar lugar a varios estereoisómeros,⁸ a menos que se utilicen fotocatalizadores quirales, o plantillas, o reactivos enantioméricamente puros.⁹ Por tanto, el desarrollo de procesos fotoquímicos altamente regio- y estereoselectivos en disolución sigue siendo un reto.

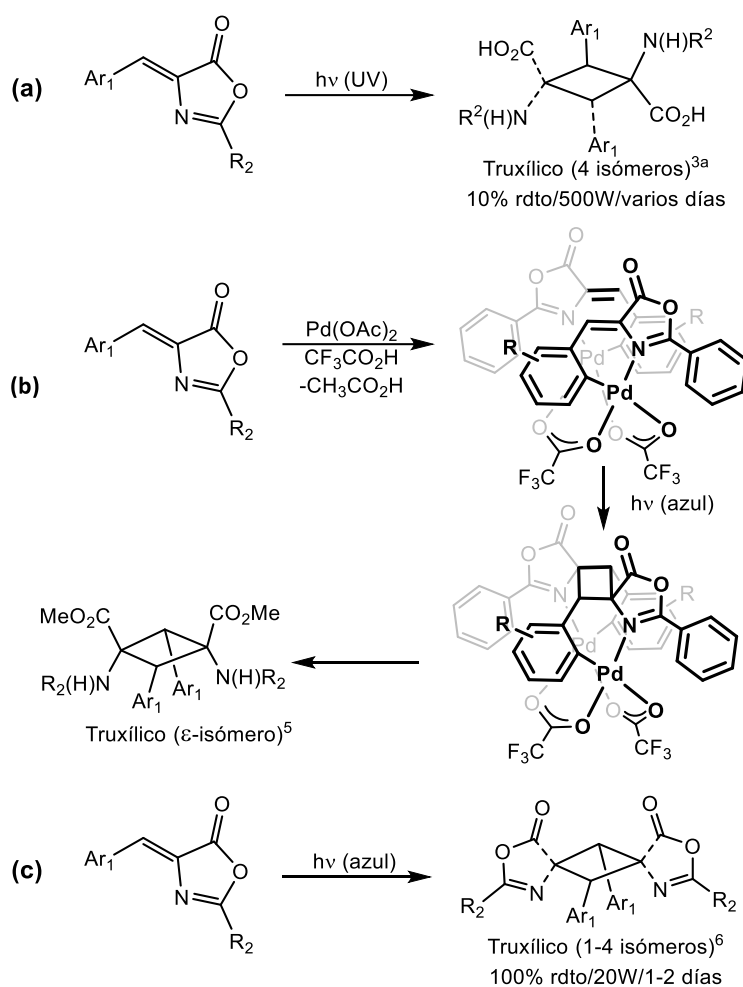


Figura 3. Estudios previos de la síntesis de los derivados 1,3-diaminotruxílico a partir de oxazolonas.

Mientras que la síntesis selectiva de ciclobutanos 1,3-diaminotruxílicos ha atraído cierta atención, tal y como se acaba de detallar, la preparación de los correspondientes derivados 1,2-diaminotruxínicos permanece prácticamente sin explorar. Durante la realización de esta Tesis Doctoral, se ha publicado una contribución donde se describe la síntesis del isómero zeta (ζ) de los ciclobutanos 1,2-diaminotruxínicos a partir de (*Z*)-2-aril-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas en presencia de Eosina Y como fotocatalizador (Figura 5). La reacción transcurre mediante el acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza *anti* de una (*Z*)-oxazolona y una (*E*)-oxazolona.¹⁰ Este resultado muestra que la presencia de un fotocatalizador puede alterar la orientación de la reacción fotoquímica.

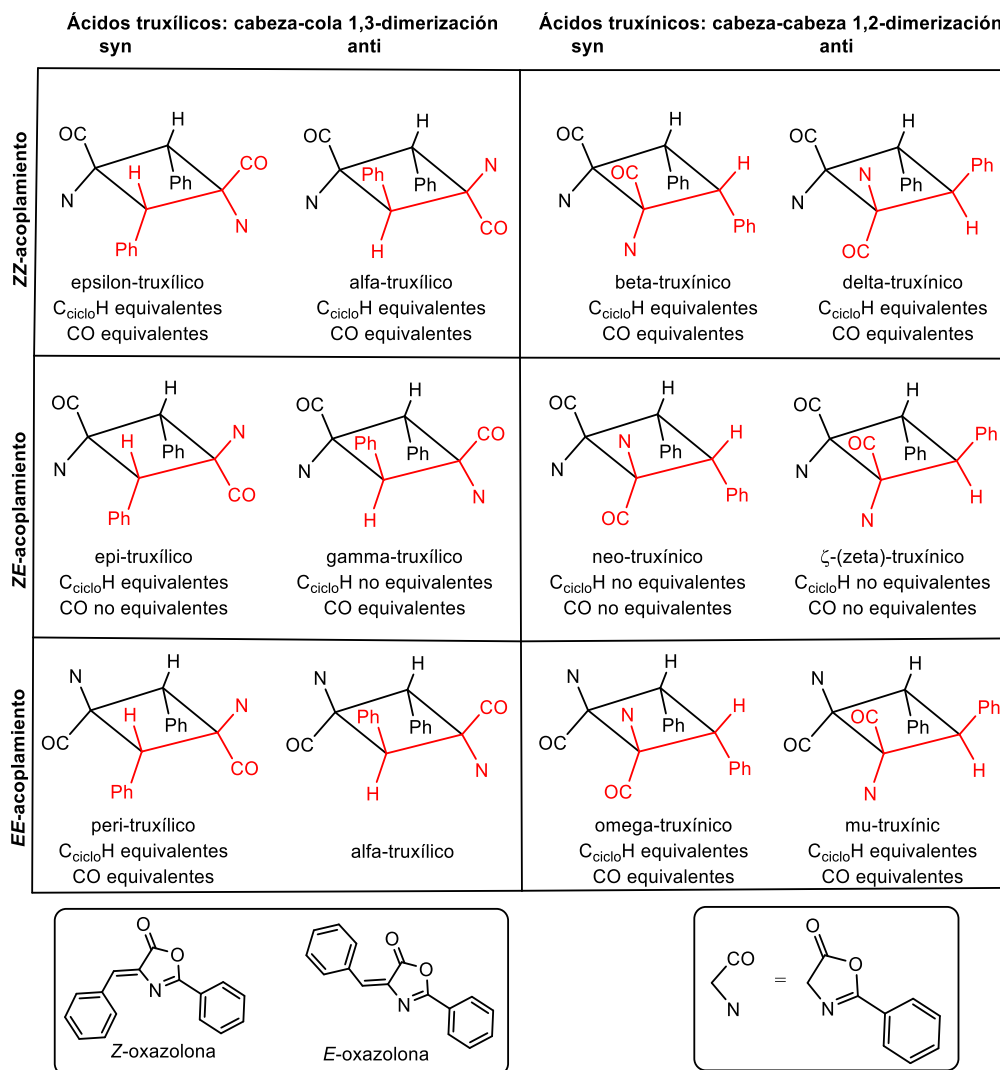


Figura 4. Isómeros posibles de cicloadición [2+2] y la simetría correspondiente en RMN.

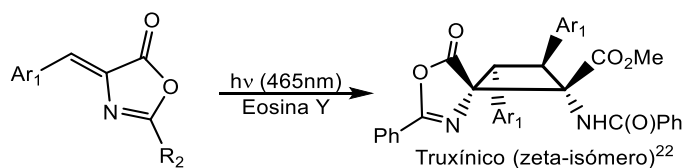
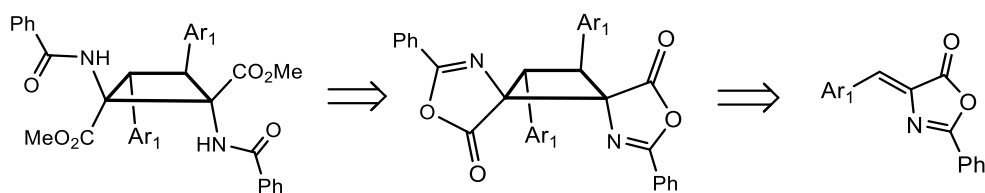


Figura 5. Estudios recientes de síntesis de los derivados 1,2-diaminotruxínico a partir de oxazolonas.

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente mencionados, en este capítulo se realizará el estudio de la fotocicloadición [2+2] de (Z)-4-aryliden-5(4H)-oxazolonas en presencia de otros fotocatalizadores como $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$, $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{bpy})](\text{PF}_6)$ y 9-Mesitil-10-metilacridinio tetrafluoroborato, debido al interés intrínseco de los derivados 1,2-diaminotruxínicos (*Esquema 1*), y a nuestro propio interés en los bis-aminoácidos con esqueleto de ciclobutano.



Esquema 1. Posible retrosíntesis para la obtención de los derivados 1,2-diaminotruxinicos.

En este capítulo se discutirán distintos aspectos de la reacción (alcance, orientación, selectividad), así como la enorme aceleración de la velocidad de reacción conseguida con reactores de flujo. Además, se determinarán y caracterizarán las especies fotoquímicamente activas en el estado excitado mediante Fotólisis por destello láser (LFP) y se propondrá un mecanismo completo para la reacción apoyado en cálculos DFT que expliquen la reactividad y selectividad.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de los ciclobutanos-bis(oxazolona)s 2.

Se ha investigado en profundidad la fotocicloaddición de (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas en presencia de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ como fotocatalizador triplete.¹¹

Para la reacción se han utilizado como productos de partida las siguientes (*Z*)-oxazolonas **1a-1j** (Figura 6) que contienen sustituyentes electrodonadores y electroattractores en diferentes posiciones del anillo 4-arilideno para garantizar un mayor alcance de la reacción. Estos compuestos se prepararon utilizando el método de Erlenmeyer-Plöchl, tal y como se describe en la bibliografía.¹²

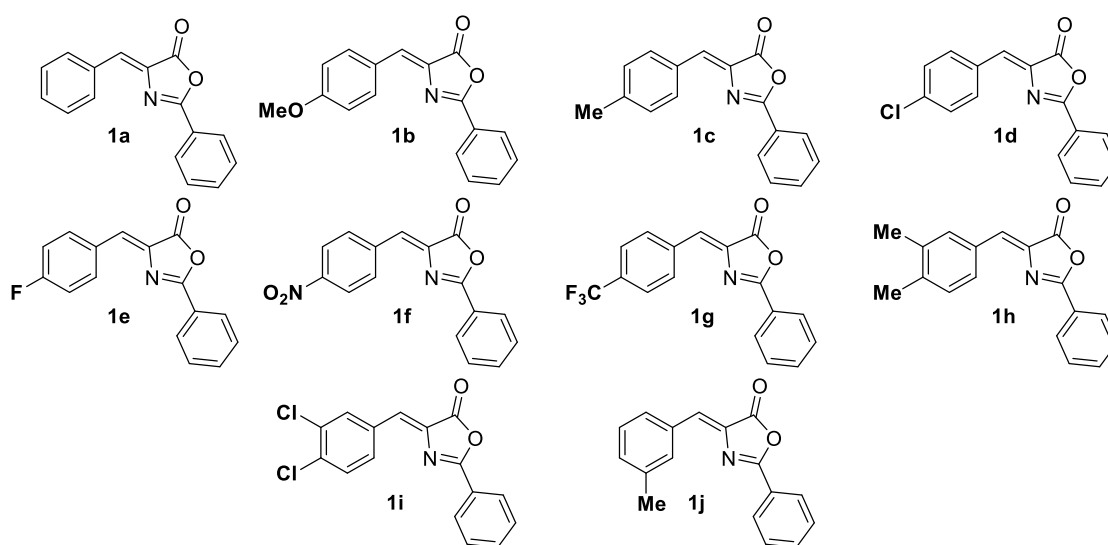
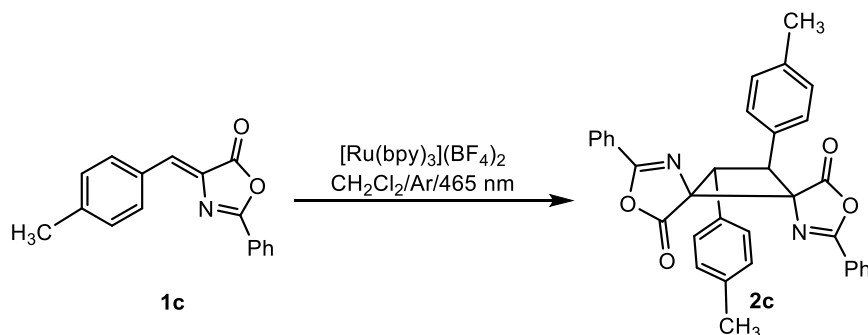


Figura 6. (*Z*)-4-ariliden-2-fenil-5(4*H*)-oxazolonas **1a-1j** utilizadas en este trabajo.

La irradiación de una disolución de la (*Z*)-oxazolona **1c** en CH_2Cl_2 desoxigenado con luz azul (465 nm) y en presencia de cantidades catalíticas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (5 % mol; bpy = 2,2'-bipiridina), condujo a la formación selectiva del ciclobutano **2c**, como se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2. Síntesis fotoquímica del ciclobutano **2c**.

La reacción tiene lugar con total selectividad, ya que la fotocicloadición podría dar teóricamente hasta 12 isómeros diferentes (*Figura 4*), mientras que el ciclobutano **2c** se obtiene como un único isómero.

Para optimizar las condiciones de la fotocicloadición se escogió la oxazolona **1c**, ya que posee un grupo metilo que facilita el seguimiento de la reacción por RMN. Se irradiaron disoluciones desoxigenadas de oxazolona (*Z*)-**1c** y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (5 % mol) en CD_2Cl_2 bajo atmósfera de argón con luz azul (465 nm). El progreso de la reacción fue monitorizado mediante espectros de RMN de ^1H . El tiempo al que se obtuvo la máxima conversión se fijó como tiempo de reacción (normalmente 24 h). Durante la optimización se realizó un breve cribado de disolventes desoxigenados con diferentes características y polaridades (CD_2Cl_2 , CD_3CN , acetona- d_6 , CDCl_3 , dmsO-d_6), que mostró que la mejor conversión se conseguía usando CD_2Cl_2 (88 %). En las mismas condiciones, pero en presencia de oxígeno, la conversión baja al 75 %. Con respecto al tipo de catalizador se probaron tres diferentes $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$, $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{bpy})](\text{PF}_6)$ y 9-Mesitil-10-metilacridinio tetrafluoroborato. Los mejores resultados se obtuvieron con el complejo de rutenio y el de iridio, pero se continuó con el de rutenio debido a su menor coste. Con respecto a la cantidad de este, se obtuvieron conversiones similares utilizando 5 % y 10 % mol (75 % vs 76 %), mientras que la conversión disminuyó cuando se utilizó 1 % mol (70 %). El uso de otras longitudes de onda, como verde o rojo, dio conversiones menores o no provocó la reacción. En las condiciones de reacción optimizadas, el compuesto **2c** se aisló como un sólido blanco con un rendimiento del 20 % (ver *Parte Experimental*). El compuesto **2c** es estable en estado sólido a temperatura ambiente, mientras que en disolución debe almacenarse a baja temperatura (-15 °C) para evitar que sufra la reacción de retro-[2+2], proceso térmico que se da en disolución y a temperatura ambiente para formar (*Z*)-**1c** libre. Esta baja estabilidad es probablemente la razón del bajo rendimiento aislado del ciclobutano **2c** puro (20 %), aunque se observaran altas conversiones (88 %).

A pesar de ello, se intentó determinar el alcance de esta fotocicloadición y se obtuvieron los resultados mostrados en la *Figura 7*. Aunque se observaron altas conversiones por espectroscopía de RMN en la mayoría de los casos, sólo se pudieron obtener ciclobutanos puros **2** para **2a** (23 % de rendimiento aislado) y **2c** (20 % de rendimiento aislado), obteniéndose mezclas de **2** con oxazolonas **1** para **2b**, **2d**, **2e**, **2g** y **2h**. En el caso de **1f**, se alcanzó una conversión máxima del 30% de **2f**, pero la rápida reacción de retro-[2+2] impidió su caracterización. Dadas estas dificultades, en el caso de **1i** y **1j** no se intentó aislar los correspondientes **2i** y **2j**.

La caracterización completa de los ciclobutanos **2a-2h** se llevó a cabo mediante métodos de espectrometría de masas, espectroscopía de RMN y difracción de rayos X. Aunque la fotocicloadición [2+2] de las oxazolonas **1** puede dar hasta 12 isómeros (*Figura 4*), los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (y

de ^{19}F para **2e** y **2g**) mostraron señales debidas a la presencia de un ciclobutano de alta simetría como único isómero en todos los casos. Con esta información se descartó la formación de los cuatro isómeros resultantes del acoplamiento de una (*Z*)-oxazolona con una (*E*)-oxazolona por razones de simetría,¹⁰ así como los isómeros ϵ y α , que fueron caracterizados por nuestro grupo muy recientemente y no coinciden ninguno de los dos con los datos obtenidos.⁶ De este modo, hay todavía cinco posibles isómeros (*peri*, β , δ , μ y ω , *Figura 4*) cuya estructura encajaría con la simetría de las señales observadas por RMN y, por tanto, se requerían métodos adicionales para elucidar la estructura.

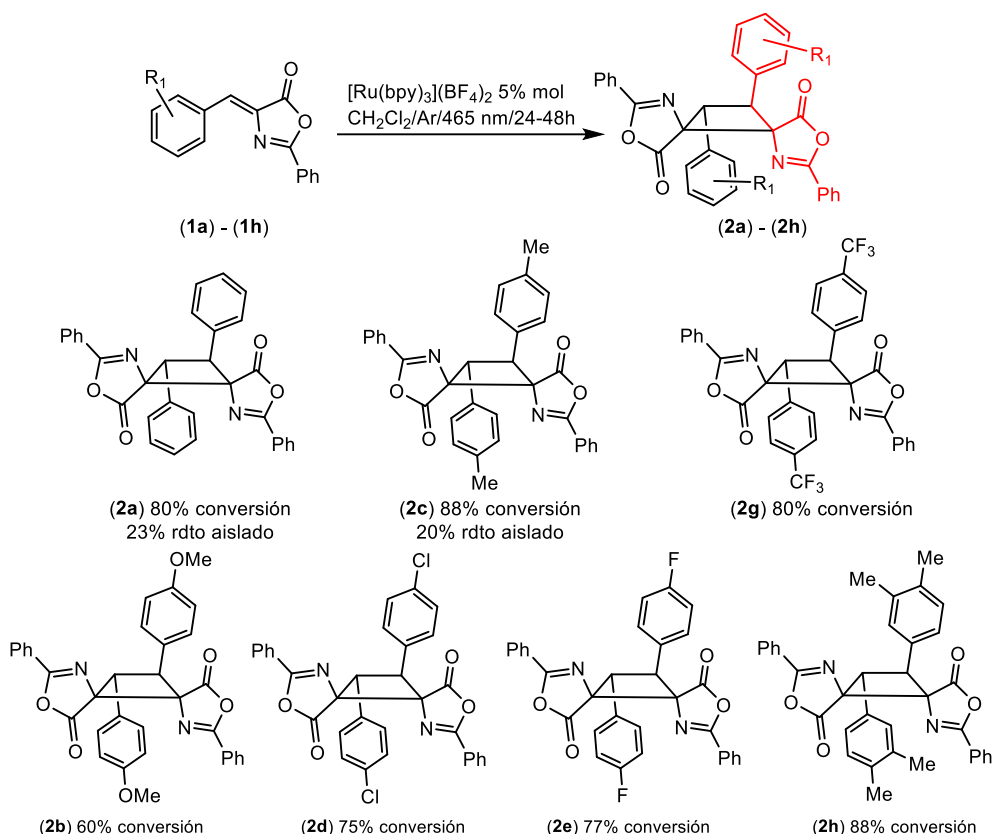


Figura 7. Síntesis de los ciclobutanos-bis(oxazolona)s **2**.

En los casos en los que un único conjunto de datos experimentales puede deberse a uno solo de varios isómeros diferentes, existen herramientas estadísticas para facilitar la caracterización. Estas herramientas están basadas en la comparación de los datos experimentales (el conjunto experimental de desplazamientos químicos) y los desplazamientos químicos calculados determinados por los métodos DFT.¹³⁻²² Una de las herramientas más populares es el método DP4, desarrollado por J. M. Goodman en 2010.¹³⁻¹⁵ Este método evalúa la distribución de las desviaciones entre el conjunto de desplazamientos químicos experimentales y cada conjunto de desplazamientos químicos calculados por DFT para cada isómero, de tal manera que el isómero en el cual estas desviaciones se ajusten mejor a la distribución *t* de Student tendrá una mayor probabilidad. El método se aplica con extraordinaria precisión para una gran variedad de situaciones, desde la determinación de estructuras moleculares

de productos naturales (en continua revisión),²³⁻²⁵ hasta la elucidación estructural de compuestos con actividad farmacológica.^{14,26,27}

En este caso, la determinación estructural se ajusta exactamente a las premisas de DP4 pues se posee sólo un conjunto experimental de datos que es asignable a varios isómeros posibles. Se ha seleccionado el compuesto más simple de todos los obtenidos (**2a**) porque puede obtenerse de forma pura y los cálculos DFT serán más fáciles que en otros isómeros. Además, se han seleccionado los desplazamientos químicos de ^{13}C para la comparación, debido a la mayor dispersión de los datos de RMN de ^{13}C en comparación con los de ^1H . Por lo tanto, se han calculado las estructuras (DFT-B3LYP) de los cinco isómeros cuya simetría coincide con los datos experimentales de RMN de **2a**. En la página web del grupo de Goodman existe un applet muy sencillo y gratuito en el que se introducen los datos de RMN y los de DFT, y proporciona el índice de confianza de cada una de las estructuras de forma inmediata.²⁸ Los resultados de la aplicación de DP4 (ver *Anexo*) dan una probabilidad del 86.2 % al isómero μ , y el siguiente isómero con cierta probabilidad (ω) tiene sólo un 13.2 %. Por lo tanto, los métodos de RMN y DFT sugieren que el isómero obtenido por fotocicloaddición de (*Z*)-oxazolonas es el isómero μ del ácido 1,2-diaminotruxinico, como resultado de la dimerización 1,2-cabeza-cabeza *anti* de dos (*E*)-oxazolonas. Sin embargo, el mejor valor de probabilidad para el isómero μ (86.2 %) está muy lejos de los valores requeridos para considerar una estructura determinada de forma inequívoca, que suelen ser superiores al 98 %.¹³ Por lo tanto, DP4 sugiere la estructura, pero no puede considerarse como la prueba definitiva.

Afortunadamente, la determinación de la estructura cristalina de **2c** proporcionó las pruebas definitivas de la formación del isómero μ , como se muestra en la *Figura 8*.

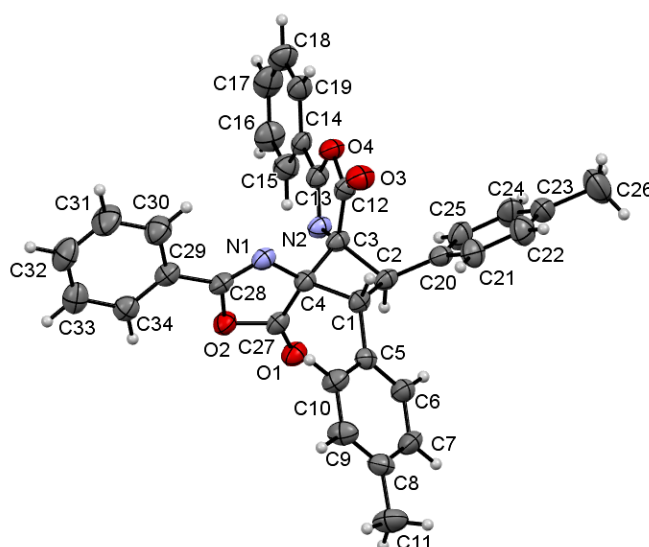


Figura 8. Estructura molecular de **2c**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

La estructura muestra el esqueleto ciclobutano C(1)-C(2)-C(3)-C(4) formado a través de la fotocicloadición cabeza-cabeza *anti* de dos (*E*)-oxazolonas, confirmando así la predicción del análisis DP4. El ciclobutano tiene dos anillos C₆H₄Me en posición *trans* en carbonos adyacentes [C(1) y C(2)], que apuntan hacia lados opuestos del plano molecular, y dos anillos oxazolona en los otros dos carbonos adyacentes [C(3) y C(4)], también en disposición *trans*. Sin embargo, la disposición de los anillos C₆H₄Me con respecto a los grupos C=O de las oxazolonas en los carbonos adyacentes [por ejemplo C(1) y C(4)] es *cis*, lo que significa que la configuración de la molécula es 1,2-*trans*-2,3-*trans*-3,4-*trans*. El ciclobutano no es plano, como se deduce de los ángulos diedros [C(1)-C(2)-C(3)-C(4) = -23.2(2)° y C(2)-C(3)-C(4)-C(1) = 22.8(2)°]. Estos valores son mayores que los encontrados en otros ciclobutanos que contienen heterociclos como sustituyentes en posiciones 1,2 [rango 16.93(2)-18.56(2)°].²⁹ Las distancias de los enlaces C-C en el anillo del ciclobutano [1.545(4), 1.572(4), 1.564(4) y 1.557(4) Å] son idénticas dentro del error experimental y están en el rango habitual descrito para los enlaces sencillos C-C.⁴² Los valores encontrados para otros parámetros internos son también idénticos, dentro del error experimental, a los encontrados en la literatura.³⁰

Síntesis y caracterización de los ésteres metílicos de los ácidos 1,2-diaminotruxinicos 3a-3j.

Tras la formación del anillo de ciclobutano en **2**, el siguiente paso de la síntesis de derivados 1,2-diaminotruxinicos es la reacción de apertura del anillo oxazolona catalizada por una base en medio alcohólico.³¹ Teniendo en cuenta la baja estabilidad de **2** en disolución, y para minimizar la reacción de retro-[2+2], se ha llevado a cabo la síntesis de los ésteres metílicos de los 1,2-diaminotruxinicos **3** a partir de las oxazolonas **1** en un sencillo método en una única etapa de dos pasos en el que no se aísla el ciclobutano intermedio **2** (Figura 9).

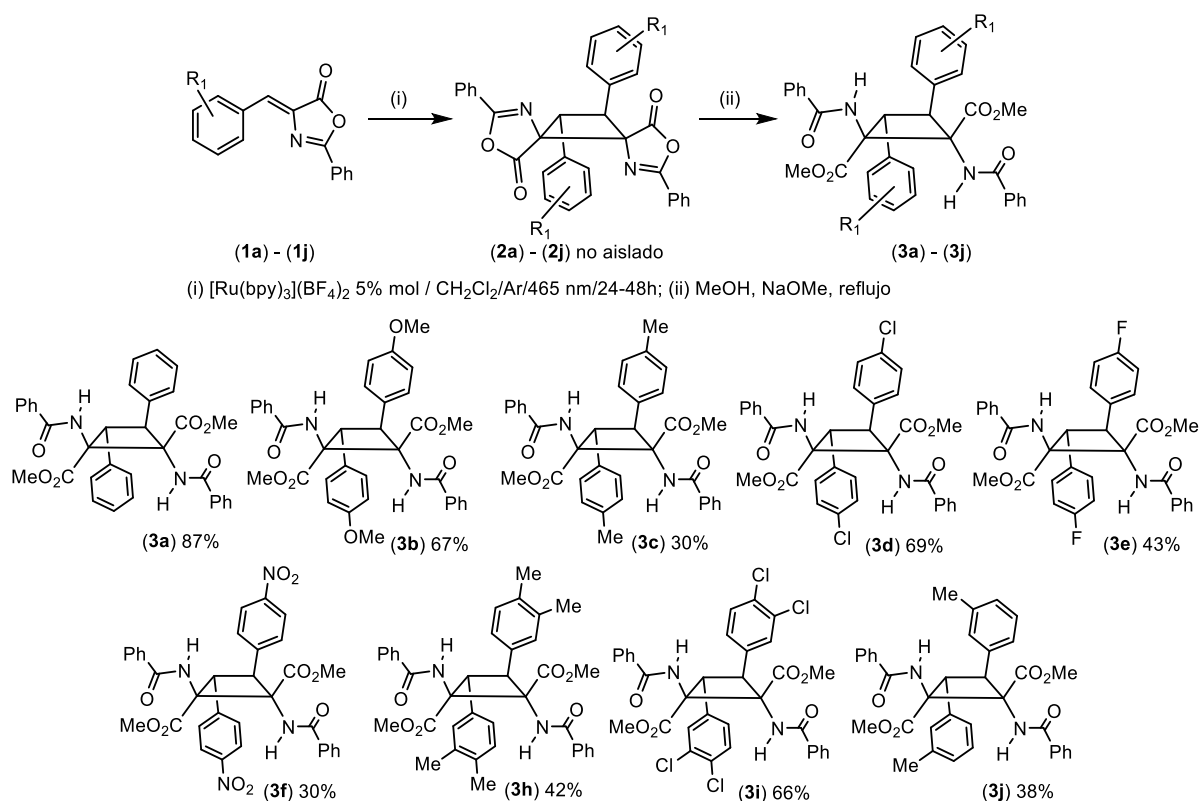


Figura 9. Síntesis y alcance de la reacción de los derivados éster metílico de los 1,2-diaminotruxinicos **3a-3j** preparados.

Según este método, las oxazolonas **1** se irradiaron con luz azul (465 nm) en las condiciones de reacción optimizadas. Una vez alcanzada la máxima conversión de **1** en **2**, se llevó a cabo la evaporación del disolvente a sequedad mientras se mantenía la irradiación con luz. El residuo sólido se trató entonces con MeOH y una cantidad catalítica de NaOMe, sin necesidad de atmósfera inerte, y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 30-45 min en la oscuridad. Tras la evaporación del metanol, el análisis del residuo bruto mostró la formación de los ésteres metílicos de los 1,2-diaminotruxinicos **3** como únicos isómeros (Figura 9). Obviamente, al no darse la reacción de formación de **2** con una conversión del 100 % queda oxazolona **1** sin reaccionar, que sufre igualmente la apertura, observándose la presencia de pequeñas cantidades de la correspondiente deshidrofenilalanina

mezclada con los ciclobutanos **3**. Los ésteres metílicos **3**, estables frente a la reacción retro-[2+2] tanto en estado sólido como en disolución, se purificaron mediante cromatografía en columna o cristalización y se aislaron como sólidos blancos estables al aire y a la humedad.

Este método, que no precisa de aislar el intermedio **2**, representa una mejor vía sintética para la producción de ésteres 1,2-diaminotruxinicos puros **3** a partir de **1** que desde **2**: (i) los rendimientos de **3**, sin aislar **2**, son mejores que los obtenidos a partir de **2** aislado; (ii) la síntesis de **3** es más sencilla, y la purificación de **3** es mucho más fácil que la de **2**; (iii) los ésteres **3** pueden obtenerse con una mayor variedad de sustituyentes electrodonadores (OMe **3b**, Me **3c** y **3j**, 3,4-Me₂ **3h**) o electroattractores (Cl **3d**, F **3e**, NO₂ **3f**, 3,4-Cl₂ **3i**) por lo que el alcance de la reacción es mayor (rendimientos aislados mostrados en *Figura 9*). Sólo el derivado 4-CF₃ **3g** no pudo obtenerse de forma pura debido a su descomposición. La reacción muestra una dependencia de la posición de los sustituyentes en el anillo aromático, probablemente como resultado de interacciones estéricas. En general, los sustituyentes en *para* permiten obtener los correspondientes ciclobutanos **3** en rendimientos de moderados a buenos, mientras que los sustituyentes en *meta* ofrecen rendimientos más bajos y los sustituyentes en *orto* (ejemplos no mostrados) dificultan la reacción, ya que no se forman los correspondientes ciclobutanos. Además, el método aquí descrito muestra claras ventajas con respecto a otros procedimientos publicados.¹⁰ Así, la estereoquímica de los ésteres 1,2-diaminotruxinicos **3** resultantes en disolución y en estado sólido está claramente definida y ha sido asignada inequívocamente como el isómero μ por métodos de espectroscopía de RMN y difracción de rayos X (ver a continuación), lo que significa que este método que utiliza Ru(II) como fotocatalizador proporciona un isómero diferente y amplía la lista de isómeros que pueden formarse mediante la cicloadición [2+2] fotocatalizada. En primer lugar, este hecho abre la puerta a la síntesis a medida de isómeros específicos (μ) de bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxinicos biológicamente relevantes, simplemente controlando las condiciones de reacción (disolvente, fotocatalizador). En segundo lugar, esta síntesis es más sencilla que la descrita en los casos anteriores, ya que no se requieren ácidos de Lewis ni otros aditivos. En tercer lugar, los rendimientos son, en general, mayores que en los casos anteriormente publicados.¹⁰

La caracterización completa de los 1,2-diaminotruxinicos **3a-3j** mostró que el isómero obtenido es el isómero μ esperado, es decir, la reacción de apertura del anillo oxazolona tiene lugar con la retención completa de la configuración del ciclobutano. Esto se confirmó con la determinación de las estructuras cristalinas de los compuestos **3c** y **3d**. La *Figura 10* muestra la estructura molecular de **3c** (izquierda) y **3d** (derecha).

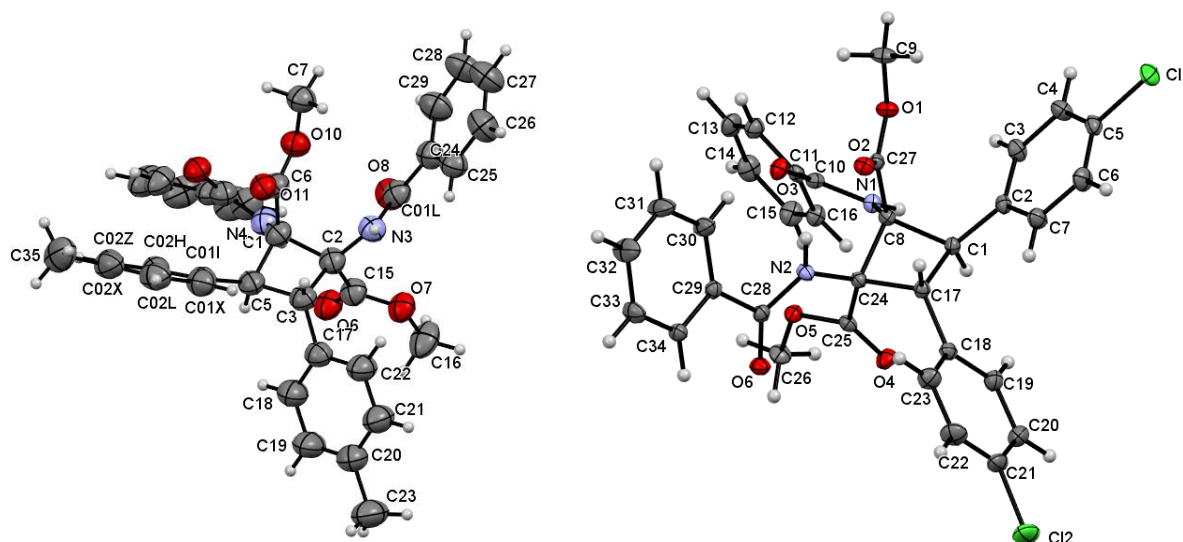


Figura 10. Estructuras moleculares de **3c** (izquierda) y **3d** (derecha). Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

Las estructuras cristalinas de rayos X muestran que los ciclobutanos **3c** y **3d** tienen, respectivamente, dos anillos *p*-tolilo o *p*-ClC₆H₄ en disposición *trans* en los carbonos adyacentes [C(3) y C(5) para **3c**, C(1) y C(17) para **3d**], y dos ésteres metílicos y dos fragmentos N(H)C(O)Ph en los otros dos carbonos adyacentes [C(1) y C(2) para **3c**, C(8) y C(24) para **3d**], como resultado de la reacción de apertura de los anillos oxazolona. La disposición relativa de los grupos éster y amida con respecto a los anillos *p*-tolilo o *p*-ClC₆H₄ en cada caso es la misma que en los precursores de ciclobutano-bis(oxazolona) **2**. Aparte de la disposición espacial, el análisis de los parámetros internos (distancias y ángulos de enlace) no mostró ninguna característica inusual, estando todos los valores en los rangos esperados.³⁰

Irradiación ex-situ en flujo de (Z)-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas **1 en presencia de fotocatalizador Ru.**

El uso de microrreactores de flujo ha demostrado su relevancia a la hora de realizar reacciones químicas en comparación con el método discontinuo.^{5b,32} Así, los microrreactores aumentan la relación superficie-volumen, lo que conlleva una transferencia de calor y masa más eficiente, una mejor difusión y un buen control de la temperatura de reacción. Los microrreactores también maximizan la selectividad de la reacción y evitan reacciones no deseadas. Esto significa que las condiciones de reacción pueden optimizarse rápidamente, y la mezcla eficaz de los reactivos acorta el tiempo de reacción y aumenta el rendimiento de la misma. En cuanto a las aplicaciones fotoquímicas, las pequeñas dimensiones de los microrreactores garantizan una irradiación eficaz de la reacción, lo que aumenta la selectividad, acelera la optimización de la reacción y permite reducir la cantidad del catalizador.³²

Con el objetivo de mejorar aún más el rendimiento de la fotocicloaddición [2+2] de (Z)-oxazolonas **1** para dar ciclobutanos **2** y reducir todo lo posible los tiempos de reacción, se siguió el procedimiento descrito en la Parte Experimental (*Figura S1*) utilizando un dispositivo de iluminación basado en LED. Esta parte del trabajo se desarrolló en colaboración con el grupo de la Dra. M^a Victoria Gómez de la Universidad de Castilla-La Mancha. El uso de volúmenes muy pequeños y la mezcla óptima de los reactivos redujeron notablemente la desactivación del fotocatalizador debido a la presencia de oxígeno en las muestras, por lo que estos experimentos se realizaron sin precauciones especiales para asegurar la eliminación del oxígeno. También se optimizó el tiempo de residencia, variándolo entre 20 y 40 minutos. Se eligió la oxazolona (Z)-**1b** como sustrato de prueba porque era uno de los casos en los que no era posible aislar el ciclobutano **2b** puro debido a la moderada conversión y a la rápida reacción retro-[2+2]. Los resultados se resumen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Optimización del tiempo de residencia para (Z)-**1b**.^[a]

Entrada	τ , min	1ª reacción (%)	τ , min	2ª reacción (%)	τ , min	3ª reacción (%)
1	20	47	20	69	-	-
2	30	45	30	75	30	77

^[a] [**1b**] = 120 mM; 5% mol [Ru(bpy)₃](BF₄)₂; CD₂Cl₂, luz azul (465 nm); 25 °C.

Para un tiempo de residencia de 20 min (Entrada 1), se obtuvo una conversión del 47 % en la primera reacción. Tras una segunda reacción consecutiva de 20 min, la conversión aumentó al 69 %. Se probaron tiempos de residencia más largos, pero las conversiones obtenidas fueron similares (45 %, Entrada 2) después de 30 min. Sin embargo, tras dos reacciones consecutivas de 30 min cada una, se consiguió una conversión del 75 %. En una tercera reacción no se obtuvieron más mejoras (77 %). También se realizó la reacción con un tiempo de residencia de 40 min, pero se obtuvieron conversiones similares a las obtenidas tras 30 min. Por tanto, la mejor opción para llevar a cabo esta reacción fue dos reacciones consecutivas con un 5 % mol de fotocatalizador y un tiempo de residencia de 30 min para cada reacción. A pesar de que el uso de volúmenes pequeños reduce notablemente la cantidad de oxígeno que causa la desactivación fotoquímica del catalizador, se observó algo de desactivación después del primer ciclo de 30 min (45 % conversión 1er ciclo vs 30 % conversión 2º ciclo). Esto se debe probablemente a una irradiación excesiva del catalizador, ya que los microcanales permiten una penetración más eficaz de la luz. Por ello, el catalizador desactivado se eliminó del medio de reacción tras el primer ciclo (mediante precipitación con CHCl₃ y filtración) y se añadió catalizador fresco para realizar el segundo ciclo. En todos los casos estudiados, la conversión de la reacción aumenta notablemente en el segundo ciclo tras refrescar el catalizador (*Tabla 2*).

Tabla 2. Conversiones (%) de oxazolonas **1** para dar ciclobutano-bis(oxazolonas) **2** a partir de dos reacciones consecutivas en condiciones de flujo continuo, con cambio del fotocatalizador.

Oxazolona	[1] (mM) ^[a]	1ª reacción Flujo (O ₂ , 30 min)	2ª reacción Flujo (O ₂ , 30 min)
1a	120	60	75
1b	120	45	75
1c	150	43	65
1d	120	53	85
1e	120	50	80
1f	25	< 5	70
1g	120	44	78
1i	120	58	59
1j	150	56	79

^[a]La concentración es 120 mM por defecto, excepto para **1c** and **1k** (150 mM) y **1f** que es poco soluble (25 mM).

Tras optimizar las condiciones de reacción, se analizó el alcance de esta reacción con las oxazolonas **1a-1g**, **1i** y **1j**; los resultados se muestran en la *Tabla 3*.

Tabla 3. Comparación de conversiones máximas (%) de la reacción de **1** para dar **2** obtenidas usando modo discontinuo y flujo continuo. ^[a]

Oxazolona	[1] (mM) ^[a]	Flujo (O ₂ , 1h)	Discontinuo (O ₂ , 24h)	Discontinuo (24h) ^[b]
1a	120	75	60	80
1b	120	75	65	70
1c	150	65	75	88
1d	120	85	51	75
1e	120	80	64	77
1f	25	70	53 (48h)	60 (48h)
1g	120	78	63	80
1i	120	59	62	80
1j	150	79	75	81

^[a] La concentración es de 120 mM por defecto, excepto para **1c** y **1j** (150 mM) y el poco soluble **1f** (25 mM); ^[b] En ausencia de O₂

La selectividad de la reacción permanece inalterada, y los derivados **2a-2j** se obtuvieron de forma estereoselectiva y regioselectiva. La comparación de las conversiones de la reacción en flujo continuo con las obtenidas en modo discontinuo en presencia de oxígeno muestra un aumento considerable de la conversión en los reactores de flujo (excepto para **1c**) de hasta el 30 % en el mejor caso (4-Cl **2d**), y un acortamiento notable de los tiempos de reacción de 24 h (incluso 48 h para **1f**) a 60 minutos, demostrando así la eficiente penetración de la luz al realizar las reacciones fotoquímicas en microrreactores. Además, las conversiones obtenidas en flujo son aproximadamente comparables a las obtenidas en modo discontinuo en ausencia de oxígeno, aunque la aceleración observada al trabajar en modo de flujo continuo (1 h frente a 24 h en modo discontinuo) inclina la balanza a favor del sistema de flujo. Como era de esperar, la comparación de los rendimientos espacio-temporales (STY) de las reacciones realizadas en condiciones de flujo, en presencia de O₂, o en reactores discontinuos (incluso en ausencia de O₂) muestra una mejor eficiencia (ver *Tabla 4*).

Tabla 4. Comparación de los rendimientos espacio-temporales^[a] de **1** para dar **2** obtenidos mediante las metodologías de discontinuo y flujo continuo.

	STY (flujo)	STY (discontinuo)
2a	20.18	0.89
2b	20.18	0.79
2c	17.50	0.99
2d	22.87	0.84
2e	21.52	0.86
2f	18.83	0.33
2g	20.99	0.90
2h	-	0.82
2i	15.88	0.87
2j	21.26	0.86

^[a] STY = mol de producto / Kg catalizador * h

Fotocicloaddición [2+2] a baja temperatura.

La estabilidad de los ciclobutanos **2** con respecto a la reacción retro-[2+2] a baja temperatura nos impulsó a estudiar la propia fotocicloaddición a baja temperatura, con el objetivo de suprimir la retro-[2+2]. Además, es un hecho contrastado que las reacciones fotoquímicas son altamente sensibles a la temperatura de reacción. En este caso concreto, en el que hay un fotosensibilizador, el rendimiento cuántico de la emisión del complejo de Ru aumenta al bajar la temperatura, por lo que se espera una mayor eficacia del fotosensibilizador.³³

Con el fin de comprobar esta influencia y mejorar la estabilidad del ciclobutano **2**, se irradió una disolución de (Z)-**1a** y [Ru(bpy)₃](BF₄)₂ (5 % mol) en CD₂Cl₂ a -40 °C (465 nm) durante 2 horas. El resultado de la reacción se monitorizó por RMN a -40 °C. El espectro de RMN de ¹H mostró la conversión completa de (Z)-**1a** en una nueva y única especie de ciclobutano, con la misma alta simetría que el isómero **μ-2a**, pero con diferentes desplazamientos químicos, lo que indica que tiene una distribución espacial diferente. Este nuevo ciclobutano se caracterizó completamente (CD₂Cl₂, -40 °C) mediante ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC y HMBC, y un análisis adicional DP4 (ver *Anexo*). El análisis DP4 sugiere (75.1 % de probabilidad) que este nuevo ciclobutano es el isómero ω (**ω-2a**), mostrado en la *Figura 11*, que se forma del acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza *syn* de dos *E*-oxazolonas.

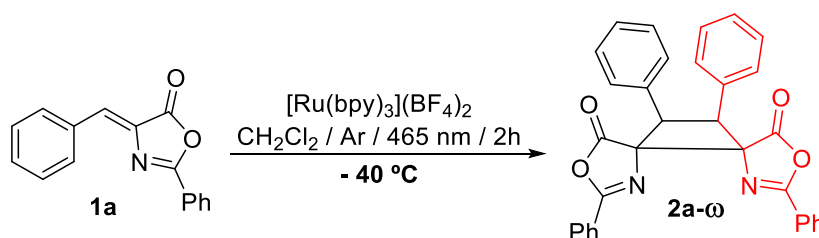


Figura 11. Síntesis del isómero ω **2a** a -40 °C.

El comportamiento de otras (Z)-oxazolonas (**1b**, **1c**, **1h**) a -40 °C resultó más complicado, ya que se observó por RMN (ver *Anexo*) una mezcla que contenía tres isómeros ciclobutano diferentes en cada caso. Las especies principales en todos los casos estudiados muestran características espectroscópicas idénticas a las asignadas para el isómero omega **ω-2a**, y por tanto se asignan como los isómeros ω de ciclobutanos, **ω-2b**, **ω-2c** y **ω-2h**. También se detectaron señales que correspondían al isómero μ de **2b**, **2c** y **2h** al comparar los desplazamientos de los espectros de RMN de ¹H. Además, se identificaron sistemas de espín AB en la región de 5.0-5.5 ppm, lo que sugiere la formación de un tercer ciclobutano con menor simetría, probablemente el isómero zeta o el neo (ver *Anexo*), pero no se puede dar una asignación precisa de la estructura.

Destaca la presencia de tres isómeros a -40 °C y la observación sistemática del isómero μ como especie única a 25 °C. Con el objetivo de aclarar el origen de las diferentes especies a las diferentes

temperaturas, se utilizó un método de monitorización *in-situ* que permite tener un seguimiento en tiempo real de la reacción descrito en la Parte Experimental (*Figura S2*).³⁴ Se colocó una disolución de (Z)-**1c** y [Ru(bpy)₃](BF₄)₂ (5 % mol) en un tubo de RMN de 5 mm y se situó dentro del espectrómetro de RMN a -30 °C. La disolución se irradió con luz proveniente de una fibra óptica conectada a un diodo láser (450 nm), que se colocó fuera del imán, y se fijó la temperatura del espectrómetro a -30 °C. Se registró una colección de espectros de ¹H RMN en función del tiempo de reacción. Tras 2.5 horas de seguimiento de la reacción en las que la temperatura fue subiendo progresivamente de -30°C a temperatura ambiente, se apagó la luz, aunque la recogida de espectros continuó hasta unas 20 horas (*Figura 12* y *Anexo*). En los espectros adquiridos cada cierto tiempo conforme la temperatura aumentaba se observaron los siguientes hechos: (i) el isómero omega comienza a desaparecer al subir la temperatura progresivamente mientras se continua irradiando; (ii) el isómero zeta/neo (no es posible asignar una estructura) aparece a -30°C y empieza a desaparecer al alcanzar los 0°C; y (iii) el isómero mu aparece y permanece conforme aumenta la temperatura, como se puede ver en la *Figura 12*. Los tres isómeros (**ω**, **zeta/neo**, y **μ**) aparecen en los primeros minutos de la reacción. El primero en aparecer es el asignado como isómero **ω-2c**, casi al mismo tiempo se observan señales debidas al isómero **neo/zeta-2c**, y posteriormente aparecen picos atribuidos al isómero **μ-2c**. La oxazolona (Z)-**1c** desaparece muy rápidamente durante los primeros 30 minutos, y luego más lentamente. El isómero **ω-2c** alcanza muy rápidamente un máximo de concentración y luego, aunque se mantenga la luz encendida, comienza a desaparecer debido al aumento de la temperatura. El mismo comportamiento se observa con los isómeros **neo/zeta-2c**, aunque el máximo de concentración se alcanza más tarde. En consecuencia del aumento de temperatura, la concentración de los isómeros **ω-2c** y **neo/zeta-2c** comienza a disminuir al mismo tiempo que la concentración de oxazolona libre (Z)-**1c** comienza a aumentar, presumiblemente debido a la reacción de retro-[2+2]. Mientras tanto, la concentración del isómero **μ-2c** crece continuamente a lo largo de todo el proceso, especialmente cuando los isómeros **ω-2c** y **neo/zeta-2c** comienzan a desaparecer. La concentración del isómero **μ-2c** es muy baja cuando hay bajos valores de temperatura, y muestra valores más altos cuando se alcanza la temperatura ambiente.

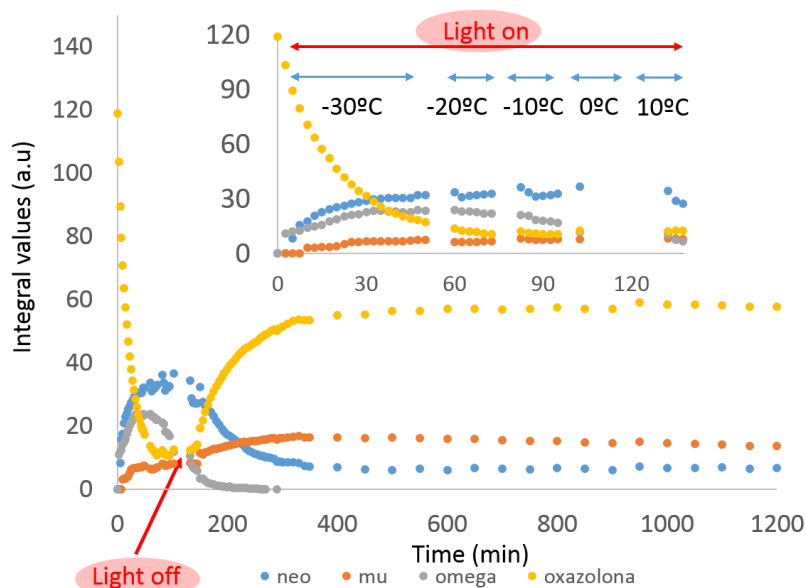


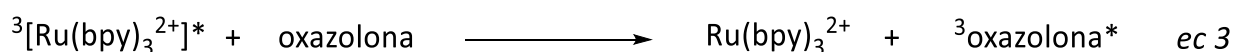
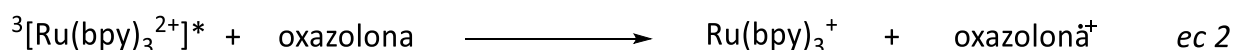
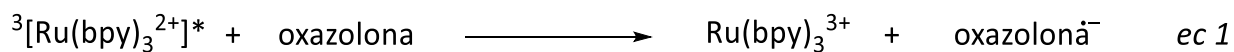
Figura 12. Evolución con el tiempo de los diferentes isómeros derivados de la fotocicloaddición [2+2] de (Z)-1c promovida por $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ a temperaturas crecientes (-30 a 25 °C). La luz se apaga a los 150 minutos.

Los experimentos a temperatura variable muestran que ω -2c es el isómero de control cinético, ya que es el primero que se forma en condiciones de reacción suaves y, por tanto, es el que tiene una barrera de activación más baja. La reversibilidad de la reacción sugiere que el ω -2c no es estable termodinámicamente y que la barrera de activación para el proceso de retro-[2+2] es accesible en las condiciones estudiadas. Pueden derivarse conclusiones similares para la formación del isómero **neo/zeta-2c**: una barrera de energía baja, una baja estabilidad termodinámica y una barrera para la reacción retro-[2+2] fácil de alcanzar. Cuando la temperatura aumenta, el isómero μ -2c se forma a expensas de la desaparición de los otros isómeros, lo que indica que el isómero μ -2c es el isómero termodinámico y que posee una barrera de energía de activación ligeramente superior. Además, el μ -2c tiene que ser termodinámicamente mucho más estable, porque la retro-[2+2] no se observa a baja temperatura, lo que significa que el proceso de retro-[2+2] es más energético en este caso que para los otros dos.

Evidencias del mecanismo.

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, resulta clave elucidar el papel del fotocatalizador de rutenio en la orientación y selectividad del proceso observado. Inicialmente, se registraron los espectros de absorción de las oxazolonas y del complejo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (ver *Anexo*) con el fin de postular un posible mecanismo fotocatalizado por Ru para esta transformación fotoquímica selectiva. Todas las oxazolonas estudiadas mostraron una amplia absorción centrada en torno a los 365-375 nm, con un hombro bien definido en torno a los 385-395 nm y otro menos definido en la región de los 350-

360 nm, lo que concuerda con los espectros de absorción reportados previamente para las (Z)- y (E)-oxazolonas.^{4b,33} El complejo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$, a su vez, muestra una fuerte absorción en la región visible, con un pico centrado en los 460 nm correspondiente al estado $^1\text{MLCT}$.³⁴ La luz incidente (centrada en 465 nm) es absorbida selectivamente por el complejo de rutenio, por tanto, implica la formación inicial del estado $^1\text{MLCT}$ seguido por un ISC (cruce entre sistemas) muy rápido al estado $^3\text{MLCT}$. Desde este punto, tal y como se describe en la literatura para otras reacciones fotocatalizadas por $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$,³⁴⁻³⁶ podrían ocurrir varios procesos entre el estado excitado triplete del $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y las oxazolonas: una transferencia de electrones para generar los correspondientes aniones y cationes radicales (ver *ecs. 1 y 2*) o una transferencia de energía para poblar el estado triplete de oxazolonas (*ec 3*). Las energías libres de Gibbs asociadas a las ecuaciones 1-2 y ΔH_{ET} a la ecuación 3, que vienen dadas por las ecuaciones 4-6, respectivamente, se determinaron para evaluar la viabilidad termodinámica de estas tres opciones. Así, los procesos fotoredox, descritos por las ecuaciones 1 y 2, resultaron ser termodinámicamente desfavorables ($\Delta G_{et}^0 = +0.3$ y 0.8 eV, respectivamente) utilizando los valores reportados para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+} / [\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+} / [\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ ($+1.29$ y -1.33 V vs SCE, respectivamente)^{34b-d,f} y los potenciales redox medidos para la oxazolona (Z)-**1c** en disolución de CH_2Cl_2 (-1.37 y $+1.81$ V vs SCE para la oxazolona / oxazolona $^-$ y oxazolona $^+$ / oxazolona respectivamente, detalles en el *Anexo*). Sin embargo, se encontró que la transferencia de energía triplete-triplete (*ec 3*) era ligeramente exotérmica ($\Delta H_{ET}^0 = -0.5$ eV) utilizando la energía para el $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ ($E_T = 2.36$ eV) y el valor descrito para la $^3\text{oxazolona}^*$ ($E_T = 1.86$ eV).⁴⁹



$$\Delta G_{et}^0(\text{eV}) = -[(E_{red}^0(\text{oxazolona}/\text{oxazona}^{\cdot-}) - E_{red}^0(\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}/\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+})) - E_T[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^*] \quad \text{ec 4}$$

$$\Delta G_{et}^0(\text{eV}) = -[E_{red}^0(\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}/\text{Ru}(\text{bpy})_3^+) - E_{red}^0(\text{oxazona}^{\cdot+}/\text{oxazolona})] - E_T[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^* \quad \text{ec 5}$$

$$\Delta H_{ET}^0(\text{eV}) = E_T[\text{oxazolona}^*] - E_T[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^* \quad \text{ec 6}$$

A continuación, se investigó la dinámica del estado excitado $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ en presencia de la oxazolona (Z)-**1c**, como ejemplo típico, utilizando técnicas espectroscópicas en estado estacionario. Así, se observó una eficaz desactivación de la fosforescencia del $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ con concentraciones crecientes de (Z)-**1c** (*Figura 13*).

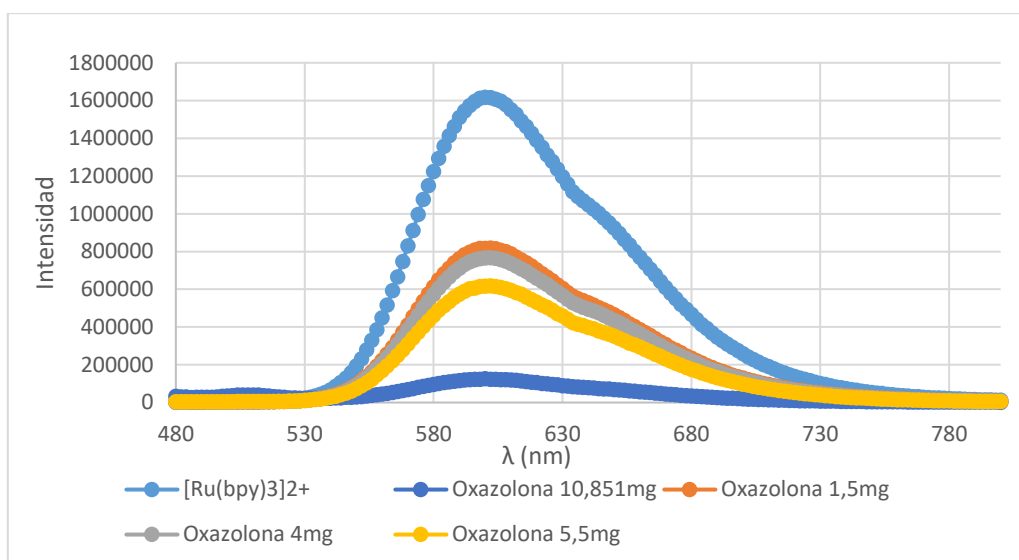


Figura 13. Desactivación creciente de la fosforescencia de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en función de la concentración de oxazolona.

Por tanto, la energía absorbida por el fotosensibilizador de rutenio es transferida a la oxazolona quien, de manera simultánea al regreso del rutenio al estado fundamental, pasa al estado excitado.

Con el propósito de caracterizar los estados excitados intermedios implicados en la ciclación estereoselectiva de oxazolonas fotocatalizada por Ru, se llevaron a cabo experimentos de fotólisis por destello láser (LFP) utilizando $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en presencia y ausencia de oxazolonas como la oxazolona (*E*)-**1c** o la oxazolona (*Z*)-**1c**. La caracterización de los estados excitados de la oxazolona se ha llevado a cabo en colaboración con el grupo de la Prof. Dra. M^a Luisa Marín y del Dr. Francisco Boscá del Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC, Valencia). Inicialmente, el espectro de absorción transitoria registrado tras la excitación con el láser del $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ a 532 nm muestra una banda de absorción transitoria centrada en 360 nm, una desactivación fotoquímica en estado estacionario en torno a 450 nm y una emisión estimulada centrada en 620 nm. Las tres bandas presentan el mismo comportamiento cinético, lo que indica que corresponden al $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$. Además, como se esperaba para un estado excitado triplete, su tiempo de vida disminuye de 620 ns, bajo atmósfera de N_2 , a 340 ns bajo aire, debido al efecto de desactivación del oxígeno molecular. De hecho, se calculó una constante de velocidad de desactivación de $7 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para este proceso de reacción.

Una vez localizado y caracterizado el triplete del rutenio, se realizó el estudio viendo el efecto de la adición de cantidades crecientes de (*E*)-**1c** y (*Z*)-**1c** a disoluciones desoxigenadas en diclorometano de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. Los resultados revelaron una eficiente desactivación del $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ en presencia de ambos isómeros de la oxazolona **1c** (Figura 14 para (*E*)-**1c** como ejemplo). Los ajustes lineales basados en las relaciones Stern-Volmer dieron una constante de desactivación de $2.9 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, que resultó

ser idéntica para los dos isómeros y controlada por difusión, como se esperaba a partir de la ΔE para los estados excitados triplete inicial y final (-0,5 eV, ecuación 6).²⁶

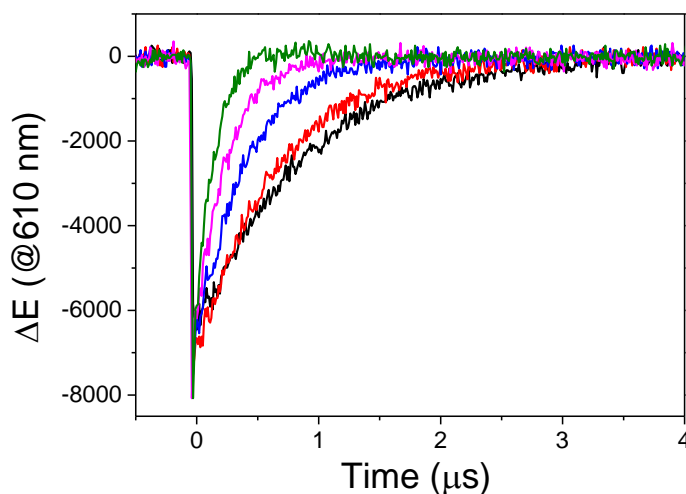


Figura 14. Trazas de decaimiento registradas a 610 nm para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (en CH_2Cl_2 desoxigenado) tras la adición de diferentes cantidades de (*E*)-**1c**: 0 (negro); $1.4 \cdot 10^{-4}$ M (rojo); $4.2 \cdot 10^{-4}$ M (azul); $8.4 \cdot 10^{-4}$ M (rosa) y $1.7 \cdot 10^{-3}$ M (verde), obtenidas tras la excitación LFP (532 nm).

Además, la adición de las oxazolonas a disoluciones desoxigenadas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en CH_2Cl_2 también reveló la generación de una nueva especie transitoria. Así, como se muestra en la *Figura 15*, mientras que el espectro de absorción transitorio del $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ desaparece con el tiempo, se genera durante el mismo período de tiempo un nuevo intermedio que muestra una banda de absorción con dos máximos en torno a 430 y 480 nm, y que luego desaparece tras unos pocos microsegundos. Nuestra propuesta es que esta especie transitoria es el estado excitado de la oxazolona, que aparece según se desactiva el fotosensibilizador. Curiosamente, las nuevas especies transitorias detectadas para los dos isómeros de las oxazolonas (*Z*)-**1c** y (*E*)-**1c** mostraron un espectro de absorción similar y el mismo comportamiento. Así, se observaron decaimientos idénticos para disoluciones desoxigenadas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en presencia de (*E*)-**1c** o (*Z*)-**1c** a 470 nm, como se muestra en la *Figura 16*. Dado el solapamiento inequívoco de los dos decaimientos de la *Figura 16*, se puede concluir que la generación del nuevo intermedio tiene un rendimiento cuántico idéntico para ambos isómeros.

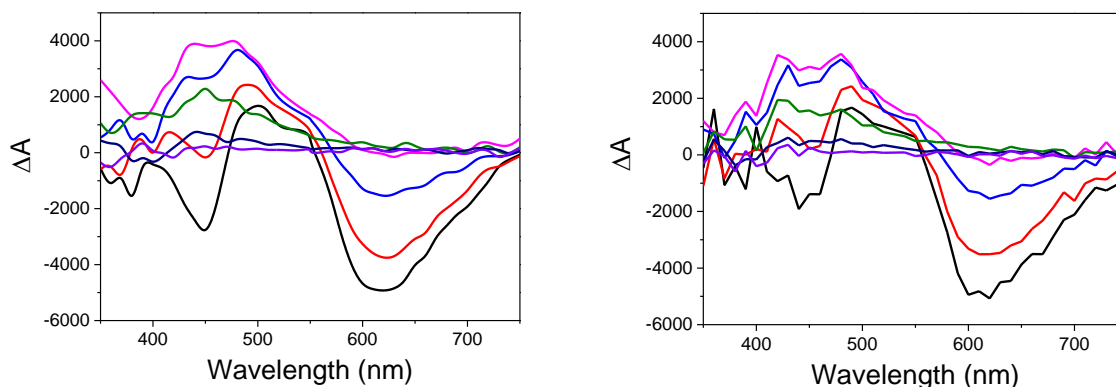


Figura 15. Espectros de absorción transitoria para disoluciones de CH_2Cl_2 desoxigenadas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en presencia de (*E*)-**1c** (izquierda) o (*Z*)-**1c** (derecha) ($2.5 \cdot 10^{-3}$ M) registrados a diferentes tiempos después del pulso láser ($\lambda_{\text{exc}} = 532$ nm): 10 ns (negro); 42 ns (rojo); 124 ns (azul); 224 ns (rosa); 550 ns (verde); 924 ns (azul oscuro) y 1376 ns (violeta).

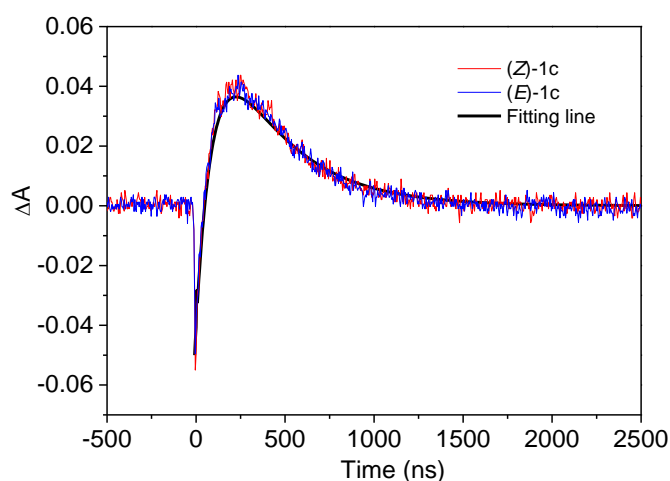


Figura 16. Trazas de absorción transitoria registradas a 470 nm para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ obtenidos tras la excitación LFP (532 nm) (en CH_2Cl_2 desoxigenado) en presencia de (*E*)-**1c** (negro) o (*Z*)-**1c** (rojo) ($2.5 \cdot 10^{-3}$ M) y una línea de ajuste {negro; $\Delta A = -[A_1 \times \exp(-k_1 t)] - [A_2 \times \exp(-k_1 t)] + [A_2 \times \exp(-k_2 t)]$ }. $A_1 = 0.05$ es el valor del blanqueo inicial. $k_1 = 1 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ es la constante de velocidad de desactivación del estado de excitación triplete del fotocatalizador de Ru obtenida a partir de las trazas a 650 nm. $A_2 = 0.95$ y $k_2 = 2.8 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ son la absorción máxima del estado excitado triplete dirradical y su constante de velocidad de desactivación determinada a partir del ajuste del segmento de decaimiento de las trazas obtenidas a 470 nm, respectivamente.

El tiempo de vida de este intermedio idéntico, el cual se determinó a partir del ajuste exponencial de ambos decaimientos, fue de unos 368 ns en atmósfera de N_2 . El hecho de que ambas especies

transitorias se desactiven tan eficientemente con O_2 (se determinó una constante de velocidad de desactivación de $1.2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para ambas) es consistente con que el intermedio común que surge en las dos oxazolonas sea un estado excitado triplete. Además, la deconvolución de las trazas de absorción transitoria detectadas a 470 nm reveló que la recuperación del blanqueo del fotocatalizador de Ru sigue una reacción de primer orden con un valor de constante de velocidad similar a la determinada a 650 nm para su estado excitado triplete ($\sim 1 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$). Este hecho, como ha sido bien documentado,^{39a} demuestra que la transferencia de energía se produce desde el fotocatalizador de Ru a oxazolonas. Así, como se muestra en la *Figura 16*, las trazas de absorción transitorias obtenidas a 470 nm tras la excitación con LFP del $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en presencia de la oxazolona (*E*)-**1c** (azul) o (*Z*)-**1c** (rojo) ($2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$) coincidían con una línea de ajuste determinada a partir del sumatorio de tres reacciones de primer orden utilizando la misma constante de velocidad para la recuperación del fotocatalizador de Ru como para la generación del estado excitado 1,4- dirradical estado excitado triplete ($\sim 1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$) y un valor de $2.8 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ para el decaimiento del triplete dirradical.

En conclusión, los experimentos de LFP proporcionaron pruebas inequívocas de la naturaleza del estado excitado triplete de las especies de absorción transitoria formadas como resultado de la eficiente transferencia de energía de $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^*$ a (*E*)-**1c** o (*Z*)-**1c**. El estado excitado triplete de la oxazolona resultante puede denotarse como $^3(\text{E/Z})\text{-1c}^*$, y es exactamente la misma especie independientemente del isómero de partida. No es sorprendente que el $^3(\text{E/Z})\text{-1c}^*$ no se generara cuando las disoluciones de control que contenían (*E*)-**1c** o (*Z*)-**1c** se excitaban a 532 nm en ausencia de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. Y lo que es más interesante, el $^3(\text{E/Z})\text{-1c}^*$ tampoco se detectó cuando se utilizó la excitación láser a 355 nm, donde las oxazolonas muestran una intensa absorción. Por tanto, el $^3(\text{E/Z})\text{-1c}^*$ no participa en la fotólisis directa de las oxazolonas.

Si la reacción del estado excitado triplete generado $^3(\text{E/Z})\text{-1c}^*$ con una oxazolona (*Z*)-**1** da lugar al derivado de ciclobutano (isómero $\mu\text{-E,E}$)-**2** en todos los casos estudiados, entonces la reacción a partir de la oxazolona (*E*)-**1** debería dar un isómero diferente aunque esté el mismo estado excitado triplete implicado en la reacción. Para aclarar este escenario, se estudió la reacción de una disolución que contenía inicialmente bien la oxazolona (*Z*)-**1c** o (*E*)-**1c** y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ durante los primeros instantes de reacción usando espectroscopía de RMN de ^1H (ver *Anexo*). Así, el análisis del espectro de RMN de ^1H de la mezcla (*Z*)-**1c** y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, tras la irradiación durante 10 min, mostró señales de los materiales de partida y una cantidad muy pequeña de ciclobutano **2c**. Curiosamente, cuando se irradió la disolución que contenía inicialmente (*E*)-**1c** y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, sólo se detectaron señales debidas a (*Z*)-**1c**, la especie de Ru y una pequeña cantidad de ciclobutano **2c**. Por lo tanto, los resultados de los dos experimentos son completamente coincidentes y proporcionan más apoyo a una isomerización rápida y cuantitativa del isómero (*E*), a través del $^3(\text{E/Z})\text{-1c}^*$ fotosensibilizado, seguido de un cruce

intersistemas hacia el isómero (*Z*) más estable, durante los primeros instantes de reacción.⁶ Teniendo en cuenta que la formación de ciclobutanos tarda 24 horas en completarse, se pudo asumir con seguridad que (*E*)-**1c** se isomeriza a (*Z*)-**1c** antes de reaccionar con el estado excitado ³(*E/Z*)-**1c***. La isomerización fotosensibilizada de las oxazolonas como interruptores moleculares podría estar ocurriendo como se describe en la literatura para otros compuestos, como el azobenceno o el estilbena.^{36,39b,40}

A partir de estos resultados, se realizaron cálculos DFT sobre diferentes vías de reacción para postular un mecanismo plausible que explique la formación del isómero μ -*E,E* a partir de la reacción entre ³(*E/Z*)-oxazolonas* y el estado fundamental de (*Z*)-oxazolonas (Figura 17 y Tabla 5).

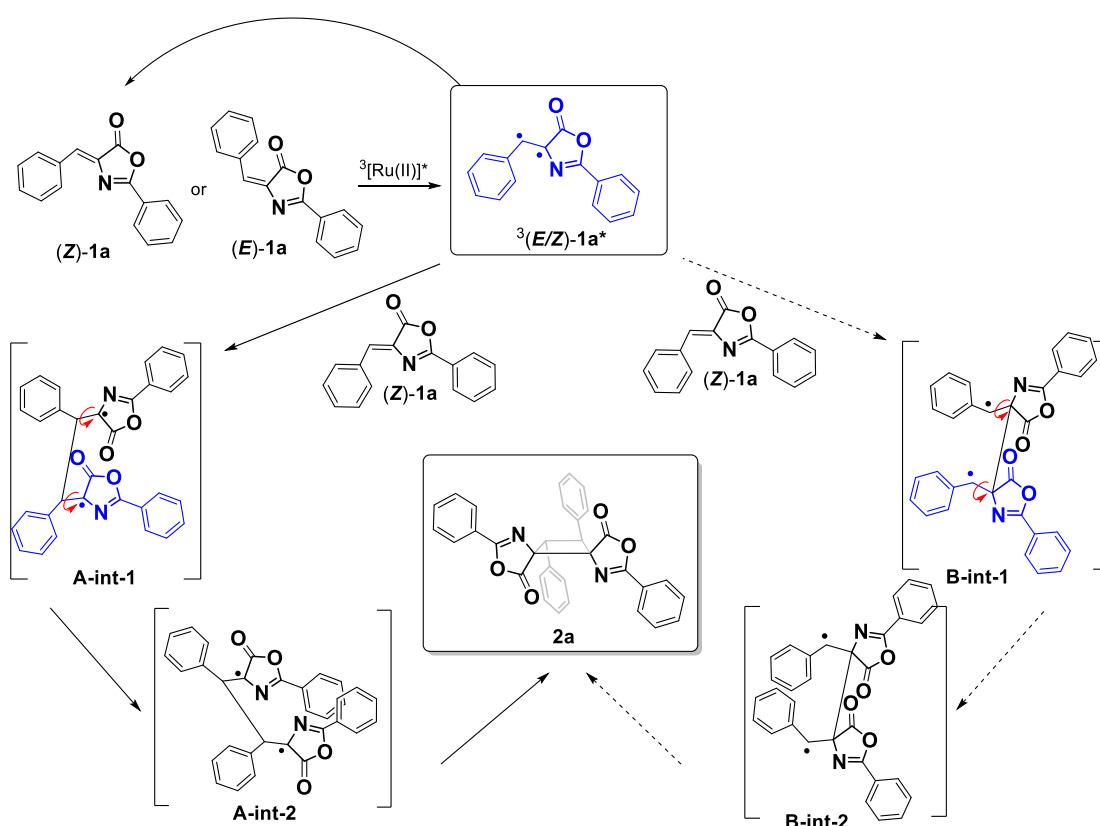


Figura 17. Mecanismo potencial para explicar la dimerización fotocatalizada de (*Z*)-**1a** o (*E*)-**1a** con (*Z*)-**1a** para dar lugar a **2a**.

Resultados computacionales.

La parte de los cálculos computacionales se ha llevado a cabo en colaboración con los Dres. Germán Sastre Navarro (UPV-CSIC, Valencia) y Enrique Gómez-Bengoa (UPV-EHU, San Sebastián). Se optimizaron todas las geometrías usando métodos DFT, utilizando cuatro funcionales diferentes (B3LYP-D3,^{41a} PBE-D3,^{41b} M062X-D3^{41c} y wB97XD^{41d}) y dos conjuntos de bases (Def2-TZVP^{41e} y cc-pVTZ^{41f}). Todos estos funcionales contienen, o han sido completados (utilizando la aproximación D3 de

Grimme^{41g}), con correcciones para los términos de dispersión. Las geometrías optimizadas mostraron características similares, independientemente del funcional y del conjunto de bases empleado. Algunas geometrías optimizadas (B3LYP-D3/cc-pVTZ) para los intermedios seleccionados se muestran en las *Figuras 18 y 19*. Con respecto a las energías, todos los valores de energía para los intermedios (**A y B**)-int-(**1 y 2**) se determinaron utilizando cuatro funcionales (B3LYP-D3, M062X-D3, PBE1-D3 y WB97XD) y dos conjuntos de bases (Def2-TZVP y cc-pVTZ). Con respecto al uso de distintos conjuntos de bases se obtuvieron diferencias insignificantes (cc-pVTZ y Def2-TZVP). En general, esto demuestra que todos los métodos reflejan las mismas tendencias en la *Tabla 5*. Por último, las tendencias observadas no dependen del efecto del disolvente: una comparación entre fase gas y CH₂Cl₂ dio resultados similares.

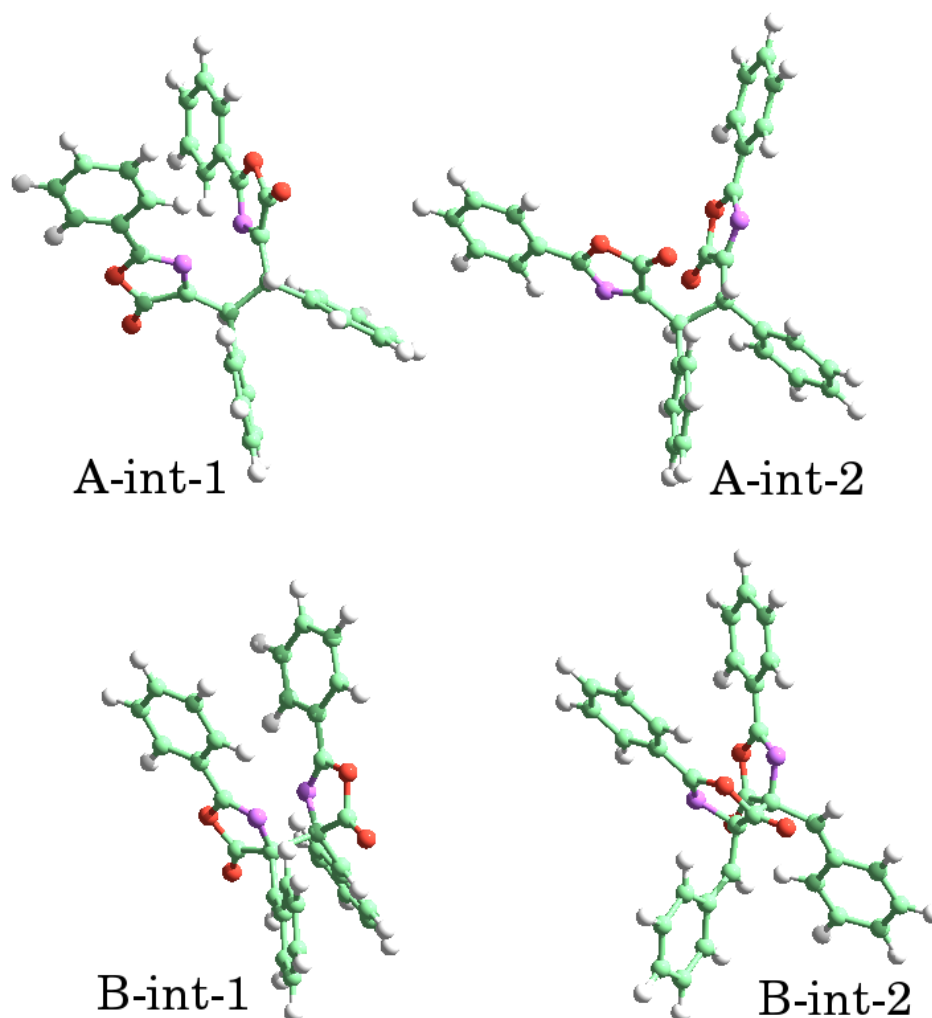


Figura 18. Geometrías optimizadas (B3LYP-D3/cc-pVTZ) de las sustancias intermedias seleccionadas que se muestra en la *Figura 11*. Las geometrías obtenidas con otros funcionales son muy similares.

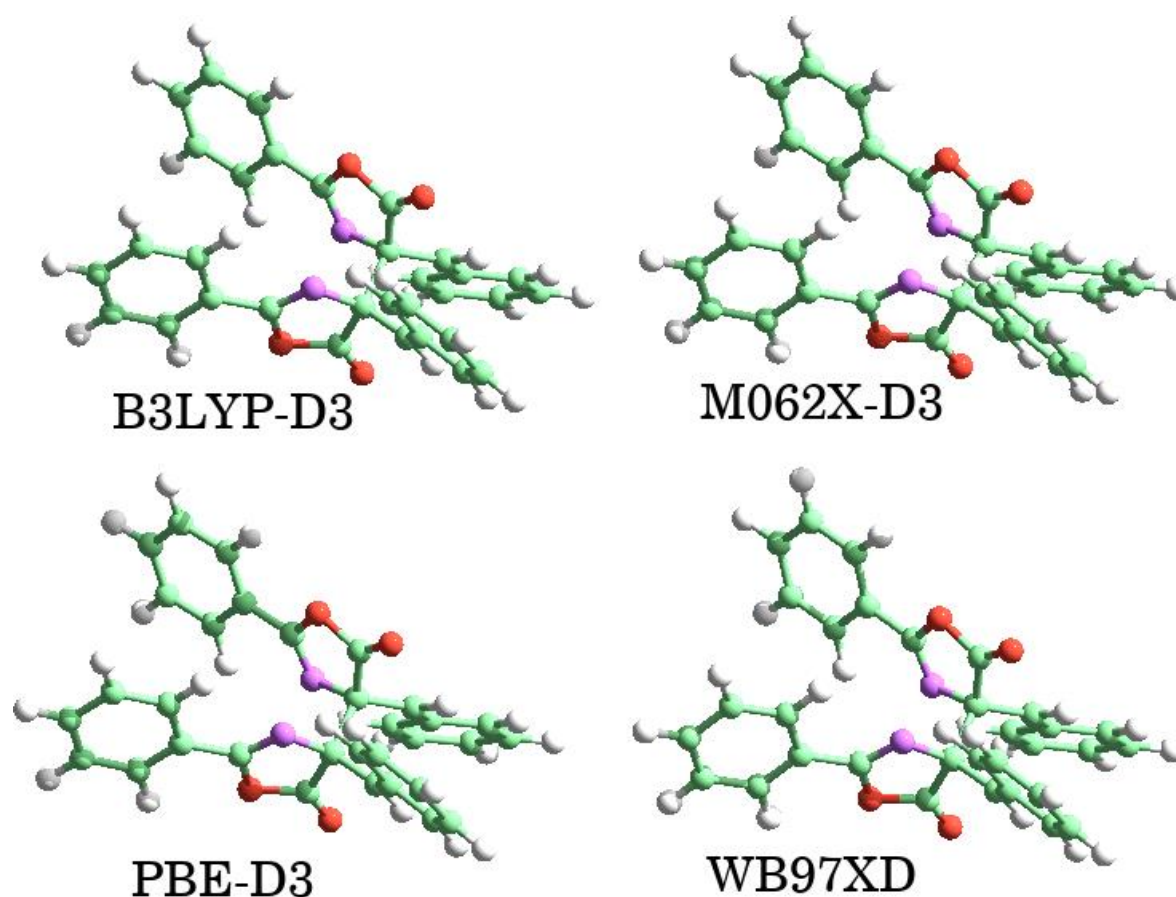


Figura 19. Geometrías optimizadas de B-int-1 utilizando el conjunto de bases cc-pVTZ y diferentes funcionales. Para los otros intermedios, las geometrías obtenidas con diferentes funcionales son también muy similares.

Se realizaron cálculos DFT utilizando las oxazolonas estructuralmente más sencillas, (*Z*) y (*E*)-**1a**, para arrojar luz sobre la interacción entre el estado excitado triplete fotosensibilizado de una oxazolona y el estado fundamental de otra, que da lugar a un ácido truxínico (isómero μ -*E,E*), en CH_2Cl_2 . Aunque se pueden contemplar diferentes escenarios partiendo de (*E*)-**1a** o (*Z*)-**1a**, sólo se consideraron las rutas que podían dar lugar al isómero observado (**2a**) (Figura 17). Tras la formación del triplete común $^3(E/Z)\text{-1a}^*$, se investigaron dos opciones diferentes para explicar la posterior interacción con el isómero (*Z*)-**1a**. Inicialmente, $^3(E/Z)\text{-1a}^*$ interactúa con (*Z*)-**1a**, formando un nuevo enlace C-C entre las dos unidades a través de las posiciones CH bencílicas (ruta A, parte izquierda de la Figura 17) y dando lugar al intermedio 1,4-dirradical (**A-int-1**). A continuación, como resultado de dos rotaciones, **A-int-1** se transforma en **A-int-2**, antes del cruce intersistema para volver al dirradical singlete y la formación final del ciclobutano **2a**. Alternativamente, $^3(E/Z)\text{-1a}^*$ interactúa con (*Z*)-**1a** formando un nuevo enlace entre los dos átomos de C cuaternarios, dando lugar a un 1,4-dirradical diferente (**B-int-1**, parte derecha de la Figura 17). La posterior rotación de dos enlaces transforma **B-int-1** en **B-int-2**, que finalmente da lugar a **2a**.

La primera conclusión es que la ruta B puede excluirse fácilmente, ya que tanto **B-int-1** como **B-int-2** dieron energías muy altas (139.0 y 154.1 kJ/mol, *Tabla 5*) con respecto al intermedio más estable (**A-int-1**). En cuanto a la ruta A, las energías de los dos intermedios difieren en sólo 8.0 kJ/mol utilizando B3LYP-D3 (8.9 kJ/mol utilizando M062X-D3, 9.5 kJ/mol utilizando PBE1PBE y 9.6 kJ/mol utilizando WB97XD, *Tabla S2*, ver *Anexo*), lo que se alcanza fácilmente a temperatura ambiente. En conclusión, los cálculos DFT muestran la viabilidad del acoplamiento entre la oxazolona (**Z**)-**1a** y el estado excitado triplete dirradical ³(**E/Z**)-**1a*** a través de la formación de un enlace CH-CH entre las posiciones bencílicas, y que la posterior rotación del fragmento 2-feniloxazolona alrededor del C-C está permitida y casi sin barreras antes del acoplamiento final C-C, lo que resulta en la formación selectiva del isómero μ -(*E,E*).

Tabla 5. Energías calculadas absolutas (Ha) y relativas (kJ/mol) de las conformaciones de mínima energía de los intermedios que se muestran en la *Figura 17*, utilizando B3LYP-D3 y the cc-pVTZ como conjunto de bases. Los cálculos incluyen tanto la ausencia de disolvente como la presencia de diclorometano como disolvente (usando la SCRF/PCM implementado en Gaussian09).⁴² Los resultados con otros funcionales se muestran en las *Tablas S2 y S3*, ver *Anexo*.

Method/Intermediate/Solvent	Abs. energy (Ha)	Rel. energy (kJ/mol)
b3lyp-d3/A-int-1/dichlorom.	-1643.687489	0.0
b3lyp-d3/A-int-2/dichlorom.	-1643.684299	8.4
b3lyp-d3/B-int-1/dichlorom.	-1643.633378	142.1
b3lyp-d3/B-int-2/dichlorom.	-1643.627527	157.4
b3lyp-d3/A-int-1/no solvent	-1643.673487	0.0
b3lyp-d3/A-int-2/no solvent	-1643.670443	8.0
b3lyp-d3/B-int-1/no solvent	-1643.620540	139.0
b3lyp-d3/B-int-2/no solvent	-1643.614788	154.1

El cálculo de la energía del triplete 1,4-dirradical **A-int-2** en otras geometrías que podrían dar lugar a otros isómeros plausibles también arroja luz sobre la selectividad de la reacción. Así, se han comparado las energías de los intermedios implicados en los acoplamientos 1,2-cabeza-cabeza en las formas *anti* (isómero μ) y *syn* (isómero ω) con las implicadas en los acoplamientos 1,3-cabeza-cola en las formas *anti* (isómero α) y *syn* (isómero ρ), teniendo en cuenta que la conformación final de la oxazolona es *E* (*Figura 3*). Las energías relativas de estos intermedios (*Figura 20*) muestran que no sólo las especies formadas a través del acoplamiento 1,2 están mucho más estabilizadas que las formadas

a través del acoplamiento 1,3, sino que también la disposición *anti* parece estar ligeramente más estabilizada que la *syn*.

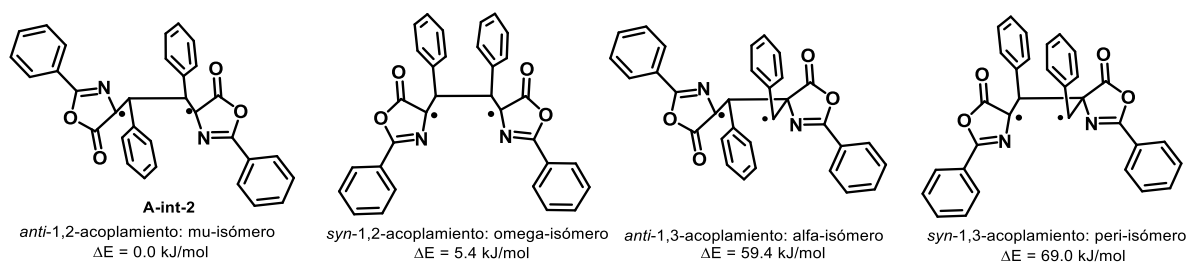


Figura 20. Energías relativas (kJ/mol) de los intermedios dirradicales triplete llevando a diferentes isómeros.

3. CONCLUSIONES

La síntesis totalmente estereoselectiva de ciclobutanos en disolución es posible en ausencia de plantillas o fotocatalizadores quirales. En este sentido, se ha demostrado cómo los ésteres metílicos de los bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxinicos pueden obtenerse como únicos isómeros con completa regio- y estereoselectividad mediante la fotocicloadición [2+2] de (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas en disolución. La reacción se promueve con luz azul (465 nm) y el fotocatalizador [Ru(bpy)₃](BF₄)₂ (5% mol), obteniéndose el isómero *mu* del ciclobutano. La reacción se ha llevado a cabo en discontinuo y en reactores de flujo, obteniéndose un STY mucho mayor en los dispositivos de flujo (tiempo de reacción de 1 h frente a 24/48h). La especie fotoquímicamente reactiva se ha caracterizado como un dirradical triplete mediante fotólisis por destello láser (LFP), técnica que también ha demostrado que esta especie reactiva es la misma independientemente de la geometría de la oxazolona de partida [(*Z*) o (*E*)]. Además, los cálculos DFT han demostrado que el primer paso de la fotocicloadición [2+2] es la formación del enlace C(H)-C(H) y que la isomerización de (*Z*)- a (*E*)- tiene lugar en un 1,4-dirradical tras la formación de este enlace.

4. REFERENCIAS

- (1) (a) Liebermann, C. Cinnamic acid polymers obtained from the minor alkaloids of cocaine. *Ber. Deutschen Chem. Gesell.* **1888**, 21, 2342; (b) *ibid* 3196; (c) *ibid* 3372; (d) Hesse, *Pharmazeutische Zeitung* **1887**, 32, 407; (e) Krauze-Baranowska, M. Truxillic and truxinic acids-occurrence in plant kingdom. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* **2002**, 59, 403.
- (2) (a) Berger, W. T.; Ralph, B. P.; Kaczocha, M.; Sun, J.; Balias, T. E.; Rizzo, R. C.; Haj-Dahmane, S.; Ojima, I.; Deutsch, D. G. Targeting Fatty Acid Binding Protein (FABP) Anandamide Transporters – A Novel Strategy for Development of Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Drugs. *PLoS One* **2012**, 7, e50968; (b) Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitsky, V. M. Cyclobutane-Containing Alkaloids: Origin, Synthesis, and Biological Activities. *Open Med. Chem. J.* **2008**, 2, 26; (c) Sokolova, A.; Pavlova, A.; Komarova, N.; Ardashov, O.; Shernyukov, A.; Gatilov, Y.; Yarovaya, O.; Tolstikova, T.; Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of new α -truxillic acid derivatives with monoterpenoid fragments. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 1608; (d) Yan, S.; Elmes, M. W.; Tong, S.; Hu, K.; Awwa, M.; Teng, G. Y. H.; Jing, Y.; Freitag, M.; Gan, Q.; Clement, T.; Wei, L.; Sweeney, J. M.; Joseph, O. M.; Che, J.; Carbonetti, G. S.; Wang, L.; Bogdan, D. M.; Falcone, J.; Smietalo, N.; Zhou, Y.; Ralph, B.; Hsu, H.-C.; Li, H.; Rizzo, R. C.; Deutsch, D. G.; Kaczocha, M.; Ojima, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 154, 233.
- (3) (a) Liu, Q.; Li, N.; Yuan, Y.; Lu, H.; Wu, X.; Zhou, C.; He, M.; Su, H.; Zhang, M.; Wang, J.; Wang, B.; Wang, Y.; Ma, D.; Ye, Y.; Weiss, H.-C.; Gesing, E. R. F.; Liao, J.; Wang, M.-W. Cyclobutane Derivatives As Novel Nonpeptidic Small Molecule Agonists of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 250; (b) He, M.; Guan, N.; Gao, W.-W.; Liu, Q.; Wu, X.-Y.; Ma, D.-W.; Zhong, D.-F.; Ge, G.-B.; Li, C.; Chen, X.-Y.; Yang, L.; Liao, J.-Y.; Wang, M.-W. A continued saga of Boc5, the first non-peptidic glucagon-like peptide-1 receptor agonist with in vivo activities. *Acta Pharm. Sin.* **2012**, 33, 148; (c) Chen, D.; Liao, J.; Li, N.; Zhou, C.; Liu, Q.; Wang, G.; Zhang, R.; Zhang, S.; Lin, L.; Chen, K.; Xie, X.; Nan, F.; Young, A. A.; Wang, M.-W. A nonpeptidic agonist of glucagon-like peptide 1 receptors with efficacy in diabetic db/db mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 943.
- (4) (a) Lawrenz, D.; Mohr, S.; Wendländer, B. Formation of 1,3-diazetidines via C–N dimerization of 4-cycloalkylidene-oxazol-5(4H)-ones in the solid state. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 863; (b) Blanco-Lomas, M.; Campos, P. J.; Sampedro, D. Benzylidene-Oxazolones as Molecular Photoswitches. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4334.
- (5) (a) Roiban D.; Serrano, E.; Soler, T.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Unexpected [2 + 2] C–C bond coupling due to photocycloaddition on orthopalladated (Z)-2-aryl-4-arylidene-5(4H)-oxazolones. *Chem. Commun.* **2009**, 4681; (b) Serrano, E.; Juan, A.; García-Montero, A.; Soler, T.; Jiménez-Marquez, F.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective Synthesis of 1,3-Diaminotruxillic Acid Derivatives: An Advantageous Combination of C-H-ortho-Palladation and On-Flow [2+2]-Photocycloaddition in Microreactors. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 144; (c) Carrera, C.; Denisi, A.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Functionalized 1,3-diaminotruxillic acids by Pd-mediated C-H activation and [2+2]-photocycloaddition of 5(4H)-oxazolones. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 3481; (d) Urriolabeitia,

E. P.; Sánchez, P.; Pop, A.; Silvestru, C.; Laga, E.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. Synthesis of esters of diaminotruxillic bis-amino acids by Pd-mediated photocycloaddition of analogs of the Kaede protein chromophore. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1111.

(6) García-Montero, A.; Rodríguez, A. M.; Juan, A.; Velders, A. H.; Denisi, A.; Jiménez-Osés, G.; Gómez-Bengoa, E.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Metal-Free [2 + 2]-Photocycloaddition of (Z)-4-Arylidene-5(4H)-Oxazolones as Straightforward Synthesis of 1,3-Diaminotruxillic Acid Precursors: Synthetic Scope and Mechanistic Studies *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 8370.

(7) (a) Schmidt, G. M. J. Photodimerization in the solid state. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647; (b) Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. Photochemical reactions of organic crystals. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 433.

(8) (a) Pagire, S. K.; Hossain, A.; Traub, L.; Kerres, S.; Reiser, O. Photosensitised regioselective [2+2]-cycloaddition of cinnamates and related alkenes. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12072; (b) Lei, T.; Zhou, C.; Huang, M.-Y.; Zhao, L. M.; Yang, B.; Ye, C.; Xiao, H.; Meng, Q.-Y.; Ramamurthy, V.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. General and Efficient Intermolecular [2+2] Photodimerization of Chalcones and Cinnamic Acid Derivatives in Solution through Visible-Light Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15407.

(9) (a) Amador, A. G.; Yoon, T. P. A Chiral Metal Photocatalyst Architecture for Highly Enantioselective Photoreactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2304; (b) Tröster, A.; Alonso, R.; Bauer, A.; Bach, T. Enantioselective Intermolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of 2(1H)-Quinolones Induced by Visible Light Irradiation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7808; (c) Poplata, S.; Bach, T. Enantioselective Intermolecular [2+2] Photocycloaddition Reaction of Cyclic Enones and its Application in a Synthesis of (-)-Grandisol. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3228; (d) Leverenz, M.; Merten, C.; Dreuw, A.; Bach, T. Lewis Acid Catalyzed Enantioselective Photochemical Rearrangements on the Singlet Potential Energy Surface. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20053; (e) Hörmann, F. M.; Kerzig, C.; Chung, T. S.; Bauer, A.; Wenger, O. S.; Bach, T. Triplet Energy Transfer from Ruthenium Complexes to Chiral Eniminium Ions: Enantioselective Synthesis of Cyclobutane-carbaldehydes by [2+2] Photocycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9659; (f) Huang, X.; Quinn, T. R.; Harms, K.; Webster, R. D.; Zhang, L.; Wiest, O.; Meggers, E. Direct Visible-Light Excited Asymmetric Lewis Acid Catalysis of Intermolecular [2+2] Photocycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9120; (g) Daub, M. E.; Jung, H.; Lee, B. J.; Won, J.; Baik, M.-H.; Yoon, T. P. Enantioselective [2+2] Cycloadditions of Cinnamate Esters: Generalizing Lewis Acid Catalysis of Triplet Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9543; (h) Yang, Y.; Wen, Y.; Dang, Z.; Yu, H. Mechanistic Investigation of Visible-Light-Induced Intermolecular [2+2] Photocycloaddition Catalyzed with Chiral Thioxanthone. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 4552; (i) Ma, L.-L.; An, Y.-Y.; Sun, L.-Y.; Wang, Y.-Y.; Hahn, F. E.; Han, Y.-F. Supramolecular Control of Photocycloaddition in Solution: In Situ Stereoselective Synthesis and Release of Cyclobutanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3986. (j) Yoon, T. P. Photochemical Stereocontrol Using Tandem Photoredox-Chiral Lewis Acid Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2307; (k) Du, J.; Skubi, K. L.; Schultz, D. M.; Yoon, T. P. A Dual-Catalysis Approach to Enantioselective [2+2] Photocycloadditions Using Visible Light. *Science* **2014**, *344*, 392; (l) Rigotti, T.; Alemán, J. Visible Light Photocatalysis – from

Racemic to Asymmetric Activation Strategies. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 11169; (m) Huang, X.; Meggers, E. Asymmetric Photocatalysis with Bis-cyclometalated Rhodium Complexes. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 833. (n) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. Photoorganocatalysis, small organic molecules and light in the service of organic synthesis: the awakening of a sleeping giant. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 4596.

(10) Marra, I. F. S.; de Almeida, A. M.; Silva, L. P.; de Castro, P. P.; Corrêa, C. C.; Amarante, G. W. Stereoselective Intermolecular [2 + 2] Cycloadditions of Erlenmeyer–Plöchl Azlactones Using Visible Light Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15144.

(11) (a) Burstall F. H. Optical activity on Co-ordinated bivalent Ruthenium. *J. Chem. Soc.* **1936**, 173. (b) Broomhead, J. A.; Young, C. G.; Hood, P. Tris(2,2'-Bipyridine)Ruthenium(II) Dichloride Hexahydrate. *Inorg. Syn.* **1982**, 21, 127.

(12) (a) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenylloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2815; (b) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1623; (c) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, 275, 1; (d) Carter, H. E. Azlactones, Chapter 5 of the book series *Organic Reactions* **1946**, 3, 198; (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor, Academic Press, New York, 1954, ch. 4, p. 75; (f) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, 12, 749; (g) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4H)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1655; (h) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azlactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227; (i) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, 77, 56.

(13) Smith, S. G.; Goodman, J. M. Assigning Stereochemistry to Single Diastereoisomers by GIAO NMR Calculation: The DP4 Probability. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12946.

(14) Ermanis, K.; Parkes, K. E. B.; Agback, T.; Goodman, J. M. Expanding DP4: Application to drug compounds and automation. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3943.

(15) Ermanis, K.; Parkes, K. E. B.; Agback, T.; Goodman, J. M. Doubling the Power of DP4 for Computational Structure Elucidation. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 8998.

(16) Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. Beyond DP4: an Improved Probability for the Stereochemical Assignment of Isomeric Compounds using Quantum Chemical Calculations of NMR Shifts. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12526.

(17) Navarro-Vázquez, A. State of the art and perspectives in the application of quantum chemical prediction of ^1H and ^{13}C chemical shifts and scalar couplings for structural elucidation of organic compounds *Magn. Res. Chem.* **2017**, 55, 29.

- (18) Aliev, A. E.; Mia, Z. A.; Khaneja, H. S.; King, F. D.. Structures in Solutions from Joint Experimental-Computational Analysis: Applications to Cyclic Molecules and Studies of Noncovalent Interactions. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 1093.
- (19) Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. Computational Prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1839.
- (20) Xin, D.; Sader, C. A.; Chaudhary, O.; Jones, P.-J.; Wagner, K.; Tautermann, C. S.; Yang, Z.; Busacca, C. A.; Saraceno, R. A.; Fandrick, K. R.; Gonnella, N. C.; Horspool, K.; Hansen, G.; Senanayake, C. H. Development of a ^{13}C NMR Chemical Shift Prediction Procedure Using B3LYP/cc-pVDZ and Empirically Derived Systematic Error Correction Terms: A Computational Small Molecule Structure Elucidation Method. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5135.
- (21) Xin, D.; Jones, P.-J.; Gonnella, N. C.. DiCE: Diastereomeric in Silico Chiral Elucidation, Expanded DP4 Probability Theory Method for Diastereomer and Structural Assignment. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5035.
- (22) Zanardi, M. M.; Biglione, F. A.; Sortino, M. A.; Sarotti, A. M. General Quantum-Based NMR Method for the Assignment of Absolute Configuration by Single or Double Derivatization: Scope and Limitations. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11839.
- (23) Cooper, J. K.; Li, K.; Aubé, J.; Coppage, D. A.; Konopelski, J. P. Application of the DP4 Probability Method to Flexible Cyclic Peptides with Multiple Independent Stereocenters: The True Structure of Cyclocinamide A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4314.
- (24) Calabro, K.; Chalén, B. E.; Genta-Jouve, G.; Jaramillo, K. B.; Domínguez, C.; de la Cruz, M.; Cautain, B.; Reyes, F.; Thomas, O. P.; Rodríguez, J. Callyspongic Acids: Amphiphilic Diacids from the Tropical Eastern Pacific Sponge *Callyspongia* cf. *californica*. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 2301.
- (25) Jamison, M. T.; Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. Peroxide Natural Products from *Plakortis zyggompha* and the Sponge Association *Plakortis halichondrioides*–*Xestospongia deweerdtae*: Antifungal Activity against *Cryptococcus gattii*. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 555.
- (26) MacGregor, C. I.; Han, B. Y.; Goodman, J. M.; Paterson, I. Toward the stereochemical assignment and synthesis of hemicalide: DP4f GIAO-NMR analysis and synthesis of a reassigned C16-C28 subunit. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4632.
- (27) Haensele, E.; Saleh, N.; Read, C. M.; Banting, L.; Whitley, D. C.; Clark, T. Can Simulations and Modeling Decipher NMR Data for Conformational Equilibria? Arginine–Vasopressin. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 1798.
- (28) <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>

- (29) Zou, Y.-Q.; Duan, S.-W.; Meng, X.-G.; Hu, X.-Q.; Gao, S.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Visible light induced intermolecular [2+2]-cycloaddition reactions of 3-ylideneoxindoles through energy transfer pathway. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6914.
- (30) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- (31) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chávez, F. One-pot process to Z- α -benzoylamino-acrylic acid methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625.
- (32) (a) Coyle, E. E.; Oelgemöller, M. Micro-photochemistry: photochemistry in microstructured reactors. The new photochemistry of the future? *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 1313; (b) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276; (c) Noël, T.; Wang, X.; Hessel, V. Reactors with ultimate mixing performance offer simpler scale-up. *Chim. Oggi* **2013**, *31*, 10; (d) Oelgemöller, M. Highlights of Photochemical Reactions in Microflow Reactors *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1144; (e) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. Flow photochemistry: Old light through new windows. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025; (f) Matsushita, Y.; Ichimura, T.; Ohba, N.; Kumada, S.; Sakeda, K.; Suzuki, T.; Tanibata, H.; Murata, T. Recent progress on photoreactions in microreactors. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1959; (g) Garlets, Z. J.; Nguyen, J. D.; Stephenson, C. R. J. The Development of Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 351; (h) Schuster, E. M.; Wipf, P. Photochemical flow reactions. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 361.
- (33) (a) García-Iriepa, C.; Marazzi, M.; Frutos, L. M.; Sampedro, D. E/Z Photochemical switches: syntheses, properties and applications. *RSC Advances* **2013**, *3*, 6241; (b) Funes-Ardoiz, I.; Blanco-Lomas, M.; Campos, P. J.; Sampedro, D. Benzylidene-oxazolones as photoswitches: photochemistry and theoretical calculations. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9766; (c) Smokal, V.; Kolendo, A.; Krupka, O.; Sahraoui, B. Synthesis, photophysical and photochemical properties of oxazolone derivatives. *J. Optoelectron. Adv. Mater.* **2008**, *10*, 607; (d) Brocklehurst, K.; Williamson, K. Electronic spectra of the isomeric 4-benzylidene-2-phenyl- Δ^2 -oxazolin-5-ones and the products of their reaction with nucleophiles including α -chymotrypsin: Kinetics of the hydrolysis of the isomeric enzyme derivatives. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 351; (e) Icli, S.; Doroshenko, A. O.; Alp, S.; Abmanova, N. A.; Egorova, S. I.; Astley, S. T. Structure and Luminescent Properties of the 4-Arylidene-2-Aryl-5-Oxazolones(Azlactones) In Solution and Crystalline State. *Spectrosc. Lett.* **1999**, *32*, 553.
- (34) (a) Turro, N. J. in *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausalito, California, **1991**; (b) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelli, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. Ru(II) Polypyridine Complexes: Photophysics, Photochemistry, Electrochemistry, and Chemiluminescence. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85; (c) Balzani, V.; Bergamini, G.; Marchioni, F.; Ceroni, P. Ru(II)-bipyridine complexes in supramolecular systems, devices and machines. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1254; (d) Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Ruthenium. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 117; (e) Wrighton, M.; Markham,

J. Quenching of the luminescent state of tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) by electronic energy transfer. *J. Phys. Chem.* **1973**, 77, 3042; (f) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.

(35) Terenin, A.; Ermolaev, V. Sensitized phosphorescence in organic solutions at low temperature. Energy transfer between triplet states. *Trans. Faraday Soc.* **1956**, 52, 1042; (b) Wayne, C. E.; Wayne, R. P. in *Photochemistry*, Oxford University Press, New York, **1996**; (c) Zhao, J.; Wu, W.; Sun, J.; Guo, S. Triplet photosensitizers: from molecular design to applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5323; (d) *CRC handbook of Organic Photochemistry*. Scaiano, J. C. Editor. CRC Press, Boca Ratón, Florida, **1989**; (e) Hörmann, F. M.; Chung, T. S.; Rodriguez, E.; Jakob, M.; Bach, T. Evidence for Triplet Sensitization in the Visible-Light-Induced [2+2] Photocycloaddition of Eniminium Ions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 827; (f) Michelin, C.; Hoffmann, N. Photosensitization and Photocatalysis-Perspectives in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2018**, 8, 12046.

(36) Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem* **2020**, 6, 1888.

(37) (a) Marin, M.; Miranda, M. A.; Marin, M. L. A comprehensive mechanistic study on the visible-light photocatalytic reductive dehalogenation of haloaromatics mediated by Ru(bpy)₃Cl₂. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7, 4852; (b) Ullman, E. F.; Baumann, N. Unsaturated lactone photochemistry. Effect of wavelength and sensitizer structure on selective population of specific excited states. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5892; (c) Baumann, N.; Sung, M.-T.; Ullman, E. F. Wavelength-dependent photochemical reactions of lactones. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4157; (d) Ullman, E. F.; Baumann, N. Photosensitization of wavelength-dependent lactones. Influence of orbital symmetries on triplet energy transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4158.

(38) Sandros, K. Transfer of Triplet State Energy in Fluid Solutions. III. Reversible Energy Transfer. *Acta Chem. Scand.* **1964**, 18, 2355.

(39) (a) Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. The photophysics of photoredox catalysis: a roadmap for catalyst design. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5803; (b) The E-to-Z isomerization of (E)-**1c** promoted by blue light does not need Ru-sensitizer. We have irradiated solutions of (E)-**1c** in CD₂Cl₂ with LEDs at 465 nm, resulting in a complete transformation into the (Z)-isomer of **1c** in less than 10 min.

(40) (a) Malkin, S.; Fischer, E. Temperature Dependence of Photoisomerization. III. Direct and Sensitized Photoisomerization of Stilbenes. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 1153; (b) Zhu, M.; Zhou, H.. Azobenzene-based small molecular photoswitches for protein modulation. *Org. & Biomol. Chem.* **2018**, 16, 8434.

(41) (a) Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372; (b) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865; (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions,

excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215; (d) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615; (e) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297; (f) Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harrison, R. J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796; (g) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A consistent and accurate ab initio parameterization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

(42) Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

Capítulo II

Síntesis fotosensibilizada de nuevos aminoácidos
con esqueleto ciclobutano por fotocicloadición
[2+2] en presencia de un ácido de Lewis

II. Síntesis fotosensibilizada de nuevos aminoácidos con esqueleto ciclobutano por fotocicloadición [2+2] en presencia de un ácido de Lewis.

1. INTRODUCCIÓN

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Síntesis y caracterización de los ésteres metílicos de los ácidos 1,2-diaminotruxínico 2a-2v.

b. Síntesis y caracterización de los derivados pirrolidina 3a-3v.

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones fotoquímicas, especialmente las fotocicloaddiciones [2+2], son ampliamente utilizadas para la síntesis de los esqueletos ciclobutano como se muestra en el *Capítulo I*. Sin embargo, en este tipo de fotocicloaddiciones es difícil, generalmente, controlar su regio- y/o estereoquímica y se pueden formar muchos isómeros diferentes en función de cómo se produce el acercamiento de los alquenos.

El uso de ácidos de Lewis tiene una gran influencia en reacciones fotoquímicas donde están involucrados compuestos con oxígenos carbonílicos. La coordinación de los ácidos de Lewis a estos oxígenos puede acelerar la reacción de forma notable y modular tanto la regioselectividad como la estereoselectividad de las reacciones. Frederick D. Lewis y colaboradores realizaron una serie de estudios pioneros acerca de la influencia de los ácidos de Lewis sobre la reactividad fotoquímica de una gran variedad de sustratos, y cómo con la ayuda de estos se produce la isomerización¹⁻⁵ y/o fotodimerización selectivamente.⁶⁻¹¹

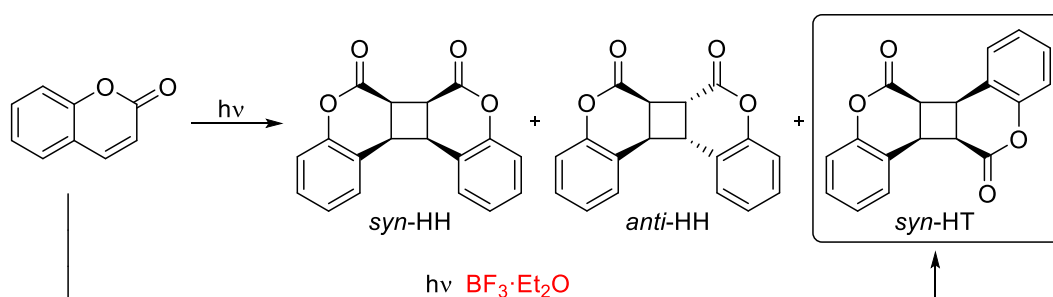


Figura 1. Influencia de los ácidos de Lewis en la fotodimerización de la cumarina.

Por ejemplo, en el caso de irradiación de cumarinas (*Figura 1*) con luz ultravioleta en ausencia de ácido de Lewis, se produce la fotocicloaddición [2+2] y se generan al menos tres isómeros (*syn*-HH, *anti*-HH y *syn*-HT), observándose que la composición de la mezcla varía en función de las condiciones de reacción. Sin embargo, cuando la reacción se hace en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, el proceso es totalmente estereoselectivo, y se obtiene únicamente el isómero resultante del acoplamiento *syn* cabeza-cola (*syn*-HT).⁶⁻⁸

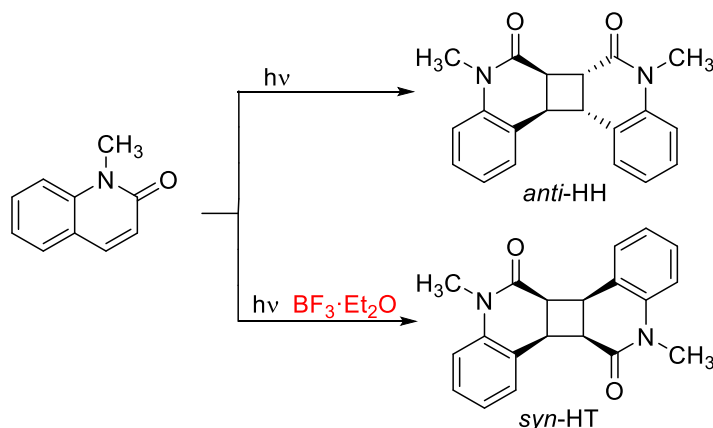


Figura 2. Influencia de los ácidos de Lewis en la fotodimerización de la *N*-metil-2-quinolona.

Lo mismo ocurre en el caso de la *N*-metil-2-quinolona, la presencia del ácido de Lewis modifica la orientación de la reacción de fotodimerización (*Figura 2*).⁸⁻⁹ Otro ejemplo descrito por Lewis y colaboradores fueron los ésteres del ácido cinámico. Cuando se llevaba a cabo la reacción de irradiación en presencia del ácido de Lewis, los ésteres dimerizaban más eficientemente y estereoselectivamente que en su ausencia, aunque continuaban obteniéndose varios isómeros.¹⁰⁻¹¹ Luego la presencia del ácido de Lewis no altera el curso de la reacción, pues se sigue produciendo la fotocicloadición [2+2], pero sí que la vuelve mucho más selectiva y eficiente.

Como ya se ha comentado, la reacción de fotocicloadición [2+2] puede dar lugar a diferentes isómeros en función de la aproximación de los alquenos. Lograr llevar a cabo la formación fotoquímica de ciclobutanos con un alto grado de selectividad es todavía un reto. Entre las aproximaciones que se han llevado a cabo recientemente utilizando ácidos de Lewis para el control de la selectividad hay que destacar:

(a) Los trabajos de T. Bach y colaboradores, mediante la utilización de ácidos de Lewis quirales de tipo oxazaborolidina como el mostrado en la *Figura 3*, lo que permite la fotocicloadición [2+2] intramolecular de cumarinas y enonas cíclicas para dar ciclobutanos por acoplamiento cruzado de manera enantioselectiva.¹²⁻¹⁵

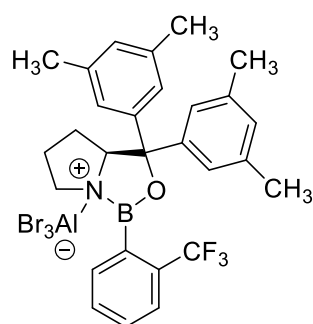


Figura 3. Ácido de Lewis usado en trabajos previos de T. Bach y colaboradores.

(b) Los trabajos de T.P. Yoon y colaboradores, por el uso combinado de los ácidos de Lewis con fotocatalizadores metálicos donde el ácido de Lewis quiral acelera la transferencia de energía triplete desde el estado excitado del fotocatalizador al sustrato, consiguiendo un proceso altamente enantioselectivo para la formación de ciclobutanos por acoplamiento cruzado (*Figura 4*).¹⁶

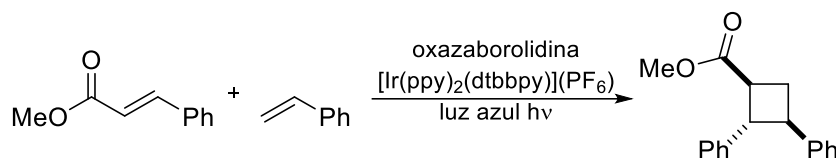
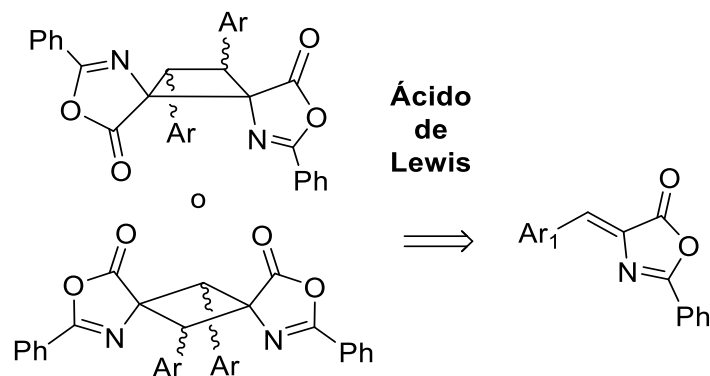


Figura 4. Trabajo previo de T. P. Yoon y colaboradores.

La coordinación de los oxígenos carbonílicos a los ácidos de Lewis puede perturbar significativamente la energía de sus estados excitados singlete, un fenómeno documentado por primera vez por Frederick Lewis hace varias décadas.^{6,7} En el caso de los estados excitados triplete la misma interacción con el

ácido de Lewis ejerce un efecto análogo.^{16,17} Por lo tanto, la presencia del ácido de Lewis puede alterar la selectividad de la reacción.

Dados los antecedentes, se sabe que en compuestos que poseen oxígenos carbonílicos los ácidos de Lewis pueden modificar la selectividad de la reacción fotoquímica. Por todo lo anterior, el objetivo de este capítulo es estudiar la influencia que tiene la presencia de diversos ácidos de Lewis en las reacciones de fotocicloaddición [2+2] de las (Z)-2-aril-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas.



Esquema 1. Objetivo de este capítulo.

Además, se discutirán distintos aspectos de la reacción entre ellos como influye en la orientación, la selectividad y el alcance de la reacción.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de los ésteres metílicos de los ácidos 1,2-diaminotruxinico 2a-2v.

Tras los resultados obtenidos en el *Capítulo I*, y dada la gran cantidad de ciclobutanos que se pueden formar a partir de la fotocicloaddición [2+2] de oxazolonas, se decidió modificar las condiciones de reacción adicionando ácidos de Lewis para ver si era posible obtener otro isómero diferente a los ya descritos. Por ello, se investigó en profundidad la fotocicloaddición de (Z)-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas cuando se añaden ácidos de Lewis en presencia del fotocatalizador de rutenio.

Para esta reacción se han utilizado como productos de partida las siguientes (Z)-oxazolonas **1a-1v** (Figura 5) que contienen sustituyentes electrodonadores (OMe, Me) y electroattractores (CN, F, Cl, Br, CF₃) en diferentes posiciones del anillo 4-arilideno (*orto*, *meta* y *para*) y un ejemplo de heterociclos (2-tienil) para garantizar un mayor alcance de la reacción, con el objetivo de cubrir la mayor variedad posible de requerimientos electrónicos y estéricos. Estos compuestos se prepararon utilizando el método de Erlenmeyer-Plöchl, tal y como se describe en la bibliografía.¹⁸

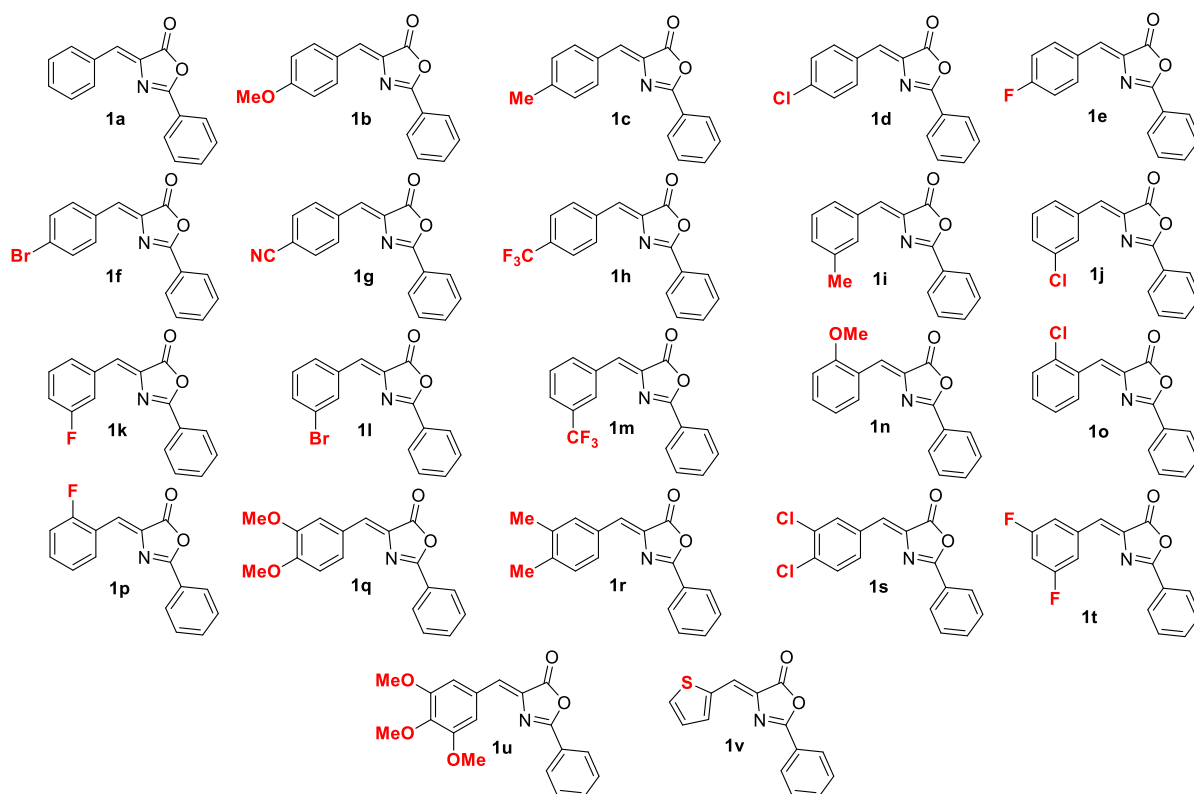


Figura 5. Productos de partida **1a-1v** utilizadas en este trabajo.

Para optimizar las condiciones de la fotocicloaddición se escogió la oxazolona **1c** ya que posee un grupo metilo que facilita el seguimiento de la reacción por RMN.

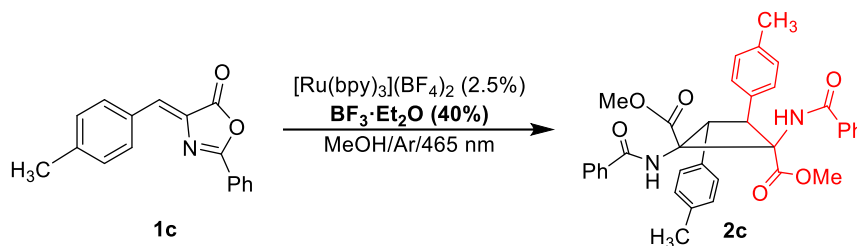
La (Z)-oxazolona **1c** fue irradiada utilizando las condiciones experimentales previamente descritas en el *Capítulo I* (465 nm, [Ru(bpy)₃](BF₄)₂ 5%, CH₂Cl₂ desoxigenado, Ar, 24h),¹⁹ pero ahora en presencia de diferentes cantidades del ácido de Lewis BF₃·OEt₂. En todos los casos intentados se observó la

precipitación de cantidades variables de un sólido blanco, que no pudo ser caracterizado debido a su completa insolubilidad en los disolventes orgánicos habituales, y en disolución se observaba la formación de un producto que no podía ser aislado. Por ello, se decidió realizar un breve cribado de disolventes desoxigenados con diferentes características y polaridades (CH_3CN , EtOH, MeOH), que mostró que los mejores resultados y el producto más limpio se obtenían bajo Ar en metanol seco y desoxigenado. La caracterización de este producto mostraba claramente la presencia de un éster metílico, lo que sugiere la apertura del anillo oxazolona por metanólisis durante la reacción, como se detalla más adelante. La reacción usando etanol como disolvente transcurría también con conversión completa (100%) para dar lugar al mismo derivado con el correspondiente éster etílico. Sin embargo, la utilización de etanol daba lugar a la formación de productos laterales no deseados, por lo que el disolvente elegido para llevar a cabo la reacción fue el metanol. En acetonitrilo (CH_3CN) la reacción no tiene lugar. Inicialmente, la oxazolona es insoluble en este disolvente y solo se disuelve conforme va reaccionando. Tras la disolución de toda la oxazolona, la cromatografía en capa fina indicaba que no quedaba nada de producto de partida (alrededor de 24h). Este tiempo se fijó como tiempo óptimo de reacción. En las mismas condiciones, pero en presencia de oxígeno, la conversión no baja, pero el rendimiento del producto deseado disminuye (35 vs 45%) pues se genera más deshidrofenilalanina, producto proveniente de la apertura del anillo oxazolona. Con respecto al tipo de catalizador se probó únicamente $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ debido a los buenos resultados obtenidos en el capítulo anterior. Con respecto a la cantidad de este, se obtuvieron conversiones similares utilizando 2.5% y 5% mol (100 vs 98%). La longitud de onda de irradiación (465 nm) se mantuvo igual, ya que es la longitud de onda de excitación del fotocatalizador de rutenio. En cuanto al tipo de ácidos de Lewis se utilizaron FeCl_3 , ZnCl_2 , AlCl_3 , TiCl_4 , HCOOH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y $\text{BF}_3\cdot\text{MeOH}$. Los mejores resultados se obtuvieron con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ puesto que en los cuatro primeros casos la oxazolona se quedaba intacta o coordinada sin reaccionar, con HCOOH se formaban varios isómeros sin ninguna selectividad, y en el caso de $\text{BF}_3\cdot\text{MeOH}$ la oxazolona se convertía totalmente en el derivado deshidrofenilalanina. Se optimizaron las cantidades de ácido de Lewis y se obtuvieron conversiones similares utilizando 0.4 equiv., 0.5 equiv., 1 equiv. y 2 equiv., pero se observó que cuantos más equivalentes se usaban, más deshidrofenilalanina se formaba y la purificación por cromatografía era más complicada.

En las condiciones de reacción optimizadas se observó una conversión completa de **1c**, obteniéndose el diéster del diácido 1,2-diaminotruxinico **2c** como un único ciclobutano de forma estereoselectiva y regioselectiva (*Esquema 1*). Sin embargo, se detectaron otros subproductos (como la deshidrofenilalanina) y la purificación cromatográfica fue obligatoria. Por ello, el rendimiento del compuesto **2c** aislado fue sólo del 45% debido a la pérdida parcial del producto durante la cromatografía en columna. El compuesto **2c** es estable tanto en estado sólido como en disolución, ya que la apertura del anillo oxazolona hace que el ciclobutano se estabilice y no se dé la reacción de retro-[2+2]. A diferencia de lo que ocurre en ausencia de ácido de Lewis (*Capítulo I*), en donde la reacción a baja temperatura origina la formación de un isómero distintos (omega vs mu), en este caso, la realización de la reacción a baja temperatura y en presencia de ácido de Lewis, conduce a la

formación del mismo isómero, por lo que todos los procesos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Por tanto, la irradiación con luz azul (465 nm) de una suspensión de **1c** en MeOH desoxigenado y en condiciones anhidras, en presencia de cantidades catalíticas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (2.5% mol; bpy = 2,2'-bipiridina) y de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40% mol), condujo a la formación selectiva del diéster metílico del ácido 1,2-diaminotruxinico **2c**, como se muestra en la *Esquema 1*.



Esquema 1. Síntesis del ciclobutano **2c**, isómero delta.

La reacción tiene lugar con total selectividad, ya que la fotocicloadición podría dar teóricamente hasta 12 isómeros, 11 diastereoisómeros, como se ha comentado en el *Capítulo I*, mientras que aquí el diéster metílico del ácido 1,2-diaminotruxinico **2c** se obtiene como un único isómero en una única etapa.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se determinó el alcance de la reacción, *Figura 6*. Los ésteres **2** pueden obtenerse con una variedad de sustituyentes tanto electrodonadores (OMe **2b**, **2n**, Me **2c**, **2i**, 3,4-MeO₂ **2q**, 3,4-Me₂ **2r**, 3,4,5-MeO₃ **2u**, 2-tienil **2v**) como electroattractores (Cl **2d**, **2j**, **2o**, F **2e**, **2k**, **2p**, Br **2f**, **2l**, CN **2g**, CF₃ **2h**, **2m**, 3,4-Cl₂ **2s**, 3,4-F₂ **2t**), por lo que el alcance de la reacción es amplio y variado, con rendimientos aislados de los productos analíticamente puros de moderados a bajos (20-50%) debido a la purificación cromatográfica obligatoria. Aunque parece que la reacción de fotocicloadición [2+2] no depende de las características electrónicas de los sustituyentes en el anillo de 4-arilideno, el impedimento estérico del sustituyente en el anillo aromático parece ser mucho más crítico. De hecho, los sustituyentes *para*- en los anillos 3- o 4-arilo de los ciclobutanos son bien tolerados (**2b-2h** en la *Figura 6*), pero los que están en posición *meta*- mostraron un alcance algo más restringido (**2i-2m**). Cuando los sustituyentes estaban en *orto*, sólo podían obtenerse los ciclobutanos que contenían OMe (**2n**), Cl (**2o**) o F (**2p**). Como era de esperar, se permiten dos o más sustituyentes en dichos anillos, siempre que estén en posiciones *meta/para*, independientemente de que sean de naturaleza electrodonadora (OMe **2q**, **2u**; Me **2t**) o de naturaleza electroattractora (Cl **2s**, F **2t**). La reacción también tiene lugar cuando tiene un heterociclo en lugar de un arilo (**2v**). Por todo ello, el método aquí descrito muestra claras ventajas con respecto a otros procedimientos publicados¹⁹⁻²² e incluso respecto al proceso descrito en el capítulo anterior.

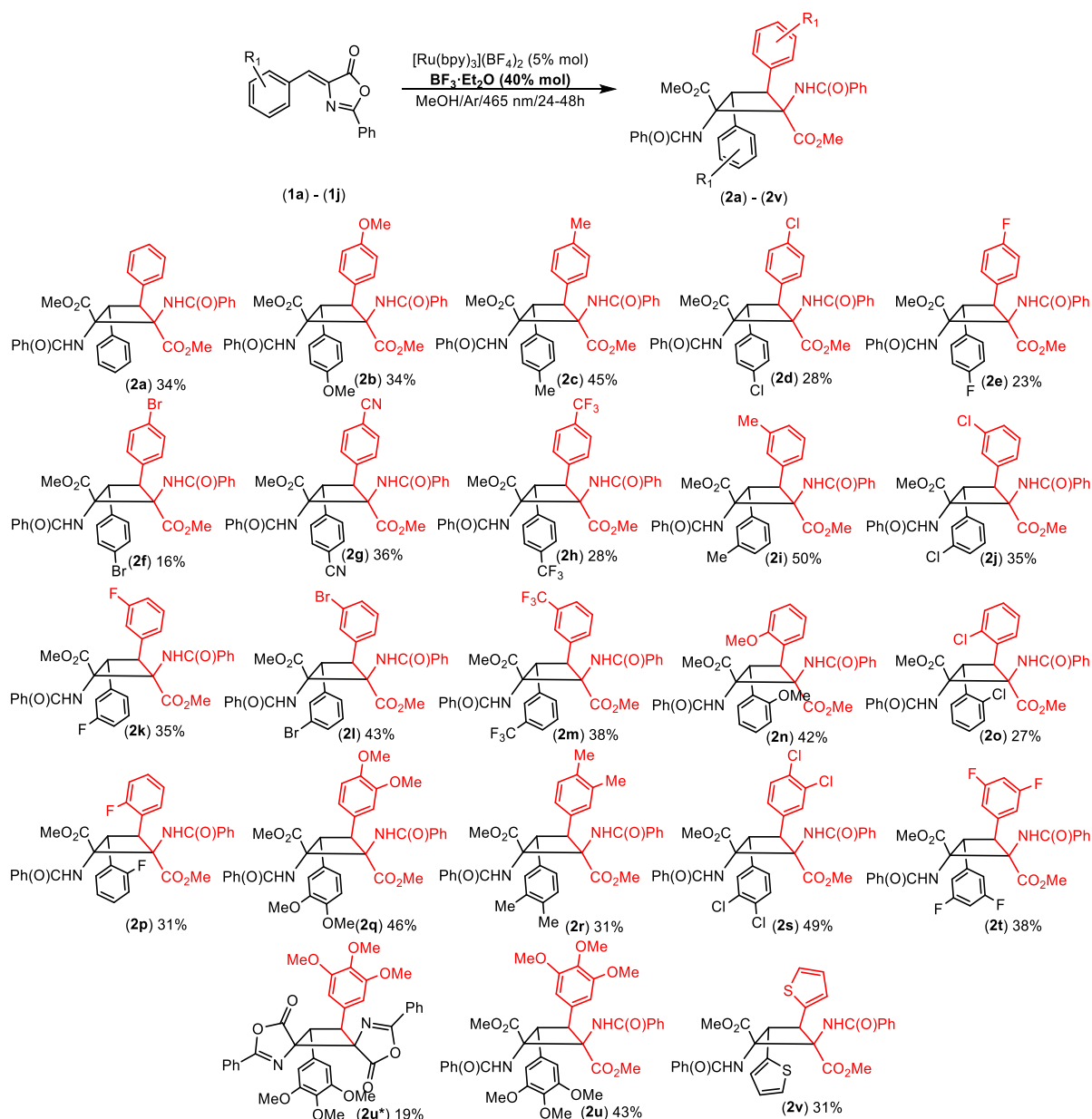


Figura 6. Síntesis y alcance de la reacción de los derivados diéster metílico de los 1,2-diaminotruxinicos **2a-2v** preparados.

La caracterización completa de los 1,2-diaminotruxinicos aislados **2a-2v** se llevó a cabo mediante técnicas de espectrometría de masas, espectroscopía de RMN y difracción de rayos X. El espectro de masas (ESI+) de **2a-2v** muestra la presencia de picos con valores m/z y distribuciones isotópicas acordes con la formación del ciclobutano. Aunque la fotocicloadiación [2+2] de las oxazolonas **1** puede dar hasta 12 isómeros, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (y de ^{19}F para **2e**, **2h**, **2k**, **2m**, **2p** y **2t**) mostraron señales debidas a la presencia de un ciclobutano de alta simetría como único isómero en todos los casos y similar al obtenido en el Capítulo I pero con distintos desplazamientos químicos. Con esta información se descartó la formación de los cuatro isómeros resultantes del acoplamiento de una (*Z*)-oxazolona con una (*E*)-oxazolona por razones de simetría,²² así como los isómeros μ , ϵ , α y ω que fueron caracterizados por nuestro grupo muy recientemente y no coinciden ninguno de los cuatro con los datos obtenidos.^{19,21a} De este modo, hay todavía tres posibles isómeros (*peri*, β y δ) cuya estructura

encajaría con la simetría de las señales observadas por RMN y, por tanto, se requerían métodos adicionales para elucidar la estructura. La configuración de este isómero se confirmó con la determinación de las estructuras cristalinas de los compuestos **2n** (Figura 7), **2p** (Figura 8) y **2t** (Figura 9).

Los tres compuestos son isoestructurales, y muestran el núcleo del ciclobutano formado por el acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza en *anti* de dos (*Z*)-oxazolonas. Así, la estereoquímica de los ésteres 1,2-diaminotruxinicos **2** resultantes en disolución y en estado sólido está claramente definida y ha sido asignada inequívocamente como el isómero δ . Esto significa que este método, que utiliza Ru (II) como fotocatalizador y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, proporciona un isómero diferente y amplía la lista de isómeros que pueden formarse mediante la cicloadición [2+2] fotocatalizada. Esto abre la puerta a la síntesis de isómeros específicos (δ) de bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxinicos biológicamente relevantes, simplemente controlando las condiciones de reacción (disolvente, fotocatalizador, ácido de Lewis). Además, esta síntesis es más sencilla que la descrita en los casos anteriores, ya que se obtiene directamente un compuesto estable en una sola etapa.

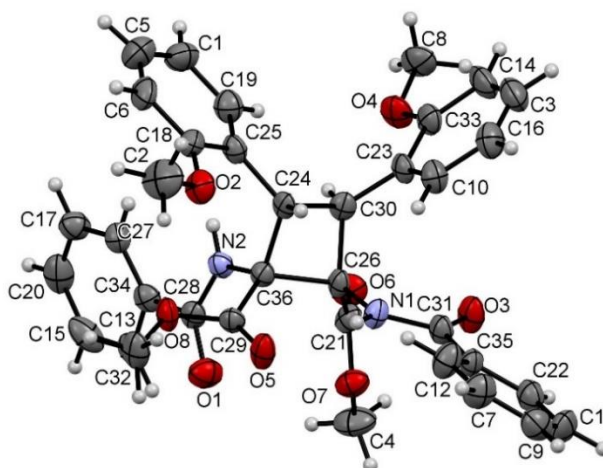


Figura 7. Estructura cristalina del ciclobutano **2n**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 30% de probabilidad.

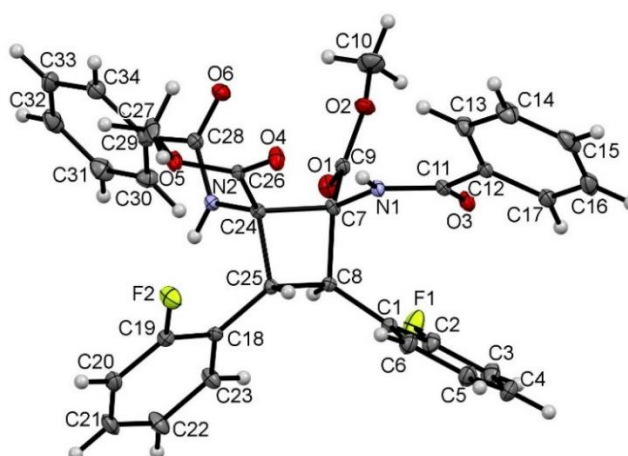


Figura 8. Estructura cristalina del ciclobutano **2p**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

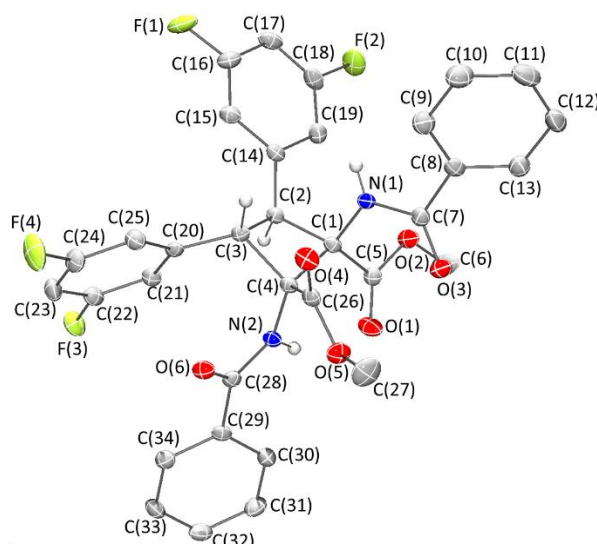


Figura 9. Estructura cristalina del ciclobutano **2t**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

Las estructuras cristalinas de rayos X muestran que los ciclobutanos **2n**, **2p** y **2t** tienen, respectivamente, dos anillos o -(CH₃O)C₆H₄ **2n**, dos o -FC₆H₄ **2p** y dos 3,5-F₂C₆H₃ **2t** en disposición *trans* en los carbonos adyacentes del ciclobutano [C(24) y C(30) para **2n**, C(8) y C(25) para **2p** y C(2) y C(3) para **2t**] que apuntan hacia lados opuestos del plano molecular, y dos ésteres metílicos y dos grupos benzamido en los otros dos carbonos adyacentes [C(36) y C(26) para **2n**, C(7) y C(24) para **2p** y C(1) y C(4) para **2t**], como resultado de la apertura *in situ* de los anillos oxazolona, también en disposición *trans*. Además, la disposición de los anillos o -(CH₃O)C₆H₄, o -FC₆H₄ o 3,5-F₂C₆H₃ con respecto al grupo benzamido situado en los carbonos adyacentes es *cis*, lo que significa que la configuración de la molécula es 1,2-*trans*-2,3-*cis*-3,4-*trans*. La disposición relativa de los grupos éster y amida con respecto a los anillos o -(CH₃O)C₆H₄, o -FC₆H₄ o 3,5-F₂C₆H₃ en cada caso es la esperada para un acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza en *anti* de dos oxazolonas *Z*, lo que demuestra que la oxazolona no se ha isomerizado durante la fotocicloadición, y que las disposiciones relativas en la *Z*-oxazolona se conservan en el ciclobutano final. Hay que advertir que la estructura de **2n** es únicamente un esquema de conectividad debido a la baja calidad de los datos, y por tanto no se puede hacer discusión de distancias y ángulos de enlace, aunque sí proporciona la disposición estructural inequívoca. El ciclobutano no es plano, como se deduce de los ángulos diedros para **2p** [C(7)-C(8)-C(25)-C(24) = 21.1(19)° y C(24)-C(7)-C(8)-C(25) = -20.7(19)°] y para **2t** [C(1)-C(2)-C(3)-C(4) = -23.9(15)° y C(2)-C(3)-C(4)-C(1) = 23.5(15)°]. Estos valores son mayores que los encontrados en otros ciclobutanos que contienen heterociclos como sustituyentes en posiciones 1,2 [rango 16.93(2)-18.56(2)°].²³ Las distancias de los enlaces C-C en el anillo del ciclobutano **2p** [1.539(4), 1.575(4), 1.581(4) y 1.611 (4) Å] y **2t** [1.551(3), 1.571(3), 1.573(3) y 1.594(3) Å] son idénticas dentro del error experimental y están en el rango habitual descrito para los enlaces sencillos C-C.²⁴ Otros parámetros internos son idénticos, dentro del error experimental, a los reportados por nosotros recientemente,¹⁹ y también a los encontrados en la bibliografía para sistemas relacionados.²⁴

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, se sabe que la reactividad de la (Z)-oxazolona **1** para dar el diéster del ácido 1,2-diaminotruxinico **2** tiene que implicar dos pasos diferentes: la fotocicloadición [2+2] y la apertura del anillo oxazolona. Para saber cuál se produce primero se sintetiza el correspondiente derivado deshidrofenilalanina a partir de la reacción de metanólisis de la oxazolona²⁵ y, en las mismas condiciones, se hace reaccionar para ver si se obtiene el derivado 1,2-diaminotruxinico **2**. Pasadas 24 horas de reacción el producto de partida está intacto, por lo que se propone que la fotocicloadición [2+2] tiene lugar primero para dar el ciclobutano, al que sigue la reacción de apertura del anillo de la oxazolona por metanólisis. En todos los casos los diésteres del derivado 1,2-diaminotruxinico se obtuvieron directamente como productos únicos, excepto en el **2u**. En este caso se obtuvo una mezcla del dispirociclobutano **2u*** y el ciclobutano **2u**, y se separaron por filtración, pues **2u*** es insoluble en MeOH. Esto demuestra que la reacción tiene lugar de forma secuencial, primero la fotocicloadición [2+2] y luego la reacción de apertura del anillo.

La comparación de las diferentes condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de los diferentes isómeros (isómero mu: Ru, CH₂Cl₂, luz azul (*Capítulo I*); isómero delta: Ru, BF₃, MeOH, luz azul) sugiere que el ácido de Lewis BF₃ es el principal responsable del comportamiento divergente observado. Se realizaron una serie de pruebas de control para conocer como participa cada uno de los reactivos. La reacción en ausencia de ácido de Lewis en metanol no es tan selectiva como en diclorometano (*Capítulo I*) ya que se observa mayoritariamente el derivado deshidrofenilalanina, proveniente de la apertura del anillo oxazolona, y una mezcla de isómeros (μ , δ , ZE), lo que demuestra que la presencia del ácido de Lewis es crucial para la selectividad. La reacción en ausencia del fotocatalizador de rutenio durante el mismo tiempo de reacción, llevaba a la observación de una menor conversión de oxazolona y a obtener el isómero ϵ abierto ya descrito en anteriores publicaciones.^{20b} Por lo que se llegó a la conclusión de que ambos reactivos (fotocatalizador y ácido de Lewis) son necesarios para la obtención del ciclobutano como isómero δ .

Para determinar el papel preciso del ácido de Lewis se realizó el estudio de la interacción entre las oxazolonas y el BF₃ en metanol como disolvente, tanto en el estado fundamental como en el estado excitado. Los espectros de ¹H RMN de soluciones de **1c** en CD₃OD no muestran cambios en la forma de las señales debidas a la oxazolona, ni en sus desplazamientos químicos, tras la adición de diferentes cantidades de BF₃·OEt₂, lo que sugiere una interacción muy débil entre el BF₃ y **1c**, no detectable por RMN. Una conclusión similar puede derivarse del análisis de los espectros de excitación-emisión de **1c** en metanol en ausencia o en presencia de BF₃. Aunque la interacción entre el BF₃ y la oxazolona en metanol parece ser demasiado débil para ser detectada por espectroscopias de RMN o UV-Vis, el diferente isómero obtenido en presencia (δ) o en ausencia (μ) de BF₃ sugiere que esta interacción existe en algún punto de la reacción.

Nuestra propuesta sobre el papel del BF₃ en esta reacción es meramente estérica y se basa en el estudio sobre el mecanismo de fotocicloadición [2+2] de dos (Z)-oxazolonas catalizado por [Ru(bpy)₃](BF₄)₂, que da el isómero mu por acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza en *anti* de dos (E)-oxazolonas detallado en el *Capítulo I*. En este estudio, la formación de un estado excitado triplete de

la oxazolona $^3(Z/E)\text{-1a}^*$ a partir de la $(Z)\text{-1a}$ o la $(E)\text{-1a}$ mediante la sensibilización por transferencia de energía de las especies excitadas de Ru (II) se estableció mediante fotólisis de destello láser. Los cálculos DFT mostraron que el estado triplete de la oxazolona $^3(Z/E)\text{-1a}^*$ interactúa con $(Z)\text{-1a}$ formando un nuevo enlace C-C entre las dos unidades a través de las posiciones CH bencílicas y dando lugar al intermedio 1,4-dirradical **Int-(ZZ)-1**, mostrado en la *Figura 10*. En el *Capítulo I* esta propuesta contempla en este punto la rotación de las dos oxazolonas alrededor del enlace C-C para dar el intermedio **Int-(EE)-1**, antes de la ciclación y la formación del ciclobutano como el isómero μ (*Capítulo I*). Aunque la coordinación del BF_3 puede producirse a cualquiera de las especies, la unión del BF_3 al intermedio **Int-(ZZ)-1** generaría un nuevo dirradical **Int-(ZZ)-1-BF₃** que estaría mucho más impedido estéricamente que **Int-(ZZ)-1** y no permitiría la rotación entorno al enlace C-C, reteniendo la geometría Z de la oxazolona y dando el intermedio ciclobutano **Int-(ZZ)-2-BF₃**. La descoordinación del BF_3 en este punto debería dar dispirociclobutanos como en el caso de **2u***. Ahora bien, nuestra propuesta incluye que este intermedio siga teniendo los BF_3 coordinados, ya que esto deja los carbonos adyacentes al oxígeno con carga parcial positiva, haciendo más posible el ataque nucleófilo del disolvente (MeOH) y promoviendo la reacción de apertura del anillo oxazolona, dando la formación del derivado 1,2-diaminotruxinico **2a**.

Con este mecanismo se explica satisfactoriamente por qué al adicionar el ácido de Lewis la fotocicloaddición [2+2] se produce a través del acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza en *anti* de dos (Z) -oxazolonas y cómo se produce la posterior apertura del anillo oxazolona *in situ* para dar el isómero δ como único producto de reacción (*Figura 10*).

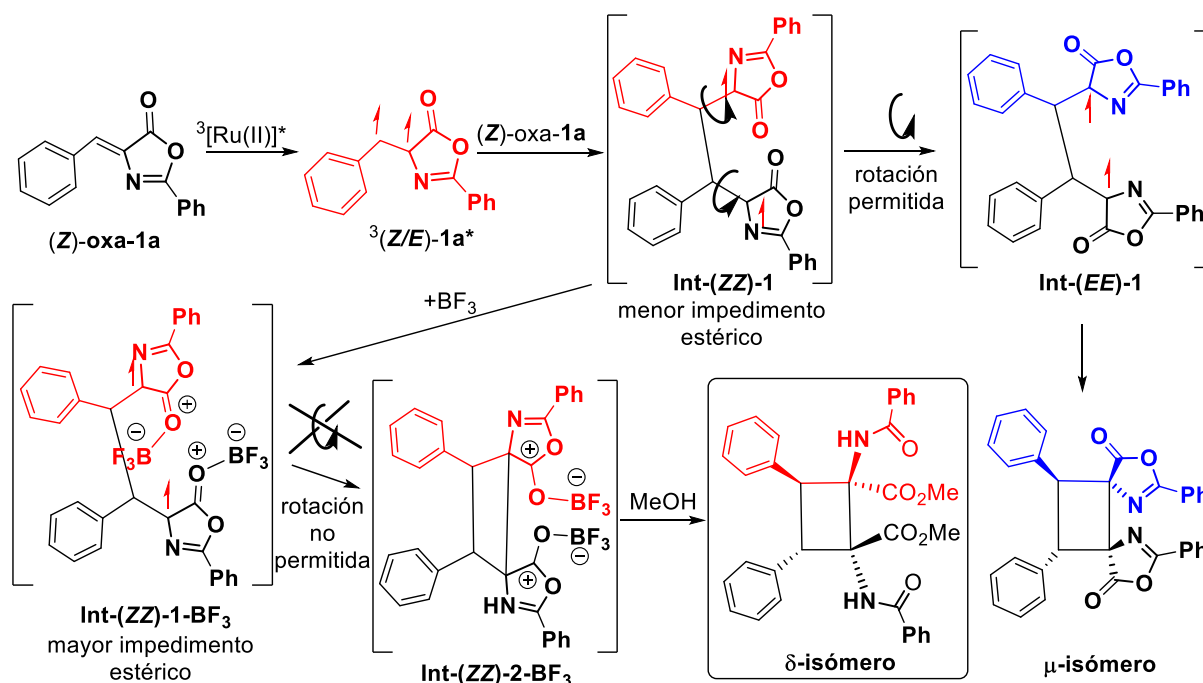


Figura 10. Propuesta de mecanismo explicar la fotocicloaddición [2+2] en presencia de BF_3 para dar lugar al isómero δ **2**.

Síntesis y caracterización de los derivados pirrolidina 3a-3v.

En el apartado anterior se ha visto que la apertura del anillo oxazolona por metanólisis ocurre en la mezcla de reacción a temperatura ambiente, sin dificultad en casi todos los casos, pues está favorecida por la coordinación del BF_3 , excepto para el compuesto **2u** (ver *Parte Experimental* y *Figura 6*). En esta excepción la apertura del anillo oxazolona del dispirociclobutano no se produce completamente, sino que queda el compuesto **2u*** con ambos anillos oxazolona cerrados, obteniéndose una mezcla de ciclobutanos con los anillos oxazolona cerrados y abiertos. Tras aislar el compuesto **2u***, se fuerza la reacción de apertura completa del anillo mediante el tratamiento del compuesto con una cantidad catalítica de NaOMe (5%) en MeOH a alta temperatura, tal y como se describe en el *Capítulo I*. Curiosamente, además del éster del ácido 1,2-diaminotruxinico **2** se obtuvo otra especie con baja simetría que no había sido observada hasta el momento, y que se muestra en la *Figura 11*. Desafortunadamente, no fue posible obtener la especie **3u** pura, aunque sí su caracterización parcial como un derivado de tipo pirrolidina-2,5-dicarboxilato.

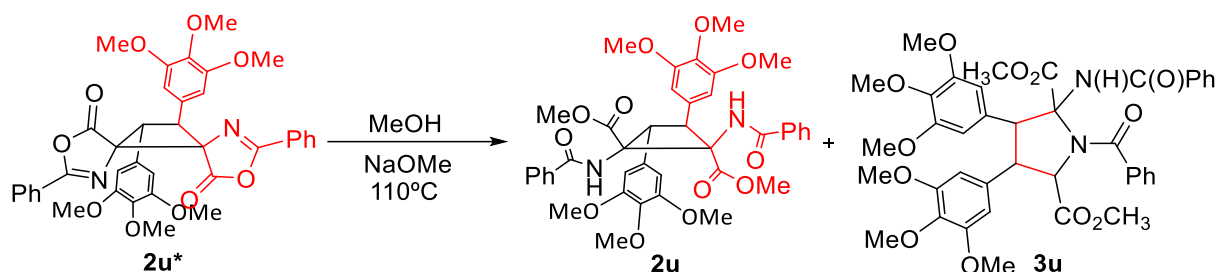


Figura 11. Primer caso de la síntesis del derivado de tipo pirrolidina-2,5-dicarboxilato **3u**.

La transformación del ciclobutano **2** en la pirrolidina **3** es sorprendente e inesperada, por lo que se ha estudiado en detalle. Para poder caracterizar las nuevas especies **3** y conocer el alcance de la reacción, se llevaron a cabo las reacciones de los ésteres metílicos de los ácidos 1,2-diaminotruxinicos **2a-2v** con NaOMe en metanol a reflujo. El tratamiento de los ciclobutanos **2** con la cantidad estequiométrica de NaOMe (proporción molar 1:1) en metanol a 110 °C da lugar a la formación de las correspondientes pirrolidinas **3** en todos los casos, como se muestra en la *Figura 12*. Se usa una cantidad estequiométrica de NaOMe porque se obtiene un producto más limpio y la reacción es más rápida. Sin embargo, los derivados **3** se obtuvieron de forma clara y selectiva sólo en los casos en los que había sustituyentes electroattractores (F, Cl, Br, CN, CF_3) en los anillos de arilo. En los demás casos, se detectaron los derivados **3** en el crudo de la reacción como componentes de una mezcla con varios compuestos sin identificar, de los que no fue posible su separación y purificación.

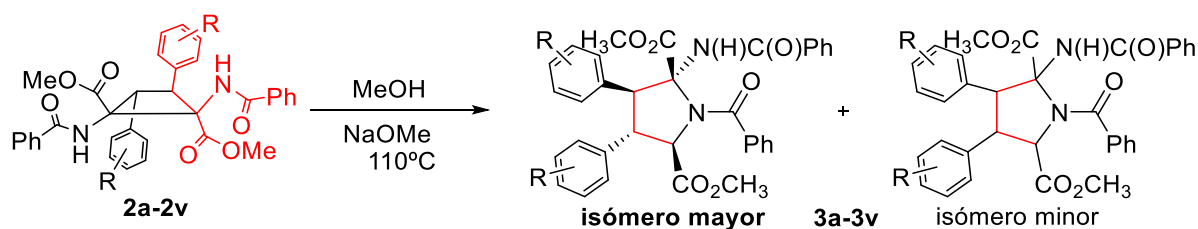


Figura 12. Síntesis de los derivados de tipo pirrolidina-2,5-dicarboxilato **3**.

El alcance de la reacción se muestra en la *Figura 13*. En general, los rendimientos obtenidos son de moderados a buenos (39% a 69%), excepto para **3m** (20%). Los intentos de optimizar la reacción mostraron que tanto una menor cantidad de NaOMe como una menor temperatura de reacción dan lugar a menores rendimientos de **3**.

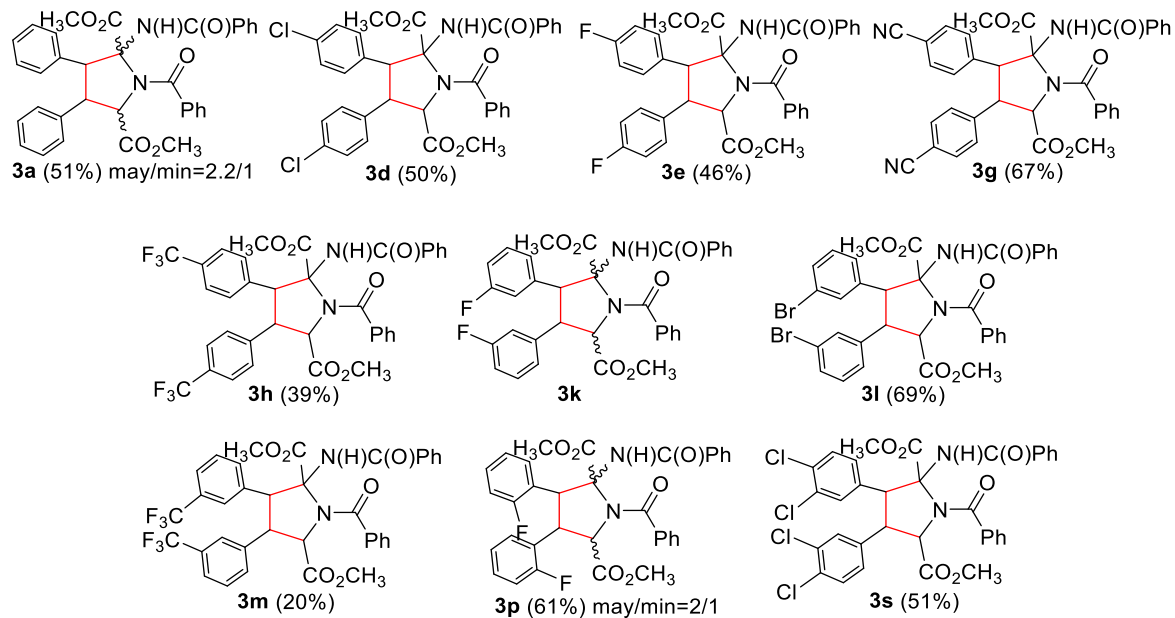


Figura 13. Alcance de la reacción.

La caracterización completa de los derivados **3** como pirrolidinas-2,5-dicarboxilatos se ejemplifica aquí con el derivado **3s**. El espectro de HRMS de esta nueva sustancia coincide, en masa, con la del diaminotruxinico **2s**, es decir, el nuevo producto deriva de una reorganización del esqueleto ciclobutano de **2s**. El espectro de ^1H RMN muestra cambios significativos respecto a **2s**: (i) no hay singletes en la zona de 5 ppm, por lo que no se trata de un ciclobutano con la misma simetría que **2s**; (ii) se observan 3 señales nuevas, dos dobletes y un doblete de dobletes, con intensidad relativa 1:1:1 en la zona 5.2-4.1 ppm lo que indica que ya no se trata de ciclobutano bis(aminoácidos) **2**; (iii) solo se observa 1 señal de NH, pero sigue habiendo 16 H aromáticos. El espectro de ^{13}C RMN muestra los siguientes hechos destacables: (i) hay 3 carbonos de tipo $\text{Csp}^3\text{-H}$ que correlacionan con los H entre 4.1-5.2 ppm (HSQC); (ii) hay un carbono de tipo cuaternario en la zona alifática, que correlaciona con los mismos H (HMBC) y que está mucho más desapantallado que el cuaternario de **2s**, lo que indicaría que el entorno de ese carbono ha cambiado. Estos datos implican que el esqueleto de tipo ciclobutano ha sufrido una reorganización y la formación de un anillo pirrolidina.

Como se deduce de las *Figuras 11* y *12*, la reacción implica formalmente la expansión de un anillo de ciclobutano sustituido, con cuatro centros estereogénicos, para dar un anillo de pirrolidina de cinco miembros, también con cuatro centros estereogénicos. Según la bibliografía, la expansión de un benzamidociclobutano para construir un esqueleto de *N*-benzoi pirrolidina no ha sido descrito anteriormente. Esta metodología proporciona una vía sintética novedosa, adicional y alternativa para la obtención de pirrolidinas-2,5-dicarboxilatos altamente sustituidas. Debido a la presencia de cuatro

centros estereogénicos, un aspecto importante de esta reacción es la alta estereoselectividad con la que tiene lugar considerando que, a priori, se pueden obtener hasta 8 estereoisómeros diferentes de las pirrolidinas **3** a partir de **2**. Las pirrolidinas-2,5-dicarboxilatos **3** se obtuvieron como diastereoisómeros únicos en la mayoría de los casos (**3d**, **3e**, **3g**, **3h**, **3l**, **3m**, **3s**), mientras que **3a**, **3k** y **3p** se obtuvieron como una mezcla de dos diastereoisómeros en una proporción molar de aproximadamente 2/1 (cada diastereoisómero como la mezcla racémica de los dos enantiómeros). Profundizando más en la caracterización por RMN de las pirrolidinas **3** se observa que el diastereoisómero obtenido como isómero único (o como isómero mayoritario para **3a**, **3k** y **3p**) tiene configuraciones (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*/2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) (Figura 12). Esta disposición puede deducirse de la observación de un fuerte efecto NOE entre el H de C3 y el H de C5 (5.81 ppm y 5.30 ppm en **3p**, ver Anexo), así como el NOE entre el H de C3 y el NH del grupo benzamido de C2 (8.06 ppm en **3p**), lo que significa que estos tres fragmentos están en el mismo lado del plano molecular. Esto se confirmó además mediante la determinación de la estructura cristalina de la pirrolidina **3s** por métodos de difracción de rayos X, Figura 14.

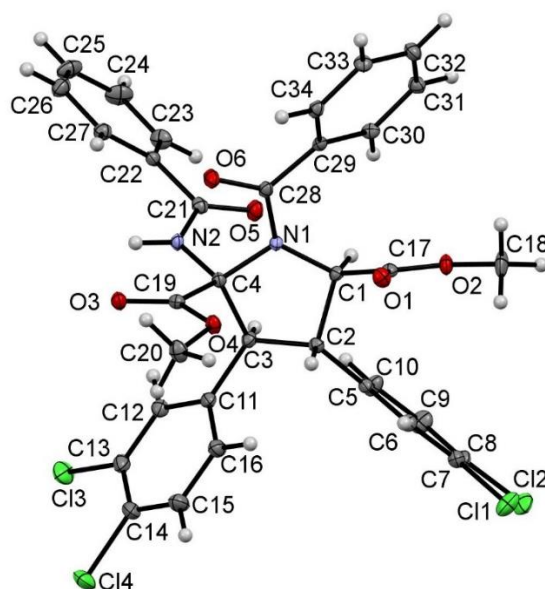


Figura 14. Estructura cristalina del ciclobutano **3s**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

La estructura confirma la formación de un anillo de cinco miembros de tipo pirrolidina, sustituido en el átomo de nitrógeno N1 por un grupo C(O)Ph, por un grupo éster CO₂Me en el carbono C1, por dos grupos C₆H₃Cl₂ en los carbonos C2 y C3 (uno en cada respectivo carbono), y por un grupo éster CO₂Me y otro benzamida N(H)C(O)Ph en el carbono C4. El anillo de cinco miembros muestra la forma alabeada esperada, con el objetivo de minimizar los contactos estéricos intramoleculares. La disposición relativa de los sustituyentes en cada átomo de C (C1 a C4) muestra cambios interesantes cuando se compara con la estructura de los precursores de ciclobutano **2**. En conjunto, la molécula presenta 4 centros quirales, C1, C2, C3 y C4, cuyas configuraciones absolutas de los centros estereogénicos son, en la molécula mostrada en la Figura 14, *R*_{C1}, *S*_{C2}, *S*_{C3} y *S*_{C4}. No obstante, como el grupo espacial en el que cristaliza la molécula es el monoclinico *I2/a*, y es centrosimétrico, ambos enantiómeros (*R*_{C1}, *S*_{C2}, *S*_{C3} y

S_{C4} y S_{C1} , R_{C2} , R_{C3} y R_{C4}) de este diastereoisómero están presentes en la celdilla unidad, por lo que también está la molécula con configuraciones S_{C1} , R_{C2} , R_{C3} y R_{C4} . La estructura muestra, eso sí, la presencia de un único diastereoisómero en la celdilla unidad. La conformación del anillo de cinco miembros es alabeada, probablemente debido a la presencia de sustituyentes en todos los carbonos del esqueleto, intentando minimizar las repulsiones intramoleculares entre todos los grupos. Con respecto a las orientaciones relativas de los distintos sustituyentes, se observa que los carbonos C2 y C3 mantienen la misma disposición *trans* que la encontrada en el ciclobutano de partida, por lo que parece que esta parte de la molécula no ha experimentado cambios durante la expansión del anillo. Sin embargo, el grupo benzamido en C4 y el anillo de arilo 3,4- $C_6H_3Cl_2$ en C3 también están en *trans*, mientras que están en *cis* en los ciclobutanos **2** (Figuras 7-9). Esto sugiere fuertemente que el enlace C2-C3 permanece intacto durante la reacción de expansión desde el ciclobutano **2** a la pirrolidina **3**, y que la reactividad se centra en el fragmento C4-N1-C1.

Por otro lado, las distancias internas C-C, C-N y C-O son idénticas, dentro del error experimental, a las encontradas en otras *N*-acilpirrolidinas-2,5-dicarboxilato.²⁶ Tan sólo se aprecia una ligera diferencia entre los pares de distancias N1-C1 [1.455(3) Å] y N1-C4 [1.473(3) Å] por un lado, y C1-C2 [1.545(3) Å] y C3-C4 [1.568(4) Å] por otro. Aunque, en rigor, las distancias son iguales dentro del error experimental, da la impresión de una cierta elongación en el lado de la molécula que contiene el C cuaternario, probablemente reflejando ese intento de minimizar repulsiones intramoleculares que se ha comentado anteriormente. Los demás parámetros internos se encuentran en los rangos habituales de distancias y ángulos encontrados en la literatura para este tipo de compuestos.²⁵ Con respecto al isómero minoritario del **3a**, **3k** y **3p**, no ha sido posible determinar sus configuraciones absolutas de manera inequívoca.

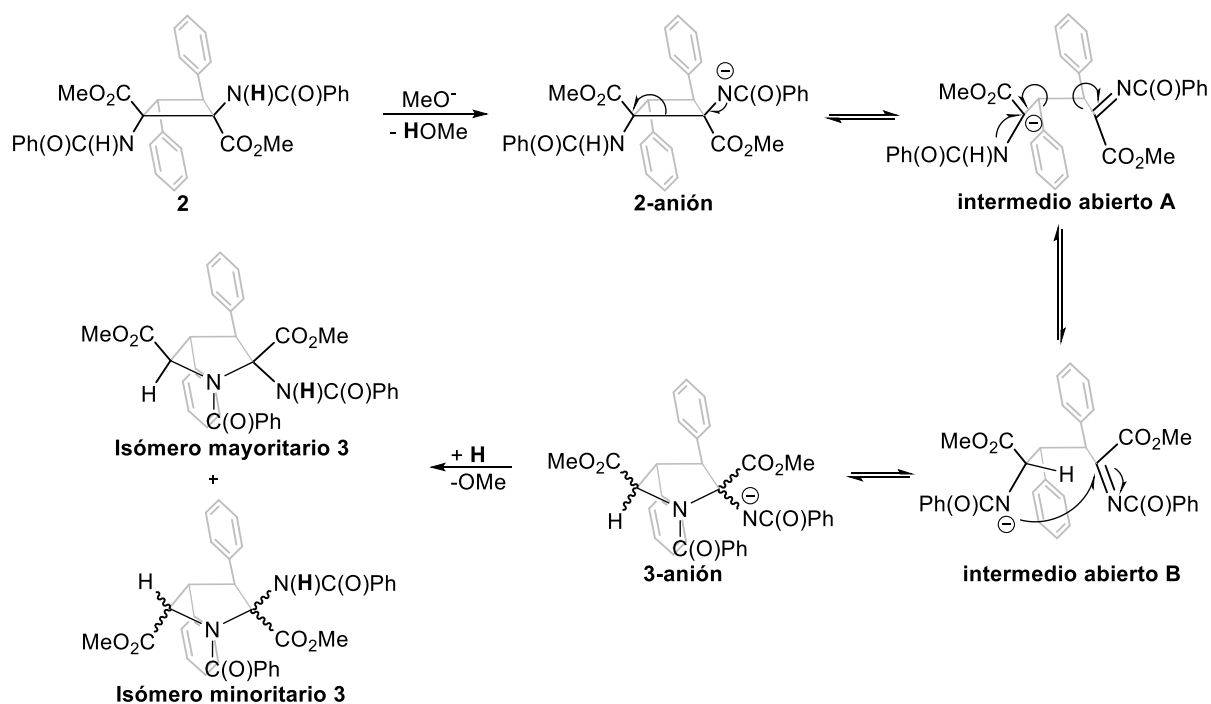


Figura 15. Propuesta del mecanismo de expansión de los anillos ciclobutano **2** para dar pirrolidinas **3**.

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, se sabe que la reacción se produce cuando se pone a reaccionar el 1,2-diaminotruxínico **2** en metanol a alta temperatura en presencia de NaOMe. Nuestra hipótesis del mecanismo se representa en la *Figura 15*, y ha sido analizada en detalle y corroborada mediante cálculos DFT. Esta parte del trabajo se ha llevado a cabo en colaboración con los Drs. Rosa López y Enrique Gómez-Bengoa, de la Universidad del País Vasco (UPV-EHU). La reacción comienza por la desprotonación de uno de los enlaces N-H de uno de los grupos benzamida del ciclobutano por parte del grupo MeO^- , generando la forma aniónica (**2-anión**). Esta especie puede estabilizar su carga *N*-aniónica con la formación de un enlace imina, promoviendo la ruptura del enlace C-C del ciclobutano y dando el carbanión **intermedio abierto A**. Este intermedio, que contiene ahora la carga aniónica formal en el átomo de carbono, tiene permitida la libre rotación alrededor de los enlaces C-C del esqueleto de carbono restante. La tautomerización por desplazamiento 1,2-H del protón del grupo NH al carbanión genera el **intermedio abierto B**, que contiene un centro *N* aniónico y tiene también la rotación permitida. El ataque posterior de este *N*-anión al átomo C de la imina cierra el ciclo dando la forma aniónica de la pirrolidina **3-anión** (*Figura 15*). Las energías relativas de los tres tipos de especies involucradas en el mecanismo, es decir **2-anión** (tomado como referencia del sistema, $\Delta G = 0$ kcal/mol), los intermedios abiertos ($\Delta G = +17.7$ kcal/mol) y **3-anión** ($\Delta G = -6.3$ kcal/mol) confirman que la reacción es exérgica, siendo la especie final **3-anión** la más baja en energía de las tres. Las especies intermedio abierto son mínimos locales en la hipersuperficie de energía potencial, pero se encuentran a una energía más elevada, tanto respecto al ciclobutano de partida como a la pirrolidina final. Por otro lado, la estereoquímica de la pirrolidina **3** se determina de formar muy probable durante la ciclización del intermedio abierto (ataque del N al enlace imínico). Sin embargo, los cálculos no muestran una preferencia cinética clara en los estados de transición correspondientes a la formación del enlace C-N. Basándonos en estos datos, proponemos que esta transformación de los ciclobutanos en pirrolidinas promovida por base debe ocurrir bajo condiciones termodinámicas, donde todas las especies en la *Figura 15* están en equilibrio, desencadenando la formación final de la pirrolidina más estable. De acuerdo con esto, las tendencias de las energías calculadas están en perfecto acuerdo con las observaciones experimentales. Así, la especie **3-anión** más estable ($\Delta G = -6.3$ kcal/mol) corresponde al isómero único, o al mayoritario en el caso de mezclas, de **3a**.

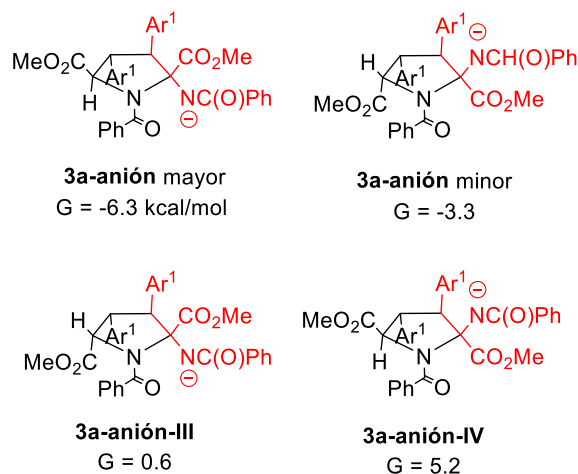


Figura 16. Energías calculadas de los cuatro isómeros finales del **3a-anión**.

Respecto a los otros isómeros, nuestra propuesta es que el isómero minoritario corresponde a la siguiente especie, la segunda de menor energía ($\Delta G = -3.3$ kcal/mol), que se muestra en la *Figura 16*. Las configuraciones relativas para esta especie son S_{C1} , S_{C2} , S_{C3} y R_{C4} . Las otras dos especies aniónica ($\Delta G = 0.6$ kcal/mol y $\Delta G = 5.2$ kcal/mol) se encuentran muy por encima en energía de las anteriores y no se observan experimentalmente.

3. CONCLUSIONES

Una nueva síntesis totalmente estereoselectiva de ciclobutanos es posible, como en el *Capítulo I* se ha demostrado que los ésteres metílicos de los bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxinicos pueden obtenerse como únicos isómeros con completa regio- y estereoselectividad mediante la fotocicloadición [2+2] de (Z)-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas en disolución y que se pueden obtener distintos isómeros modificando las condiciones de reacción. En presencia del ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se da la formación del isómero δ del ciclobutano **2** proveniente del acoplamiento 1,2-cabeza-cabeza en *anti* de dos oxazolonas, en lugar del isómero μ (*Capítulo I*) cuando el ácido de Lewis no está presente. Parece que el ácido de Lewis bloquea la libre rotación en el estado de transición.

Por otro lado, el tratamiento con una base fuerte de los ciclobutanos 1,2-diaminotruxinicos **2** promueve una expansión sin precedentes del anillo de ciclobutano, obteniendo las pirrolidinas-2,5-dicarboxilatos **3** altamente sustituidas con un alto grado de estereoselectividad. Los cálculos DFT confirman que el tratamiento con una base fuerte provoca la desprotonación de uno de los enlaces N-H, generando la forma aniónica y promoviendo la ruptura del enlace C-C del ciclobutano. Tras la ruptura del ciclobutano se produce una reorganización y el desplazamiento de un protón para formar un centro *N* aniónico el cual atacara al C de la imina y cerrara el ciclo formándose la pirrolidina **3**.

4. REFERENCIAS

- (1) Lewis, F. D.; Oxman, J. D.; Gibson, L. L.; Hampsch, H. L.; Quillen, S. L. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 4. Selective Isomerization of Cinnamic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3005.
- (2) Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Barancyk, S. V.; Oxman, J. D. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 5. Selective Isomerization of Conjugated Butenoic and Dienoic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3016.
- (3) Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Oxman, J. D.; Upthagrove, A. L.; Quillen, S. L. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 6. Selective Isomerization of Beta-Furylacrylic and Urocanic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (19), 5964.
- (4) Lewis, F. D.; Elbert, J. E.; Upthagrove, A. L.; Hale, P. D. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 9. Structure and Photoisomerization of (E)- and (Z)-Cinnamamides and Their Lewis Acid Complexes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (2), 553.
- (5) Lewis, F. D.; Oxman, J. D. Lewis Acid Enhancement of Photochemical Trans→Cis Isomerization of alpha,beta-Unsaturated Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7345.
- (6) Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Oxman, J. D. Lewis Acid Catalysis of Coumarin Photodimerization. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (10), 3344.
- (7) Lewis, F. D.; Barancyk, S. V. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 8. Photodimerization and Cross-Cycloaddition of Coumarin. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (23), 8653.
- (8) Görner, H.; Wolff, T. Lewis-acid-catalyzed Photodimerization of Coumarins and N-methyl-2-quinolone. *Photochem. And Photobio.* **2008**, *84*, 1224.
- (9) Lewis, F. D.; Reddy, G. D.; Elbert, J. E.; Tillberg, B. E.; Meltzer, J. A.; Kojima, M. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 10. Spectroscopy and Photochemistry of 2-Quinolones and Their Lewis Acid Complexes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (18), 5311.
- (10) Lewis, F. D.; Oxman, J. D.; Huffman, J. C. Photodimerization of Lewis Acid Complexes of Cinnamate Esters in Solution and the Solid State. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (2), 466.
- (11) Lewis, F. D.; Quillen, S. L.; Hale, P. D.; Oxman, J. D. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 7. Photodimerization and Cross-Cycloaddition of Cinnamic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (4), 1261.
- (12) Yoon, T. P. Photochemical Stereocontrol Using Tandem Photoredox-Chiral Lewis Acid Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (10), 2307.
- (13) Guo, H.; Herdtweck, E.; Bach, T. Enantioselective Lewis Acid Catalysis in Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of Coumarins. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (42), 7782.

- (14) Brimioulle, R.; Guo, H.; Bach, T. Enantioselective Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of 4-Substituted Coumarins Catalyzed by a Chiral Lewis Acid. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (24), 7552.
- (15) Poplata, S.; Bauer, A.; Storch, G.; Bach, T. Intramolecular [2+2] Photocycloaddition of Cyclic Enones: Selectivity Control by Lewis Acids and Mechanistic Implications. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (34), 8135.
- (16) Daub, M. E.; Jung, H.; Lee, B. J.; Won, J.; Baik, M.-H.; Yoon, T. P. Enantioselective [2+2] Cycloadditions of Cinnamate Esters: Generalizing Lewis Acid Catalysis of Triplet Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (24), 9543.
- (17) Blum, T. R.; Miller, Z. D.; Battes, D. M.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. Enantioselective photochemistry through Lewis acid-catalyzed triplet energy transfer. *Science* **2016**, *354*, 6318, 1391.
- (18) (a) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2815; (b) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1623; (c) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, *275*, 1; (d) Carter, H. E. Azlactones, Chapter 5 of the book series *Organic Reactions* **1946**, *3*, 198; (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R. Editor, Academic Press, New York, 1954, ch. 4, p. 75; (f) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, *12*, 749; (g) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4H)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1655; (h) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azlactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227; (i) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, *77*, 56.
- (19) Sierra, S.; Gómez, M. V.; Jiménez, A. I.; Pop, A.; Silvestru, C.; Marín, M. L.; Boscá, F.; Sastre, G.; Gómez-Bengo, E.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective, Ruthenium-Photocatalyzed Synthesis of 1,2-Diaminotruxinic Bis-amino Acids from 4-Arylidene-5(4H)-oxazolones. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3529.
- (20) (a) Roiban, D.; Serrano, E.; Soler, T.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Unexpected [2 + 2] C–C bond coupling due to photocycloaddition on orthopalladated (Z)-2-aryl-4-arylidene-5(4H)-oxazolones. *Chem. Commun.* **2009**, 4681; (b) Serrano, E.; Juan, A.; García-Montero, A.; Soler, T.; Jiménez-Marquez, F.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective Synthesis of 1,3-Diaminotruxinic Acid Derivatives: An Advantageous Combination of C-H-ortho-Palladation and On-Flow [2+2]-Photocycloaddition in Microreactors. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 144; (c) Carrera, C.; Denisi, A.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Functionalized 1,3-diaminotruxinic acids by Pd-mediated C-H activation and [2+2]-photocycloaddition of 5(4H)-oxazolones. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 3481; (d) Urriolabeitia, E. P.; Sánchez, P.; Pop, A.; Silvestru, C.; Laga, E.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. Synthesis of esters of

diaminotruxilics bis-amino acids by Pd-mediated photocycloaddition of analogs of the Kaede protein chromophore. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1111.

(21) (a) García-Montero, A.; Rodríguez, A. M.; Juan, A.; Velders, A.H.; Denisi, A.; Jiménez-Osés, G.; Gómez-Bengoa, E.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Metal-Free [2 + 2]-Photocycloaddition of (Z)-4-Aryliden-5(4H)-Oxazolones as Straightforward Synthesis of 1,3-Diaminotruxilic Acid Precursors: Synthetic Scope and Mechanistic Studies. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 8370; (b) Sierra, S.; Dalmau, D.; Higuera, S.; Cortés, D.; Crespo, O.; Jimenez, A. I.; Pop, A.; Silvestru, C.; Urriolabeitia, E. P. Reactivity of (Z)-4-Aryliden-5(4H)-thiazolones: [2 + 2]-Photocycloaddition, Ring-Opening Reactions, and Influence of the Lewis Acid BF₃. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12119; (c) Liu, Q.; Li, N.; Yuan, Y.; Lu, H.; Wu, X.; Zhou, C.; He, M.; Su, H.; Zhang, M.; Wang, J.; Wang, B.; Wang, Y.; Ma, D.; Ye, Y.; Weiss, H. C.; Gesing, E. R. F.; Liao, J.; Wang, M. W. Cyclobutane Derivatives As Novel Nonpeptidic Small Molecule Agonists of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 250.

(22) Marra, I. F. S.; de Almeida, A. M.; Silva, L. P.; de Castro, P. P.; Corrêa, C. C.; Amarante, G. W. Stereoselective Intermolecular [2 + 2] Cycloadditions of Erlenmeyer–Plöchl Azlactones Using Visible Light Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15144.

(23) Zou, Y.-Q.; Duan, S.-W.; Meng, X.-G.; Hu, X.-Q.; Gao, S.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Visible light induced intermolecular [2+2]-cycloaddition reactions of 3-ylideneoxindoles through energy transfer pathway. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6914.

(24) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.

(25) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chavez, F. One-pot process to Z- α -benzoylamino-acrylic methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625.

(26) (a) Kubyshkin, V.; Budisa, N. Amide rotation trajectories probed by symmetry. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6764; (b) Reboredo, S.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; de Cózar, A.; Cossío, F. An Amine-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides and α,β -Unsaturated Aldehydes: Applications and Mechanistic Implications. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7179; (c) Shi, M.; Jiang, J. K.; Shen, Y. M.; Feng, Y. S.; Lei, G. X. An Unexpected Carbon Dioxide Insertion in the Reaction of Trans-2,4-Disubstituted Azetidine, Trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidine, or Trans-2,6-Disubstituted Piperidine with Diphenylthio-phosphinic Chloride and Diphenylselenophosphinic Chloride. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3443.

Capítulo III

Reactividad fotosensibilizada en la fotocicloadición
[2+2] de aliliden-oxazolonas: presencia de más de
un doble enlace

III. Reactividad fotosensibilizada en la fotocicloadición [2+2] de aliliden-oxazolonas: presencia de más de un doble enlace.

1. INTRODUCCIÓN

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- a. Síntesis general de derivados de la (Z)-4-((E)-3-(fenil)aliliden)-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona 1a-1h.
- b. Síntesis de los ciclobutanos-bis(oxazolonas) 2.
- c. Síntesis de los bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxínicos 3.

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Durante los *Capítulos I y II* se ha estudiado la fotocicloaddición [2+2] de (*Z*)-4-*ariliden*-5(4*H*)-oxazolonas en distintas condiciones de reacción, cuyo control ha permitido obtener dos nuevos derivados del bis-aminoácido 1,2-diaminotruxinico (*Figura 1*).

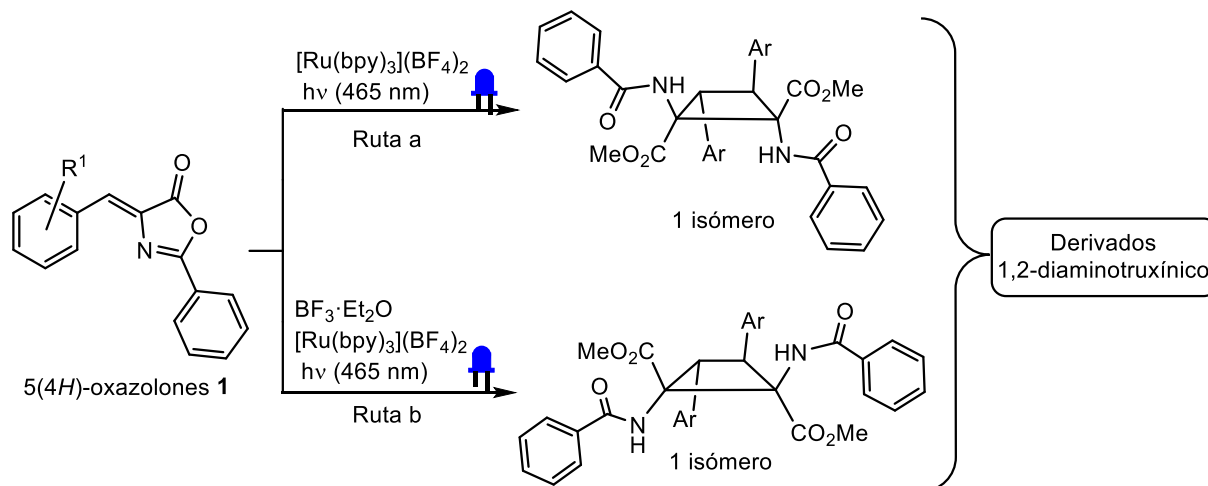


Figura 1. Estudios previos de fotocicloaddición [2+2].

Dados estos resultados previos, en este capítulo se pretende llevar a cabo un estudio del alcance de la reacción y reproducibilidad de los métodos anteriores cuando en la oxazolona se introduce un doble enlace C=C adicional que pueda competir con el C=C exocíclico del grupo *arilideno* en la reacción de fotocicloaddición. La estructura básica de las oxazolonas que se van a ensayar se muestra en la *Figura 2*.

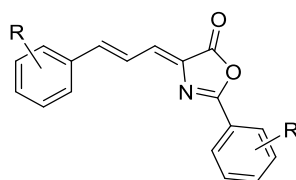


Figura 2. Oxazolona con dobles enlaces conjugados.

El objetivo sintético perseguido con estas nuevas oxazolonas es ver si en las mismas condiciones de reacción que en capítulos precedentes se da una reproducibilidad de la reactividad. En ese caso se obtendrían estructuras de tipo *laderano*, como las mostradas en la *Figura 3*.

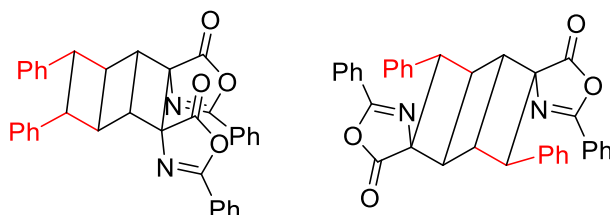


Figura 3. Compuesto final deseado a partir (*Z*)-4-((*E*)-3-(*fenil*)*aliliden*)-2-*fenil*-5(4*H*)-oxazolona.

No obstante, es necesario considerar que, dada la mayor complejidad de las oxazolonas de partida, la variedad estructural de compuestos potencialmente accesibles es muy grande. Teniendo en cuenta que pueden producir dos fotocicloaddiciones [2+2], o una sola fotocicloaddición, pero involucrando el mismo o distintos fragmentos C=C, todo ello con distintas aproximaciones, es plausible obtener todos los isómeros mostrados en la *Figura 4*.

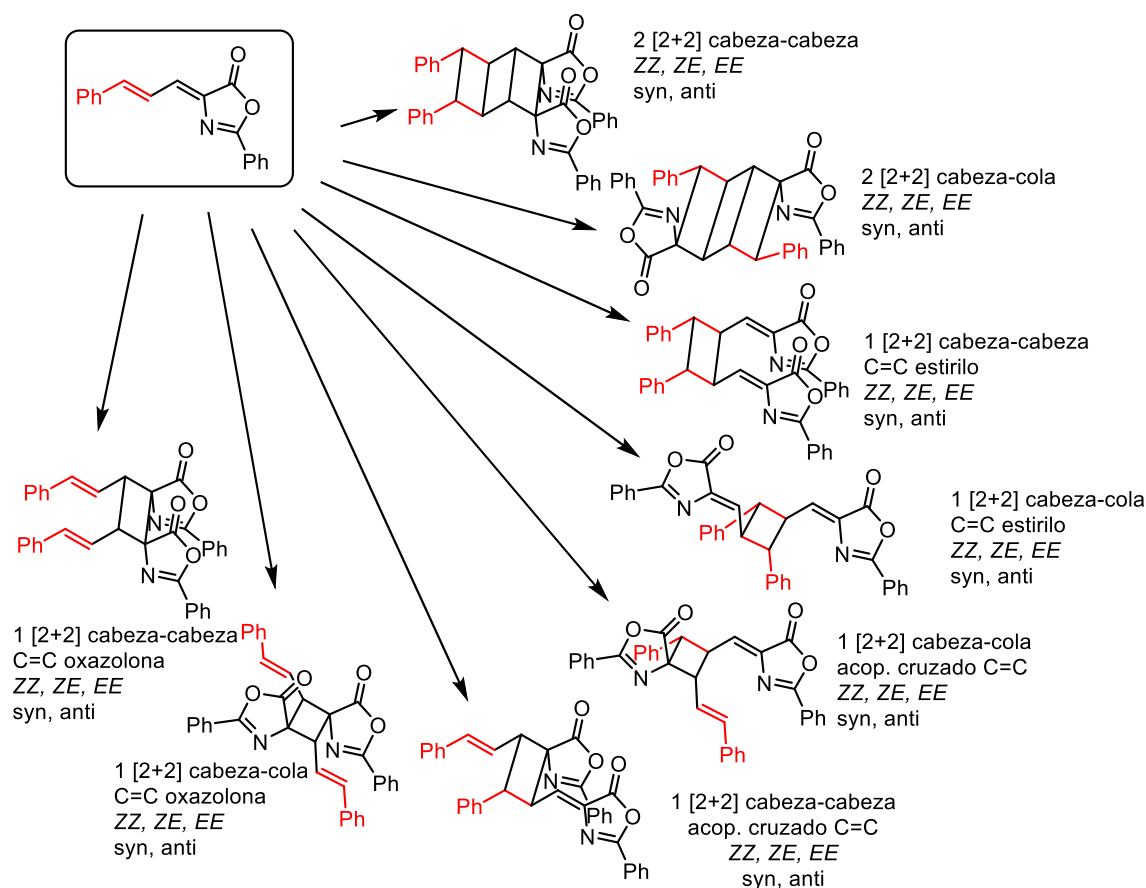


Figura 4. Posibilidades de acoplamiento en la fotocicloaddición [2+2].

En este capítulo se describen los resultados obtenidos por irradiación de las oxazolonas mostradas en la *Figura 2* en presencia de un fotosensibilizador de rutenio.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis general de derivados de la (Z)-4-((E)-3-(fenil)aliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona 1a-1h.

La síntesis de aliliden-5(4H)-oxazolonas **1a-1h** se ha llevado a cabo mediante el método general de Erlenmeyer-Plöchl, mostrado en la *Figura 1,2*:

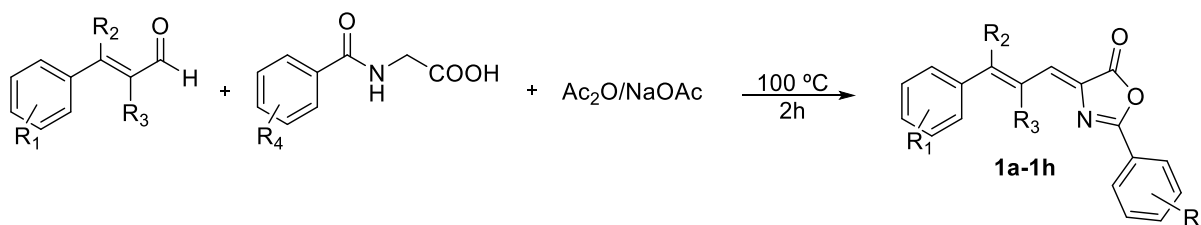


Figura 5. Síntesis de Erlenmeyer-Plöchl.

Se ha diseñado la síntesis de manera que se varíen los sustituyentes en las posiciones α y β del cinamaldehído (R_3 y R_2), en las posiciones *orto*- y *para*- del anillo 3-*aril*-alilideno (R_1), y en la posición *para* del anillo 2-fenilo (R_4), seleccionando grupos funcionales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 de naturaleza electroattractora y electrodadora, con el objetivo de abarcar la mayor parte de posibilidades de variación de parámetros estéricos y electrónicos. De esta manera se han preparado las oxazolonas **1a-1h** que se muestran en la *Figura 6*, con rendimientos muy variables en función de los sustituyentes.

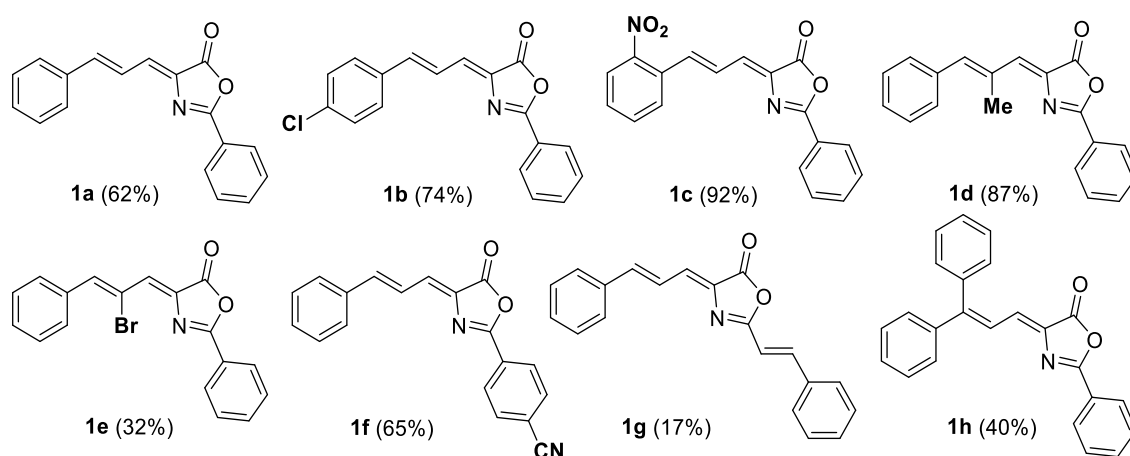


Figura 6. Oxazolonas sintetizadas **1a-1h**.

La caracterización estructural de las aliliden-oxazolonas se ha llevado a cabo mediante análisis de sus espectros de masas y de los espectros obtenidos por resonancia magnética nuclear. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS, ESI⁺) muestran picos con la distribución isotópica correspondiente a las estequiometrías de las moléculas que se muestran en la *Figura 6*.

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de **1d** muestran un único conjunto de señales, lo que demuestra que ha sido obtenida en forma de un único estereoisómero. Al contener dos dobles enlaces C=C conjugados se podrían tener hasta un máximo de 4 isómeros distintos, mostrados en la *Figura*.

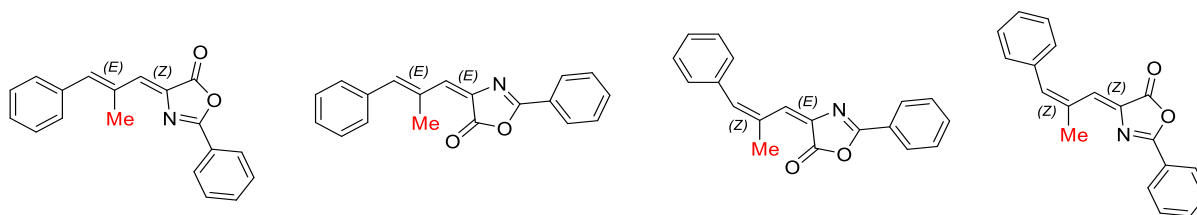


Figura 7. Posibles disposiciones de los dobles enlaces e isómeros resultantes.

En el espectro de ^1H RMN de **1d**, mostrado en la *Figura 8*, es fácil identificar la señal debida al metilo en α (doblete a 2.59 ppm), así como las señales debidas a los 2 protones vinílicos (2 singletes a 7.07 ppm y 7.16 ppm). El espectro COSY muestra una correlación entre el metilo a 2.59 ppm y el protón a 7.16 ppm, por lo que este último se asigna al H_3 , y la señal a 7.07 ppm se asigna al H en el $\text{C}=\text{C}$ exocíclico H_1 . Para conocer la orientación relativa de cada protón/grupo de protones, se realizan los experimentos 1D-NOESY selectivo. Así, la inversión selectiva de la señal a 7.16 ppm (H_3) provoca un intenso efecto NOE en la señal de 7.07 ppm, lo que demuestra que ambos H se encuentran cercanos en el espacio, tal y como se demuestra en la *Figura 8*. A su vez, la inversión selectiva de la señal de 7.07 ppm provoca un claro efecto NOE en la señal de 7.16 ppm. Por otro lado, la inversión de la señal de 7.16 ppm también provoca un claro efecto NOE en los H aromáticos de 7.50 ppm, asignados a los H orto del Ph en el C_β . Según esto, los experimentos de ^1H RMN permiten confirmar que la conformación del $\text{C}_\alpha=\text{C}_\beta$ es *E* en este caso.

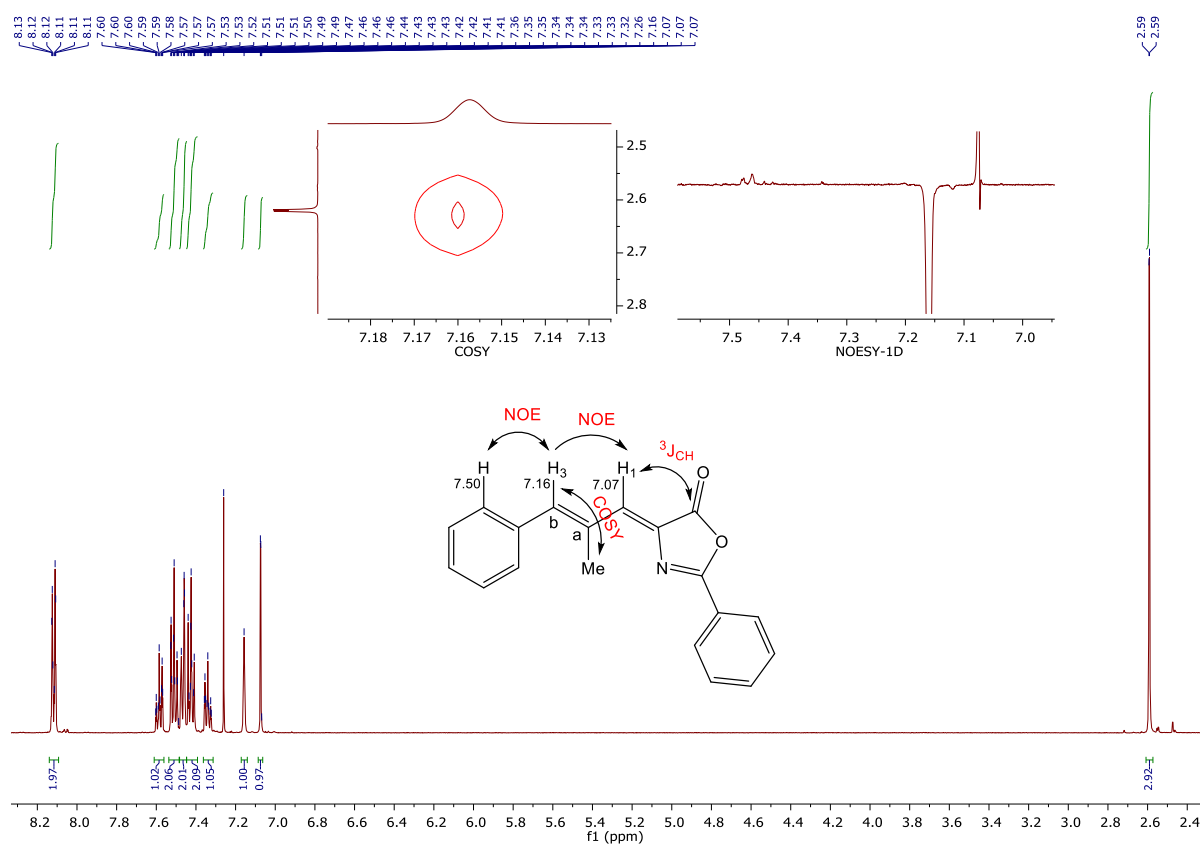


Figura 8. Espectros oxazolona **1d**.

La asignación de la configuración del doble enlace C=C exocíclico no puede determinarse mediante los experimentos NOE, pero sí hallando el valor de la constante del acoplamiento $^3J_{CH}$ entre el carbono carbonílico y el H₁ del CH exocíclico. Para ello, se registró el espectro de ^{13}C acoplado a 1H , que muestra que la señal del carbono carbonílico aparece (*Figura 9*) como un doblete con una $^3J_{CH} = 5.2$ Hz.

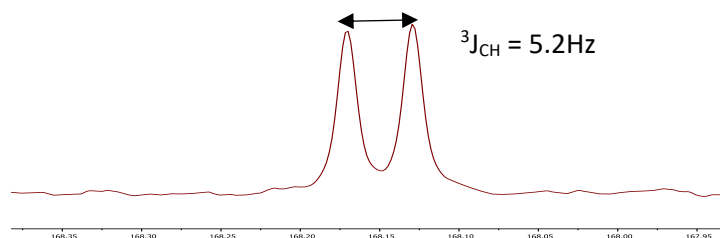


Figura 9. Espectro carbono acoplado de la oxazolona **1d**.

Por comparación de estos valores con los encontrados en la literatura^{3,4} se confirmó que el enlace C-H y C=O se encuentran en *cis*, y que la estructura es la mostrada en las *Figuras 6 y 8*, con una conformación de los dobles enlaces *EZ*. El análisis de los datos del 1H RMN y ^{13}C RMN de la oxazolona **1e** muestra que, al igual que en la **1d**, sólo se obtiene un diastereoisómero, cuya configuración es *ZZ*. La estructura, mostrada en la *Figura 6*, es la misma exactamente que la de la **1d**.

Sin embargo, la situación encontrada en la oxazolona **1a** (y, en general, para casi todas las oxazolonas mostradas en la *Figura 6*, excepto la **1d**, **1e**, **1h**) es distinta. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS, ESI⁺) muestran picos con una distribución isotópica en perfecto acuerdo con la estequiometría mostrada en la *Figura 6*, pero los espectros de 1H RMN y ^{13}C RMN muestran la presencia de dos isómeros en disolución. En la *Figura 10* se muestra la situación encontrada para la oxazolona **1a**, representativa para el resto de las oxazolonas. El 1H RMN, medido en tolueno-*d*₈ (disolvente en el que se maximiza la dispersión de señales), muestra 2 conjuntos de señales correspondientes al sistema alilideno [-CH=CH-CH=C-]. Ambos sistemas de señales muestran idénticas constantes de acoplamiento, por lo que la disposición estructural que involucra a estos 3 protones es la misma en ambos isómeros. Dados los valores medidos de las constantes de acoplamiento $^3J_{H_2H_3} = 15.7$ Hz y $^3J_{H_2H_1} = 11.6$ Hz se deduce que los protones H₂ y H₃ están en *trans*, así como H₂ y el otro H vinílico, por lo que la configuración de ese doble enlace es *E* en ambos isómeros. Por ello, se propone la estructura que se muestra en la *Figura 10*.

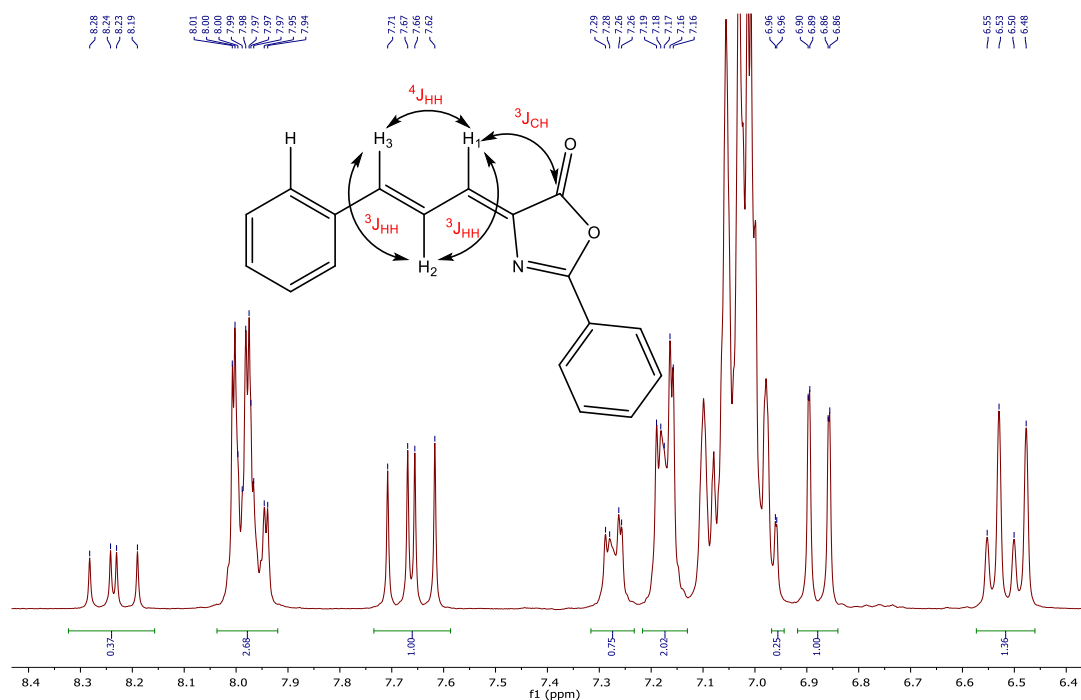


Figura 10. Espectro de ^1H RMN de la oxazolona **1a**.

Dada esta situación, la parte de la molécula responsable de la aparición de isómeros ha de ser la disposición relativa del anillo oxazolona respecto al doble enlace $\text{HC}=\text{C}$ exocíclico. Para caracterizar esta situación se han medido los valores de las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{CH}}$ entre el carbono carbonílico y el CH vinílico en el espectro de ^{13}C acoplado a ^1H . De acuerdo a lo esperado se observan dos señales (*Figura 11*) asignadas a carbonilos con estructura fina de doblete, una de ellas mostrando una $^3J_{\text{CH}}$ de 4.2 Hz, mientras que la otra muestra una $^3J_{\text{CH}}$ de 11.6 Hz. Por comparación de estos valores con datos obtenidos en la bibliografía para oxazolonas muy similares estructuralmente, se asigna el valor de 4.2 Hz al isómero *Z*, mientras que el valor de 11.6 Hz se asigna al isómero *E*. Por tanto, el isómero mayoritario es el isómero *EZ* y el minoritario es el *EE*.

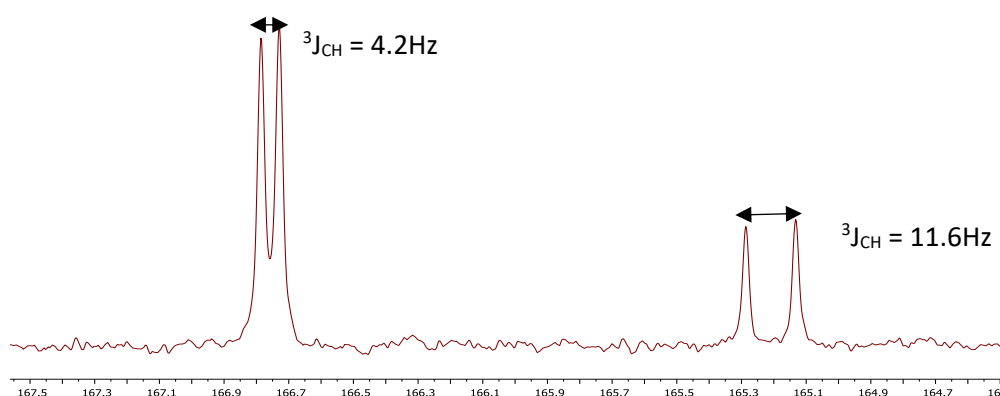


Figura 11. Espectro de ^{13}C acoplado a ^1H de la oxazolona **1a**: región de carbonilos.

Estas consideraciones son válidas para todas las oxazolonas **1a-1c** y **1f-1h** por lo que se propone que el isómero mayoritario siempre es el mismo, el *EZ*. Este hecho se ajusta bien a la observación experimental en 4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas de que el isómero termodinámicamente más estable es

el isómero Z. En el caso particular de la oxazolona **1h** solo se observa 1 isómero, y éste se asigna igualmente a la estructura EZ.

La determinación de la estructura por difracción de Rayos X de la oxazolona **1a** aporta información estructural adicional. El compuesto cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. Tal y como se ve en la *Figura 12*, la estructura obtenida muestra que este compuesto se trata efectivamente de una 5(4*H*)-oxazolona, lo que prueba la formación del heterociclo. Este heterociclo está unido en posición 2 a un grupo fenilo y en posición 4 a un grupo fenil-alilideno, todo ello en perfecto acuerdo con los datos espectroscópicos. Respecto a las geometrías de los dobles enlaces se observa que el perteneciente al fragmento alilideno, C12=C11, muestra geometría *E* y se ajusta a lo observado por RMN, y que el doble enlace exocíclico C10=C3 presenta también geometría *E*. Es decir, la oxazolona caracterizada posee geometría *EE* y, por tanto, sería el isómero caracterizado por RMN como minoritario. Este hecho no es de extrañar, ya que la oxazolona **1a** que se utilizó para crecer cristales era una mezcla de los dos estereoisómeros en relación molar 1/0.4, y por tanto el 29% de la oxazolona era el isómero *EE*. Lo que esta determinación prueba es que este isómero *EE* cristaliza mejor que el *EZ*, ya que todos los cristales obtenidos tenían el mismo hábito cristalino y, por ello, se presume que son del mismo isómero.

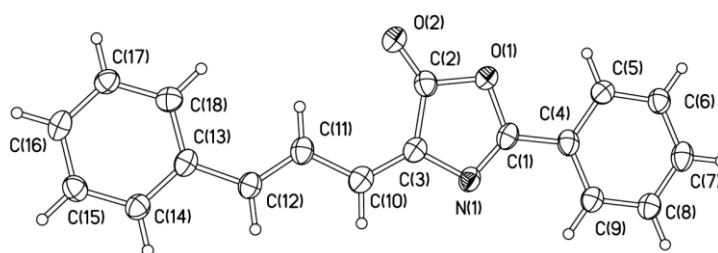


Figura 12. Estructura molecular de la oxazolona **1a**. Los elipsoides térmicos están dibujados con una probabilidad del 50%.

El esqueleto del fragmento alilideno, compuesto por los átomos C(13)-C(12)-C(11)-C(10)-C(3), muestra el típico patrón de distancias de enlace larga-corta-larga-corta, correspondiente a una situación estructural C=C=C=C. Los valores de distancias individuales muestran una cierta deslocalización electrónica a lo largo de este sistema, y tanto los valores de distancias C-C largos [1.455(7) Å y 1.427(7) Å, idénticos entre sí, dentro del error experimental] como los valores de distancias de enlace C=C cortos [1.348(8) y 1.352(8) Å, también idénticos dentro del error experimental] se encuentran dentro de los rangos de distancias encontrados en la literatura para este tipo de situaciones estructurales conjugadas: 1.455(11) Å para las distancias largas y 1.317(13) Å para las cortas.⁵ Además, las distancias C(Ar)-C [C(13)-C(12) = 1.455(7) Å] y C(H)=C exocíclico [C(10)-C(3) = 1.352(8) Å] son estrictamente idénticas, dentro del error experimental, a las halladas en la (*E*)-4-benciliden-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona [1.469(7) Å y 1.357(7) Å, respectivamente].⁶ Por otro lado, los parámetros estructurales del anillo oxazolona son idénticos, dentro del error experimental, a los encontrados en la oxazolona (*E*)-4-benciliden-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona.⁶

Síntesis de los ciclobutanos-bis(oxazolonas) 2.

Dados los precedentes de reactividad de las (Z)-4-aryliden-5(4*H*)-oxazolonas en fotocicloadiciones [2+2] promovidas por luz azul, utilizando como fotosensibilizador [Ru(bpy)₃](BF₄)₂ para dar lugar a bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxinicos (*Capítulo I*), se ha ensayado la misma reactividad, pero partiendo de las aliliden-5(4*H*)-oxazolonas **1a-1h**. Durante el proceso de optimización de la reacción, todos los ensayos de fotocicloación se llevaron a cabo en tubo de RMN, bajo atmósfera de argón, en disoluciones de CD₂Cl₂ desoxigenado y con irradiación de luz azul (456 nm), proporcionada por una lámpara de LEDs Kessil con una potencia máxima de 50 W. La monitorización de la reacción por ¹H RMN permitió optimizar las horas de reacción, observando conversión completa de la oxazolona tras irradiar 18h.

En el caso de irradiación de las aliliden-oxazolonas **1a**, **1b**, **1d** y **1f** la monitorización muestra espectros limpios, correspondientes a la presencia de solo dos ciclobutanos en disolución, uno de ellos claramente mayoritario. El proceso se esquematiza en la *Figura 13*. Este resultado muestra que la selectividad en el acoplamiento [2+2] de aliliden-oxazolonas **1** es menor que en ariliden-oxazolonas (*Capítulos I y II*). La selectividad es incluso menor en el caso de las oxazolonas **1c**, **1e**, **1g** y **1h**, pues se observan numerosos conjuntos de señales con estructura hiperfina de multiplete entre 4 y 6 ppm, lo que sugiere la formación de distintos estereoisómeros. Dado que sí que hay ejemplos que transcurren con una cierta selectividad (**1a**, **1b**, **1d**, **1f**), se llevó a cabo su fotoirradiación a escala de 150 mg, con el objeto de aislar el isómero mayoritario. Las condiciones de reacción son las mismas que las optimizadas en tubo de RMN: sobre una disolución de las oxazolonas **1a**, **1b**, **1d** y **1f** en CH₂Cl₂ desoxigenado y bajo atmósfera de Ar, se añade una cantidad catalítica de [Ru(bpy)₃](BF₄)₂ como fotosensibilizador (5% en mol) y se irradia con luz azul de 456 nm. El tiempo al que se obtuvo la máxima conversión se fijó como tiempo de reacción (normalmente 18 h).

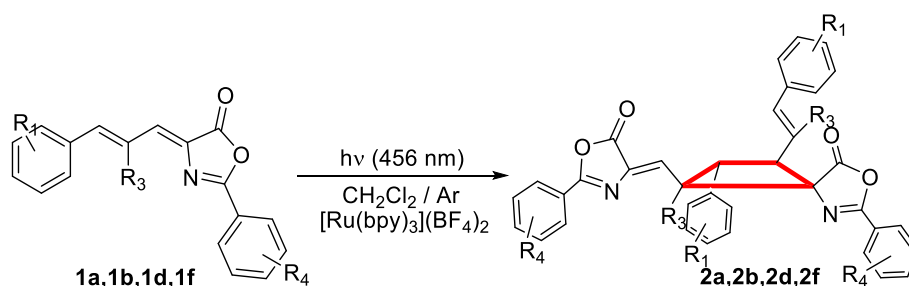


Figura 13. Reacción de fotocicloación.

Transcurrido el tiempo de reacción, la disolución resultante de la irradiación se somete a una cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8:2 como eluyente. La disolución recogida se evapora a sequedad para dar los ciclobutanos **2** aislados como sólidos de color amarillo pálido. El alcance de la reacción se muestra en la *Figura 14*. Los ciclobutanos **2a**, **2b**, **2d**, y **2f** resultan inestables a temperatura ambiente, tal y como se describió en el *Capítulo I* para los 1,2-diaminotruxinicos análogos, lo que obliga a trabajar con rapidez en la purificación (columna). A pesar de todo, el bajo rendimiento es inevitable. Los ciclobutanos **2b** y **2d** se

obtienen como la mezcla esperada de dos isómeros, mientras que **2a** y **2f** se obtienen como un único isómero. En estos casos la selectividad es muy notable, ya que se aísla un único isómero entre 88 posibles.

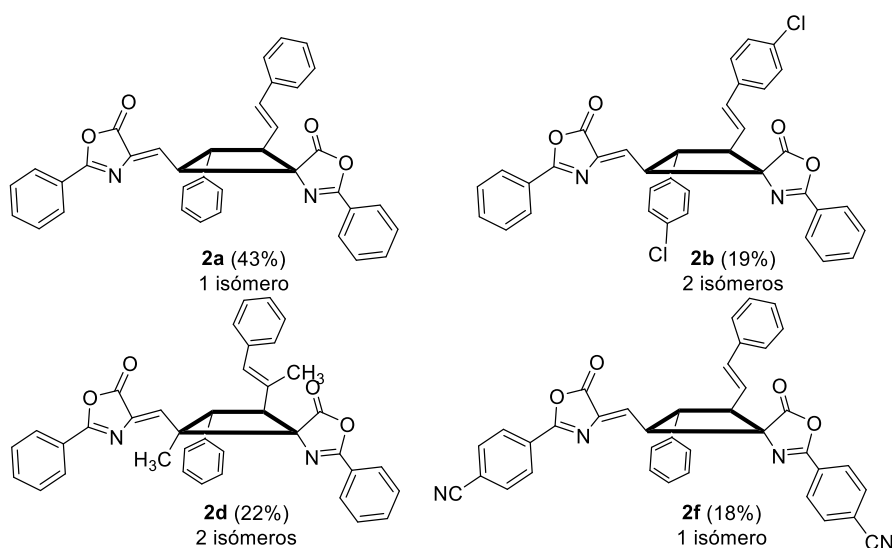


Figura 14. Alcance de la reacción y rendimiento de los ciclobutanos **2**.

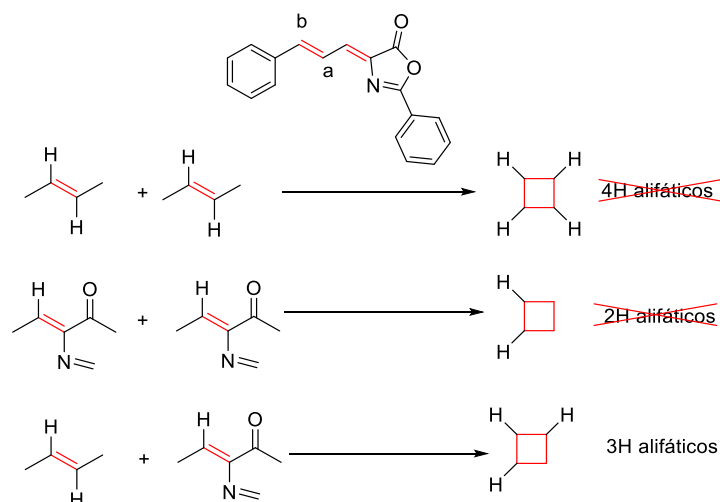


Figura 15. Distintas posibilidades para la fotocicloadición [2+2].

La caracterización estructural de los 1,2-diaminotruxinicos **2** se ha llevado a cabo mediante análisis de sus espectros de HRMS y RMN. Los espectros de masas (ESI^+) muestran un patrón de distribución de picos en excelente acuerdo con las estequiometrías propuestas en la *Figura 14*. Los espectros de ^1H RMN muestran la presencia de un sistema AB en la zona aromática, fácilmente asignable a los dos protones del grupo vinilo $-\text{CH}=\text{CH}-$, y tres señales en la zona alifática, asignables a 3 CH del esqueleto ciclobutano. La presencia simultánea de los 2 H vinílicos y de los 3 H alifáticos implica necesariamente que la fotocicloadición [2+2] ha tenido lugar entre el doble enlace $\text{HC}=\text{C}$ exocíclico de una oxazolona y el doble enlace $\text{HC}=\text{CH}$ de otra oxazolona (un acoplamiento cruzado). En caso de haberse producido un acoplamiento entre dobles enlaces idénticos, ya fuera entre dos dobles enlaces exocíclicos $\text{HC}=\text{C}$ o

dos dobles enlaces HC=CH, hubiera dado lugar en el primer caso a la presencia de 2H alifáticos y en el segundo caso a 4H alifáticos con esto. Todas estas posibilidades se resumen en la *Figura 15*.

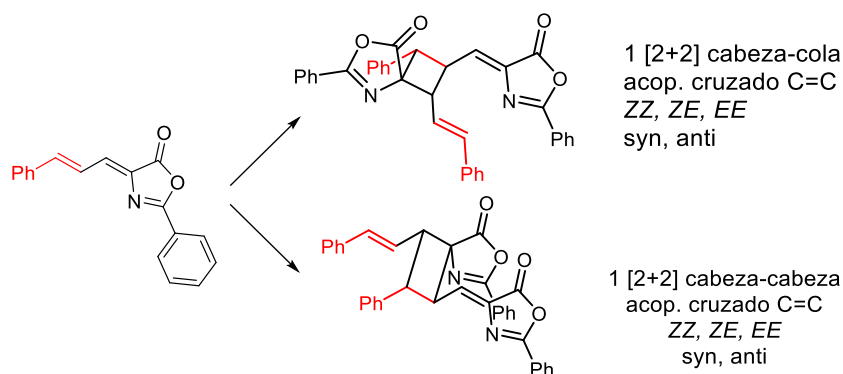


Figura 16. Distintas posibilidades para la fotocicloaddición [2+2] según el número de señales.

Una vez determinado que se produce un acoplamiento cruzado, existen diferentes posibilidades de acoplamiento esquematizadas en la *Figura 16*. Para avanzar en la resolución estructural se han medido los espectros 2D ^1H -COSY del derivado **2d**. El espectro COSY de **2d** muestra una clara correlación entre el protón y el metilo del grupo vinílico y el protón a 3.80 ppm, por lo que este último se asigna al H presente en el carbono alifático del anillo ciclobutano unido al grupo vinílico. El espectro COSY muestra también una clara correlación del protón a 4.06 ppm con el protón 3.80 ppm y el metilo de 1.30 ppm, pero no de estos dos últimos entre sí. Es decir, que el protón a 4.06 ppm es el que está en medio de los otros 2H del ciclobutano. A su vez, el metilo de 1.30 ppm muestra una única correlación adicional con una señal en torno a 7 ppm, que se asigna al protón del grupo N-C=CH. Este hecho sugiere que el carbono restante del ciclobutano es un carbono cuaternario.

A pesar de que se ha registrado espectros NOESY para algunos de los representantes de esta familia de compuestos **2**, con el objetivo de realizar una asignación estructural completa, no ha sido posible establecerla en este punto debido a la no observación de picos de correlación en determinados puntos de la molécula. Sin embargo, dicha asignación sí que se ha llevado a cabo en los ciclobutanos **3**, que son el resultado de la reacción de apertura del ciclo oxazolona en **2** por metanólisis (ver más adelante). Como ya se ha visto en el *Capítulo I*, esta reacción de apertura del anillo oxazolona tiene lugar sin alterar la configuración absoluta de los centros estereogénicos del ciclobutano, por lo que es razonable proponer que la estereoquímica encontrada por NOE en los derivados **3** es la misma que la de los ciclobutanos **2**, que es la que se representa en las *Figuras 13* y *14*.

Síntesis de los bis-aminoácidos 1,2-diaminotruxinicos **3**.

Tras obtener los derivados ciclobutano-bis(oxazolona) **2**, y dada su inestabilidad en disolución a temperatura ambiente, se realizó la reacción de apertura del anillo oxazolona con el objeto de evitar la reacción térmica retro-[2+2] como se describe en el *Capítulo I*. Por ello, tras la irradiación y evaporación del disolvente a sequedad manteniendo la irradiación, se llevó a cabo la apertura del anillo oxazolona en **2** por adición de una base. El sólido obtenido tras evaporación del diclorometano se suspende en metanol y se hace reaccionar con una cantidad catalítica de NaOMe a la temperatura de

reflujo del disolvente durante 45 minutos. Durante este tiempo la suspensión inicial se disuelve. Se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente y se evapora a sequedad el metanol. El residuo obtenido se cromatografía usando cloroformo como eluyente. Se evapora la disolución y el sólido obtenido se cristaliza en una mezcla diclorometano/*n*-pentano, obteniéndose los 1,2-diaminotruxinicos **3** como sólidos amarillos. La *Figura 17* esquematiza las dos etapas del proceso descrito para la oxazolona **1b**. En todos los casos se ha intentado aislar un único ciclobutano puro combinando la purificación cromatográfica con la cristalización. Hay que tener en cuenta que en todos los casos (**1a**, **1b**, **1d**, **1f**) se forman dos ciclobutanos (ver apartado anterior) y que son térmicamente inestables (retro-[2+2]), por lo que la presencia de hasta tres productos en el sólido final es casi inevitable. A pesar de todo, se ha logrado el aislamiento del isómero mayoritario como un único ciclobutano en los casos de las aliliden-oxazolonas **1a** y **1b**.

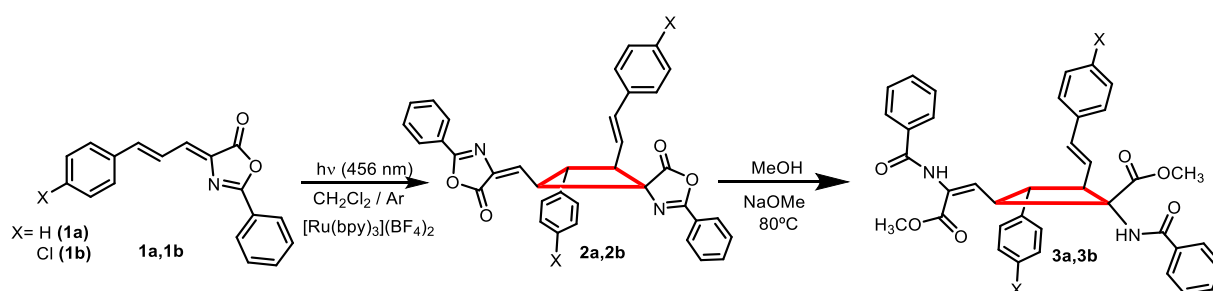


Figura 17. Fotocicloadición y apertura del anillo oxazolona por metanólisis (one-pot, two steps).

La caracterización estructural de los 1,2-diaminotruxinicos **3a** y **3b** se ha llevado a cabo mediante análisis de sus espectros de HRMS y RMN. Los espectros de masas (ESI⁺) muestran un patrón de distribución de picos en excelente acuerdo con las estequiometrías propuestas en la *Figura 17*. El espectro de ¹H RMN del derivado **3a** (*Figura 18*) y muestra que la fotocicloadición [2+2] se mantiene tras la apertura del anillo oxazolona, y que la formación del ciclobutano sigue teniendo lugar entre el doble enlace HC=C exocíclico de una oxazolona y el doble enlace HC=CH de otra oxazolona, aunque la reacción se lleve a cabo de forma one-pot, two steps. Por otro lado, las señales a 4.01 ppm y 3.72 ppm, cuya integración corresponde a la presencia de 3H, nos indican que la etapa de apertura del anillo oxazolona y consiguiente formación del éster se ha realizado con éxito. Idénticas conclusiones se obtienen del análisis del espectro de **3b**.

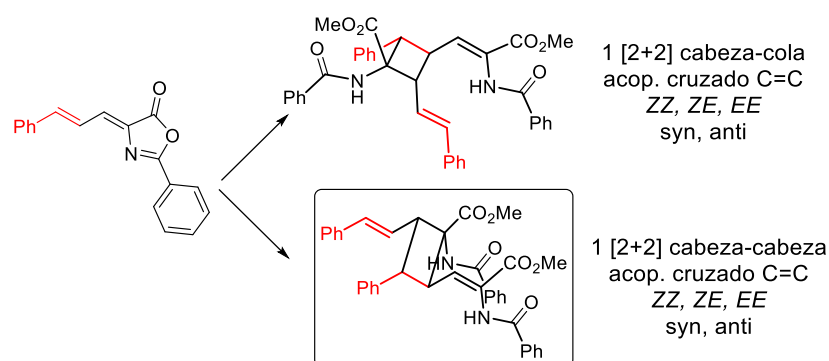


Figura 18. Distintas posibilidades de acoplamiento cruzado.

Una vez se ha determinado que se produce un acoplamiento cruzado, existen diferentes posibilidades de acoplamiento esquematizadas en la *Figura 18*. Para avanzar en la resolución estructural se han medido los espectros 2D ^1H -COSY y 1D ^1H -NOESY selectivo de ambos derivados (**3a** y **3b**), que arrojan idéntica información estructural. El espectro COSY de **3a** (*Figura 19*; *Figura 20* dcha) muestra una clara correlación entre los protones vinílicos y el protón a 3.76 ppm (**A**), por lo que este último se asigna al H presente en el carbono alifático del anillo ciclobutano unido al grupo vinílico. El espectro COSY muestra también una clara correlación del protón a 3.30 ppm con los protones a 3.76 ppm y 4.68 ppm (**B**), pero no de estos dos últimos entre sí. Es decir, que el protón a 3.30 ppm es el que está en la posición central de los otros 2H del ciclobutano. A su vez, el protón a 4.68 ppm (triplete) muestra una única correlación adicional con la señal a 6.50 ppm (1H, doblete) (**C**), que se asigna al protón del grupo $\text{N}=\text{CH}$ (*Figura 20*, izquierda). Este hecho sugiere que el carbono restante del ciclobutano es un carbono cuaternario (*Figura 20*).

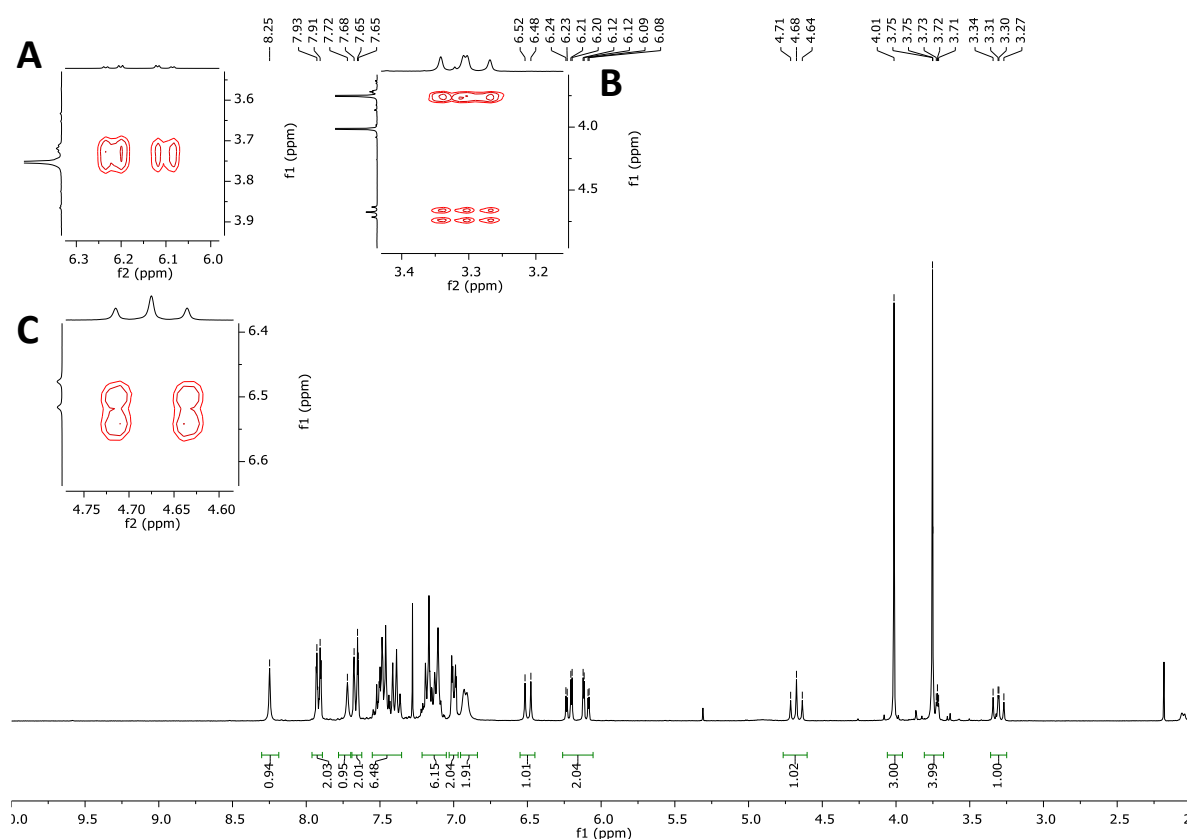


Figura 19. Espectro de ^1H RMN del ciclobutano **3a** y ampliaciones COSY estructuralmente relevantes.

Para conocer la orientación relativa de cada protón/grupo de protones, se usan los experimentos 1D-NOESY (*Figura 20*, derecha). Así, la señal a 3.30 ppm muestra un intenso efecto NOE con los protones *orto* del fenilo del fragmento estirilo, a su vez también provoca un efecto NOE en la señal a 6.50 ppm, lo que demuestra que se encuentran cercanos en el espacio y del mismo lado del plano molecular definido por el ciclobutano. Por otro lado, el protón a 6.50 ppm muestra un intenso efecto NOE con uno de los protones de tipo NH (7.72 ppm), mientras que la señal a 4.68 muestra efecto NOE con el otro protón de tipo NH (8.25 ppm), lo que permite la asignación inequívoca de ambos protones, y de los grupos a ellos relacionados (fragmentos $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ y el éster CO_2Me correspondiente). Pero,

además, el hecho de observar NOE entre el CH a 6.50 ppm y el NH a 7.72 ppm implica su proximidad en el espacio, indicando que la oxazolona en este compuesto tenía configuración *EE* en el momento de sufrir la fotocicloaddición. A su vez, el protón a 4.68 ppm muestra un intenso efecto NOE con el protón del grupo NH (8.25 ppm) sobre el C cuaternario del ciclobutano (C1), lo que indica que están en el mismo lado del plano molecular, y que ambas oxazolonas presentaban configuración *EE* en el momento de la fotocicloaddición. Todos estos efectos NOE están representados en la parte derecha de la *Figura 20*, y permiten la determinación estructural inequívoca de estos compuestos.

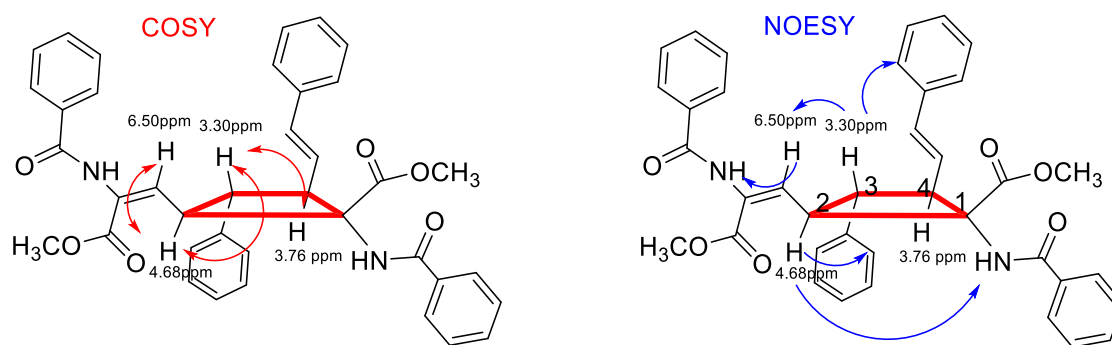


Figura 20. Correlaciones presentes en el espectro COSY de **3a** y efectos NOE determinados en el 1D-NOESY de **3a**.

Caracterización del estado excitado mediante Espectroscopía de Absorción Transitoria.

Por tanto, la irradiación de aliliden-oxazolonas **1** a 456 nm en presencia del fotosensibilizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ transcurre con la formación de un ciclobutano por fotocicloaddición [2+2] del doble enlace $\text{HC}=\text{C}$ exocíclico de una oxazolona con el doble enlace $\text{HC}=\text{CH}$ del fragmento alilideno de la otra. Este tipo de acoplamiento cruzado es novedoso en oxazolonas, y se ha investigado el mecanismo de la reacción con el objeto de aclarar la razón de su diferente reactividad respecto a 4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas, siendo que ambas reacciones tienen lugar en presencia del mismo fotosensibilizador. Hemos abordado en primer lugar la caracterización del estado (o estados) excitados reactivos mediante espectroscopia de absorción transitoria por fotólisis por destello láser (LFP). Este trabajo se ha llevado a cabo en colaboración con el grupo de la Prof. Dra. M^a Luisa Marín y del Dr. Francisco Boscá del Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC, Valencia). De acuerdo a lo ya descrito en el *Capítulo I*, el espectro de absorción transitoria de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ tras excitación láser a 532 nm muestra una banda de absorción a 360 nm, una desactivación fotoquímica en estado estacionario en torno a 450 nm y una emisión estimulada centrada en 620 nm. Las tres bandas detectadas muestran el mismo comportamiento cinético, lo que asegura que pertenecen a la misma especie $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. En las *Figuras 21-23* se muestran los resultados obtenidos para **1a**. La discusión es análoga para el resto de las aliliden-oxazolonas, que se encuentran recogidas en los *Anexos* de esta memoria. Tal y como se muestra en la *Figura 21*, la adición de cantidades crecientes de **1a** a disoluciones de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ provoca una eficaz desactivación de la emisión de la especie de coordinación metálica. Los ajustes lineales basados en la relación de Stern-Volmer dieron una constante de desactivación de $4.25 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

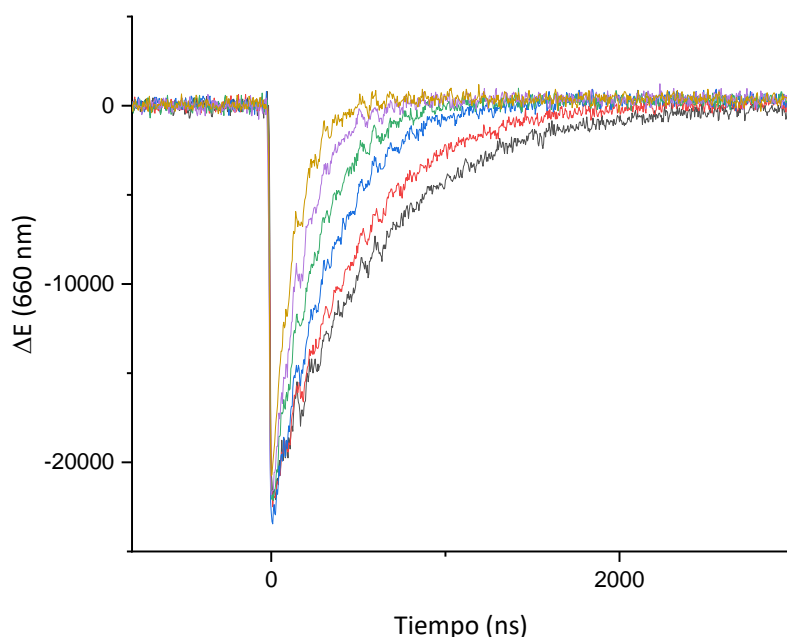


Figura 21. Trazas de decaimiento registradas a 660 nm para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (en CH_2Cl_2 desoxigenado) tras la adición de diferentes cantidades de **1a**: 0 (negro); $3.3 \cdot 10^{-4}$ M (rojo); $6.6 \cdot 10^{-4}$ M (azul); $9.9 \cdot 10^{-4}$ M (verde), $1.6 \cdot 10^{-3}$ M (violeta) y $2.4 \cdot 10^{-3}$ M (ocre), obtenidas tras la excitación LFP (532 nm).

Además, la adición de las oxazolonas a disoluciones desoxigenadas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en CH_2Cl_2 también reveló la generación de una nueva especie transitoria. Así, como se muestra en la *Figura 22*, mientras que el espectro de absorción transitorio del $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ * desaparece con el tiempo, se genera durante el mismo período de tiempo un nuevo intermedio que muestra una banda de absorción con un máximo en torno a 450 nm, y que luego desaparece tras unos pocos microsegundos. Nuestra propuesta es que esta especie transitoria es el estado excitado de la oxazolona, que aparece según se desactiva el fotosensibilizador. En la *Figura 23* se muestra la traza de decaimiento a 470 nm de la nueva especie transitoria detectada en disoluciones desoxigenadas por la reacción de **1a** con la especie generada de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. El tiempo de vida de este intermedio, el cual se determinó a partir del ajuste exponencial del decaimiento, fue de 12.15 μs en atmósfera de N_2 . Tanto el tiempo de vida del intermedio, en el orden de los microsegundos, como la rápida desactivación de esta especie en presencia de O_2 (se determinó una constante de velocidad de desactivación de $1 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) son consistentes con la naturaleza triplete del estado excitado.

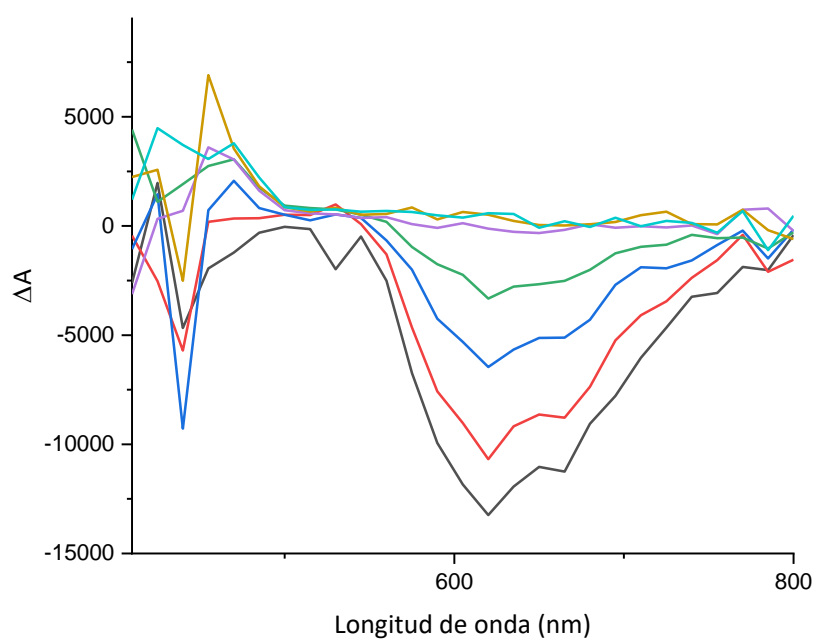


Figura 22. Espectro de absorción transitoria para disolución de CH_2Cl_2 desoxigenada de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ en presencia de **1a** ($2.4 \cdot 10^{-3}$ M) registrados a diferentes tiempos después del pulso láser ($\lambda_{\text{exc}} = 532$ nm): 12 ns (negro); 44 ns (rojo); 124 ns (azul); 224 ns (verde); 552 ns (violeta); 924 ns (ocre) y 1376 ns (azul).

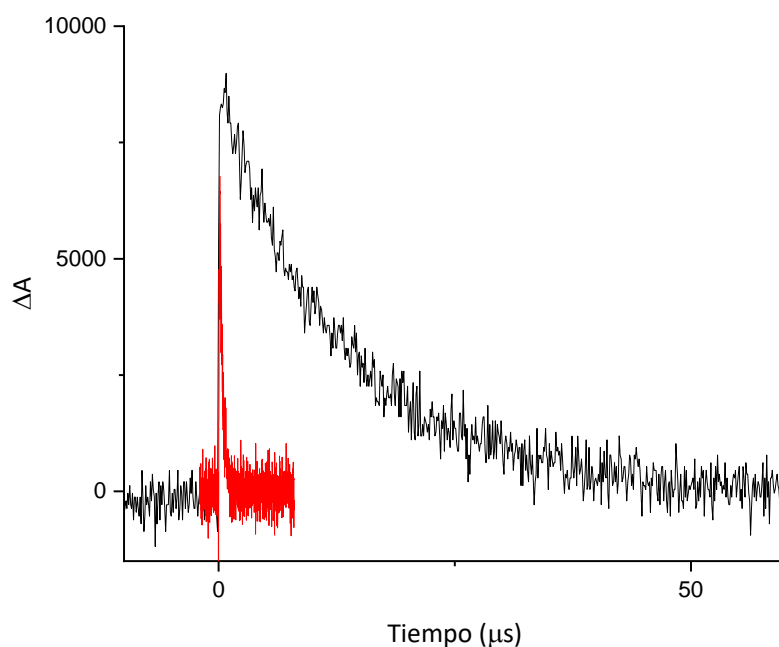


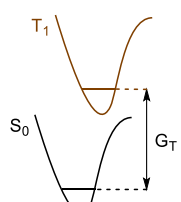
Figura 23. Trazas de decaimiento registradas a 470 nm para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ obtenidos tras la excitación LFP (532 nm) en presencia de **1a** ($4.7 \cdot 10^{-3}$ M) en disoluciones de CH_2Cl_2 desoxigenadas (negro) y sin desoxigenar (rojo).

Por tanto, los resultados obtenidos por espectroscopia de absorción transitoria muestran que se produce un proceso de fotosensibilización de la aliliden-oxazolona por parte del rutenio, similar al descrito en el *Capítulo I*. Al igual que en aquel caso, el proceso de fotosensibilización ha de tener lugar mediante transferencia de energía, y no de forma fotoredox. Así, los valores de los potenciales de oxidación y reducción para la aliliden-oxazolona **1a**, determinados en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 1M son $E^\circ(\text{ox}^+/\text{ox}) = 1.65$ V y $E^\circ(\text{ox}/\text{ox}^-) = -1.15$ V, lo que en combinación con los potenciales redox reportados para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+} / [\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+} / [\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ (+1.29 y -1.33 V vs SCE, respectivamente)⁷ nos llevan a ver que son procesos termodinámicamente desfavorables ($\Delta G_{\text{et}}^0 = +0.08$ y 0.6 eV, respectivamente).

Caracterización del estado excitado mediante modelización DFT.

Un argumento adicional que demuestra que el proceso de fotosensibilización tiene lugar mediante transferencia de energía es la comprobación de que la energía del triplete de la oxazolona es menor que la energía del triplete del rutenio. El valor de la diferencia de energías libres de Gibbs para llegar al estado triplete (G_T) optimizado de las aliliden-oxazolonas implicadas en este trabajo se ha calculado usando métodos computacionales con la teoría del funcional de la densidad (DFT por sus siglas en inglés). Esta parte se ha llevado a cabo en colaboración con el Dr. Juan Vicente Alegre Requena del Instituto de Síntesis y Catálisis Homogénea (CSIC-UZ). Todos los sistemas se han optimizado en el estado fundamental al nivel de teoría $\omega\text{B97X-D}/6\text{-}31\text{+G(d)}$, introduciendo correcciones de energía con $\omega\text{B97X-D}/\text{Def2QZVPP}$. Todos los cálculos incluyen el modelo de solvatación SMD (CH_2Cl_2) y correcciones cuasi-armónicas vibracionales. Los valores de energía de triplete determinados se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Valores de energía libre de Gibbs de triplete (G_T , kcal/mol) calculados para las aliliden-oxazolonas y el catalizador de rutenio.



Oxazolona	1a	1d	1f	1h	Oxa-4-Me	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$
G_T	29.1	29.4	28.1	28.6	35.7	44.2
$\Delta G = G_T(\text{oxa}) - G_T(\text{Ru})$	-15.1	-14.8	-16.1	-15.6	-8.5	-

Tal y como se puede ver, en todos los casos el valor de la $G_T(\text{oxa})$ es menor que el valor del catalizador $G_T(\text{Ru})$ (44.2 kcal/mol) y la transferencia energética es termodinámicamente favorable. La *Tabla 1* contiene también el valor de $G_T(\text{oxa})$ para la (Z)-4-metilbenciliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona (35.7 kcal/mol), y llama la atención que todos los valores de G_T en las aliliden-oxazolonas sean aproximadamente de 7 kcal/mol más bajos que el de la 4-aryliden-oxazolona. Una explicación a esta diferencia energética podría deberse a la mayor extensión de la conjugación a lo largo del sistema alilideno para estabilizar radicales.

Existe otro parámetro característico del estado triplete que muestra un valor notablemente diferente en aliliden-oxazolonas respecto a ariliden-oxazolonas y es el valor del tiempo de vida media. Para la oxazolona **1a** se ha determinado que este valor es de 12.15 μs , es decir, un orden de magnitud más lento que el medido experimentalmente con la misma técnica para (*Z*)-4-*p*-metilbenciliden-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona (368 ns bajo N_2).⁸ Con el objetivo de comprobar si la deslocalización afecta al tiempo de vida media de forma general a todas las aliliden-oxazolonas, se han determinado mediante LFP los tiempos de vida media de los tripletes de **1a**, **1b** y **1d**, obteniéndose los resultados mostrados en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Valores de tiempo de vida media a 470 nm.

Oxazolona	1a	1b	1d
Tiempo de vida media de T_1 (τ)	12.15 μs	10.72 μs	726.1 ns

Como se puede ver, la deslocalización de densidad electrónica por conjugación arroja los mismos efectos en aliliden-oxazolonas que no poseen sustituyentes en el grupo alilideno, como **1a** y **1b**. Sin embargo, la oxazolona **1d**, que contiene un metilo en el grupo alilideno presenta un valor de tiempo de vida media mucho más corto (726 ns), del mismo orden de magnitud que el de la ariliden-oxazolona (368 ns).⁸ Está claro que la presencia del grupo metilo induce cambios estructurales o electrónicos que llevan a un menor tiempo de vida media del estado excitado. Para entender este comportamiento se han modelizado mediante cálculos DFT las estructuras del estado fundamental y del primer triplete T_1 de las oxazolonas **1a** y (*Z*)-4-(*p*-metilbenciliden)-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona con propósitos comparativos. Los resultados obtenidos muestran notables diferencias, que se podrían corresponder con los resultados experimentales. Así, en el caso de la aliliden-oxazolona **1a** tanto el estado fundamental S_0 como el estado excitado T_1 son planos, mientras que en la (*Z*)-4-(*p*-metilbenciliden)-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona, asociada a tiempos de relajación más cortos, presenta el anillo fenílico del sustituyente girado respecto al grupo oxazolona (*Figura 24*). De esta forma, ha sido posible establecer una relación cualitativa entre la geometría del estado triplete y los tiempos de relajación, la cual se sigue estudiando en estos momentos.

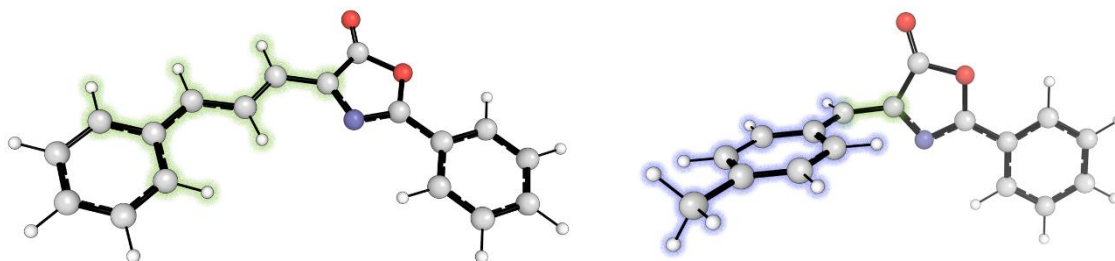


Figura 24. Geometría de los conformeros más estables encontrados en los estados T_1 de **1a** (izquierda) y (*Z*)-4-(*p*-metilbenciliden)-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona (derecha).

Además de las propiedades fotofísicas, el estudio del estado excitado triplete por modelización molecular ha permitido entender la diferente reactividad de aliliden-oxazolonas (acoplamiento

cruzado) respecto a ariliden-oxazolonas (homoacoplamiento) en fotocicloadiciones [2+2]. Para ello se ha llevado a cabo el estudio de la distribución de espín electrónico en cada uno de los carbonos incluido en estados excitados T_1 para diferentes oxazolonas. Estos valores se obtuvieron con el programa NBO usando ω B97X-D/6-31+G(d) (SMD = CH_2Cl_2). El estudio llevado a cabo con la (Z)-4-metilbenciliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona muestra que, de los dos electrones desapareados que se generan en el dirradical triplete, 0.70 electrones se encuentran concentrados en el carbono del fragmento CH vinílico, mientras que el carbono cuaternario de ese mismo vinilo acumula 0.42 electrones. Luego es la zona de la molécula que más espín electrónico posee y es la responsable de la reactividad (Figura 25).

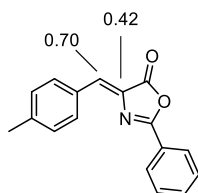


Figura 25. Distribución de densidad de espín electrónico para el estado excitado T_1 de la (Z)-4-metilbenciliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona.

Sin embargo, la distribución de espín electrónico es muy distinta en las aliliden-oxazolonas como se puede ver en la Figura 26 para **1a**, **1d**, **1e**, **1f** y **1h**. En estos casos el carbono bencílico $\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}(\text{R})$ acumula la mayor cantidad de espín electrónico, entre 0.6 y 0.7 electrones, seguido del carbono del doble enlace exocíclico de la oxazolona, contando con aproximadamente 0.4 electrones. De manera que la deslocalización electrónica favorece la separación de espín electrónico en dos regiones bien diferenciadas de la molécula, que son las que finalmente reaccionan de forma cruzada.

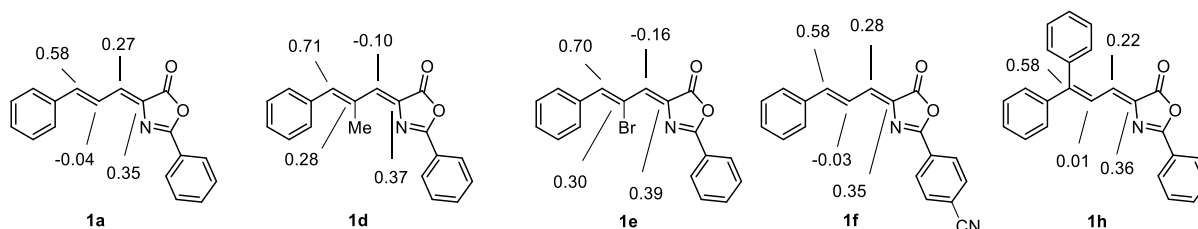


Figura 26. Distribución de densidad de espín para los estados excitados triplete.

De manera que las posibilidades de acoplamiento entre dos oxazolonas, según esta distribución de espín, quedan centradas en uno de los CH del grupo estirilo y en el CH del doble enlace exocíclico a la oxazolona. Esta es la diferencia más notable con respecto a las ariliden-oxazolonas y la que explica el cambio de reactividad observado. A partir de este punto, la explicación de la selectividad de la reacción pasaría por considerar todos los posibles acoplamientos entre estos cuatro carbonos y el cálculo de las energías de los correspondientes estados de transición. Este trabajo, puramente teórico, excede los propósitos de exploración de síntesis de este proyecto y no se han llevado a cabo.

3. CONCLUSIONES

La irradiación de disoluciones desoxigenadas de las oxazolonas **1** con luz azul (456 nm) en presencia del fotosensibilizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ conduce a la formación de una mezcla compleja de productos. En determinados casos la reacción transcurre con cierta selectividad, pues de todos los posibles isómeros, es posible aislar y caracterizar, tras apertura del heterociclo, un ciclobutano que se obtiene de forma mayoritaria (**3a** y **3b**). Estos ciclobutanos se obtienen por fotocicloadición [2+2] de un doble enlace C=C exocíclico de la oxazolona y un doble enlace C=C del fragmento alilideno. La caracterización estructural en detalle de los 1,2-diaminotruxinicos **3a** y **3b** muestra que el acoplamiento para formar el ciclobutano se produce entre dos oxazolonas de configuración *EE* de forma cabeza-cabeza (es decir, acoplamiento 1,2) y en disposición relativa *anti*. La especie fotoquímicamente reactiva se ha caracterizado como un dirradical triplete mediante fotólisis por destello láser (LFP), la cual ha mostrado tiempos de vida media más largos que en las ariliden-oxazolonas. Esto junto al hecho de que los cálculos TD-DFT han demostrado que la deslocalización electrónica en torno a los dos dobles enlaces favorece la separación de espín electrónico en dos regiones bien diferenciadas de la molécula, que son las que finalmente reaccionan de forma cruzada, explicaría la reactividad encontrada para las aliliden-oxazolonas.

4. REFERENCIAS

- (1) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure). *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16 (2), 2815.
- (2) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17 (2), 1616.
- (3) Prokof'ev, E. P.; Karpeiskaya, E. I. The Proton Coupled ^{13}C NMR Direct Determination of Z-, E- Configuration of 4-Benzyliden-2-Phenyl(Methyl)- Δ^2 -Oxazolin-5-Ones and Products of Their Solvolysis. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (8), 737.
- (4) Vogeli, U.; von Philipsborn, W. Vicinal C,H Spin Coupling in Substituted Alkenes. Stereochemical Significance and Structural Effects. *Org. Magn. Reson.* **1975**, 7 (12), 617.
- (5) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part I. Bond Lengths in Organic Compounds. *J CHEM SOC PERKIN TRANS* **1987**, 19.
- (6) Busetti, V.; Mayoral, J. A.; Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Ajò, D. Crystal Structure of Cyclic Dehydroaminoacid Derivatives. *Z. Für Krist. - Cryst. Mater.* **1989**, 189, 1.
- (7) (a) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. Ru(II) Polypyridine Complexes: Photophysics, Photochemistry, Electrochemistry, and Chemiluminescence. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, 84, 85; (b) Balzani, V.; Bergamini, G.; Marchioni, F.; Ceroni, P. Ru(II)-bipyridine complexes in supramolecular systems, devices and machines. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 1254; (c) Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Ruthenium. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 280, 117; (d) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- (8) Sierra, S.; Gómez, M. V.; Jiménez, A. I.; Pop, A.; Silvestru, C.; Marín, M. L.; Boscá, F.; Sastre, G.; Gómez-Bengo, E.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective, Ruthenium-Photocatalyzed Synthesis of 1,2-Diaminotruxinic Bis-amino Acids from 4-Arylidene-5(4H)-oxazolones. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 3529.

Capítulo IV

Nuevas rutas de síntesis fotoquímicas de
tetrahidroisoquinolonas

IV. Nuevas rutas de síntesis fotoquímicas de tetrahidroisoquinolonas.

1. INTRODUCCIÓN

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Síntesis y caracterización de los derivados tetrahidroisoquinolona 3.

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Como se ha recogido en los *Capítulos I, II y III*, uno de los principales objetivos de esta Tesis es la obtención de nuevos bis-aminoácidos con esqueleto de tipo ciclobutano mediante la fotocicloaddición [2+2] de diferentes 5(4*H*)-oxazolonas en distintas condiciones de reacción. Esto ha permitido obtener los derivados 1,2-diaminotruxinicos, tal y como se muestra en la *Figura 1*, ruta a.¹

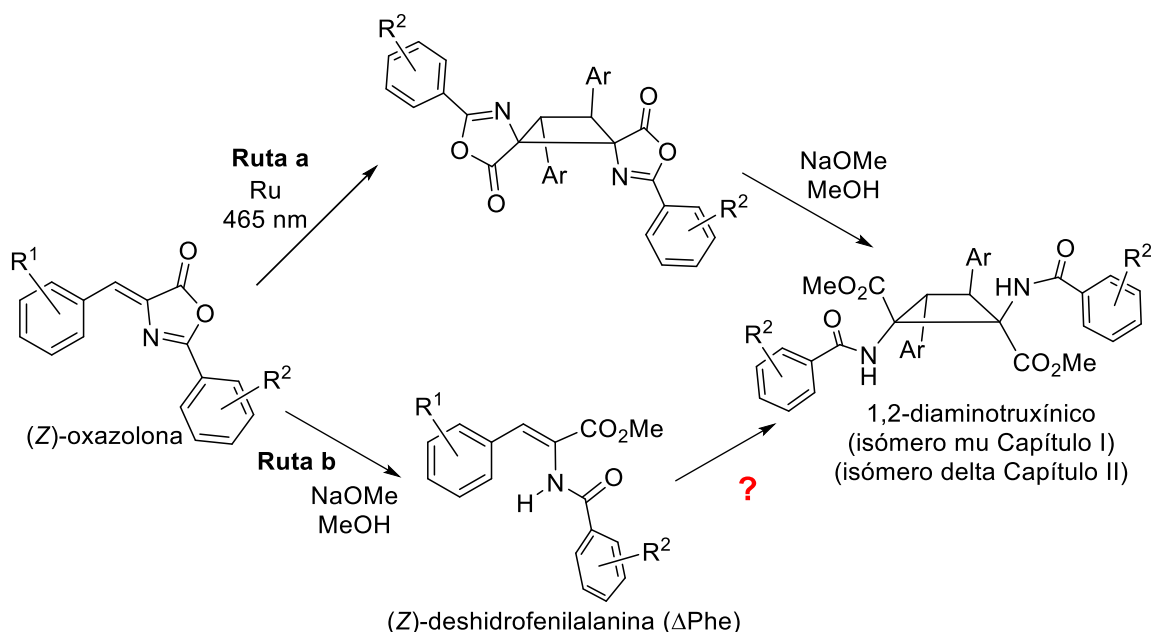


Figura 1. Posibles rutas de síntesis de 1,2-diaminotruxinicos.

Para llegar al verdadero bis-aminoácido 1,3-diaminotruxinico² o 1,2-diaminotruxinico¹ se precisa de una reacción adicional de apertura del anillo oxazolona³ tras la fotocicloaddición. Esta reacción, en determinados casos, precisa de condiciones de reacción enérgicas, que pueden afectar a la estabilidad del ciclobutano. Por ello, en lugar de plantear el esquema de fotocicloaddición [2+2] y apertura se decidió estudiar el esquema contrario, es decir, apertura del anillo oxazolona y fotocicloaddición [2+2] de la deshidrofenilalanina (*Figura 1*, ruta b) con el fin de obtener otros caminos de reacción y, en tal caso, ver si se formaba el mismo ciclobutano u otro isómero diferente. Hay que destacar un importante cambio en las características de los derivados deshidrofenilalanina puesto que, con la apertura del anillo oxazolona, su máximo de absorción se desplaza hacia menores longitudes de onda, por lo que hay que irradiar con luz ultravioleta cercana y no con luz visible.

Con este objetivo se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre la reactividad fotoquímica de los deshidroaminoácidos y precursores relacionados, donde se encontró que la irradiación de algunos derivados de deshidrofenilalanina (DHFA) con luz ultravioleta había sido estudiada por el grupo de Sakurai y colaboradores (*Figura 2*)⁴.

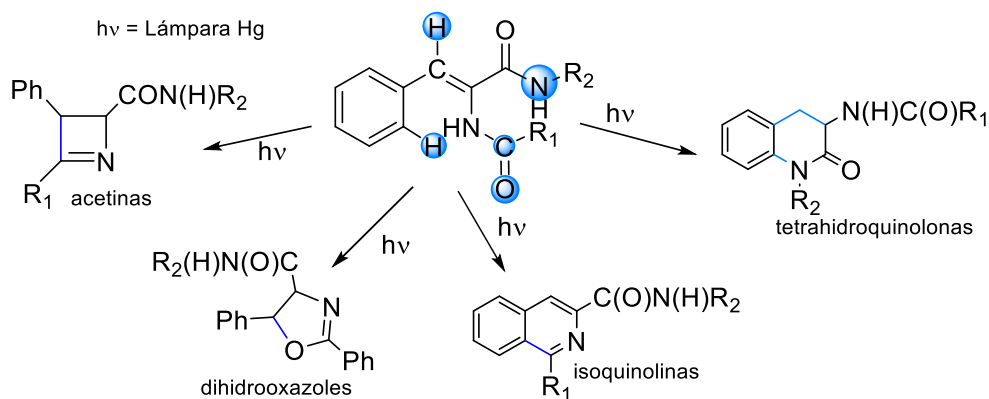


Figura 2. Reactividad global obtenida por Sakurai y colaboradores.

En estos trabajos se describe la síntesis de distintos productos en función de las condiciones de reacción a partir de derivados de tipo bis-amida. Una parte de las reacciones tienen en común que la primera etapa es una isomerización (Z) - (E) fotoinducida.⁴ Tras la isomerización, Sakurai describe como es posible obtener acetinas (por acoplamiento del carbono carbonílico con el carbono vinílico) o tetrahydroquinolonas (por acoplamiento C-N del N amídico con el CH orto del anillo arilideno). Si no se produce isomerización fotoinducida, se obtienen dihidrooxazoles (por ataque del oxígeno carbonílico al C vinílico) o bien isoquinolinas (por acoplamiento C-C del C carbonílico con el CH orto del anillo arilideno). Estas cuatro familias de compuestos mencionados no se obtenían de forma pura, sino que, en función de las condiciones de reacción y/o la naturaleza del producto de partida, se obtenían mezcla de varios de ellos. En determinados casos, y tras exhaustiva optimización, se logró la síntesis de acetinas (Figura 3, ruta a), de tetrahydroquinolonas (Figura 3, ruta c) o de dihidrooxazoles (Figura 3, ruta d), de forma totalmente selectiva.

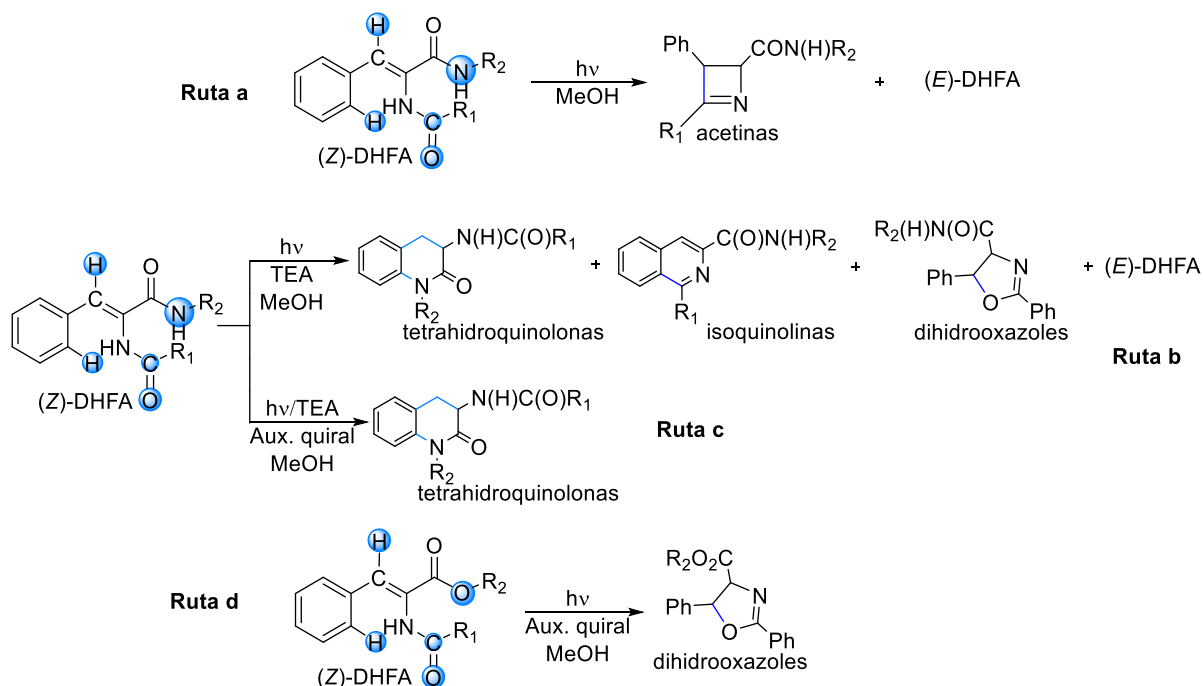


Figura 3. Distinta reactividad obtenida por Sakurai y colaboradores modificando ligeramente condiciones de reacción.

Sin embargo, y a pesar de los estudios detallados, es de destacar que en ningún caso se ha reportado la obtención de truxílicos, estando este hecho relacionado con la presencia de diferentes tipos de productos de partida. Dada la importancia sintética de los truxílicos y teniendo en cuenta los antecedentes mencionados, en este capítulo se va a estudiar la optimización de las condiciones de reacción para dirigir la síntesis hacia la obtención selectiva de este tipo de productos (*Figura 4*).

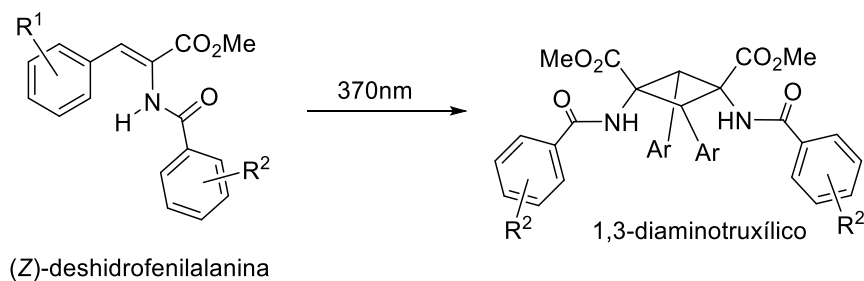


Figura 4. Búsqueda de una síntesis selectiva para la obtención del 1,3-diaminotruxílico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de los derivados tetrahidroisoquinolona 3.

Tras los antecedentes anteriormente mencionados se ha investigado en profundidad la reactividad fotoquímica de (*Z*)-deshidrofenilalaninas con el objetivo de conseguir una síntesis selectiva.

Para la reacción se han utilizado como productos de partida las siguientes deshidrofenilalaninas **2a-2af**, las cuales se han preparado en todos los casos mediante la reacción de apertura del anillo oxazolona de las precursoras (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas **1a-1af** por metanólisis. Las oxazolonas de partida **1** se prepararon utilizando el método de Erlenmeyer-Plöchl.^{3,5} Las deshidrofenilalaninas de partida **2** contienen sustituyentes electrodonadores (OMe, Me) y electroattractores (CN, F, Cl, Br, CF₃, NO₂) en diferentes posiciones del anillo 3-fenilo (*Figura 5*) y del anillo del grupo 2-benzamido (*Figura 6*) y un ejemplo de heterociclo (2-tienil) para garantizar un mayor alcance de reacción, con el objetivo de cubrir la mayor variedad posible de requerimiento estéricos y electrónicos.

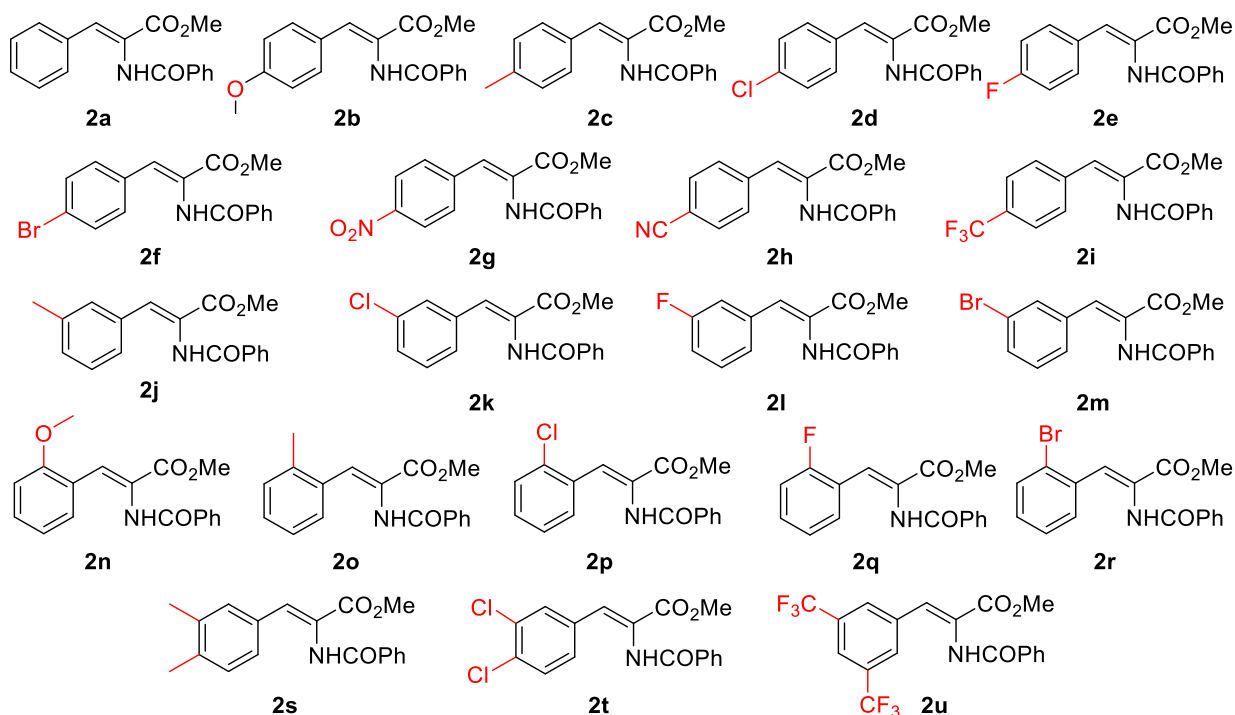


Figura 5. Deshidrofenilalaninas de partida **2a-2u** mostrando diferentes sustituyentes en diferentes posiciones del anillo 3-fenilo.

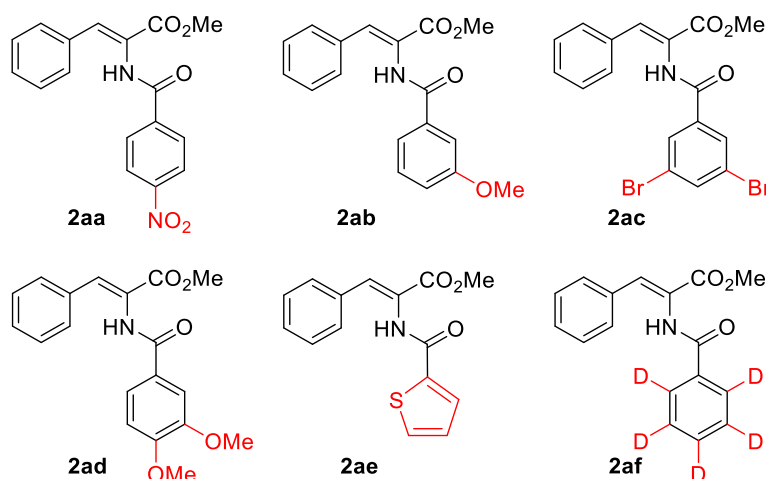


Figura 6. Deshidrofenilalaninas de partida **2aa-2af** mostrando diferentes sustituyentes en diferentes posiciones del anillo del grupo 2-benzamido.

Todas las oxazolonas **1a-1af** están descritas en la bibliografía por lo que no ha sido necesario caracterizarlas completamente. Las deshidrofenilalaninas **2a-2h**, **2j-2l**, **2n-2r**, **2aa-2ab** y **2ad-2ae** también están descritas en la literatura^{3,6} por lo que no se han caracterizado. En cambio, los precursores **2i**, **2m**, **2s**, **2t**, **2u**, **2ac** y **2af** son nuevos y se han caracterizado completamente a través de distintas técnicas espectroscópicas. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS/ESI⁺) de éstas muestran la incorporación de una molécula de metanol a la estequiometría de la oxazolona precursora **1**. Los picos observados en cada caso encajan con las distribuciones isotópicas esperadas para las estequiometrías propuestas en las Figuras 5 y 6. Los espectros de ¹H RMN de **2** muestran la aparición de una señal singlete en la región de 3-4 ppm que integra por tres protones, y que se asigna al grupo metóxido de la molécula de metanol introducida. Se observa también la aparición de una señal debida al protón del grupo NH, como un singlete ancho que aparece a un desplazamiento químico cercano a 8 ppm; estas son las únicas diferencias respecto a las señales de **1**. Respecto a los espectros de ¹³C RMN, en la zona de 160 ppm se observan esta vez dos señales asignables a los dos grupos carbonilo presentes, el grupo éster y la benzamida, originados tras la apertura del anillo oxazolona. Además, es clara la presencia de una señal en torno a 50 ppm que se asigna al grupo metóxido. En los espectros de ¹H y ¹³C RMN se detectan igualmente las señales de otros grupos funcionales ya observadas en las oxazolonas **1**: las asignadas al protón vinílico y a los diferentes sistemas de espín de los anillos aromáticos.

Antes de empezar a estudiar la reactividad de **2a-2af** es preciso determinar la longitud de onda de irradiación. Los estudios de Sakurai y colaboradores se llevaron a cabo utilizando una lámpara de mercurio,⁴ lo que significa que se utilizaron varias longitudes de onda simultáneamente entre el visible y el ultravioleta (> 280 nm). Ensayos preliminares realizados con luz azul (465 nm) no mostraron conversión alguna, por lo que ya no se irradió a menor energía (verde, rojo). Esto sugiere que es la luz ultravioleta la responsable de que se de cualquier tipo de reactividad, pues las deshidrofenilalaninas **2a-2af** muestran su máximo de absorción en el rango comprendido entre 230-350 nm.

Finalmente, la longitud de onda elegida, dentro del rango ultravioleta, es de 365-370 nm, pues es ahí donde las lámparas de mercurio tienen una intensa emisión y por tanto es posible que esa fuera la longitud de onda reactiva en los trabajos de Sakurai. A esa longitud de onda las DHFAs **2a-2af** aún poseen una absorción significativa, lo que asegura la absorción de energía por parte de la muestra. En este caso se utilizaron para irradiar lámparas Kessil a 370 nm, no monocromáticas, pero sí con una dispersión de longitudes de onda muy pequeña, y de alto flujo fotónico. Dicha longitud de onda no coincide con el máximo de absorción de las deshidrofenilalaninas, con el objetivo de asegurar la absorción de energía sin comunicar un exceso de energía que podría destruir la muestra.

La irradiación de una disolución en CH₂Cl₂ de (Z)-deshidrofenilalaninas **2** con luz ultravioleta (370 nm) conduce a la formación de una mezcla compleja de productos, en la que es posible caracterizar la presencia de (i) acetinas; (ii) oxazoles; (iii) tetrahidroisoquinolonas; y (iv) los truxílicos buscados (*Figura 7*). Desafortunadamente, el truxílico formado se encuentra en una baja relación molar en la muestra. Todos los intentos de aumentar el porcentaje de truxílico (concentración, disolvente, tiempo de reacción, etc.) no tuvieron éxito. Además, el isómero obtenido (épsilon) es el mismo que el que se obtiene por fotocicloaddición [2+2] de oxazolonas^{2c}, por lo que la utilización de un precursor distinto no altera la orientación en la formación del ciclobutano, aunque sí (y notablemente) su selectividad. Por otro lado, uno de los componentes de la mezcla de reacción es una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolona (THIQ), un producto de alto valor estratégico en síntesis,⁷ y que tampoco había sido descrito en los artículos publicados por Sakurai.⁴ Por tanto, esta síntesis fotoquímica de THIQs es de total novedad. Buscando soluciones para aumentar la selectividad de la reacción, durante el *Capítulo II* se demostró que adicionando un ácido de Lewis se modificaba el destino de la reacción. Con el objetivo de conseguir una síntesis selectiva del derivado 1,3-diaminotruxílico o tetrahidroisoquinolona se decidió añadir a la mezcla de reacción un ácido de Lewis.

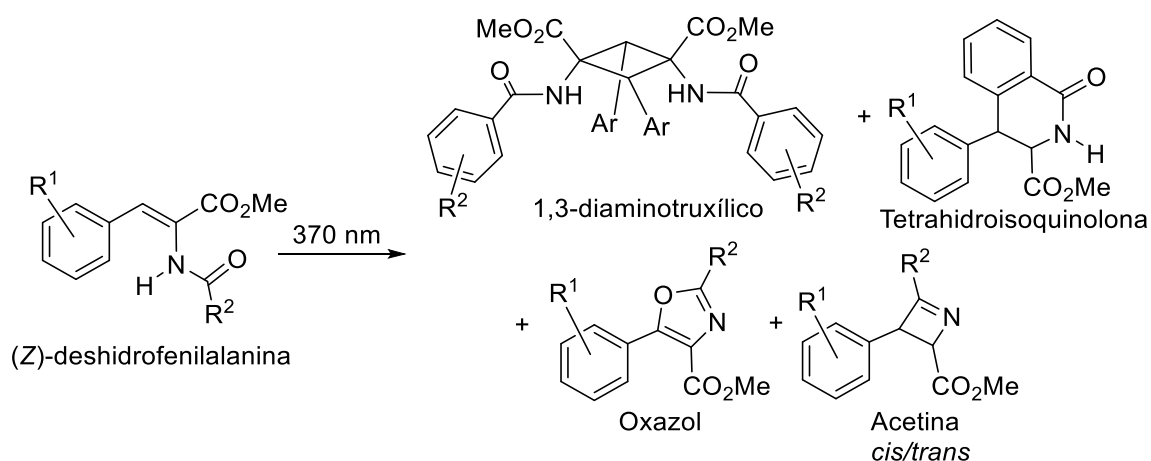


Figura 7. Reactividad encontrada por irradiación de deshidrofenilalanina con luz ultravioleta, en ausencia de BF₃.

En un primer ensayo, la disolución de (Z)-deshidrofenilalanina **2c** en CH₂Cl₂ desoxigenado y seco, y en presencia de BF₃·Et₂O (3 equivalentes), se irradió con luz ultravioleta (370 nm), conduciendo a la

formación de la tetrahidroisoquinolona **3c** de forma muy mayoritaria y del oxazol **4c**, como se muestra en la *Figura 8*.

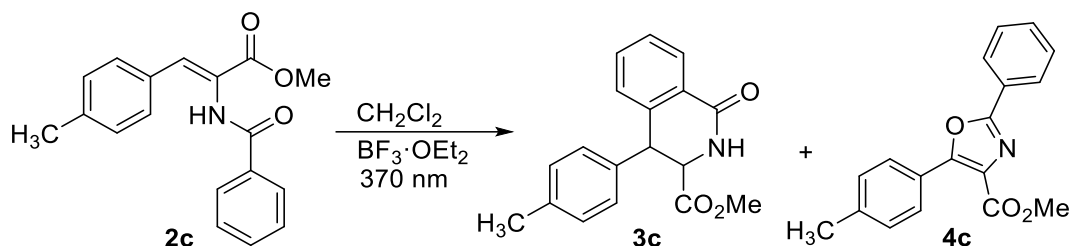


Figura 8. Prueba preliminar de reactividad de **2c** en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

La reacción tiene lugar con total estereoselectividad, pues se forma un único isómero de la tetrahidroisoquinolona **3c**.

Para optimizar las condiciones de reacción se escogió la deshidrofenilalanina **2c**, ya que posee un grupo metilo que facilita el seguimiento de la reacción por RMN. Se irradiaron disoluciones desoxigenadas de deshidrofenilalanina (*Z*)-**2c** y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 equivalentes) en CD_2Cl_2 bajo una atmósfera de argón con luz ultravioleta (370 nm). El progreso de la reacción fue monitorizado mediante espectros de RMN de ^1H . El tiempo al que se obtuvo la conversión completa se fijó como tiempo de reacción, normalmente 24 h según el tipo de sustituyente. Durante la optimización se realizó un cribado de disolventes desoxigenados con diferentes características y polaridades (CD_2Cl_2 , CD_3CN , CDCl_3 , CD_3OD), que mostró que la máxima conversión se conseguía usando CD_2Cl_2 , ya que en el caso de CD_3CN y CDCl_3 la conversión era menor y con CD_3OD no había reacción. En las mismas condiciones, pero en presencia de oxígeno, la conversión era parecida en ambos casos, pero en ausencia de oxígeno la mezcla final era más limpia. Con respecto al tipo de ácido de Lewis se probaron cinco diferentes: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, BBr_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, AlCl_3 y TiCl_4 . Los mejores resultados se obtuvieron con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, puesto que era el único que mostraba este tipo de reactividad. Se optimizaron las cantidades de éste, y se observó que cuando se añadían menos de 3 equivalentes aparecían más subproductos de reacción y menos cantidad de la tetrahidroisoquinolona **3c**.

Se realizaron una serie de experimentos de control para comprobar la naturaleza fotoquímica de la reacción y elucidar un posible mecanismo de reacción. Si se agita una disolución en CH_2Cl_2 de a deshidrofenilalanina **2c** en presencia de 3 equivalentes de BF_3 durante 24h, pero en ausencia de luz, se recupera la deshidrofenilalanina **2c** sin reaccionar. Lo mismo ocurre si la disolución se pone a reflujo. Por lo tanto, la luz es un reactivo imprescindible.

Adicionalmente, para comprobar la participación de radicales, se llevó a cabo por un lado la irradiación de **2c** en presencia de BF_3 y además TEMPO (0.5 equivalentes), y por otro en presencia de AIBN (0.5 equivalentes). En ambos casos se forma la THIQ con conversión similar y, además, oxazol y acetinas. Este hecho sugeriría que no hay participación de radicales.

En las condiciones de reacción optimizadas, se observó una conversión completa de **2c**, obteniéndose en el crudo una mezcla del derivado tetrahidroisoquinolona **3c** y del oxazol **4c**, para la cual no es posible

dar relaciones molares debido al exceso de ácido de Lewis. La separación de **3c** y **4c** del exceso de ácido de Lewis y su purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna. Sin embargo, a pesar de las altas conversiones el rendimiento de los compuestos **3c** y **4c** aislados es menor debido a la pérdida parcial del producto durante la cromatografía. El compuesto **3c** es estable tanto en estado sólido como en disolución.

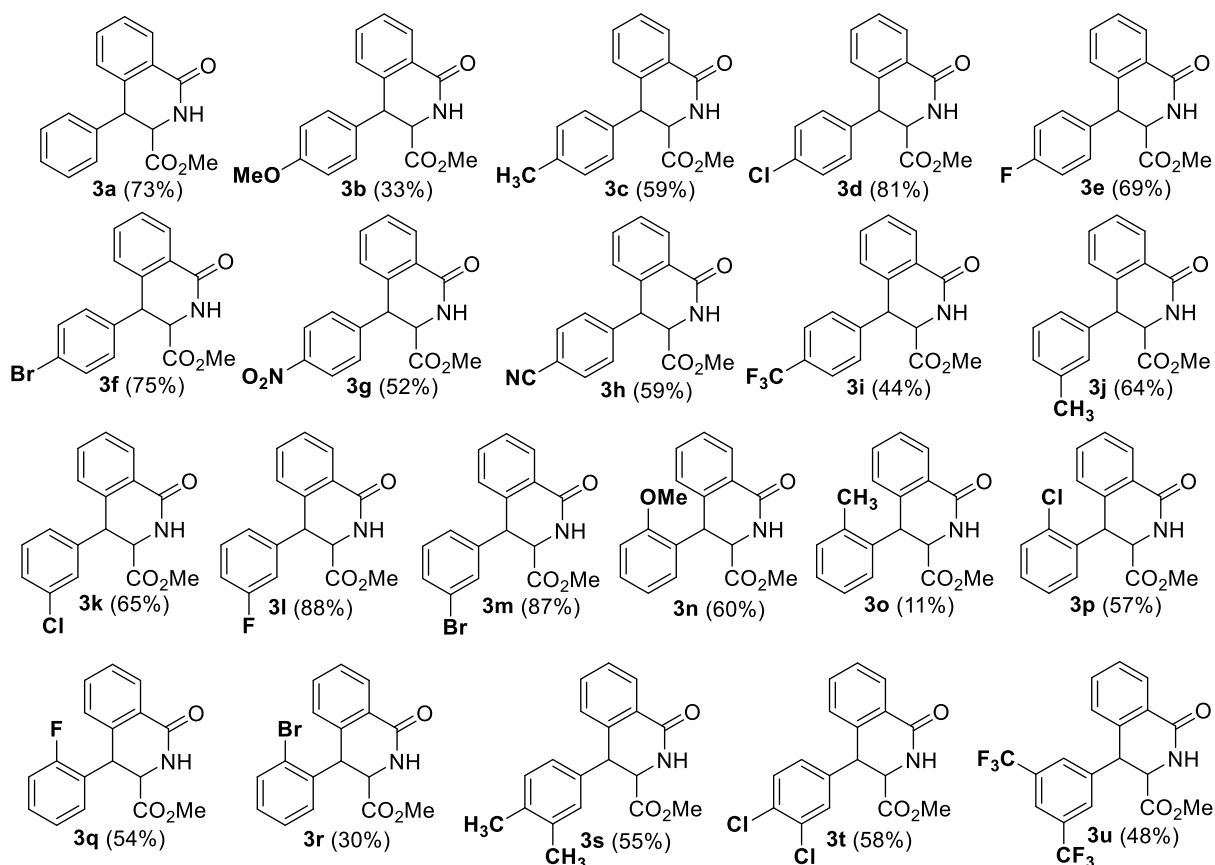


Figura 9. Alcance de la reacción de los derivados tetrahydroisoquinolona **3a-3u** preparados modificando los sustituyentes del anillo 4-fenilo.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se determinó el alcance de la reacción, que se muestran en las *Figuras 9 y 10*. Las tetrahydroisoquinolonas **3** pueden obtenerse con una variedad de sustituyentes en el anillo 4-fenilo (*Figura 9*) tanto electrodonadores (OMe **3b**, **3n**, Me **3c**, **3j**, **3o**, 3,4-Me₂ **2s**) como electroattractores (Cl **3d**, **3k**, **3p**, F **3e**, **3l**, **3q**, Br **3f**, **3m**, **3r**, CN **3h**, NO₂ **3g**, CF₃ **3i**, 3,4-Cl₂ **3t**, 3,5-CF₃ **3u**). El alcance de reacción es amplio y variado, con rendimientos aislados de los productos puros de altos a moderados (88-30%), aunque algún caso particular baja notablemente debido a la obligatoria y a la formación del oxazol **4**. La reacción no parece depender de las características electrónicas de los sustituyentes en el anillo de 4-fenilo ni del impedimento estérico del sustituyente en el anillo aromático. De hecho, los sustituyentes en *para*- son bien tolerados (**3b-3i**), al igual que en posición *meta*- (**3j-3m**). Cuando los sustituyentes están en *orto*, la proporción de oxazol **4** aumenta ligeramente respecto a la de tetrahydroisoquinolona (**3n-3r**). Como era de esperar, se permiten dos sustituyentes en el anillo arilideno, independientemente de que sean de naturaleza electrodonadora (Me **3s**) o de naturaleza electroattractora (Cl **3t**, CF₃ **3u**).

Además, la reacción también puede obtenerse con una variedad de sustituyentes en el anillo del grupo 2-benzamida, tanto electrodonadores (OMe **3ab**, **3ad**) como electroattractores (NO₂ **3aa**, 3,5-Br₂ **3ac**, 2-tienil **3ae**). Los productos finales se obtienen en estos casos sin formación de oxazol y con buenos rendimientos, como se muestra en la *Figura 10*.

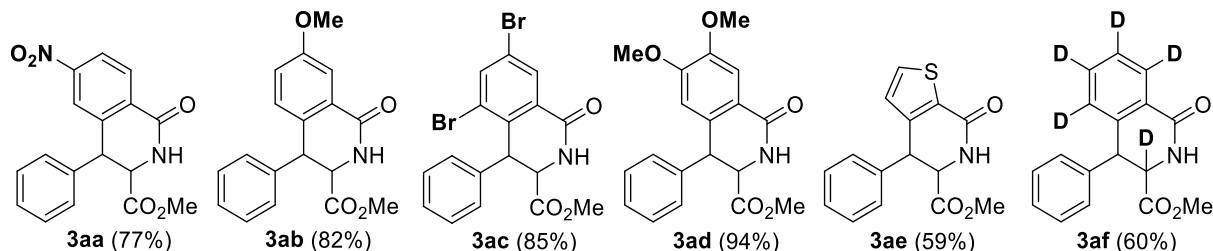


Figura 10. Alcance de la reacción de los derivados tetrahydroisoquinolona **3aa-3af** preparados modificando los susituyentes del anillo del grupo 2-benzamida.

Un hecho destacable es que la reacción funciona tan solo si la deshidrofenilalanina de partida tiene un grupo benzamida con Csp²-H de tipo aromático, ya que se ha probado a modificar el grupo 2-benzamida por grupos con un Csp²-H no aromático o con un Csp³-H y la reacción no tiene lugar (*Figura 11*).

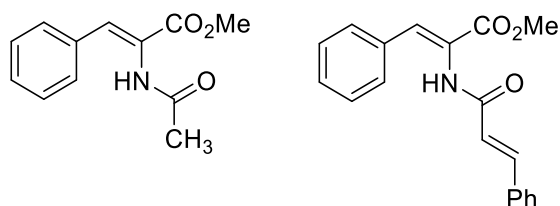


Figura 11. Productos de partida que no muestran esta reactividad.

La caracterización completa de las tetrahydroisoquinolonas aisladas **3a-3af** se llevó a cabo mediante métodos de espectrometría de masas, espectroscopía de RMN y difracción de rayos X. El espectro de masas (HRMS/ESI⁺) de **3a-3af** muestra la presencia de picos con valores de *m/z* y distribuciones isotópicas acordes con la formación del nuevo heterociclo. Los espectros de ¹H RMN muestran la desaparición del protón vinílico, observado como un singlete en los productos **2a-2af**, y de un protón *orto* del anillo del grupo 2-benzamida, debido a que es en esa posición sobre la que se produce la formación del nuevo enlace C-C. También muestra la aparición de un sistema AB entre 4.5-5 ppm, debido a los dos protones C-H del nuevo heterociclo. Las señales debidas al grupo 2-benzamida de partida cambian su multiplicidad al cambiar el sistema de espín, ahora formando por 4 protones químicamente inequivalentes en lugar del sistema A₂M₂X observado en las deshidrofenilalaninas de partida **2**. Una de estas señales está muy desapantallada, debido probablemente a la proximidad al carbonilo y al nuevo heterociclo. El protón del grupo NH está ahora más apantallado debido a la desaparición del doble enlace vinílico. El valor de la constante de acoplamiento ³J_{HH} en el sistema AB entre 4.5-5 ppm (≈5 Hz) es típica de disposiciones *cis* en sistemas estructuralmente similares.⁸ Los espectros de ¹³C{¹H} RMN de las THIQs **3a-3af** muestran, como hechos más destacables, la desaparición de las señales asignadas al CH vinílico, al C cuaternario y a los carbonos del anillo del grupo 2-

benzamida de las DHFAs **2a-2af**. Por otro lado, la aparición de dos nuevos carbonos terciarios en la zona de 45-60 asignados a C₃ y C₄ del heterociclo THIQ, un nuevo carbono cuaternario muy desapantallado debido al C_{4a} y cuatro señales aromáticas correspondientes al anillo del grupo 2-benzamida en lugar de tres, indican que ese anillo ha perdido simetría y que un C-H está involucrado en el nuevo enlace C-C. Se observan señales asignables al anillo arilo en posición 4, a los dos carbonos carbonílicos y al grupo metóxido. Además, tal y como se muestra en la *Figura 12*, el espectro HMBC de **3c** muestra correlación del protón H₄ de la THIQ de forma simultánea con los dos anillos fenilos hecho que no podría producirse en el producto de partida. Esto prueba que se ha cerrado el ciclo.

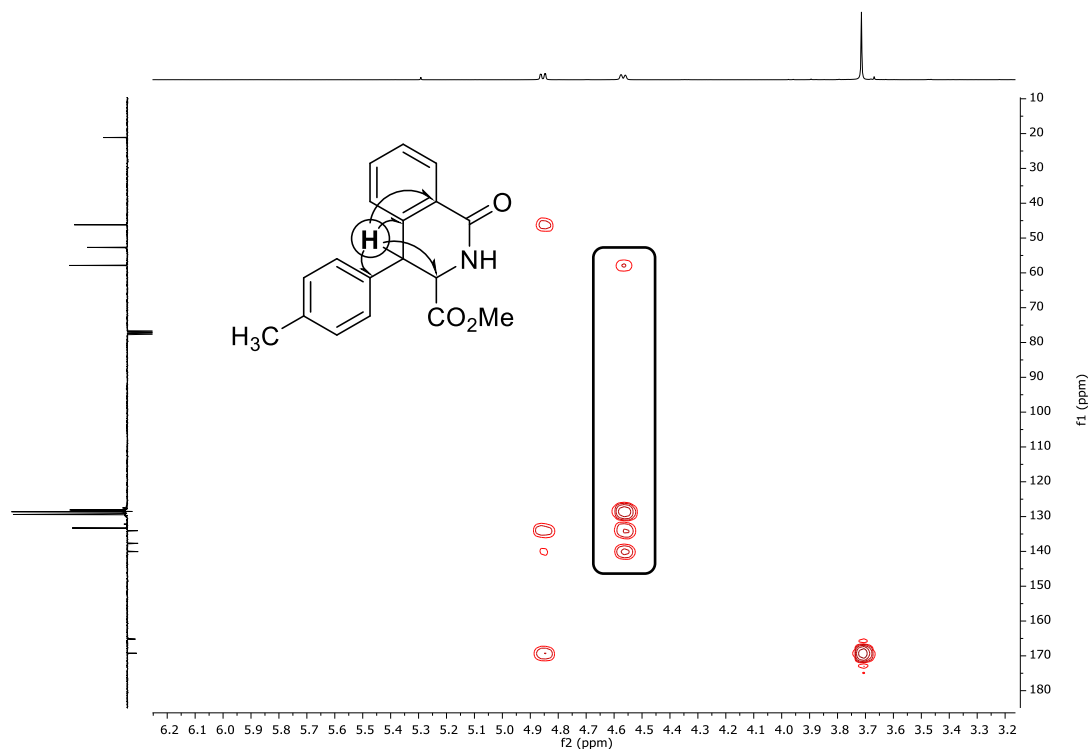


Figura 12. Espectro ^1H - ^{13}C HMBC del producto **3c**.

Todos estos datos de HRMS y RMN confirman la obtención de las THIQs **3** como productos de la irradiación de las DHFAs **2**.

Se han determinado las estructuras cristalinas de los compuestos **3m**, **3q** y **3u** por difracción de Rayos X (*Figura 13*). Las estructuras confirman inequívocamente la asignación estructural hecha en base a los datos de RMN y la presencia en **3m**, **3q** y **3u** de un nuevo enlace C-C entre las posiciones iniciales del C-H vinílico y el C-H *orto* del anillo del grupo 2-benzamida en **2**. Cuando el núcleo tetrahidroisoquinolona se dibuja como en la *Figura 14* (izquierda) existen 45 estructuras en CCDC que lo contienen. De esas 45 estructuras hay muy pocas que tienen un fenilo y un éster en las posiciones 3 y 4, respectivamente, *Figura 14* (derecha). En ninguna de ellas el éster está en posición 3 y el fenilo en posición 4.^{8a,9} Por tanto, nuestras estructuras tetrahidroisoquinolona son totalmente novedosas, pues contienen simultáneamente el anillo fenilo en 4 y el éster en 3.

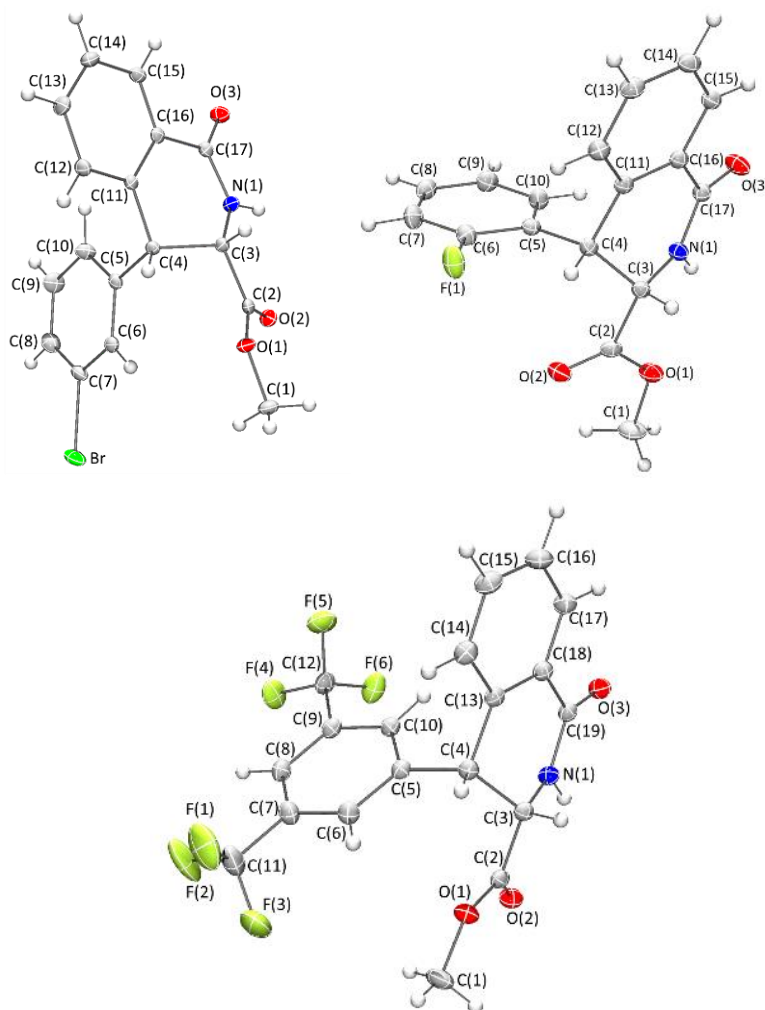


Figura 13. Estructuras cristalinas de tetrahidroisoquinolonas **3m**, **3q** y **3u**.

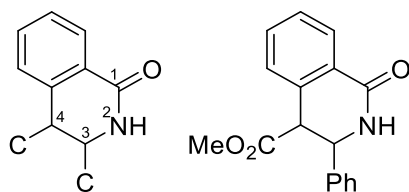


Figura 14. Estructuras existentes en la bibliografía.

Analizando las estructuras, éstas muestran un anillo fenilo acoplado a un anillo 2-piperidona donde los átomos N1 y C3 del anillo piperidona no están contenidos en el plano que se define con los átomos C4, C11, C16, C17, N1 y C3 para **3m** y **3q**, y con los átomos C4, C13, C18, C19, N1 y C3 para **3u**. Este anillo piperidona presenta una conformación tipo silla. Las moléculas presentan 2 centros quirales C3 y C4, cuyas configuraciones absolutas en la imagen de la *Figura 13* son C3-(*R*) y C4-(*S*). No obstante, y dado que el grupo espacial de **3m** y **3q** es $P2_1/c$ y el de **3u** es $I4_1/a$, y que ambos contienen un centro de inversión y, por tanto, son centrosimétricos, debe existir el enantiómero correspondiente. Así, los cristales son mezclas racémicas. Todas las estructuras muestran igualmente un hecho destacable, como es la disposición *cis* del fenilo en 4 y el carboxilato en 3. Este hecho sugiere la isomerización de

ese doble enlace C=C de configuración *Z* en **2** a configuración *E* en **3**. Las distancias de enlace C(3)-C(4) [1.550(17) Å en **3m**, 1.530(16) Å en **3q** y 1.548(17) Å en **3u**] son típicas de un enlace sencillo C(sp³)-C(sp³) [1.535 Å].¹⁰ De la misma forma, las distancias C(4)-C(11) [1.514(2) Å en **3m**, 1.521(2) Å en **3q**] ó C(4)-C(13) [1.517(2) Å en **3u**] indican la formación de un enlace sencillo C(sp³)-C(sp²).¹⁰ Por otro lado, las distancias N(1)-C(17) y C(17)-O(3) muestran valores típicos para un sistema deslocalizado de tipo amida. Por último, los valores del ángulo de torsión H-C3-C4-H [50.37°(19) en **3m**, 48.25°(19) en **3q** y 45.62°(19) en **3u**] están en perfecto acuerdo con la estereoquímica *cis* determinada por RMN.

Los oxazoles **4** separados durante la purificación de **3a-3af** han sido también caracterizados mediante la misma metodología. Los espectros de HRMS/ESI⁺ de los oxazoles **4** muestran la pérdida de 2 protones respecto a la DHFAs **2** de partida. Los espectros de ¹H RMN sugieren que esos 2 protones que se han perdido son el H vinílico y el NH, puesto que no se observan señales asignadas a ellos. La presencia de señales debidas al grupo CO₂Me y a los anillos aromáticos en **2** y en **4** sugieren la formación de un ciclo entre el C vinílico y un heteroátomo, posiblemente el O. Los espectros de ¹³C{¹H} RMN muestran una única señal de grupo carbonilo, no dos como los productos de partida, picos debidos a la presencia de tres carbonos cuaternarios, característicos del heterociclo oxazol (dos de ellos a campo más bajo, por estar unidos a los átomos de N y O) y señales asignadas a los carbonos de los dos anillos aromáticos de la molécula.

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, se ha demostrado que la presencia del BF₃ es esencial para la obtención de las THIQs, ya que en su ausencia se forma una mezcla de hasta 5 compuestos, y solo este ácido de Lewis promueve este tipo de reactividad. Para formarse la THIQ hay dos etapas muy claras: (i) la deshidrofenilalanina de partida debe isomerizarse de *Z* a *E*; (ii) debe producirse la ciclación intramolecular entre el C-H vinílico y C-H *orto* del grupo 2-benzamida. Para comprender este sistema es importante saber el papel del BF₃, su interacción con la DHFA, si actúa en las dos etapas y si estas dos etapas son fotoquímicas. Para elucidar todos estos puntos, se comenzó estudiando la interacción de la DHFA **2c** con BF₃ en CD₂Cl₂.

El espectro de ¹H RMN de una mezcla de **2c** y BF₃·OEt₂ (relación molar 1:3) muestra la presencia de dos productos en relación molar 2:1 (*Figura 15*, espectro superior). El producto mayoritario presenta resonancias similares (e incluso idénticas) a la de **2c**, por lo que se propone que es DHFA sin reaccionar. El producto minoritario muestra el pico asignado al NH fuertemente desapantallado, lo que puede explicarse por coordinación del BF₃ al oxígeno de tipo amida. Además, este producto minoritario muestra que el CH vinílico también se ha desapantallado, lo que sugiere coordinación del BF₃ al O carbonílico del éster. El menor desplazamiento sufrido por esta última señal sugiere que esta interacción es más débil. Ambos hechos se muestran en la *Figura 16*. Es de destacar que la O-coordinación al éster produce una separación de cargas que favorece la isomerización del doble enlace C=C. Sin embargo, es de destacar que la sola presencia del BF₃ no promueve la isomerización, como se ha visto en los experimentos de control, y que la luz es imprescindible en este punto.

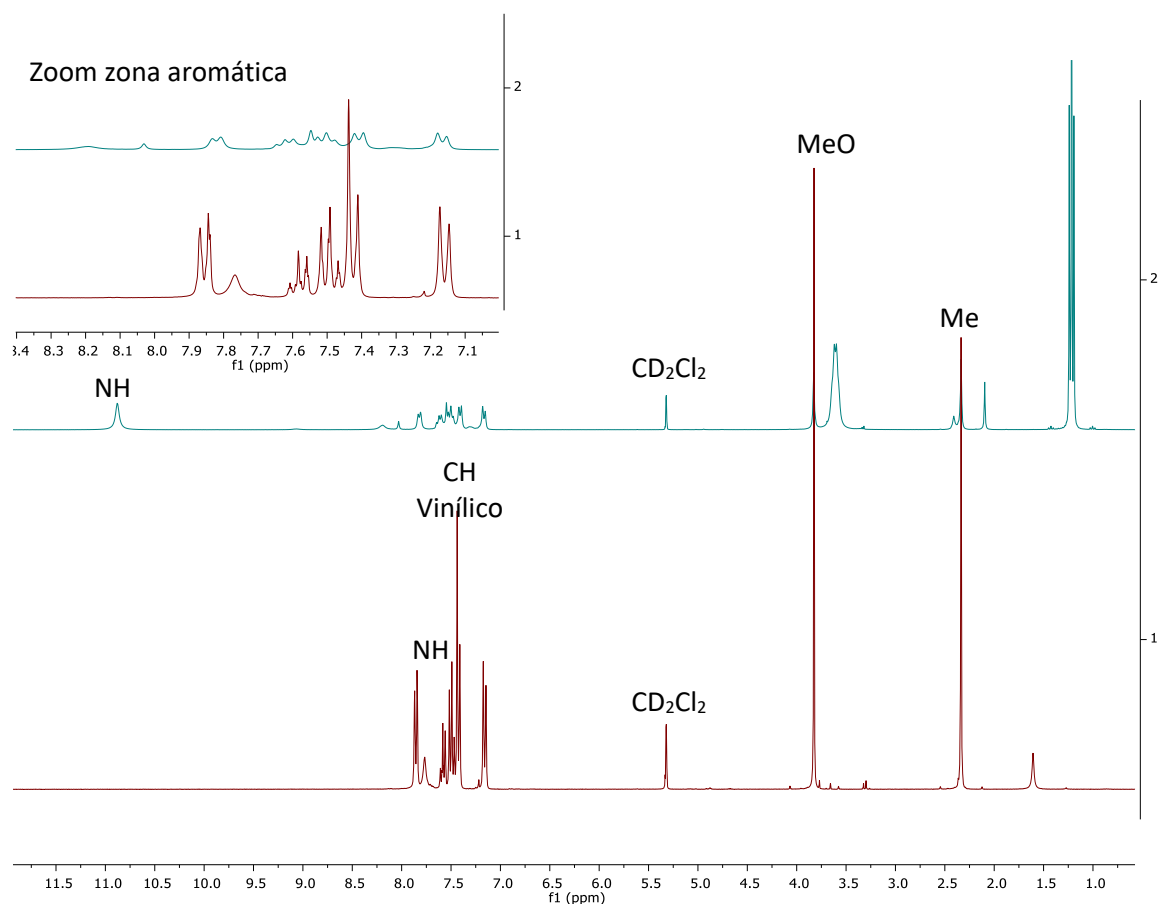


Figura 15. Superposición de los espectros de ^1H RMN de **2c** (abajo) y **2c**+ BF_3 (arriba).

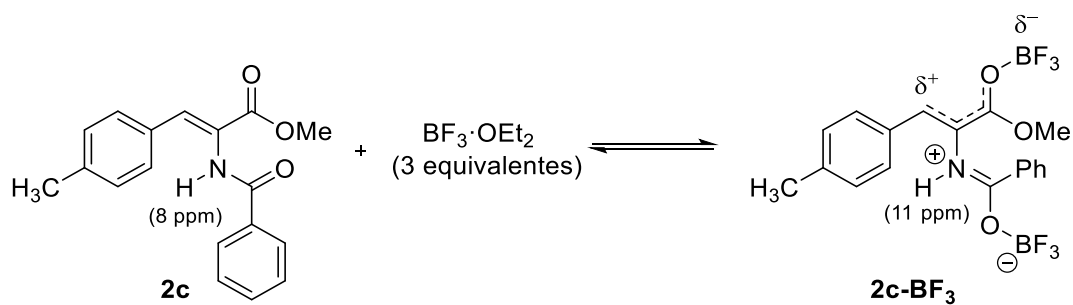


Figura 16. Esquema de cómo se modifica **2c** al estar en presencia de BF_3 .

Los cálculos DFT llevados a cabo sobre el modelo **2a**- BF_3 muestran que ambas *O*-coordinaciones son termodinámicamente favorables, pero el enlace al *O*-amídico es más favorable (-3.7 kcal/mol) que el enlace al *O*-éster (-1.7 kcal/mol). Por todo ello, en presencia de un exceso de BF_3 , parece lógico proponer que ambos *O*- están enlazados al BF_3 (-3.3 kcal/mol) (*Figura 17*).

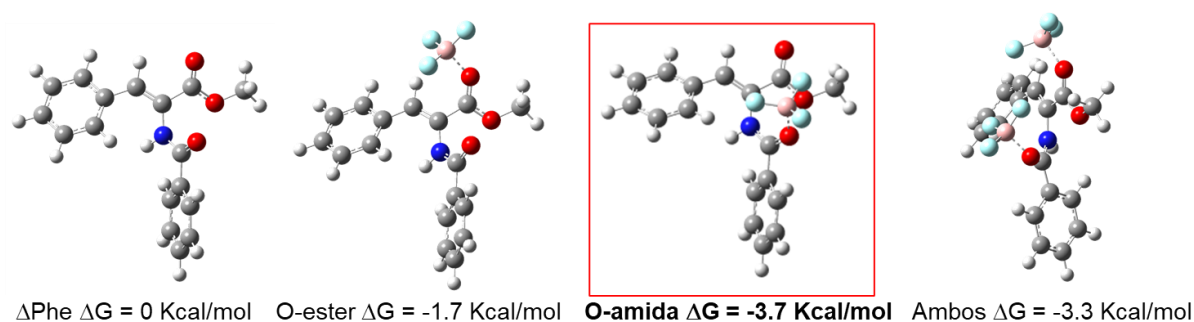


Figura 17. Cálculos de energías de la interacción del BF_3 con la DHFA.

Una vez que se ha comprobado que la O-coordinación se visualiza en los espectros de RMN y que dicha coordinación coincide con las predicciones teóricas obtenidas por modelización del sistema, es necesario estudiar cómo afecta la coordinación al estado fundamental y al estado excitado pues todo el proceso es fotoquímico (en ausencia de luz no hay reacción y en ausencia de BF_3 la reacción es menos selectiva). La *Figura 18* muestra los espectros de absorción de la DHFA en ausencia (izq) y en presencia (dcha) de BF_3 . Como se puede observar no hay movimiento de la longitud de onda de absorción al añadir el BF_3 , pero sí hay una mayor tasa de absorción (un 50% más). Esto implica que la especie con BF_3 absorbe más tasa de luz, y (previsiblemente) que reaccionará más rápido. Desafortunadamente, estas especies no muestran fluorescencia, y el registro de sus espectros de excitación-emisión no arrojó dato alguno sobre la naturaleza del estado excitado.

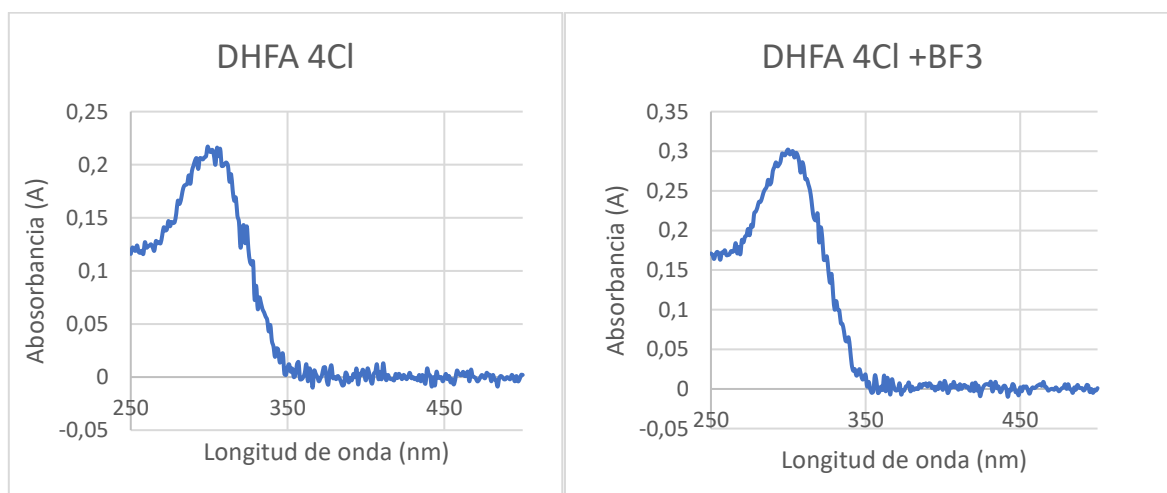


Figura 18. Espectro de absorción de **2d** sin y con presencia de ácido de Lewis.

Dado que el estado excitado resulta silencioso desde el punto de vista de la emisión, se investigó la posibilidad de registrar sus espectros de absorción transitoria por LFP, tal y como ya se explicó en el *Capítulo I* para las oxazolonas. Las medidas por fotólisis por destello láser (LFP) en colaboración con el grupo de la Prof. Dra. M^a. Luisa Marín y del Dr. Francisco Boscá del Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC, Valencia). Tampoco se observó señal a escala de ns, lo que descartaría un mecanismo a través de triplete o radicalario puesto que ambos tipos de intermedios darían señal en el LFP en esa

escala de tiempos. Aunque la ausencia de señal no puede tomarse como un argumento definitivo, todos los datos parecen sugerir que el mecanismo ocurre a través de estados excitados singletes.

Otra prueba de control adicional consistió en comprobar si el BF_3 participaba en la segunda etapa y si ésta era fotoquímica. Para eso se sintetizó la deshidrofenilalanina (*E*)-**2c** y se hizo reaccionar de distintas maneras. Si se irradia una disolución de (*E*)-**2c** con luz ultravioleta en ausencia de BF_3 , se observa la fotocicloadición [2+2] de la DHFA, formándose el isómero correspondiente al acoplamiento de dos *Z*-DHFA. Es evidente que durante la reacción la *E*-DHFA vuelve a *Z*-DHFA. Por otro lado, si se irradia una disolución de (*E*)-deshidrofenilalanina con luz ultravioleta en presencia de BF_3 , sí se forma la THIQ. Esto confirma la necesidad del ácido de Lewis para mantener al menos la DHFA isomerizada y su probable participación en la fotociclación final. Por último, se ensayó la reacción de la (*E*)-deshidrofenilalanina en diclorometano en ausencia de luz y en presencia del ácido de Lewis, a temperatura ambiente y a reflujo, y en ninguno de los dos casos se observó la reactividad deseada. Esto confirma que la segunda etapa es fotoquímica. Por tanto, queda demostrada la naturaleza fotoquímica de la etapa de ciclación.

Una vez conocida la naturaleza fotoquímica y la participación del BF_3 en ambas etapas, se intentó conocer más en detalle la etapa de activación C-H y ciclación de la DHFA. Para ello se estudió la reactividad y estereoquímica del derivado marcado isotópicamente (*Z*)-**2af**, que contiene el anillo de tipo benzamida perdeuterado. La irradiación de (*Z*)-**2af** en las condiciones estándar de reacción conduce a la formación de **3af**, que se caracterizó mediante las técnicas habituales (Figura 19).

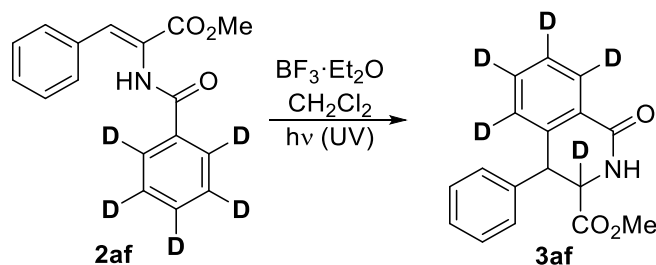


Figura 19. Reacción de la deshidrofenilalanina **2af** marcada isotópicamente.

El espectro de ^1H RMN de **3af** muestra, en la zona de 4-5 ppm, la presencia de tan sólo una señal, y es la asignada al H_4 (4.53 ppm), y que integra por 1H. Luego en la posición 4 no se ha producido incorporación de deuterio. Por otro lado, el espectro de ^2H RMN muestra señales esperadas para el grupo de C_6D_4 y una única señal a 4.84 ppm, que es la correspondiente al H en posición 3. Es decir, sólo se deuteria la posición 3 y lo hace al 100%, todo ^2H que está en la posición *orto* del anillo C_6D_5 original acaba de manera estereoespecífica en la posición 3 de la THIQ final (Figura 20).

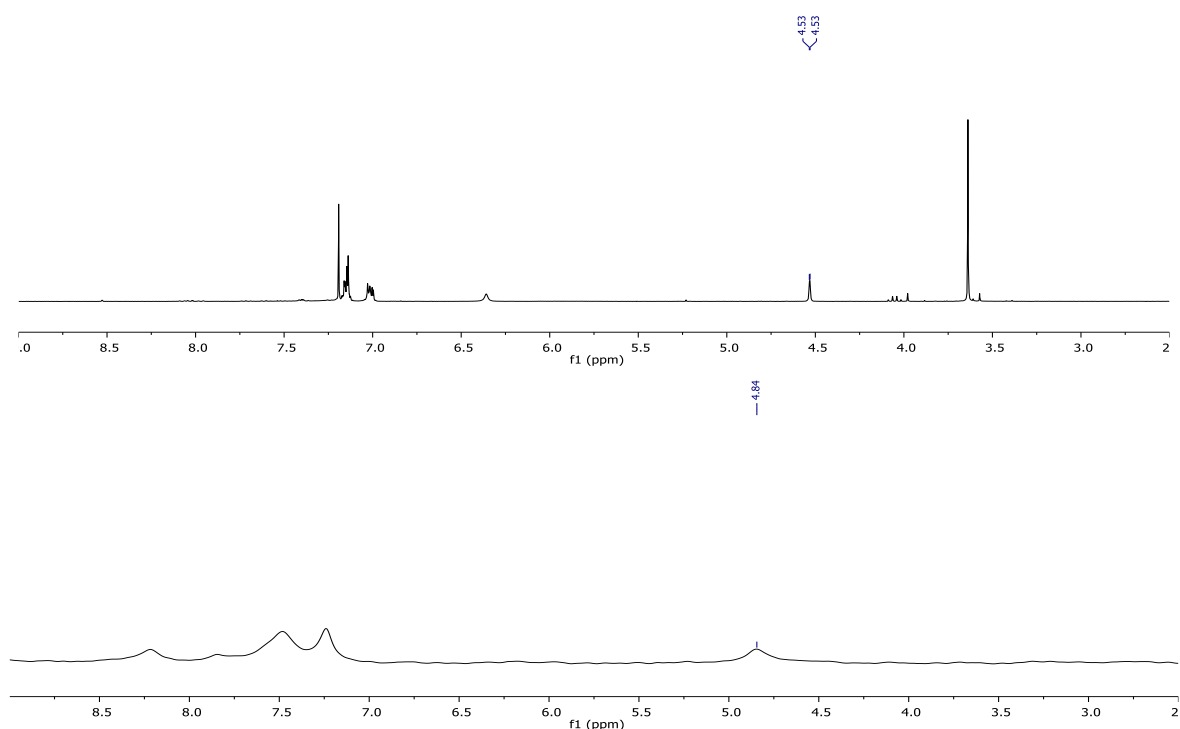


Figura 20. Espectros ^1H RMN (superior) y ^2H RMN (inferior) de **3af**.

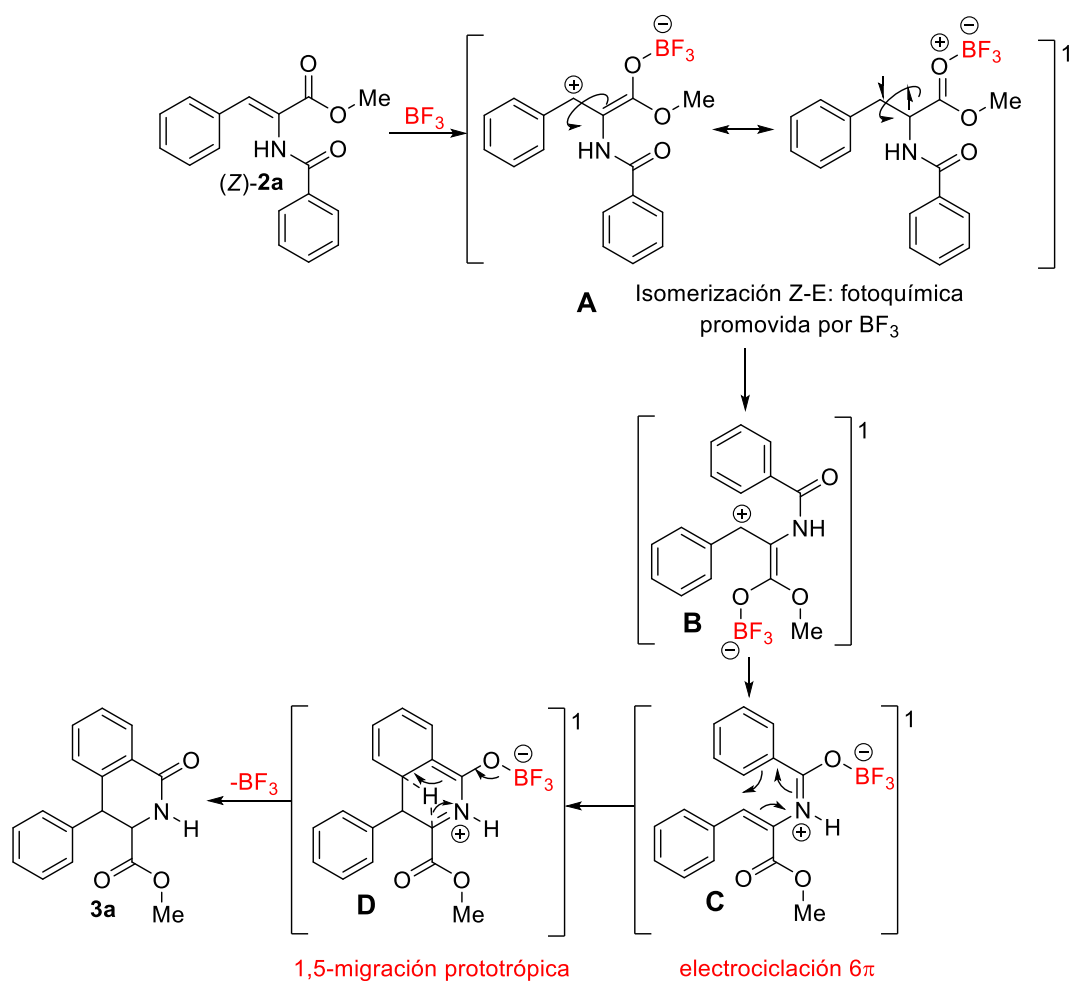


Figura 21. Propuesta de mecanismo.

Con todos los datos anteriormente mencionados, en la *Figura 21* se resume una propuesta de mecanismo para esta reacción. La coordinación inicial del BF_3 a la (*Z*)-deshidrofénilalanina **2a** y la acción de la luz provocan la relajación del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ por formación de una especie zwitteriónica con diferentes formas resonantes **A**. El mecanismo de reacción ira a través de singlete dados los resultados obtenidos por fotólisis de destello láser y por lo descrito en la bibliografía.¹¹ Todas las formas resonantes mostradas favorecen la rápida isomerización (*Z*) a (*E*). El intermedio **B** sufre una reorganización intramolecular para localizar el grupo benzamido en las cercanías del doble enlace $\text{CH}=\text{C}$, que se encuentra activado por la coordinación del BF_3 . La coordinación simultánea del BF_3 al carbonilo de tipo benzamida origina el intermedio **C**, que muestra una distribución de enlaces adecuada para sufrir una ciclación intramolecular. Se descarta en este punto una reacción de Mallory¹², pues no se produce una oxidación posterior. Los resultados encontrados en la bibliografía para reacciones fotoquímicas sobre sustratos estructuralmente análogos a los aquí descritos (arilacrilamidas) describen que tiene lugar mediante una fotoelectrociclación 6π con aproximación conrotatoria seguido de una migración 1,5-prototrópica (*Figura 22*).^{11c} Dada la similitud de los esqueletos estructurales y de los grupos funcionales involucrados en la fotociclación y de los resultados obtenidos con el sustrato perdeuterado (*Figura 19*) se propone que el acoplamiento C-C tiene lugar igualmente mediante aproximación conrotatoria (intermedio **D**) seguida de una migración intramolecular 1,5-prototrópica de manera totalmente estereoespecífica para dar la *cis*-THIQ **3a** como un único producto. Hay que destacar que se trata únicamente de una propuesta de mecanismo basada en los datos obtenidos experimentalmente y en la bibliografía que debe confirmarse con cálculos teóricos.

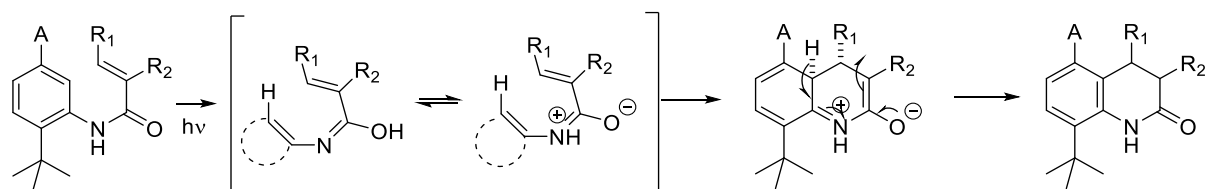


Figura 22. Resultados previos encontrados en la bibliografía.^{11c}

3. CONCLUSIONES

En resumen, la irradiación de **2a-2af** con luz UV (370 nm) durante 24-48 horas en CH₂Cl₂ desoxigenado en atmósfera de argón y en presencia de BF₃·OEt₂ da lugar a una mezcla de productos, identificados como las tetrahidroisoquinolonas **3** (mayoritario) y los oxazoles **4** (minoritario). Dicha mezcla se separa y purifica mediante columna cromatográfica en gradiente, y se obtiene la tetrahidroisoquinolona **3** de manera totalmente selectiva. Esta síntesis de tetrahidroisoquinolonas **3** es la única fotoquímica descrita hasta la fecha y, al tener lugar en una sola etapa, es un método sintético muy eficaz.

Las evidencias recogidas durante las reacciones de control nos indican que tanto la isomerización como la ciclación son fotoquímicas y asistidas por BF₃. Por último, para cerrar el ciclo se propone que ocurre una electrociclación 6 π seguida de una migración 1,5-prototrópica debido a la selectividad con la que ocurre.

4. REFERENCIAS

- (1) Sierra, S.; Gómez, M. V.; Jiménez, A. I.; Pop, A.; Silvestru, C.; Marín, M. L.; Boscá, F.; Sastre, G.; Gómez-Bengoa, E.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective, Ruthenium-Photocatalyzed Synthesis of 1,2-Diaminotruxinic Bis-amino Acids from 4-Arylidene-5(4*H*)-oxazolones. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3529.
- (2) (a) Roiban, D.; Serrano, E.; Soler, T.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Unexpected [2 + 2] C–C bond coupling due to photocycloaddition on orthopalladated (*Z*)-2-aryl-4-arylidene-5(4*H*)-oxazolones. *Chem. Commun.* **2009**, 4681; (b) Serrano, E.; Juan, A.; García-Montero, A.; Soler, T.; Jiménez-Marquez, F.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective Synthesis of 1,3-Diaminotruxilic Acid Derivatives: An Advantageous Combination of C-H-ortho-Palladation and On-Flow [2+2]-Photocycloaddition in Microreactors. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 144; (c) García-Montero, A.; Rodríguez, A. M.; Juan, A.; Velders, A.H.; Denisi, A.; Jiménez-Osés, G.; Gómez-Bengoa, E.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Metal-Free [2 + 2]-Photocycloaddition of (*Z*)-4-Aryliden-5(4*H*)-Oxazolones as Straightforward Synthesis of 1,3-Diaminotruxilic Acid Precursors: Synthetic Scope and Mechanistic Studies. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 8370; (d) Carrera, C.; Denisi, A.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Functionalized 1,3-diaminotruxilic acids by Pd-mediated C-H activation and [2+2]-photocycloaddition of 5(4*H*)-oxazolones. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 3481; (e) Urriolabeitia, E. P.; Sánchez, P.; Pop, A.; Silvestru, C.; Laga, E.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. Synthesis of esters of diaminotruxilics bis-amino acids by Pd-mediated photocycloaddition of analogs of the Kaede protein chromophore. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1111; (f) Sierra, S.; Dalmau, D.; Higuera, S.; Cortés, D.; Crespo, O.; Jimenez, A. I.; Pop, A.; Silvestru, C.; Urriolabeitia, E. P. Reactivity of (*Z*)-4-Aryliden-5(4*H*)-thiazolones: [2 + 2]-Photocycloaddition, Ring-Opening Reactions, and Influence of the Lewis Acid BF₃. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12119.
- (3) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chávez, F. One-pot process to *Z*- α -benzoylamino-acrylic acid methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625.
- (4) (a) Kubo, K.; Ishii, Y.; Sakurai, T.; Makino, M. Novel Photocyclization of Substitued α -Dehydronaphthylalanines via Electron Transfer. *Tetrahedron Letters.* **1998**, *39*, 4083; (b) Hoshina, H.; Kubo, K.; Morita, A.; Sakurai, T. Formation of Isoquinoline and 1-Azetine Derivatives via Novel Photocyclization of Substitued α -Dehydrophenylalanines. *Tetrahedron Letters.* **2000**, *56*, 2941; (c) Hoshina, H.; Tsuru, H.; Kubo, K.; Igarashi, T.; Sakurai, T. Formation of Isoquinoline derivatives by the irradiation of *N*-acetyl- α -dehydrophenylalanine ethyl ester and its derivatives. *Heterocycles.* **2000**, *53*, 2261-2274; (d) Maekawa, K.; Igarashi, T.; Kubo, K.; Sakurai, T. Electron transfer-initiated photocyclization of substituted *N*-acetyl- α -dehydro(1-naphthyl)alanines to 1,2-dihydrobenzo[*f*]quinoline derivatives: scope and limitations. *Tetrahedron Letters.* **2001**, *57*, 5515; (e) Maekawa, K.; Norikazu, H.; Kubo, K.; Igarashi, T.; Sakurai, T. Preferential formation of *cis*-4,5-dihydrooxazole derivatives via photoinduced electron transfer-initiated cyclization of *N*-acyl- α -dehydroarylalanine alkyl esters. *Tetrahedron Letters.* **2007**, *63*, 11267; (f) Igarashi, T.; Sakurai, T.

Photoinduced electron transfer-initiated cyclization reactions and asymmetric transformations of (Z)- α -dehydroamino acid derivatives. *Heterocycles*. **2014**, 89, 579.

(5) (a) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2815; (b) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1623; (c) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, 275, 1; (d) Carter, H. E. Azlactones, Chapter 5 of the book series *Organic Reactions* **1946**, 3, 198; (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor, Academic Press, New York, **1954**, ch. 4, p. 75; (f) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, 12, 749; (g) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4H)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1655; (h) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azlactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227; (i) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, 77, 56.

(6) (a) Krause, H.-W.; Kreuzfeld, H.-J.; Döbler, C. Unusual amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, Vol 3, No 4, 555; (b) Roiban, D.; Soler, T.; Contel, M.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. Reactivity of Unsaturated 5(4H)-Oxazolones with Hg(II) Acetate: Synthesis of Methyl N-Benzoylamino-3-arylacrylates. *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 195; (c) Ferreira, P.; Monteiro, L.S.; Pereira, G. Synthesis of Substituted Oxazoles from N-Acyl- β -hydroxyamino Acid Derivatives *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4676; (d) Nicholas, E.S.; Phelps, D. J. Synthesis of Isomeric Methyl- and Dimethyl-Substituted 4-Benzylidene-2-phenyloxazolin-5-ones and Ring-Opened Derivatives. *Journal of Chemical and Engineering Data*, **1980**, Vol. 25, No. 1, 89; (e) Zheng, Y.; Li, X. Ren; C. Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. Synthesis of Oxazoles from Enamides via Phenyliodine Diacetate-Mediated Intramolecular Oxidative Cyclization *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10353; (f) Liu, J.; Wen, Y.; He, F.; Gao, L.; Gao, L.; Wang, J.; Wang, X.; Zhan, Y.; Hu, L. Ruthenium (II)-catalyzed C-O/C-S Cyclization for Synthesis of 5-member O-Containing and S-Containing Heterocycles. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 846; (g) Jia, X.; Li, X.; Xu, L.; Shi, Q.; Yao, X.; Chan, A.S.C. Highly Efficient Rhodium/Monodentate Phosphoramidite Catalyst and Its Application in the Enantioselective Hydrogenation of Enamides and α -Dehydroamino Acid Derivatives. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4539; (h) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernandez-Alvarez, E. On the preparation and characterization of some E and Z isomeric oxazolones. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, 77(1), 56; (i) Esmaeili, A.A.; Shahmansouri, S.; Habibi, A.; Fakhari, A.R. Diastereoselective synthesis of 5-iminooxazolines and their subsequent transformation to α,α -disubstituted dipeptide esters: a formal [4+1] cycloaddition reaction of cyclohexyl isocyanide and Z-alkyl- α -benzoyl amino-acrylates. *Tetrahedron* **2012**, 68(38), 8046.

(7) (a) Dou, D.; Viwanathan, P.; Li, Y.; He, G.; Alliston, K. R.; Lushington, G. H.; Brown-Clay, J.D.; Padmanabhan, R.; Groutas, W. C. Design, Synthesis, and In Vitro Evaluation of Potential West Nile Virus Protease Inhibitors Based on the 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1-Oxo-1,2-

dihydroisoquinoline Scaffolds. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 836; (b) Rodriguez, M. E.; Mareska, D. A.; Hans, J. J.; Harvey, D. M.; Groneberg, R. D.; O'Sullivan, M. Preparation of piperidine-containing compounds for treating and preventing metabolic and cerebrovascular diseases. *World Intellectual Property Organization*, WO2010080864 A1; (c) Hughes, R. O.; Devraj, R.; Bosanac, T.; Jarjes-Pike, R. A.; Brearley, A. S.; Bentley, J. Inhibitors of SARM1. *World Intellectual Property Organization*, WO2019236879 A1; (d) Cohen, M.; Morgan, R. Preparation of (hetero)aryl-substituted 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ones as selective PARP inhibitors useful for treatment of cancer and protein folding diseases. USXXCO, US20190062302 A1; (e) Morgan, R. K.; Kirby, I. T.; Vermehren-Schmaedick, A.; Rodriguez, K.; Cohen, M. S. Rational Design of Cell-Active Inhibitors of PARP10. *ACS Medical Chemistry Letters*, **2019**, *10*, 1, 74.

(8) (a) Jarvis, C. L.; Hirschi, J. S.; Vetticatt, M. J.; Seidel, D. Catalytic Enantioselective Synthesis of Lactams through Formal [4+2] Cycloaddition of Imines with Homophthalic Anhydride. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2670; (b) Zhang, X.-Z.; Deng, Y.-H.; Yan, X.; Yu, K.-Y.; Wang, F.-X.; Ma, X.-Y.; Fan, C.-A. Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Unsymmetric β,β -Diaryl- α -Amino Acid Esters via Organocatalytic 1,6-Conjugate Addition of para-Quinone Methides. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 13, 5655.

(9) (a) Bannykh, A.V.; Bakulina, O.Y.; Dar'in, D.V.; Krasavin, M. Hydroxylamine as an ammonia equivalent: Access to NH-tetrahydroisoquinolonic derivatives from aldoximes by the Castagnoli–Cushman reaction followed by reduction. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 337; (b) Ghorbani-Choghamarani, A.; Hajjami, M.; Norouzi, M.; Abbasityula, Y.; Eigner, V.; Dusek, M. Diastereoselective and one-pot synthesis of trans-isoquinolonic acids via three-component condensation of homophthalic anhydride, aldehydes, and ammonium acetate catalyzed by aspartic acid. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6541.

(10) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, *S1*.

(11) (a) Liu, Z.; Zhong, S.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. Hydroarylation of Activated Alkenes Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4422; (b) Ayitou, A. J.; Sivaguru, J. Reactive spin state dependent enantiospecific photocyclization of axially chiral α -substituted acrylanilides. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2568; (c) Ayitou, A. J.; Ugrinov, A.; Sivaguru, J. 6π -Photocyclization of *O*-tert-butylacrylanilides. *N*-substitution dictates the regiochemistry of cyclization. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 751.

(12) (a) Jorgensen, K. B. Photochemical Oxidative Cyclisation of Stilbenes and Stilbenoids-The Mallory Reaction. *Molecules*, **2010**, *15*(6), 4334; (b) Lvov, A. G. Switching the Mallory Reaction to Synthesis of Naphthalenes, Benzannulated Heterocycles, and Their Derivatives. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14, 8749.

Capítulo V

Nuevas rutas de síntesis fotoquímicas de
dihidroisoquinolonas y dihidroquinolonas

V. Nuevas rutas de síntesis fotoquímicas de dihidroisoquinolonas y dihidroquinolonas

1. INTRODUCCIÓN

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- a. Síntesis de los precursores (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas 1 y deshidrofenilalaninas 2.
- b. Síntesis fotoquímica de los derivados dihidroisoquinolona 5a-5l.
- c. Síntesis fotoquímica de los derivados dihidroquinolona 6m-6u.

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Como se ha mostrado en el *Capítulo IV*, se han determinado las condiciones que permiten la síntesis de tetrahidroisoquinolonas (THIQs) de forma altamente selectiva, y se ha estudiado el alcance de la reacción para diferentes sustituyentes R_1 y R_2 (*Figura 1*), viéndose que es un proceso totalmente general.

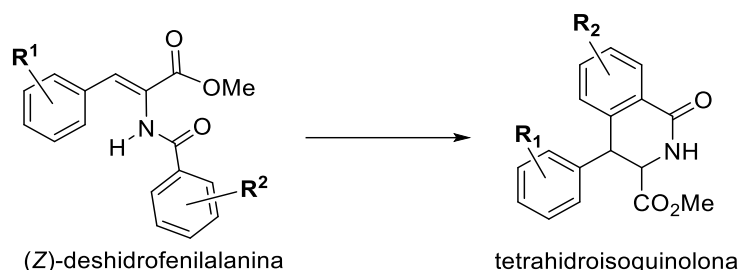


Figura 1. Síntesis previa de tetrahidroisoquinolonas (*Capítulo IV*).

Durante la determinación del alcance de la reacción para la formación de los derivados THIQ ha resultado particularmente interesante el estudio de dos casos, uno en el que $R^2 = 2\text{-Br}$ y otro en el que se sustituye el grupo metóxido del éster por una propilamina o bencilamina, pues en estos casos no se observa la formación de THIQs (*Figura 2*). En el primer caso, se observa la formación mayoritaria de una dihidroisoquinolona (DHIQ), por activación selectiva del enlace C-Br frente al enlace C-H competitivo en la otra posición *orto* y acoplamiento oxidativo C-C, además de pequeñas cantidades de oxazol y tetrahidroisoquinolona. En el segundo caso, se observa la formación de un derivado dihidroquinolona (DHQ), por acoplamiento oxidativo del N-H del nuevo grupo amida con el C-H *orto* del anillo 4-arilideno, como un único producto. A pesar de los estudios detallados del grupo de Sakurai y colaboradores¹, hay que destacar que este tipo de reactividad tampoco había sido descrita, por lo que es de total novedad.

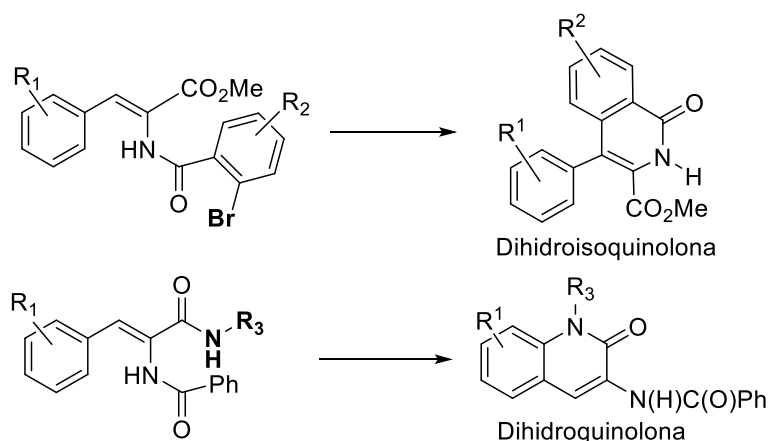


Figura 2. Nuevos productos obtenidos modificando el producto de partida.

Dado el interés de ambos productos y su novedosa síntesis fotoquímica, no descrita previamente, en este capítulo se van a discutir diferentes aspectos de la reactividad encontrada. Entre ellos se analizará la orientación de la reacción en función de la modificación del producto de partida, la selectividad y el alcance y generalidad observados en ambos procesos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de los precursores (Z)-4-ariliden-5(4H)-oxazolonas **1** y deshidrofenilalaninas **2**.

Las deshidrofenilalaninas **2a-2u** utilizadas como productos de partida para estudiar su reactividad fotoquímica se han preparado en todos los casos mediante la reacción de apertura del anillo oxazolona de las correspondientes azlactonas precursoras **1a-1u**. A su vez, las oxazolonas se han preparado según el método de Erlenmeyer-Plöchl.² Para la síntesis de las deshidrofenilalaninas hay dos procesos diferentes en función de qué fragmento R se modifique. En la *Figura 3* se recoge la síntesis de **2a-2l**, donde la apertura se realiza con NaOMe en metanol³ para generar un grupo éster incorporando un grupo metóxido. en la *Figura 4* se muestran todas las deshidrofenilalaninas **2** sintetizadas con este método. Por otro lado, en la *Figura 5* se recoge la síntesis de **2m-2u**, donde la apertura se realiza con una amina en tolueno⁴ para generar un grupo amida incorporando un grupo NHR. La *Figura 6* muestra todas las arilacrilamidas **2** sintetizadas.

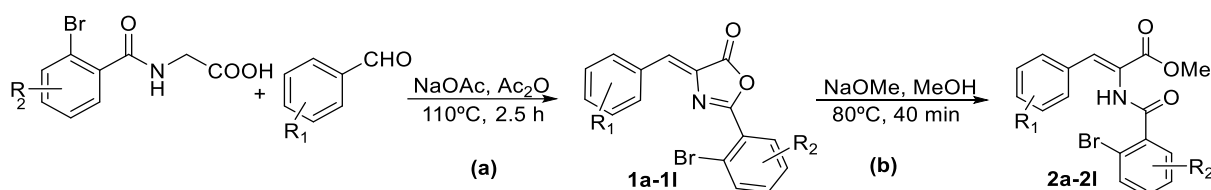


Figura 3. Síntesis de **1a-l** por Erlenmeyer-Plöchl (a) y síntesis de **2a-l** por apertura del anillo (b).

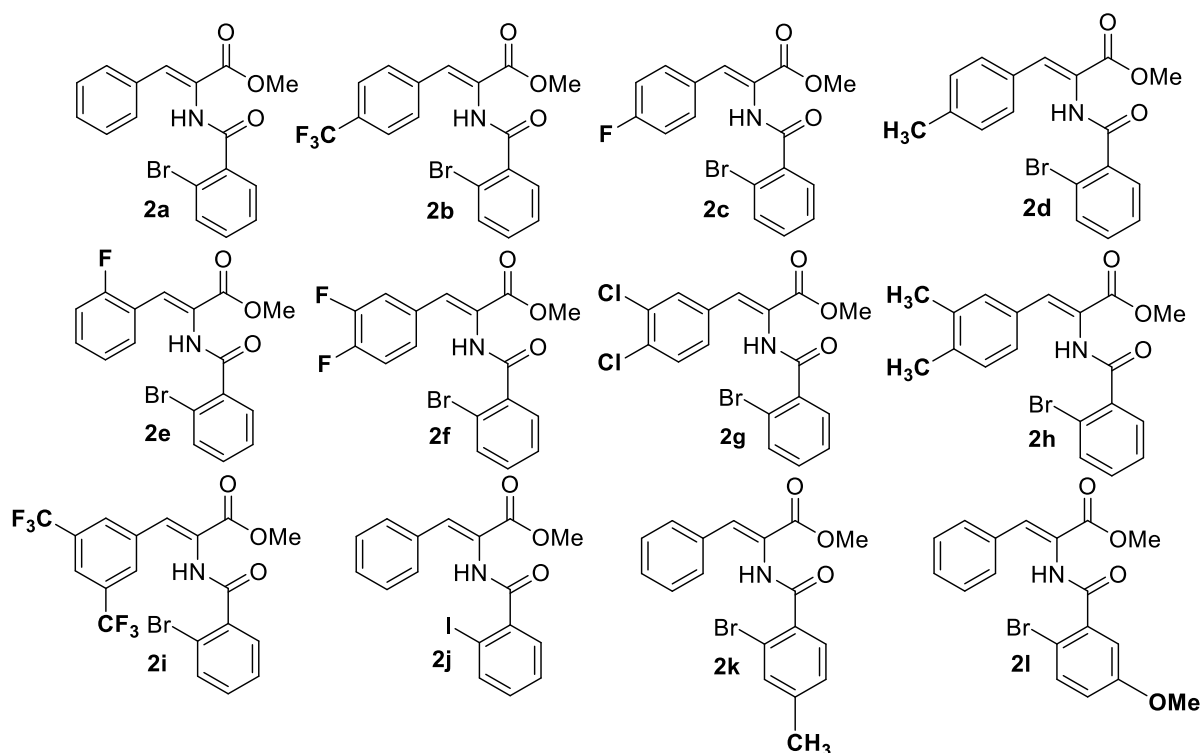


Figura 4. Deshidrofenilalaninas **2a-2l** utilizadas como precursores de partida.

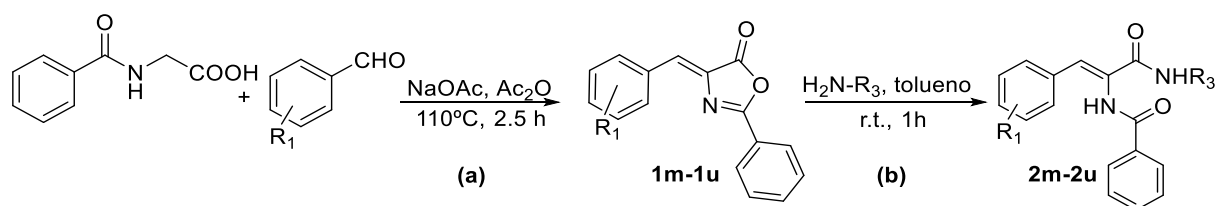


Figura 5. Síntesis de **1m-u** por Erlenmeyer-Plöchl (a) y síntesis de **2m-u** por apertura del anillo (b).

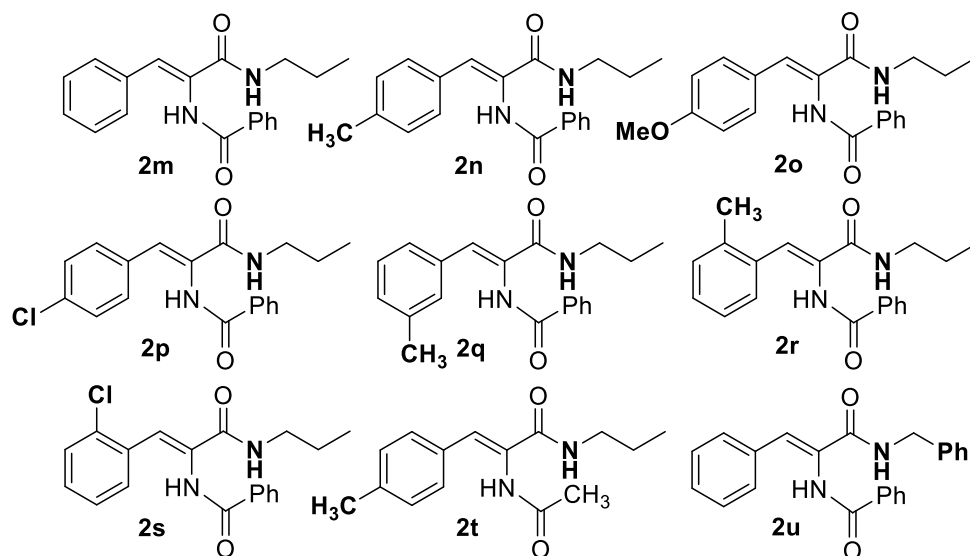


Figura 6. Arilacrilamidas **2m-2u** utilizadas como precursores de partida.

Algunas de las oxazolonas precursoras no están descritas en la bibliografía (**1b-1i**, **1k** y **1l**), y se han caracterizado a través de distintas técnicas espectroscópicas (ver *Experimental*). Los espectros de ¹H RMN muestran en todos los casos señales características asignables a la presencia del grupo *orto*-C₆H₄Br (dos dobletes de dobletes y dos tripletes de dobletes en la zona aromática), así como señales debidas al fragmento arilideno: en concreto un singlete (H vinílico) y diferentes sistemas de espín según los sustituyentes R₁. Los espectros de ¹³C RMN muestran la presencia de todos los carbonos esperados para las oxazolonas. Por último, los espectros de ¹⁹F RMN de los derivados **1b**, **1c**, **1e**, **1f** y **1i** también muestran señales que implican la presencia de los diferentes grupos fluorados. Las oxazolonas **1a**, **1j** y **1m-1u** se han caracterizado por comparación de sus datos de RMN con los descritos en la bibliografía.^{3,5}

Las deshidrofenilalaninas **2a-2l** se han caracterizado siguiendo la misma metodología. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS/ESI⁺) de **2a-2l** muestran la incorporación de una molécula de metanol a la estequiometría de la oxazolona precursora **1a-1l**. Los picos observados en cada caso encajan con las distribuciones isotópicas esperadas para las estequiometrías propuestas en la *Figura 4*. Los espectros de ¹H RMN de **2a-2l** muestran la aparición de una señal singlete en la región de 3-4 ppm que integra por tres protones, y que se asigna al grupo metóxido de la molécula de metanol incorporada. Se observa también la aparición de una señal debida al protón del grupo NH, como un singlete ancho que aparece a un desplazamiento químico cercano a 8 ppm; estas son las únicas diferencias respecto a las señales de **1a-1l**. Respecto al espectro de ¹³C RMN, en la zona de 160 ppm

se observan esta vez dos señales asignables a los dos grupos carboxilo presentes, el grupo éster y la benzamida, debidos a la apertura del anillo oxazolona. Además, es clara la presencia de una señal en torno a 50 ppm que se asigna al grupo metóxido. En los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se detectan igualmente las señales de otros grupos funcionales ya observadas en las oxazolonas **1a-1l**: las asignadas al anillo $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, al protón vinílico y a los diferentes sistemas de espín del anillo 4-arilideno.

Las arilacrilamidas **2m-2u** se han caracterizado de igual forma. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS/ESI $^+$) de **2m-2u** muestran la incorporación de una molécula de propilamina para **2m-2t**, y de una molécula de bencilamina para **2u**, a la estequiometría de la oxazolona precursora **1m-1u**. Los espectros de ^1H RMN de **2m-2u** muestran la aparición de dos señales debidas a los grupos NH, un singlete ancho asignado al NH del grupo benzamida en torno a 10 ppm y un triplete debido al NH del grupo propilamida o bencilamida en torno a 8 ppm. Además, también se observan tres señales debidas al grupo propilo, un triplete en torno 1 ppm, un sextete en torno a 1.5 ppm y otro triplete en torno a 3 ppm para **2m-2t**, y cuatro señales debidas al grupo bencilo en **2u**. Respecto a los espectros de ^{13}C RMN de **2m-2u** muestran la aparición de dos carbonos carbonílicos debidos a los grupos amida y, además, tres carbonos entre 11-45 ppm correspondientes al grupo propilo **2m-2t** y cinco carbonos para el grupo bencilo **2u**. Además, se detectan las señales debidas al grupo vinílico y los diferentes sistemas de espín del fenilo según los sustituyentes, R_1 .

Síntesis fotoquímica de los derivados dihidroisoquinolona 5a-5l.

Durante el estudio de las condiciones y el alcance del proceso descrito en el *Capítulo IV*, donde se sintetizan derivados de tipo tetrahidroisoquinolona de manera altamente selectiva para diferentes sustituyentes, se observó que si el grupo 2-arilo tenía en posición *orto* un Br o un I, no se producía la formación de THIQs de forma mayoritaria. En su lugar se observó la formación mayoritaria de un compuesto más oxidado, que perdía el protón vinílico y el bromo o el yodo para dar una 1,2-dihidroisoquinolona (DHIQ), además de cantidades de oxazol y tetrahidroisoquinolona de forma muy minoritaria. Es de destacar que en la THIQ caracterizada en esta mezcla de reacción, el átomo de bromo permanece en el anillo THIQ en posición 8, lo que indica que la ciclación por activación C-Br siempre va acompañada de oxidación, mientras que la ciclación por activación C-H no va seguida de oxidación, de acuerdo a lo observado en el *Capítulo IV*. El proceso se esquematiza en la *Figura 7* para la DHFA **2a**.

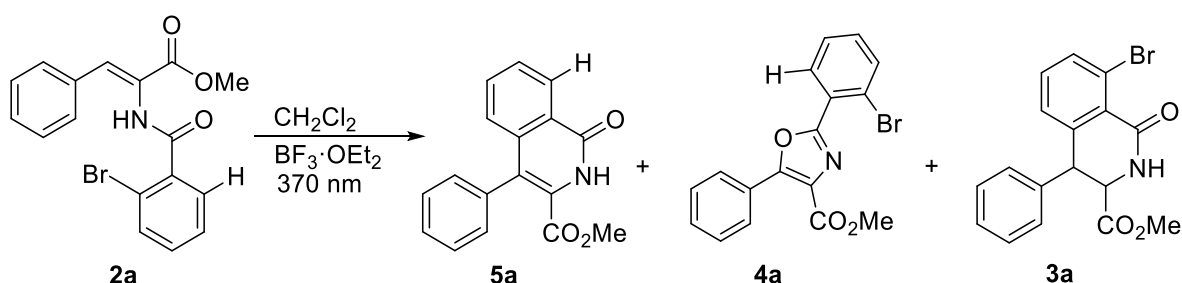


Figura 7. Síntesis fotoquímica de la dihidroisoquinolona **5a** a partir de DHFA **2a**.

Dado este resultado preliminar, se decidió llevar a cabo la irradiación con luz UV (370 nm) de disoluciones, en CH_2Cl_2 desoxigenado y seco, de las deshidrofenilalaninas **2a-2l**, que poseen un átomo

de bromo (yodo para **2j**) en la posición *orto* del anillo aromático del grupo 2-benzamido. El proceso ha de llevarse a cabo en atmósfera de argón y en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3 equivalentes) durante 48 h, y genera la mezcla de productos que se muestra en la *Figura 8*. Las condiciones de reacción mencionadas son las óptimas para obtener una conversión completa de los reactivos de partida **2a-2l** (excepto **2j**). En el crudo de reacción se observa la presencia de dihidroisoquinolona **5**, oxazol **4** y pequeñas cantidades, pero detectables, de tetrahidroisoquinolona **3**, según se muestra en la *Figura 8* y *Tabla 1*. No se realizó optimización de las condiciones de reacción ya que se observó que las mismas que para el *Capítulo IV* daban los mejores resultados, modificando únicamente el tiempo de reacción.

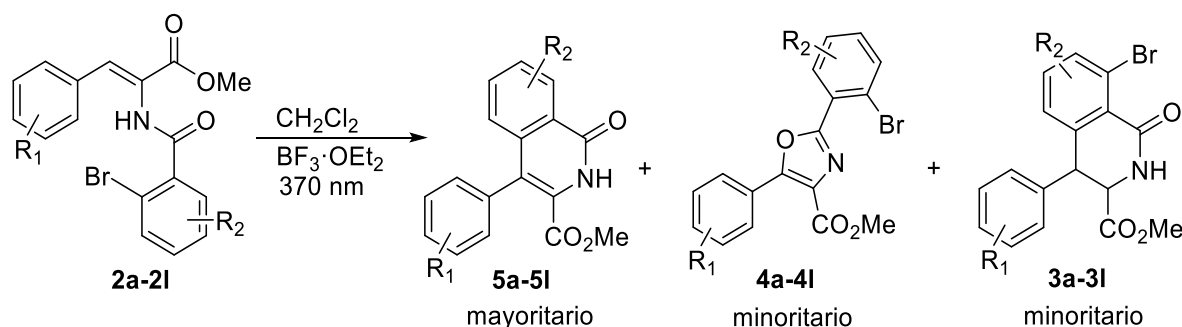


Figura 8. Síntesis fotoquímica general de dihidroisoquinolonas **5a-5l**.

Tabla 1. Rendimientos de reacción fotoquímica.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
R	H	4- CF ₃	4-F	4-Me	2-F	3,4- F ₂	3,4- Cl ₂	3,4- Me ₂	3,5- CF ₃	2-Ph- 2-I	2-Ph- 4-Me	2-Ph- 5-MeO
Rdto. DHIQ (5)	45%	15%	32%	18%	23%	31%	57%	15%	18%	8%	27%	38%
Rdto. Oxazol (4)	20%	8%	11%	4%	6%	15%	23%	2%	11%	-	8%	5%
Rdto. THIQ (3)	14%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8%	22%

La presencia del BF_3 como aditivo es crucial para la orientación de la reacción hacia la formación de las dihidroisoquinolonas **5** y la maximización del rendimiento. Cuando se realiza la reacción en ausencia de BF_3 , parte del producto de partida **2** no reacciona, y el resto reacciona a través de la fotocicloadición [2+2], dando el isómero épsilon. La reacción también precisa de disolventes desoxigenados y ser

llevada a cabo en condiciones anhidras, de otra forma la conversión de **2** decrece de forma notable. Por otro lado, si se realiza la reacción en ausencia de luz se obtiene únicamente el producto de partida coordinado al BF₃.

La separación y purificación de la mezcla de productos de reacción fotoquímica **3**, **4** y **5**, se lleva a cabo mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel como soporte y una mezcla de hexano/AcOEt en gradiente. La variación en la proporción de los disolventes que componen la mezcla de elución Hexano:AcOEt lleva a la obtención de los productos **3**, **4** y **5** por separado y puros. La mezcla de elución comienza con una proporción de hexano, disolvente apolar, mucho mayor que de acetato de etilo. Tras la elución inicial, en la que se obtiene puro el oxazol **4**, se va aumentando de forma progresiva la polaridad de la mezcla de disolventes de elución. Así se eluyen las tetrahidroisoquinolonas **3** y, por último, utilizando la mezcla más polar de todas, las DHIQ **5**. Los productos de la reacción se obtienen como sólidos o aceites tras evaporación del eluyente en rendimientos de moderados a bajos (*Tabla 1*). En general, las tetrahidroisoquinolonas **3** no fueron caracterizadas en todos los casos pues no se obtuvo de ellas suficiente cantidad.

El alcance de la reacción es bastante general, pues funciona con sustituyentes electrodonadores (Me) y electroattractores (F, Cl, CF₃) en diferentes posiciones del anillo 4-arilideno, tanto *orto* (2-F, **2e**) como *para* (4-CF₃, **2b**, 4-F, **2c**, 4-Me, **2d**). La reacción tolera también la presencia de dos sustituyentes en *meta* y *para* (**2f**, **2g**, **2h**, **2i**). En el caso de haber sustituyentes adicionales al 2-Br en el anillo benzamida la reactividad es más limitada, debido a la dificultad de preparación de los precursores. Incluso en estos casos, la reacción muestra una buena tolerancia al cambio de requerimientos tanto electrónicos como estéricos. Tan solo en el caso de tener sustituyentes 4-NO₂, 4-OMe o piridina en el grupo 4-arilideno y 5-NO₂ o 4-OMe en el grupo benzamida no se observa reacción.

Otro hecho a resaltar es que solo se obtiene el derivado THIQ en una cantidad considerable cuando en el producto de partida no hay sustituyentes (**2a**) o cuando los sustituyentes están en el fenilo del grupo benzamida (**2k**, **2l**). Esto sugiere que la introducción de sustituyentes en ese anillo aromático se favorece la competitividad entre la reactividad de los enlaces C-H y C-Br del grupo benzamida, lo que lleva a la obtención de más THIQ.

Todos los productos de la reacción fotoquímica no descritos en la bibliografía han sido caracterizados mediante espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear (RMN). En este apartado se detallan los novedosos derivados **5a-5l**. Los espectros de HRMS (ESI⁺) muestran picos con la distribución isotópica esperada para las estructuras propuestas de las DHIQs **5**. Los espectros de ¹H RMN muestran la desaparición del protón vinílico, observado como un singlete en los precursores **2a-2l**, debido a que es en esa posición sobre la que se produce la formación del nuevo enlace C-C. El protón del grupo NH está ahora más desapantallado, lo que sucede también a los protones pertenecientes al anillo C₆H₄ del esqueleto dihidroisoquinolona, que pierden la clara estructura hiperfina que presentaban en **2a-2l**. Los espectros de ¹³C RMN de las DHIQs **5a-5l** muestran, como hechos más destacables, la desaparición de las señales asignadas al CH vinílico y al C-Br del anillo C₆H₄Br de las DHFAs **2a-2l**, y la aparición de dos nuevos carbonos cuaternarios en la zona de 122 ppm

y 124 ppm, asignados a C₃ y C₄ del heterociclo DHIQ. Se observan señales asignables al anillo arilo en posición 4, a los dos carbonos carbonílicos y al grupo metóxido. Todos estos datos de HRMS y RMN confirman la obtención de las DHIQs **5** como productos de la irradiación de las DHFAs **2**.

Se han determinado las estructuras cristalinas de los compuestos **5a** y **5c** por difracción de Rayos X (*Figura 9*). Las estructuras confirman inequívocamente la asignación estructural hecha en base a los datos de RMN y la presencia en **5a** y **5c** de un nuevo enlace C-C, de carácter intermedio entre un enlace sencillo y un enlace C=C entre dos Csp², entre las posiciones iniciales del C-H vinílico y el C-Br del grupo C₆H₄Br en **2**. Este hecho es evidente cuando se analizan las distancias de enlace C(10)-C(11) [1.455(3) Å en **5a** y 1.449(2) Å en **5c**], idénticas dentro del error experimental, y típicas para la formación de enlaces conjugados C(sp²)-C(sp²) [1.455(11) Å].⁶ Además, las distancias de enlace C(3)-C(11) [1.363(2) Å en **5a** y 1.361(2) Å en **5c**] son típicas de un enlace C_{ar}≈C_{ar} [1.380(13) Å], y también son idénticas entre sí dentro del error experimental.⁶ Este enlace es remarcablemente más corto que el encontrado en la misma posición en THIQ (rango 1.530(2) Å – 1.550(2) Å) en el *Capítulo IV* y que sugería un enlace sencillo C(sp³)-C(sp³). Ambas estructuras muestran igualmente un hecho destacable, como es la disposición *cis* del fenilo en 4 y el carboxilato en 3. Este hecho, implícito en las estructuras propuestas en la *Figura 8*, sugiere la isomerización de ese doble enlace C=C de configuración *Z* en **2** a configuración *E* en **5**. Las distancias de enlace C=O [C(4)-O(3) = 1.246(9) Å en **5a** y 1.241(13) Å en **5c**] y C-N [C(4)-N(1) = 1.361(10) Å en **5a** y 1.361(14) Å en **5c**] sugieren una deslocalización de densidad electrónica en el fragmento O(3)-C(4)-N(1), ya que las distancias C(4)-N(1) son más cortas que las distancias C(3)-N(1) [1.385(9) Å y 1.391(13) Å en **5c**].

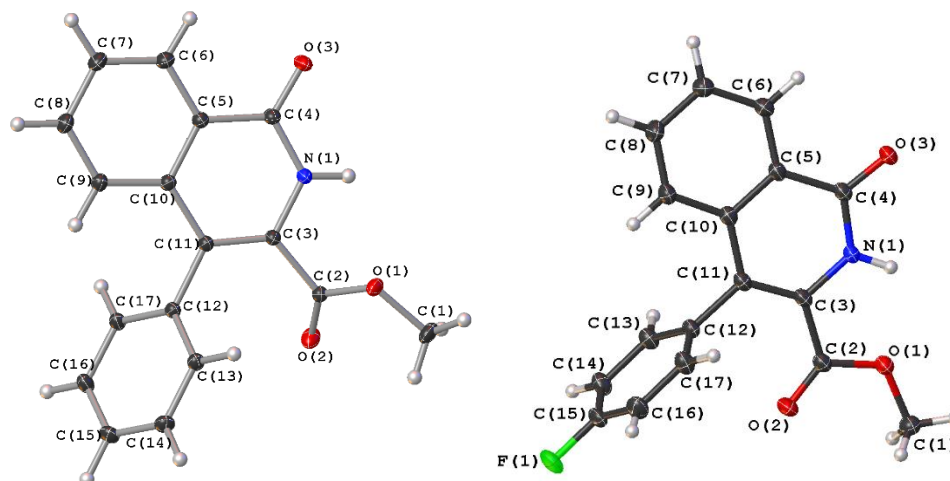


Figura 9. Estructura de Rayos-X de **5a** (izquierda) y **5c** (derecha). Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

Las tetrahidroisoquinolonas **3** y los oxazoles **4** separados durante la purificación de **5a-5l** han sido también caracterizados mediante la misma metodología. De las especies **3** y **4** solo se han caracterizado determinados ejemplos representativos, pues no son el objetivo de este capítulo, y tampoco su síntesis es general, no son los productos mayoritarios de la reacción. En el caso de THIQ **3**, además de la esperada aparición de un sistema AB en la zona de 4-5 ppm, llama la atención la persistencia del

sistema de espín correspondiente al grupo C_6H_4-2-Br . Es decir, que en los casos que se genera THIQ (**2a**, **2k**, **2l**) ésta siempre se produce por activación del C-H *orto* del grupo benzamida. Los espectros de ^{13}C RMN muestran, como hechos más destacables, la desaparición de las señales asignadas al CH vinílico y al C cuaternario de las DHFAs **2a-2l**, y la aparición de dos nuevos carbonos terciarios en la zona de 45 ppm y 60 ppm asignados a C_3 y C_4 del heterociclo THIQ respectivamente. Para los oxazoles **4**, los espectros de 1H RMN muestran señales claramente asignables a los protones del anillo C_6H_4Br (dos tripletes de dobletes y dos dobletes de dobletes), señales debidas a los protones del anillo aromático en posición 4 y la señal asignada al grupo metóxido del éster localizado en posición 3. El sistema de espín observado en **4** se diferencia del producto de partida **2** tan solo en la ausencia del protón vinílico. Los espectros de ^{13}C RMN muestran una única señal de grupo carbonilo, no dos como los productos de partida, picos debidos a la presencia de tres carbonos cuaternarios, característicos del heterociclo oxazol (dos de ellos a campo más bajo, por estar unidos a los átomos de N y O) y señales asignadas a los carbonos de los dos anillos aromáticos de la molécula. E

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, como ya se detalló en el *Capítulo IV*, hay dos claras etapas de reacción, la isomerización de la deshidrofenilalanina *Z* a *E*, y la posterior ciclación. Es importante tener en cuenta que la presencia de un ácido de Lewis como BF_3 en el medio y su interacción con la DHFA alteran claramente el curso de la reacción. Tal y como se ha detallado en las reacciones de control la presencia de BF_3 en el medio dirige la reacción hacia la formación de DHIQs, mientras que en su ausencia se obtiene el correspondiente truxílico y producto de partida sin reaccionar.⁷ Además, la presencia del enlace C-Br parece ser un claro director de la reacción hacia esa posición, ya que cuando ese enlace no existe se forman exclusivamente las tetrahidroisoquinolonas (*Capítulo IV*).

Al igual que en capítulos anteriores, se ha estudiado la interacción entre el BF_3 y una DHFA modelo (**2i**). El espectro de 1H RMN de una mezcla de **2i** y $BF_3 \cdot OEt_2$ (relación molar 1:3) muestra la presencia de una mezcla de productos en relación molar 2:1 (*Figura 10*, espectro superior). Ninguna de las señales corresponde al producto de partida **2i**, por tanto, ambas especies han de contener BF_3 coordinado. La especie minoritaria muestra los protones del anillo C_6H_4Br , sobre todo H_3 , apantallados en la mezcla respecto al producto **2i**, ya que la señal asignada a H_3 se mueve desde 7.55 ppm hasta 6.91 ppm. Esto implica que el entorno del grupo benzamida se ha visto modificado, probablemente por la coordinación del BF_3 al oxígeno carbonílico. Esta coordinación fijaría la carga negativa en el átomo de B del grupo BF_3 y la positiva en el nitrógeno del grupo benzamida (*Figura 11*). Esto parece ser así, ya que el H del grupo NH se desapantalla fuertemente, pasando de 8.03 ppm en **2i** a 9.50 ppm en este aducto minoritario. Los intentos de verificar adicionalmente estos hechos estudiando el movimiento de la señal del C carbonílico no resultaron posibles debido a que no se observó dicha señal ni siquiera por correlación $^1H-^{13}C$ HMBC. Este aducto minoritario muestra además la señal del H vinílico a un desplazamiento químico (7.59 ppm) muy parecido al del producto de partida **2i** (7.57 ppm), lo que sugiere que en este aducto minoritario el entorno del grupo éster no se ha visto modificado. Todos estos hechos se muestran en los espectros de RMN recogidos en la *Figura 10*, y se explican en la *Figura 11*.

Sin embargo, el aducto mayoritario muestra que el H vinílico aparece a 7.80 ppm, es decir, se ha desapantallado en 0.23 ppm respecto a la posición en el producto de partida **2i**. De igual manera se observa un desapantallamiento, aunque menor, del C vinílico (de 130.13 ppm a 131.75 ppm). Ambos hechos sugieren que se ha modificado el entorno del grupo =CH vinílico, probablemente por coordinación del BF_3 al oxígeno carbonílico del grupo éster. La consecuencia de la coordinación del BF_3 a ambos grupos carbonilo se muestra en la *Figura 11*, y se traduce en un aumento de la carga positiva en torno a los átomos de N y del C vinílico.

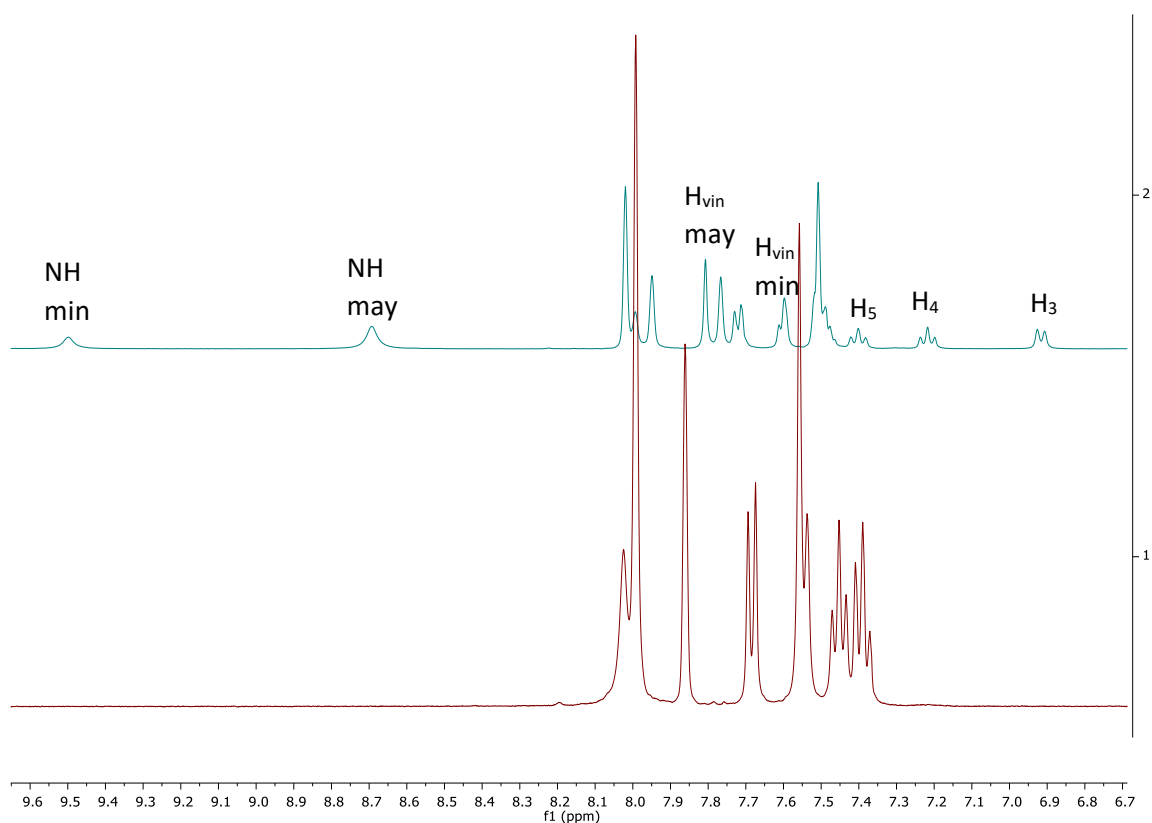


Figura 10. Superposición de los espectros de ^1H RMN (zona aromática) de **2i** (inferior) y **2i**+ BF_3 (superior)

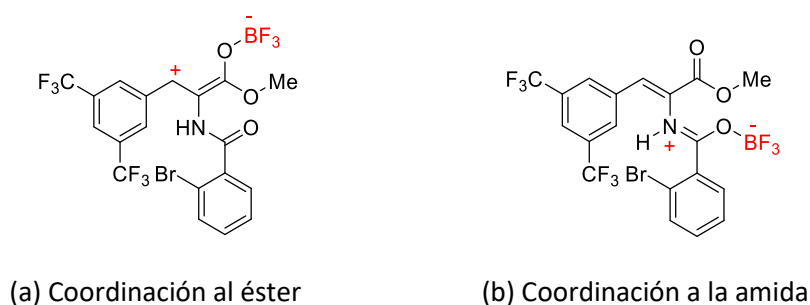


Figura 11. Estructuras resonantes límite propuestas para la coordinación de BF_3 a **2i**.

Una de las consecuencias más importantes que tiene la coordinación del BF_3 sobre las DHFA **2** es que establece formas resonantes que pueden favorecer la isomerización que tiene lugar durante la reacción, al igual que se detalló en el *Capítulo IV*. Así la forma (a) de la *Figura 11* muestra un

relajamiento del orden de enlace del fragmento vinílico $C(H)=C$, que por tanto tiene mayor libertad de giro y facilita la isomerización (Z)-(E). Tal y como se ha demostrado en las reacciones de control, y por analogía a los resultados encontrados en el *Capítulo IV*, queda claro que la etapa de isomerización es fotoquímica. Para comprobar si la ciclación también precisa de luz se llevaron a cabo controles adicionales. Así, cuando se hizo reaccionar (E)-**2a** en ausencia de luz, tanto en presencia como en ausencia de BF_3 , no se obtuvieron las DHIQs correspondientes, lo que prueba la naturaleza fotoquímica de la segunda etapa.

Respecto a la naturaleza del estado excitado, se han medido los espectros de absorción y emisión de la DHFA (Z)-**2a** en presencia y ausencia de BF_3 . De manera análoga a lo descrito en la síntesis de THIQs en el *Capítulo IV*, la coordinación del BF_3 induce cambios mínimos en el espectro de absorción y, por otro lado, los aductos con BF_3 no son fluorescentes. Por estos motivos no se pueden extraer conclusiones directas acerca de la naturaleza del estado excitado. A este respecto, solo disponemos de una evidencia indirecta, y es la basada en la diferencia de rendimiento observada al llevar a cabo la reacción en presencia y en ausencia de O_2 . Se ha comprobado que la reacción en presencia de oxígeno (27.3 mg, 17 % de rendimiento) tiene un rendimiento que es casi la tercera parte del obtenido en la reacción en ausencia de oxígeno (71.1 mg, 45 % de rendimiento). Estos datos indicarían que el estado excitado sería de naturaleza triplete, pero es tan solo una propuesta.

En este punto es posible proponer ya un mecanismo para la formación de las DHIQs, similar al propuesto para la formación de las THIQs. El mecanismo se recoge en la *Figura 12* y comienza en la isomerización fotoquímica (Z)→(E) de la deshidrofenilalanina, seguida de reorganización intramolecular y activación del enlace C-Br y subsiguiente acoplamiento C-C.

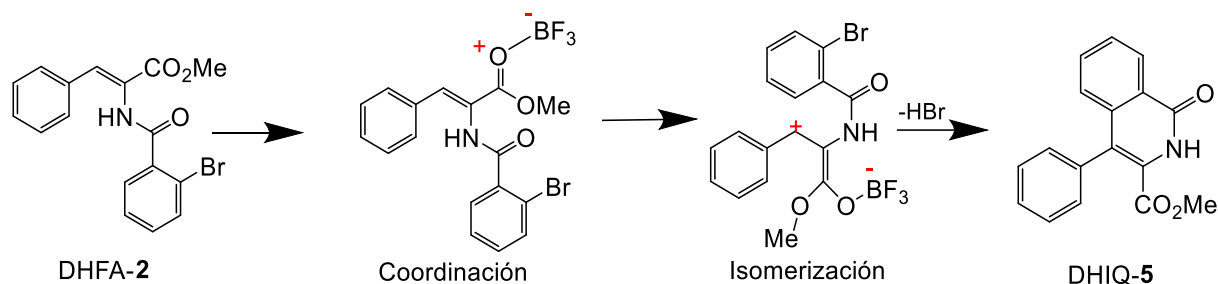


Figura 12. Propuesta de mecanismo de reacción para la síntesis de DHIQs a partir de DHFAs.

La última etapa de la reacción implica la activación del enlace C-Br, que puede tener lugar de forma homolítica o heterolítica. Una ruptura homolítica llevaría a la formación del radical Br, del que se conoce su estabilidad y su participación en numerosos procesos.⁸ Para comprobar la participación de radicales en esta reacción, se llevó a cabo la irradiación de **2a** en presencia de BF_3 y además TEMPO (1 equivalente). Al cabo de 48 h se trata la reacción de la manera habitual y se observa la formación muy mayoritaria de oxazol **4a**, mientras que no se detecta la formación de DHIQ **5a**. Este hecho sugiere la participación de radicales en la reacción, muy previsiblemente en la etapa de activación del enlace C-Br.

En resumen, desde el punto de vista del mecanismo, se han proporcionado evidencias de que la coordinación del BF_3 y la acción de la luz son necesarias para la promoción de la reacción, y que ambas favorezcan la primera etapa de isomerización (*Z*)-(*E*) del precursor DHFA en el estado excitado. Se propone que el estado excitado sea triplete en base al menor rendimiento observado cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de oxígeno. La última etapa, la activación C-Br, parece tener lugar mediante un proceso radicalario, aunque no es posible determinar si tiene lugar en el estado fundamental o en el excitado.

Síntesis fotoquímica de los derivados dihidroquinolona 6m-6u.

En apartados anteriores se ha examinado la reactividad fotoquímica de *N*-benzamido deshidrofenilalaninatos de metilo, encontrando la formación de tetrahidroisoquinolonas y dihidroisoquinolonas en función de la ausencia o presencia, respectivamente, de un átomo de bromo en el grupo *N*-benzamido. En este apartado se describe la reactividad encontrada cuando se sustituye el grupo éster COOMe presente en el deshidrofenilalaninato de metilo por un grupo amida CONHR_3 . La síntesis de los precursores bis-amida correspondientes se ha descrito ya y se muestra en las Figuras 5 y 6.

La irradiación con luz UV (370 nm) de una disolución de la arilacrilamida **2m** en CH_2Cl_2 desoxigenado, bajo atmósfera de argón y en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (relación molar 1:2) durante 48 h da lugar de forma totalmente regio- y estereoselectiva al derivado dihidroquinolona **6m**, como se muestra en el Figura 13.

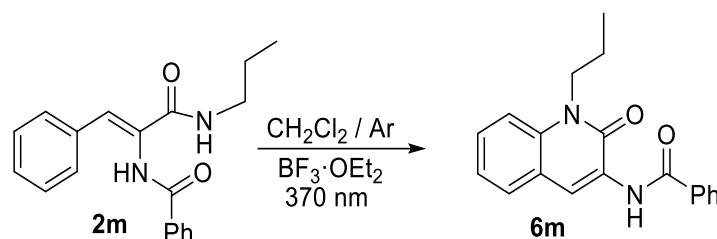


Figura 13. Reacción de optimización.

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo con la arilacrilamida **2m** como precursor, ya que es el sustrato más sencillo para hacer el seguimiento de la reacción por RMN. Se irradió una disolución desoxigenada de arilacrilamida **2m** y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 equivalentes) en CD_2Cl_2 bajo una atmósfera de argón con luz ultravioleta (370 nm). La monitorización de la reacción por ^1H RMN demuestra que, usando la lámpara Kessil, el tiempo óptimo de reacción es de 48h. En cuanto al ácido de Lewis, se utilizó únicamente $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ debido a los buenos resultados obtenidos en las reacciones anteriores. Respecto a la cantidad de ácido de Lewis, se obtenía mejor resultado cuando se utilizaban 2 en lugar de 3 equivalentes, pues la reacción era más limpia. Respecto a los disolventes de reacción, se probaron distintos disolventes con distintas características y polaridades (MeCN , MeOH , CH_2Cl_2), y la reacción sólo tenía lugar en diclorometano.

Adicionalmente, se llevaron a cabo dos experimentos de control para comprobar tanto la naturaleza fotoquímica del proceso como la necesidad del ácido de Lewis como promotor de la reacción. Si se

agita una disolución en CH_2Cl_2 de la arilacrilamida **2m** en presencia de 2 equivalente de BF_3 durante 48 h, pero en ausencia de luz, se recupera la arilacrilamida **2m** inalterada. Por otro lado, si se irradia una disolución de la arilacrilamida **2m** en CH_2Cl_2 en ausencia de BF_3 , se observa claramente la formación de los mismos derivados obtenidos por Sakurai y colaboradores (*Figura 14a*).^{1b}

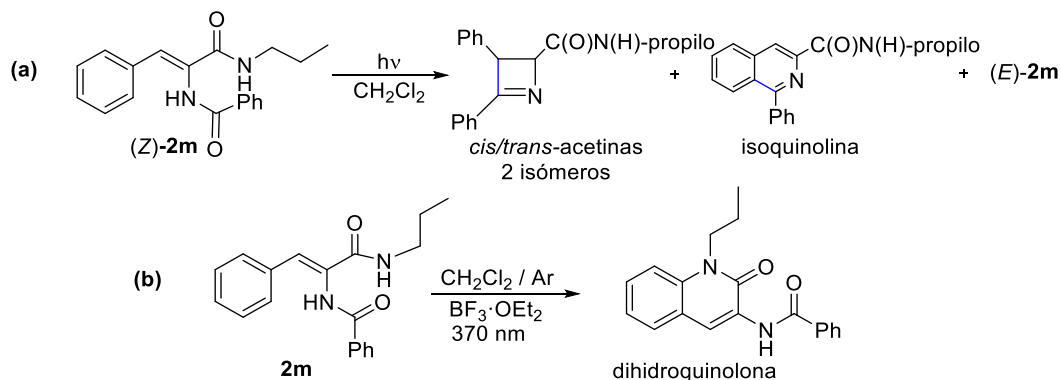


Figura 14. Comparación entre trabajo descrito por Sakurai y el actual.

Además, tal y como se observa en la *Figura 14b* el trabajo actual describe un proceso mucho más selectivo pues se obtiene un único producto, mientras que Sakurai y colaboradores obtienen hasta 3 productos diferentes como se describe en el *Capítulo IV*.

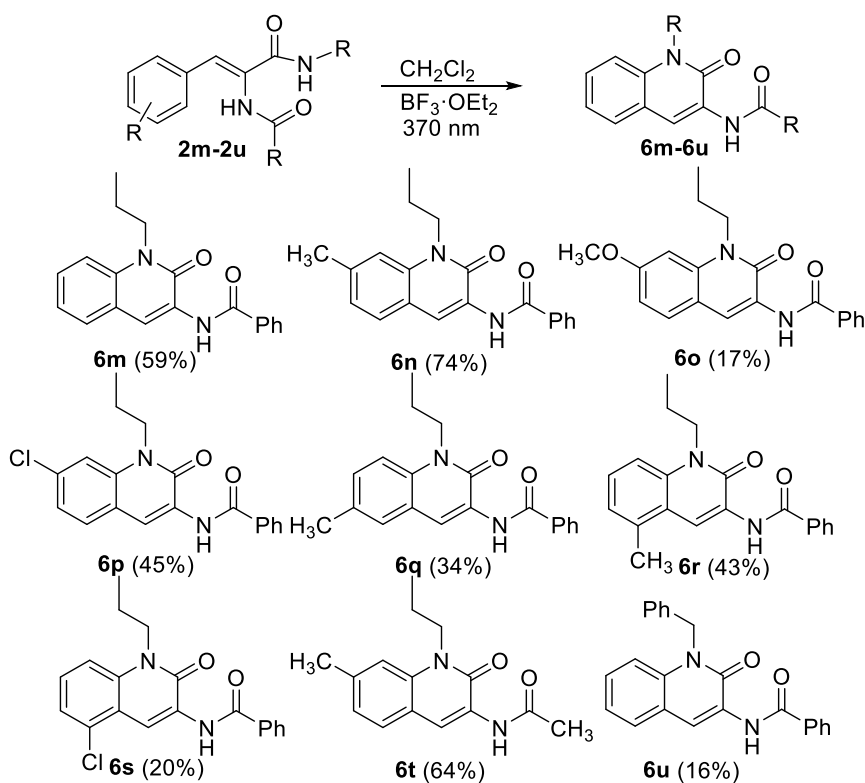


Figura 15. Alcance de la reacción y rendimiento aislado de los derivados dihidroquinolona **6**.

En las condiciones de reacción optimizadas, se observó una conversión completa de **2m** obteniéndose el derivado dihidroquinolona **6m** como un único producto de forma estereoselectiva y regioselectiva. Sin embargo, a pesar de las altas conversiones (100%), la purificación cromatográfica fue obligatoria

para eliminar el exceso de ácido de Lewis. Por ello, el rendimiento del compuesto **2m** aislado fue sólo del 59% debido a la pérdida parcial del producto dada su inestabilidad durante la cromatografía en columna.

El alcance de la reacción (*Figura 15*) es bastante general, ya que tiene lugar con conversiones completas, aunque los rendimientos aislados son moderados, e incluso bajos, en presencia de sustituyentes electrodadores (Me, OMe) o electroattractores (Cl). Además, la presencia del sustituyente MeO reduce considerablemente el rendimiento de la reacción, lo que puede deberse a una reactividad lateral del metóxido con el ácido de Lewis.⁹ Además, el rendimiento también se reduce si los sustituyentes están en *orto* o *meta*. La reacción no parece mostrar una dependencia con la naturaleza del grupo en la posición 2 (**6t**), aunque sí parece mostrar un ligero descenso de la reactividad al modificar el grupo amida (**6u**). Intentos adicionales de expandir el alcance de la reacción utilizando otros precursores como los mostrados en la *Figura 16* no tuvieron éxito.

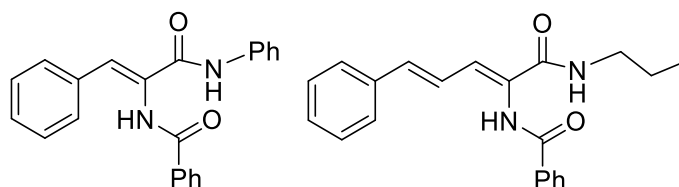


Figura 16. Arilacrilamidas que no muestran esta reactividad.

La caracterización de los derivados **6m-6u** se ha llevado a cabo a través de sus datos analíticos y espectroscópicos, y a partir de la determinación de las estructuras cristalinas de **6m** y **6n**. Teniendo en cuenta los derivados **3** y **5**, descritos anteriormente, en donde la reactividad involucra el C-H vinílico aquí se podría esperar algo igual. Los espectros de ¹H RMN muestran en estos casos que el protón vinílico no desaparece, luego en este caso la reactividad no funciona igual que para los derivados **3** y **5**. Además, muestran la desaparición de la señal correspondiente al NH de la propilamida, observada como un triplete en los productos **2m-2u**, pues esa posición es donde se produce la nueva reactividad. El protón vinílico y las señales del grupo propilo aparecen ahora muy desapantalladas, indicando que su entorno ha cambiado. También muestran la desaparición de un protón *orto* del grupo 4-arilideno y la aparición de 4 señales aromáticas, químicamente inequivalentes, que integran por 1 protón y los más próximos al C-H vinílico correlacionan con este en el HMBC. Los espectros de ¹³C RMN de las DHQs **6m-6u** muestran, como hechos más destacables, la aparición de una nueva señal de carbono cuaternario en la zona aromática, lo que indica que uno de los protones *orto* del grupo arilideno ha cambiado de entorno, y que ha desaparecido un CH aromático volviendo el resto de señales químicamente inequivalentes. Observando las correlaciones en el espectro HMBC (*Figura 17*), se demuestra que el fragmento propilamina correlaciona con dos cuaternarios uno el carbono carbonílico y otro perteneciente al anillo arilideno, este último en el producto de partida está tan alejado que no correlacionaría, por tanto, se demuestra que la propilamina está unida al anillo arilideno formando un

nuevo ciclo. Los espectros de HRMS (ESI⁺) muestran picos con la distribución isotópica esperada para las estructuras propuestas de las DHQs **6**, con la pérdida de dos protones.

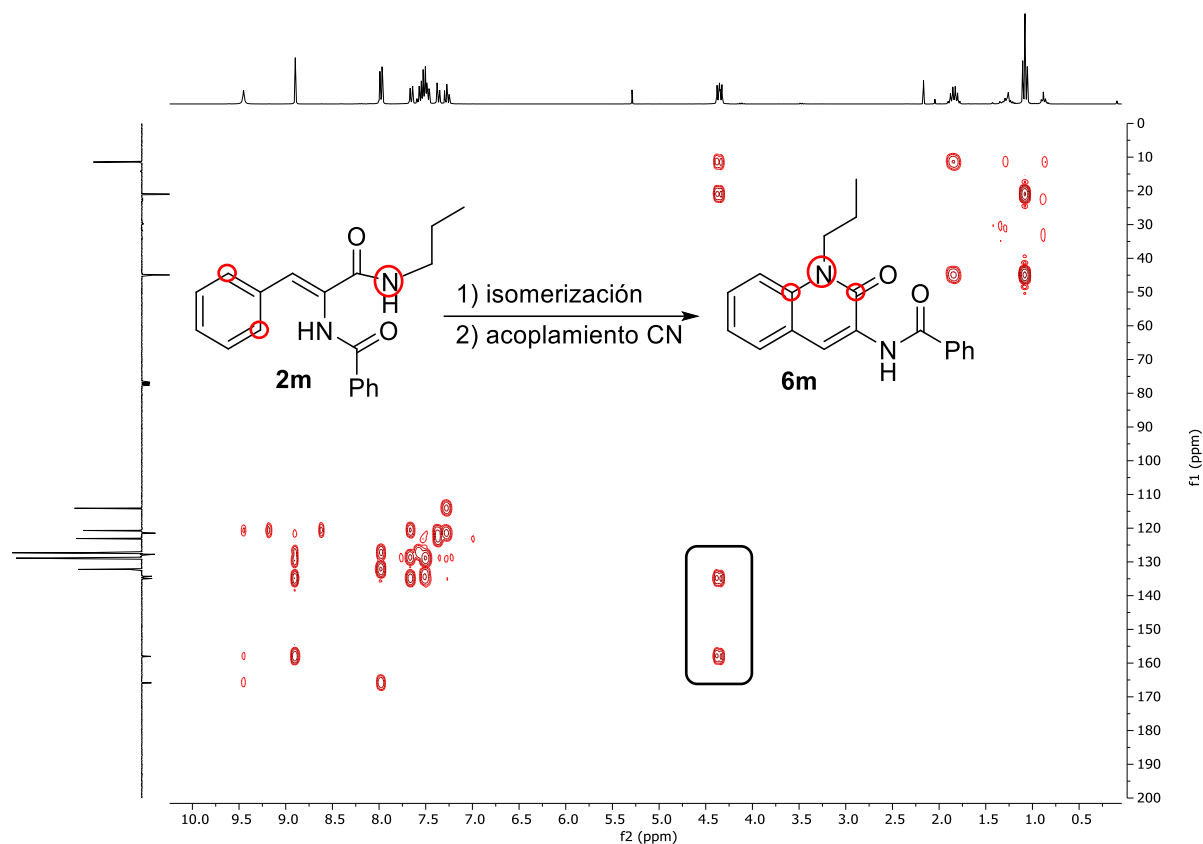


Figura 17. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC de **6m**.

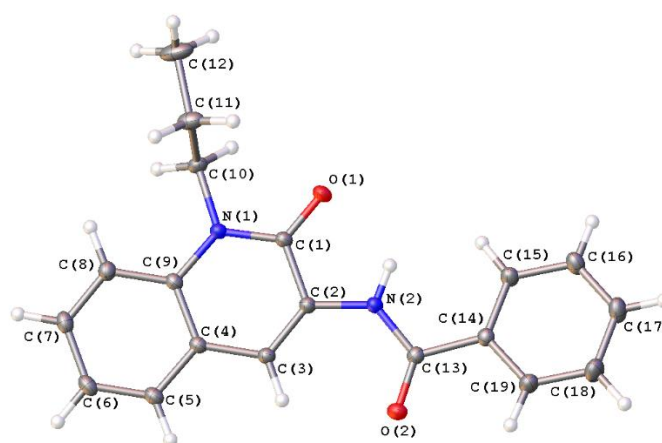


Figura 18. Estructura cristalina del dihidroquinolona **6m**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

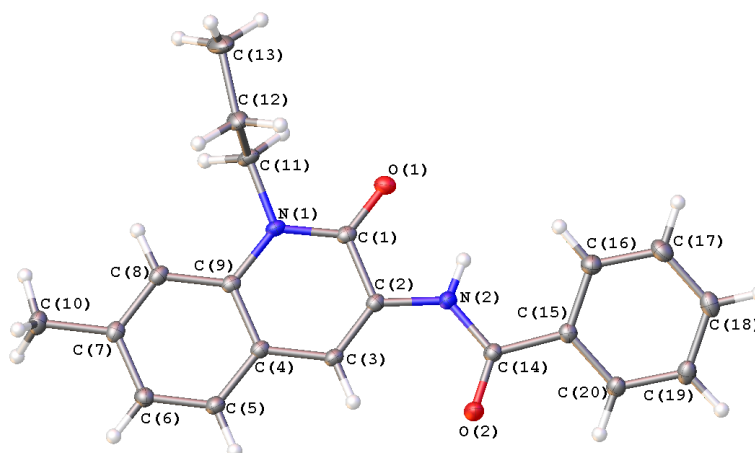


Figura 19. Estructura cristalina del dihidroquinolona **6n**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

Todos estos datos de HRMS y RMN confirman la obtención de las DHQs **6** como productos de la irradiación de las arilacrilamidas **2**. La confirmación inequívoca de la obtención de estos derivados llegó con la determinación de las estructuras cristalinas de los compuestos **6m** y **6n** por difracción de Rayos X (*Figuras 18 y 19*).

Las estructuras confirman inequívocamente la asignación estructural hecha en base a los datos de RMN y la presencia en **6m** y **6n** del núcleo dihidroquinolona por acoplamiento entre el N-H del grupo propilamida y un C-H *orto* del grupo 4-arilideno en **2** para dar un nuevo enlace C-N. El núcleo dihidroquinolona ha sido ampliamente caracterizado, pues existen 320 estructuras diferentes en la base de datos CCDC que lo contienen (*Figura 20*, izquierda). Sin embargo, el núcleo dihidroquinolona con un N en posición 3 solo tiene un único ejemplo en CCDC (*Figura 20*, derecha) y se trata de una estructura sin coordenadas atómicas¹⁰, por lo que se puede considerar que **6m** y **6n** son los primeros ejemplos caracterizados completamente de una estructura novedosa.

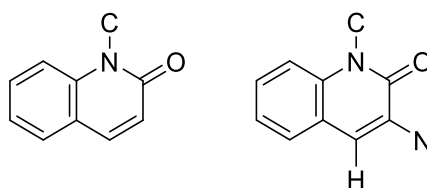


Figura 20. Estructuras existentes en la bibliografía.

Ambas estructuras muestran igualmente un hecho destacable, el átomo de nitrógeno de la propilamina se encuentra enlazada al grupo 4-arilideno, lo que implica que se ha producido la isomerización del doble enlace C=C de configuración *Z* en **2** a configuración *E* en **6**, seguido un acoplamiento oxidativo C-N. El núcleo dihidroquinolona está ligeramente torsionado, como se deduce del valor del ángulo diedro calculado a partir de los planos que contienen [C(9)-C(4)-C(5)-C(6)-C(7)-C(8)] y [C(9)-C(4)-C(3)-C(2)-C(1)-N(1)] de 2.35(17)°. Las distancias de enlace C=O [C(1)-O(1) = 1.241(10) Å en **6m** y 1.241(11) Å en **6n**] y C-N [C(1)-N(1) = 1.369(11) Å en **6m** y 1.374(11) Å en **6n**] sugieren una

deslocalización de densidad electrónica en el fragmento O(1)-C(1)-N(1), ya que las distancias C(1)-N(1) son más cortas que las distancias C(9)-N(1) [1.399(10) Å en **6m** y 1.399(11) Å en **6n**]. En el fragmento N(2)-C(13/14)-O(2) se observan las distancias de enlace C=O [C(13/C14)-O(2) = 1.227(10) Å en **6m** y 1.228(11) Å en **6n**] y C-N [C(13/14)-N(2) = 1.361(11) Å en **6m** y 1.363(11) Å en **6n**], que también sugieren una deslocalización de densidad electrónica de este fragmento, ya que las distancias C(13/14)-N(2) son más cortas que las distancias C(2)-N(2) [1.390(10) Å en **6m** y 1.398(11) Å en **6n**]. Las distancias de enlace C(2)-C(3) [1.353(11) Å en **6m** y 1.354(12) Å en **6n**] muestran su carácter aromático deslocalizado C-C, pues son idénticas, dentro del error experimental, a las distancias C=C del anillo arilo en posición 4 [C(15)-C(16)]. Por otro lado, las distancias C(1)-C(2) [1.466(11) Å en **6m** y 1.465(12) Å en **6n**] son típicas de un enlace sencillo entre C(sp²)-C(sp²) [1.460 Å].⁶

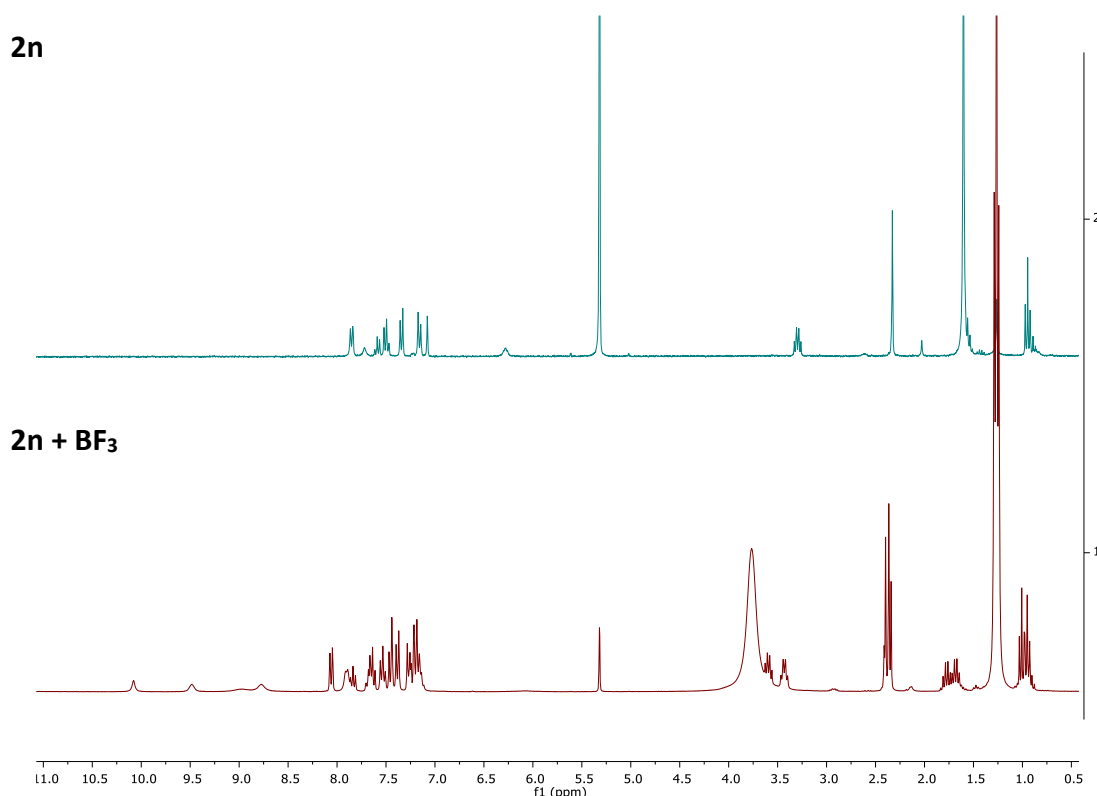


Figura 21. Superposición de los espectros de ¹H RMN de **2n** y **2n**+BF₃.

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, es importante tener en cuenta que la presencia de un ácido de Lewis como BF₃ en el medio, y su interacción con la arilacrilamida, pueden alterar el curso de la reacción, como se ha visto en ejemplos anteriores. De acuerdo a lo observado en las reacciones de control, la irradiación (370 nm) de los precursores **2m-2u** en ausencia de BF₃ daba lugar a la formación de acetinas, isoquinolinas y arilacrilamida isomerizada según se muestra en la *Figura 14a*. Por otro lado, la adición de BF₃ a la DHFA en ausencia de luz no provoca la formación de la DHQ **6**.

La coordinación del BF₃ a las arilacrilamidas **2m-2u** ha de ser en parte la responsable de esta reactividad, por lo que se ha estudiado la interacción entre el BF₃ y la arilacrilamida (**2n**). La interacción entre BF₃ y arilacrilamida debe ser fuerte e instantánea, pues las arilacrilamidas precursoras **2m-2u**

son totalmente insolubles en CD_2Cl_2 , y la adición de BF_3 provoca su disolución inmediata. El espectro de ^1H RMN de una mezcla de **2n** y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (relación molar 1:2) muestra la presencia de una mezcla de productos en relación molar 1:1 (*Figura 21*, espectro superior), ya que las señales pertenecientes al grupo propilo aparecen duplicadas. Ninguna de las señales corresponde al producto de partida **2n**, por tanto, las dos especies han de contener BF_3 coordinado. Ambas muestran los protones de los NH muy desapantallados respecto al producto **2n**. Esto implica que tanto el entorno del grupo benzamida como del grupo propilamida se han visto modificados, probablemente por la coordinación del BF_3 a los oxígenos carbonílicos. Dentro de la arilacrilamida de partida **2n** existen distintas posiciones de coordinación del BF_3 . En función de las diferentes coordinaciones, las consecuencias en el producto de partida son diferentes (*Figura 22*). Dado que la adición de BF_3 a la arilacrilamida se hace en relación molar 2/1, dado que no queda producto de partida sin reaccionar, y dado que la arilacrilamida tiene dos oxígenos carbonílicos disponibles, parece lógico pensar que ambos oxígenos están coordinados a BF_3 . Esto mueve todas las cargas de la molécula, de manera que se favorece la isomerización fotoquímica del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ y, simultáneamente, se produce el desapantallamiento de los NH.

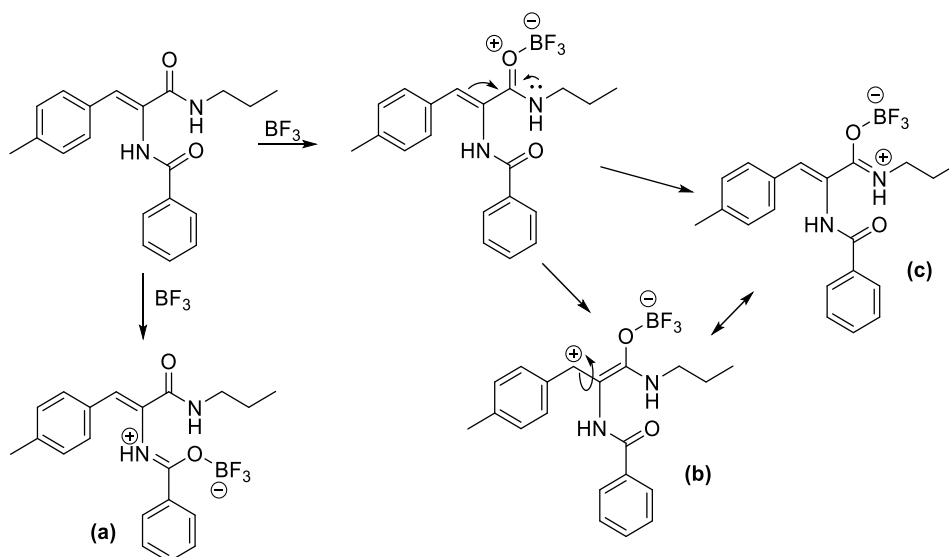


Figura 22. Posibles coordinaciones del BF_3 a la arilacrilamida **2n**.

Para tener información adicional sobre las consecuencias de la coordinación del BF_3 a la arilacrilamida en el estado fundamental y en el estado excitado se han comparado los espectros de absorción de la arilacrilamida **2n** sin y con ácido de Lewis. El resultado es el aumento de la absorbancia de la especie coordinada, así como un desplazamiento del máximo de absorción hacia mayor longitud de onda (*Figura 23*).

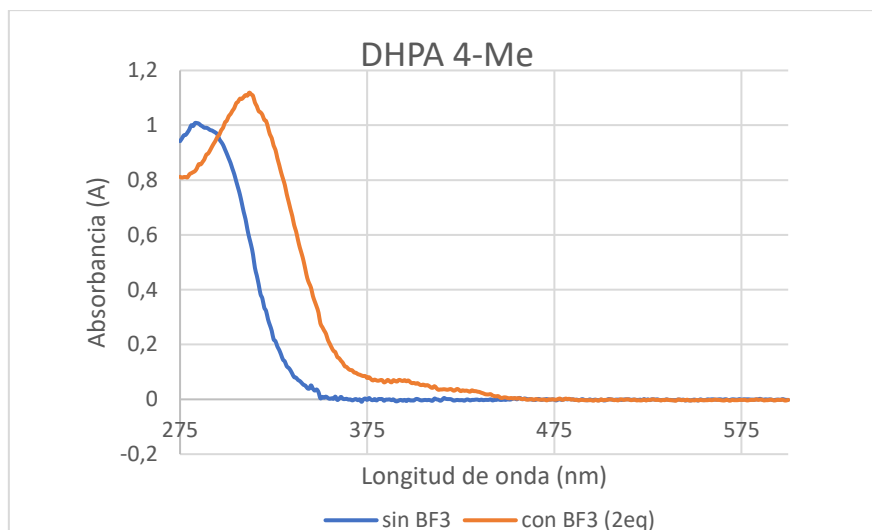


Figura 23. Espectro de absorción de **2n** sin y con presencia de ácido de Lewis.

Con los resultados obtenidos anteriormente, queda clara que existe una posible *O*-coordinación del BF_3 en el estado fundamental, pero no se conoce lo que ocurre en el estado excitado puesto que no se observa emisión.

Respecto al mecanismo de la reacción que opera en este caso, la comparación de las estructuras de los productos inicial y final sugieren que el mecanismo comprende como mínimo dos etapas: (i) la isomerización fotoquímica (*Z*) \rightarrow (*E*) asistida por BF_3 ; y (ii) la reacción de acoplamiento oxidativo C-N.

La propuesta mecanística que se hace para esta reacción se muestra en la *Figura 24*. Tras la coordinación del BF_3 , la irradiación provoca la relajación del enlace C=C por formación de un zwitterión con diferentes formas resonantes, de manera que todas ellas favorecen la isomerización (*Z*) a (*E*). El isómero *E* contiene todavía el BF_3 coordinado. El movimiento de enlaces mostrado en la *Figura 24* crea una carga parcial positiva en el anillo arilideno, en la posición *orto*. Esta posición es susceptible del ataque nucleófilo del nitrógeno del grupo propilamina. La descoordinación del BF_3 provoca un movimiento de cargas que da lugar a la rearomatización y provoca la expulsión de H_2 y la regeneración del nitrógeno tipo amina. No obstante, esto es una propuesta que debe confirmarse con cálculos teóricos.

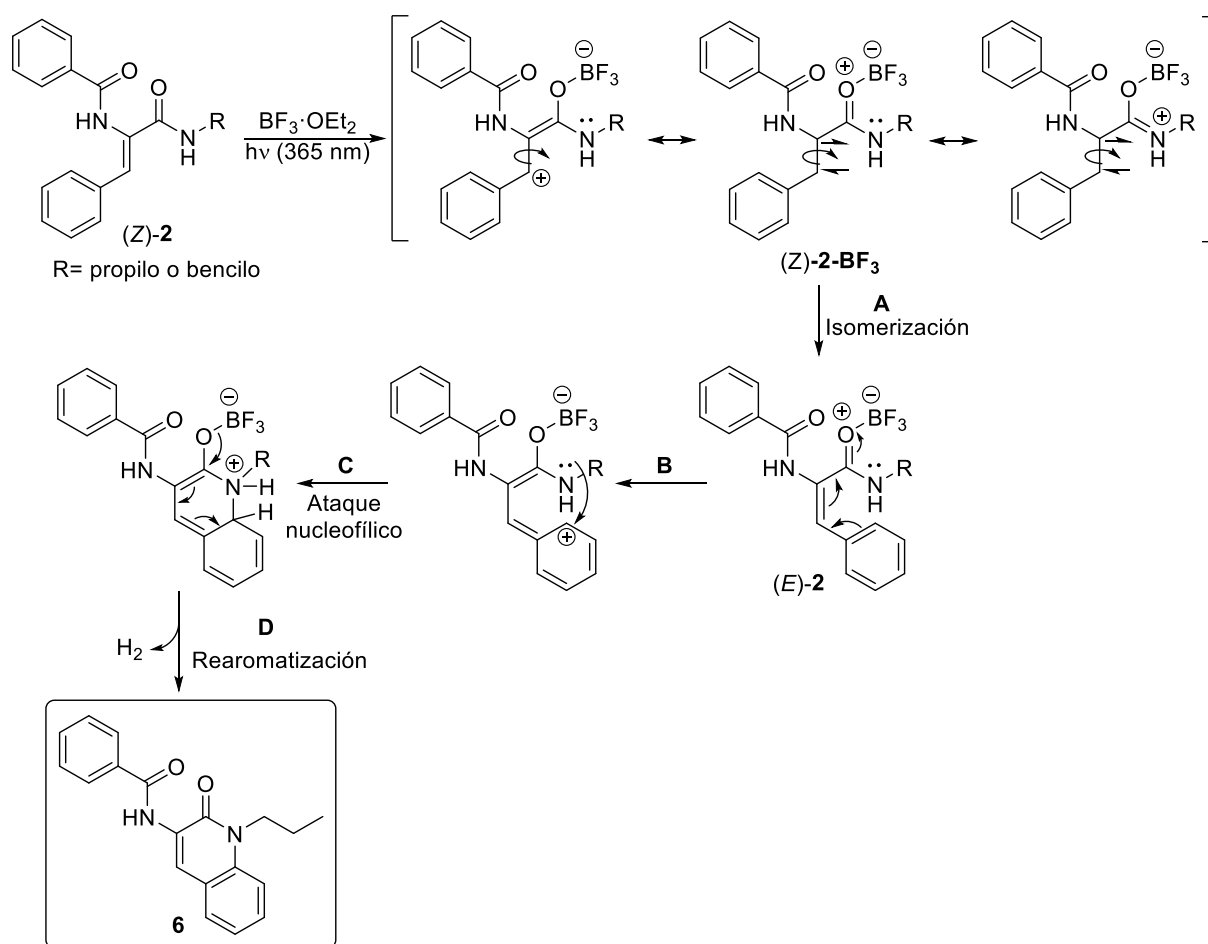


Figura 24. Propuesta del mecanismo de reacción de las arilacrilamidas.

3. CONCLUSIONES

En resumen, la irradiación de **2a-2m** con luz UV (370 nm) durante 48 horas en CH₂Cl₂ desoxigenado en atmósfera de argón y en presencia de BF₃·OEt₂ da lugar a una mezcla de productos, identificados como las dihidroisoquinolonas **5** (mayoritario), los oxazoles **4** (minoritario) y las tetrahydroisoquinolonas **3** (minoritario). Dicha mezcla se separa y purifica mediante columna cromatográfica en gradiente. Esta síntesis de dihidroisoquinolonas **5** es la única fotoquímica descrita hasta la fecha y, al tener lugar en una sola etapa, es una alternativa sintética muy eficaz a otros métodos utilizados hasta ahora. Formalmente, la reacción implica la isomerización de la (*Z*)-deshidrofenilalanina **2** a su isómero (*E*), reordenación intramolecular, activación del enlace C-Br y acoplamiento C-C con eliminación de HBr para dar la dihidroisoquinolona **5**. Cuando en lugar de tener un grupo éster en la deshidrofenilalanina de partida hay un grupo amida, la reacción cambia de orientación obteniéndose un derivado dihidroquinolona **6** por acoplamiento C-N de manera totalmente estero- y regioselectiva.

4. REFERENCIAS

- (1) (a) Kubo, K.; Ishii, Y.; Sakurai, T.; Makino, M. Novel Photocyclization of Substitued α -Dehydronaphthylalanines via Electron Transfer. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 4083; (b) Hoshina, H.; Kubo, K.; Morita A.; Sakurai, T. Formation of Isoquinoline and 1-Azetine Derivatives via Novel Photocyclization of Substitued α -Dehydrophenylalanines. *Tetrahedron Letters*. **2000**, 56, 2941; (c) Hoshina, H.; Tsuru, H.; Kubo, K.; Igarashi, T.; Sakurai, T. Formation of Isoquinoline derivatives by the irradiation of *N*-acetyl- α -dehydrophenylalanine ethyl ester and its derivatives. *Heterocycles*. **2000**, 53, 2261; (d) Maekawa, K.; Igarashi, T.; Kubo, K.; Sakurai, T. Electron transfer-initiated photocyclization of substituted *N*-acetyl- α -dehydro(1-naphthyl)alanines to 1,2-dihydrobenzo[f]quinoline derivatives: scope and limitations. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 57, 5515; (e) Maekawa, K.; Norikazu, H.; Kubo, K.; Igarashi, T.; Sakurai, T. Preferential formation of *cis*-4,5-dihydrooxazole derivatives via photoinduced electron transfer-initiated cyclization of *N*-acyl- α -dehydroarylalanine alkyl esters. *Tetrahedron Letters*. **2007**, 63, 11267; (f) Igarashi, T.; Sakurai, T. Photoinduced electron transfer-initiated cyclization reactions and asymmetric transformations of (*Z*)- α -dehydroamino acid derivatives. *Heterocycles*. **2014**, 89, 579.
- (2) (a) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2815; (b) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1623; (c) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, 275, 1; (d) Carter, H. E. Azlactones, Chapter 5 of the book series *Organic Reactions* **1946**, 3, 198; (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor, Academic Press, New York, **1954**, ch. 4, p. 75; (f) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4*H*)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, 12, 749; (g) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4*H*)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1655; (h) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azlactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227; (i) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, 77, 56.
- (3) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chavez, F. One-pot process to *Z*- α -benzoylamino-acrylic methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 625.
- (4) Abdelsattar M. Omar; Moustafa E. El-Araby; Tamer M. Abdelghany; Martin K. Safo; Mostafa H. Ahmed; Rio Boothello; Bhaumik B Patel; Mohamed S. Abdel Bakky; Azizah M. Malebari; Hany E. A. Ahmed; Radwan S. Introducing of Potent Cytotoxic Novel 2-(Aroylamino)cinnamamide Derivatives against Colon Cancer Mediated by Dual Apoptotic Signal Activation and Oxidative Stress. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 103953.
- (5) Palcut, M.; Benko, J.; Müller, N.; Hritzová, O.; Vollárová, O.; Melikian, G. S. Base-catalysed hydrolysis and reactivity-spectra correlations of (*Z*)-4-benzylidene-2-(substituted phenyl)oxazol-5(4*H*)-ones. *J. Chem. Res.* **2004**, 649.

- (6) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- (7) (a) Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Oxman, J. D. Lewis Acid Catalysis of Coumarin Photodimerization. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (10), 3344; (b) Lewis, F. D.; Oxman, J. D.; Gibson, L. L.; Hampsch, H. L.; Quillen, S. L. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 4. Selective Isomerization of Cinnamic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3005; (c) Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Barancyk, S. V.; Oxman, J. D. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 5. Selective Isomerization of Conjugated Butenoic and Dienoic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3016; (d) Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Oxman, J. D.; Upthagrove, A. L.; Quillen, S. L. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 6. Selective Isomerization of .Beta.-Furylacrylic and Urocanic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (19), 5964; (e) Lewis, F. D.; Quillen, S. L.; Hale, P. D.; Oxman, J. D. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 7. Photodimerization and Cross-Cycloaddition of Cinnamic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (4), 1261; (f) Lewis, F. D.; Barancyk, S. V. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 8. Photodimerization and Cross-Cycloaddition of Coumarin. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (23), 8653; (g) Lewis, F. D.; Elbert, J. E.; Upthagrove, A. L.; Hale, P. D. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 9. Structure and Photoisomerization of (E)- and (Z)-Cinnamamides and Their Lewis Acid Complexes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (2), 553; (h) Lewis, F. D.; Reddy, G. D.; Elbert, J. E.; Tillberg, B. E.; Meltzer, J. A.; Kojima, M. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 10. Spectroscopy and Photochemistry of 2-Quinolones and Their Lewis Acid Complexes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (18), 5311; (i) Lewis, F. D.; Barancyk, S. V.; Burch, E. L. Lewis Acid Catalysis of Photochemical Reactions. 11. Conformations, Spectroscopy, and Photochemistry of Methyl Phenanthrene-9-Carboxylate, and Phenanthrene-9-Carboxamides, and Their Lewis Acid Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (10), 3866; (j) Lewis, F. D.; Oxman, J. D.; Huffman, J. C. Photodimerization of Lewis Acid Complexes of Cinnamate Esters in Solution and the Solid State. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (2), 466.
- (8) (a) Freidlina, R. K.; Velichko, F. K. Synthetic applications of homolytic addition and telomerization reactions of bromine-containing addends with unsaturated compounds containing electron-withdrawing substituents. *Synthesis*, **1977**, *3*, 145; (b) Terent'ev, A. B.; Vasil'eva, T. T. Organobromine compounds in reactions of homolytic addition and telomerization. *Industrial Chemistry Library*, **1995**, *7*, 180; (c) Qu, C.-H.; Huang, R.; Liu, Y.; Liu, T.; Song, G.-T. Bromine-radical-induced Csp²-H difluoroalkylation of quinoxalinones and hydrazones through visible-light-promoted Csp³-Br bond homolysis. *Organic Chemistry Frontiers*, **2022**, *9*(15), 4135.
- (9) Preston, P. N.; Winwick, T.; Morley, J. O. Selective dealkylation of methoxyanthraquinones via difluoro [1-hydroxymethoxyanthraquinonato-O¹,O⁹] boron chelates: synthesis of hydroxymethoxyanthraquinones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1439.
- (10) Nishiwaki, N.; Tanaka, C.; Asahara, M.; Asaka, N.; Tohda, Y.; Ariga, M. A Nitro Group Distorting 2-Quinolone Skeleton. *Heterocycles*, **1999**, *51*, 3, 567.

Capítulo VI

Reacciones de fotocicloadición [2+2] y [4+2] de tiazolonas. Influencia de la presencia de ácidos de Lewis

VI. Reacciones de fotocicloadición [2+2] y [4+2] de tiazolonas. In fluencia de la presencia de ácidos de Lewis.

5. INTRODUCCIÓN

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- a. Síntesis de (Z)-4-ariliden-5(4H)-tiazolonas 2 y fotocicloadición [2+2] por irradiación directa.
- b. Reacciones de fotocicloadición [4+2] de (Z)-4-ariliden-5(4H)-tiazolonas 2 y estireno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

7. CONCLUSIONES

8. REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de rutas sintéticas para la obtención de los ácidos 1,3-diaminotruxílicos están basadas en procesos fotoquímicos, concretamente en la fotocicloaddición [2+2] de 4-ariliden-5-(4*H*)-oxazolonas. Entre ellas, la irradiación directa de (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolonas muestra una gran simplicidad y versatilidad, junto con un cierto grado de estereoselectividad (*Figura 1*, ruta a).¹ Otra estrategia es el uso de un complejo de paladio el cual se comporta como una plantilla, permitiendo así el aislamiento de derivados 1,3-diaminotruxílicos con buenos rendimientos como un único isómero (*Figura 1*, ruta b).²⁻⁵ Además, en este trabajo de investigación (*Capítulos I y II*) se han logrado otras dos novedosas rutas sintéticas promovidas por luz para la obtención de ácidos 1,2-diaminotruxínicos de manera regio- y estereoselectiva, usando un fotocatalizador de rutenio (*Figura 1*, ruta c) o un fotocatalizador y un ácido de Lewis (*Figura 1*, ruta d).

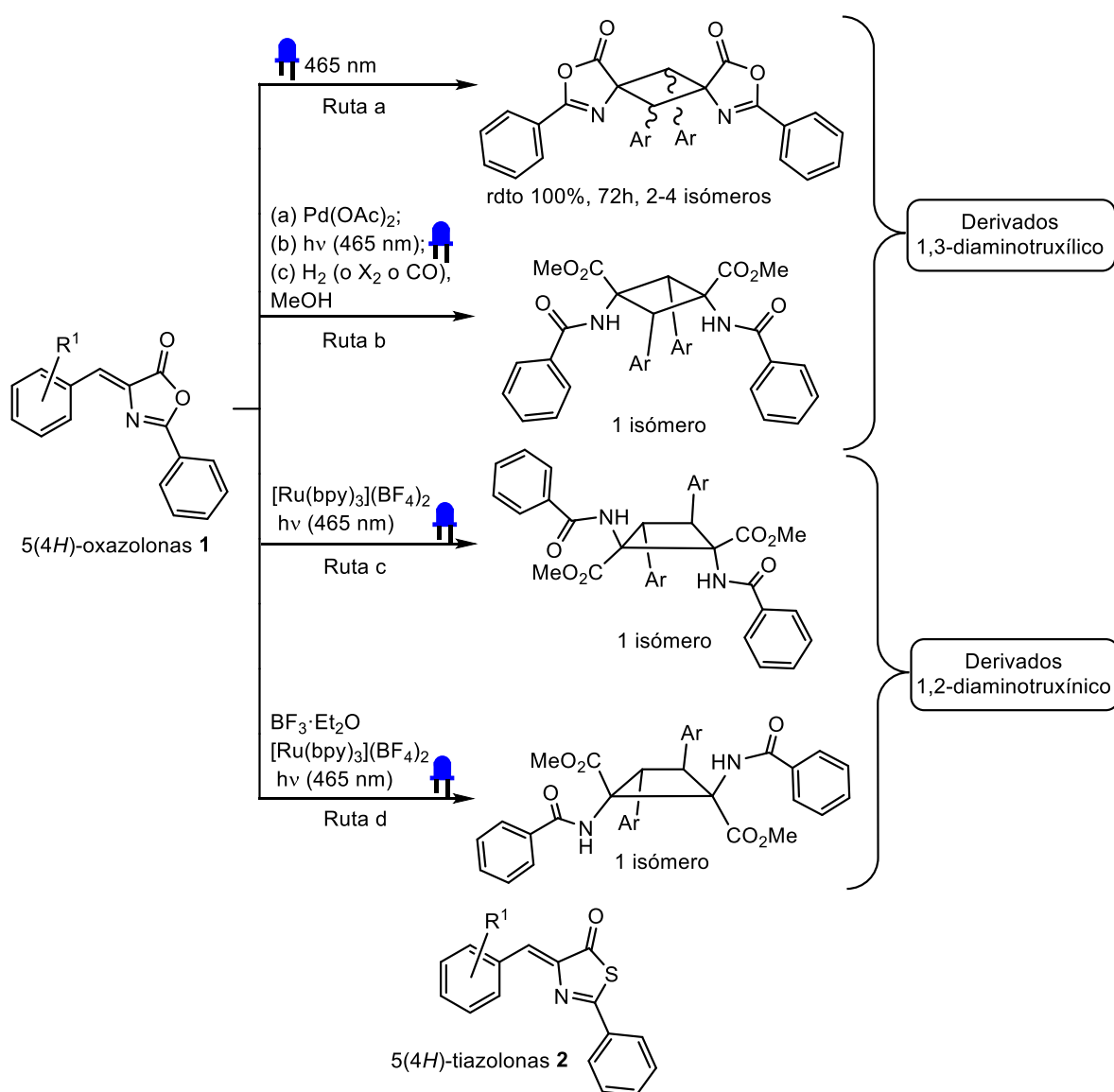


Figura 1. Resumen de la reactividad encontrada para 5(4*H*)-oxazolonas, y estructura de 4-ariliden-5(4*H*)-tiazolonas.

Conocida la posibilidad de síntesis dirigida y selectiva de derivados 1,3-diaminotruxílicos y 1,2-diaminotruxínicos a partir de 4-ariliden-5-(4*H*)-oxazolonas **1**, y dada su importancia, cabría esperar que las 4-ariliden-5-(4*H*)-tiazolonas **2** se comportasen de igual manera, dado que son análogos estructurales, en los que el átomo de oxígeno del heterociclo se cambia por un átomo de azufre. A pesar de la analogía estructural, las 5(4*H*)-tiazolonas insaturadas son menos conocidas y su potencial sintético está poco desarrollado.^{6,7} En la literatura tan sólo aparecen referencias a la reactividad de las 4(5*H*)-tiazolonas, en las que no hay implicados procesos fotoquímicos.⁸

Numerosos heterociclos que contienen átomos de azufre y nitrógeno presentan una notable actividad farmacológica y, por ello, son objetivos de especial interés desde el punto de vista de las empresas farmacéuticas.⁹ Prueba de este interés es el hecho de que hay al menos 249 fármacos que contienen azufre aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)¹⁰, algunos ejemplos se recogen en la *Figura 2*.

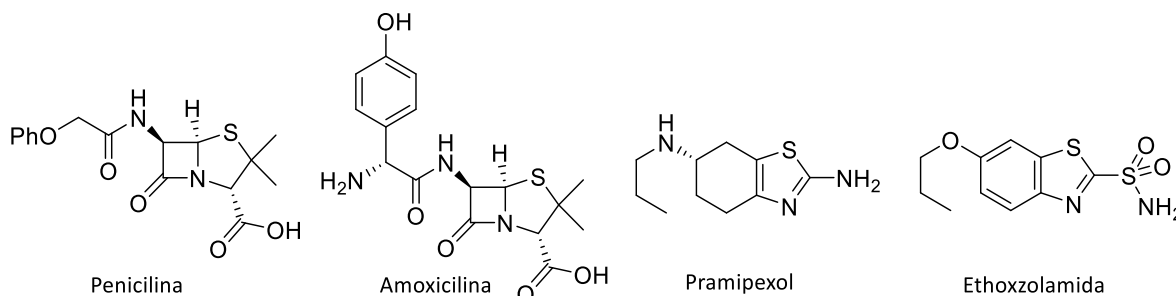
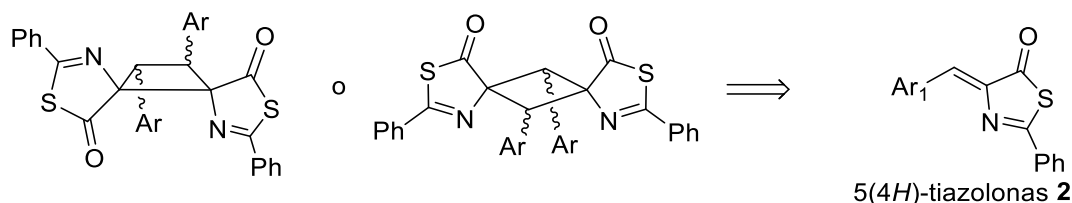


Figura 2. Compuestos con actividad farmacológica que contienen átomos de azufre y nitrógeno.

Las tiazolonas han recibido cierta atención como fármacos que contienen azufre, inicialmente durante el estudio de la penicilina (se creía que la sustancia activa contenía un anillo de tiazolona en lugar de una tiazolidina),^{11,12} y más recientemente como prometedores compuestos anticancerígenos.¹³

Debido a la estrecha relación entre las 5(4*H*)-oxazolonas **1** y las 5(4*H*)-tiazolonas **2**, la interesante reactividad de las oxazolonas para dar derivados 1,2-diaminotruxínicos y 1,3-diaminotruxílicos observada en estudios anteriores, el interés por los compuestos que contienen azufre y nitrógeno debido a sus interesantes propiedades farmacológicas y la ausencia total de estudios previos en esta área, en este capítulo se va a estudiar la reactividad de las (Z)-4-ariliden-5(4*H*)-tiazolonas **2** en reacciones de fotocicloaddición [2+2] modificando las condiciones de reacción con el objetivo de obtener nuevos derivados bis-aminoácidos con esqueleto ciclobutano (*Esquema 1*) y se discutirán distintos aspectos de la reacción, entre ellos el alcance, la orientación y la selectividad.



Esquema 1. Posible retrosíntesis para la obtención de los derivados ciclobutano a partir de las 5(4*H*)-tiazolonas **2**.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de (Z)-4-aryliden-5(4H)-tiazolonas **2** y fotocicloaddición [2+2] por irradiación directa.

Las tiazolonas **2a-2o** utilizadas en este trabajo se muestran en la *Figura 3*. La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito por Rao y Filler,⁶ que a su vez se basó en el trabajo original de Behringer et al.^{14,15} Siguiendo este método, el tratamiento de las oxazolonas **1a-1o** con ácido tioacético en presencia de cantidades subestequiométricas de NEt₃ dio las correspondientes tiazolonas **2a-2o** como sólidos estables al aire y a la humedad. Con el fin de abarcar el mayor número de posibilidades, las tiazolonas **2a-2o** contienen sustituyentes electroattractores y electrodonadores en diferentes posiciones del anillo 4-aryliden. Las tiazolonas **2a-2c** se han descrito previamente, aunque la **2b** se preparó utilizando un método diferente.^{16,17} Las tiazolonas **2e**, **2f**, **2g**, **2h** y **2j** aparecen en Scifinder, pero no hay referencias asociadas a su síntesis, o no se pueden encontrar detalles en la literatura correspondiente. Por ello, aquí se caracterizan completamente (ver *Anexo*).

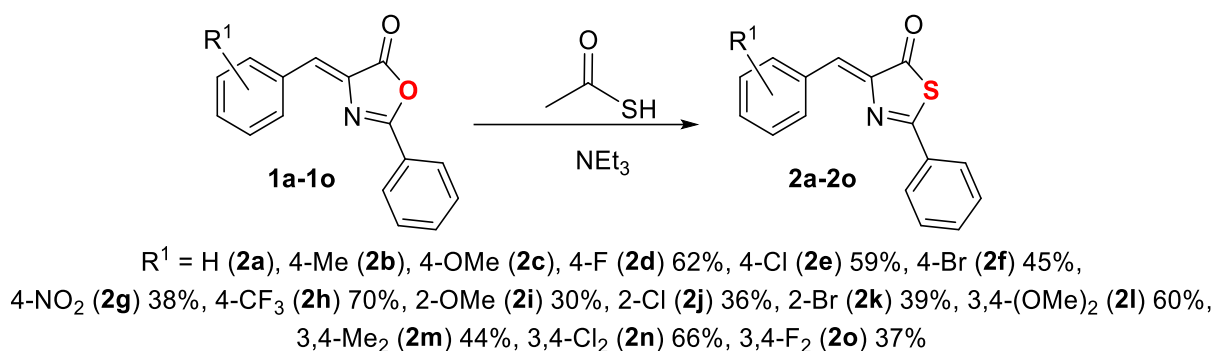


Figura 3. Método de síntesis de tiazolonas **2a-2o**.

Los espectros HRMS (ESI⁺) de **2a-2o** muestran picos con distribuciones isotópicas que concuerdan con las estequiometrías propuestas en la *Figura 3*. Los espectros de RMN de ¹H de **2a-2o** muestran un patrón de picos bastante similar al de los precursores de oxazolona **1a-1o**, que sólo difiere en la señal debida al H *orto* del anillo 2-fenilo en **2a-2o**, mostrando un ligero desplazamiento hacia campo alto con respecto a la misma señal en **1a-1o**. Los espectros de RMN de ¹³C de **2a-2o**, en los que la señal debida al carbono carbonílico S-C(=O) aparece alrededor de 195 ppm, desplazada hacia campo bajo más de 20 ppm con respecto al pico del carbono carbonilo O-C(=O) (alrededor de 170 ppm), muestran el desapantallamiento de la señal e indican la formación de un tioéster en el lugar donde estaba el éster.

Con el objetivo de investigar el comportamiento fotoquímico de las tiazolonas, éstas se irradiaron en disoluciones de CH₂Cl₂ con luz azul (465 nm), a temperatura ambiente, utilizando una placa de circuito impreso PCB formada por 24 LEDs azules (especificaciones *Parte Experimental*). Esta irradiación promovió la fotocicloaddición [2+2] del enlace exocíclico C=C de las tiazolonas **2** y la formación de los correspondientes ciclobutanos **3** (*Figura 4*), que se aislaron como sólidos estables al aire tras la evaporación del disolvente y su recrystalización en CH₂Cl₂/*n*-pentano.

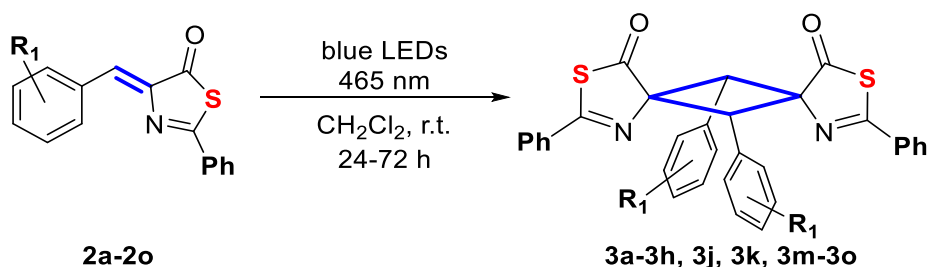


Figura 4. Fotocicloaddición [2+2] de 4-ariliden-5(4H)-tiazolonas **2** para dar ciclobutanos **3**.

La optimización del tiempo de reacción se llevó a cabo por monitorización del espectro de ^1H RMN de la tiazolona **2d**. El tiempo de reacción de **2d** utilizando la placa LED (PCB, 24W) que se fijó fue en el que se obtenía la máxima conversión o conversión completa, y fue de 72 h. Este tiempo de reacción puede acortarse a 24 h si se utiliza, en lugar de una placa de circuitos LED, una lámpara Kessil (456 nm, 50 W). Probablemente esta aceleración es debida al mayor flujo fotónico de esta lámpara. Continuando con la optimización, se probaron distintos disolventes en los cuales también tiene lugar la reacción (por ejemplo, metanol), dando el mismo rendimiento y la misma especie de ciclobutanos **3**. Además, se obtuvieron resultados idénticos en CH_2Cl_2 en presencia o ausencia de oxígeno, lo cual indicaba que este no influye en la reactividad.

El alcance de la reacción (*Figura 5*) parece ser general, ya que tiene lugar con conversiones completas y muy buenos rendimientos aislados de los productos en presencia de sustituyentes electrodonadores (Me, OMe) o electroattractores (F, Cl, Br, NO_2 , CF_3). Además, la reacción no parece mostrar una dependencia de la posición de los sustituyentes en el anillo 4-arilideno (*orto* frente a *para*) pudiéndose comparar los resultados de **3e** con **3j** o **3f** con **3k**, y la presencia de dos sustituyentes en las posiciones *meta* y *para* (**3m-3o**) no dificulta la reacción observándose excelentes rendimientos. Las únicas excepciones detectadas han sido las tiazolonas **2i** y **2l**, para las que no se observó reacción de ningún tipo, mientras que la tiazolona **2h** mostró una conversión parcial máxima del 80%, que no se incrementa al aumentar el tiempo de reacción.

El análisis por RMN de los ciclobutanos **3** representados en la *Figura 5* mostró que se obtuvieron principalmente como isómeros únicos (**3a**, **3g**, **3h**) o como mezclas de dos isómeros con proporciones molares de 80/20 o superiores (**3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3m**, **3n**, **3o**; ver *Tabla 1* y *Anexo*). Dado que la fotocicloaddición de las tiazolonas **2** puede dar lugar a hasta 12 isómeros, la estereoselectividad del proceso aquí presentado es notable. Una comparación de estos resultados con los obtenidos con sustratos relacionados muestra que el uso de tiazolonas da lugar a un proceso más selectivo. El análisis de la bibliografía muestra que la síntesis de ciclobutanos por fotocicloaddición directa [2+2] de 4-ariliden-5(4H)-oxazolonas **1** (*Figura 1*, ruta a)¹ tiene lugar sólo para un estrecho rango de sustituyentes, y que los ciclobutanos correspondientes se obtuvieron como mezclas de dos a cuatro isómeros diferentes con proporciones molares similares en función de la posición de los sustituyentes. Sin embargo, en el caso de las tiazolonas estudiadas aquí, el alcance es mucho más amplio y la estereoselectividad notablemente mayor.

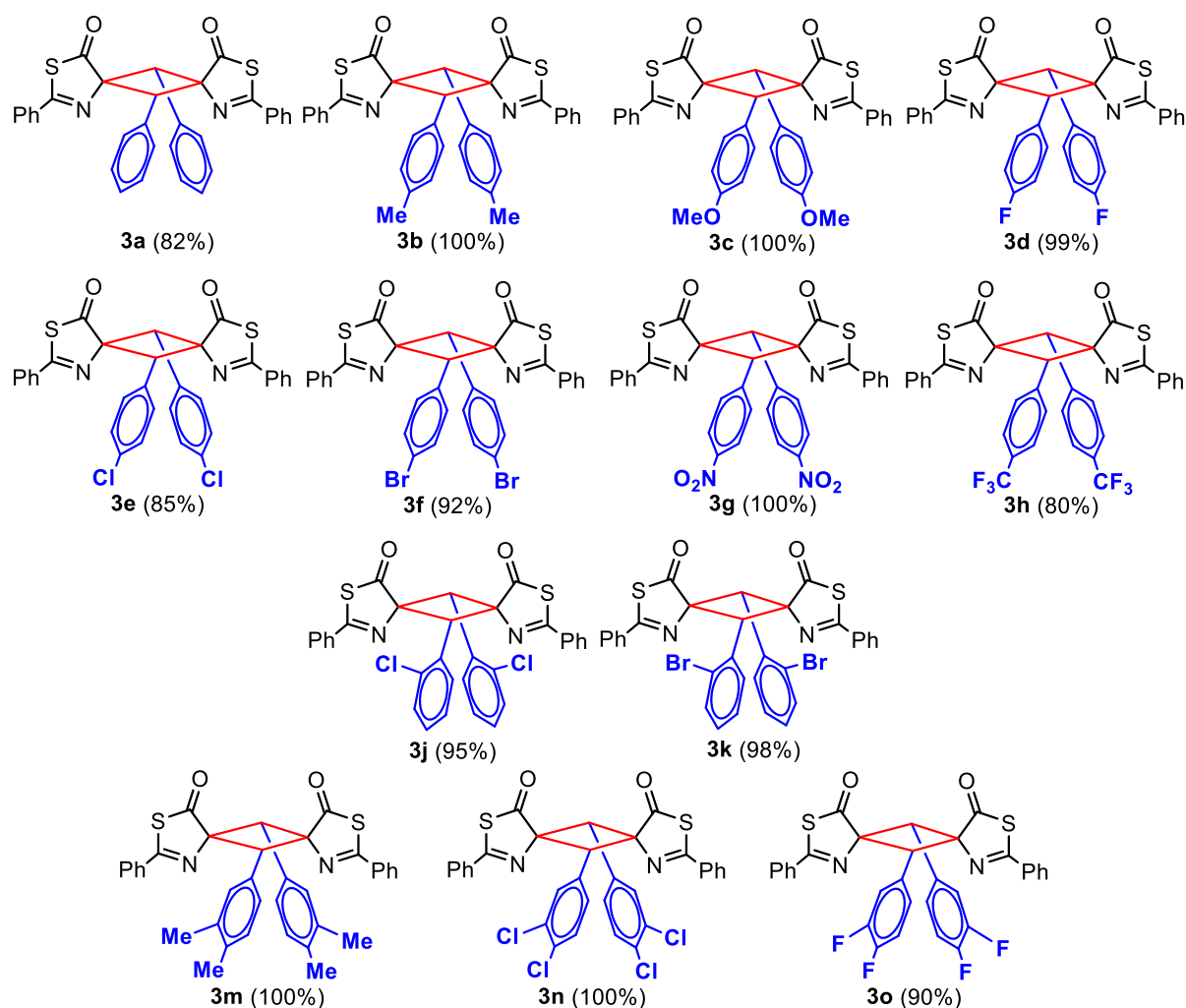


Figura 5. Alcance de reacción de la fotocicloaddición [2+2] de tiazolonas **2** para dar ciclobutanos **3**.

Tabla 1. Rendimiento de los ciclobutanos **3**, obtenidos como mezcla de isómeros, y composición de las mezclas.

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3j	3k	3m	3n	3o
Rendimiento	82	100	100	100	85	92	100	80 ^a	95	98	100	100	90
épsilon (%)	100	90	59	91	96	83	100	100	71	65	85	91	94
alfa (%)	0	10	25	9	4	17	0	0	29	35	15	9	6
otros (%)			9/7										

^[a] Conversión máxima alcanzada

Los datos de RMN para todos los ciclobutanos **3** estudiados mostraron la presencia de especies con alta simetría. Con esta información se descartó la formación de los cuatro isómeros resultantes del acoplamiento de una (*Z*)-tiazolona con una (*E*)-tiazolona por razones de simetría. Sin embargo, todavía varios isómeros más simétricos podían encajar con los datos experimentales de RMN. Por tanto, eran

necesarios métodos adicionales para elucidar la estructura. La caracterización completa del isómero mayoritario de los ciclobutanos **3** se logró mediante la determinación de las estructuras cristalinas de rayos X de los derivados **3g**, **3h** y **3m**, que se muestran en las Figuras 6, 7 y 8 respectivamente.

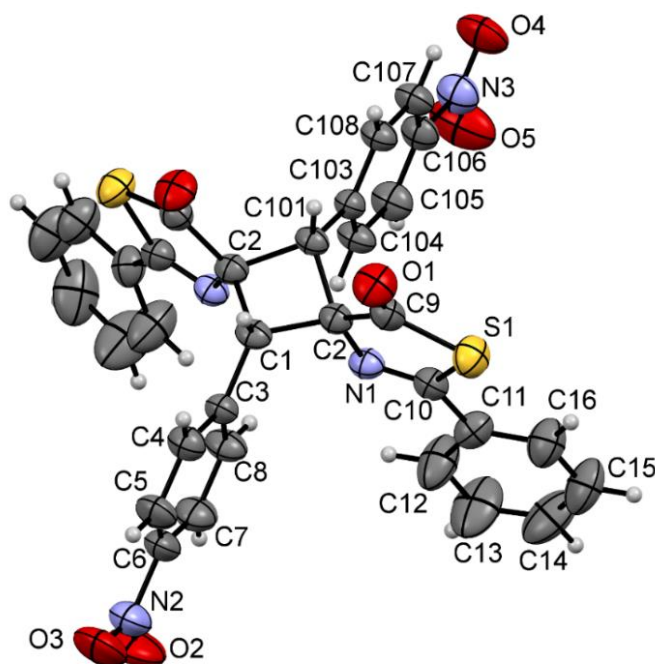


Figura 6. Estructura cristalina del ciclobutano **3g**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

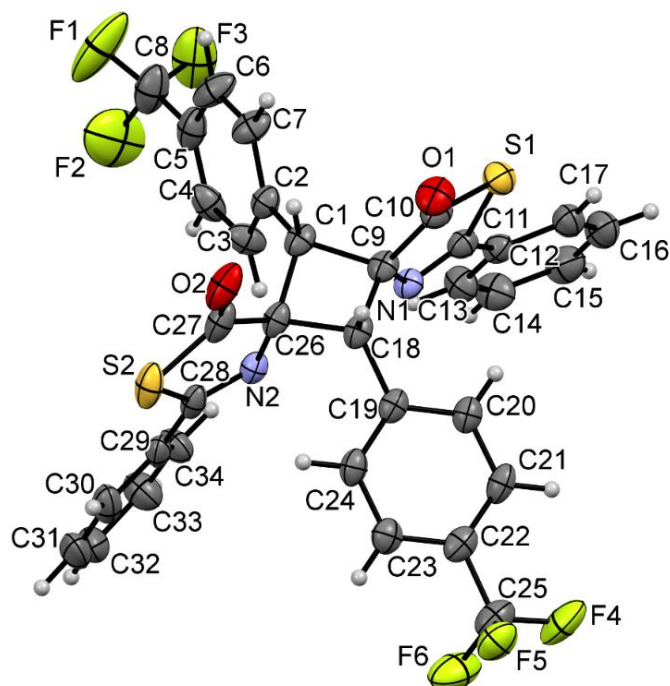


Figura 7. Estructura cristalina del ciclobutano **3h**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

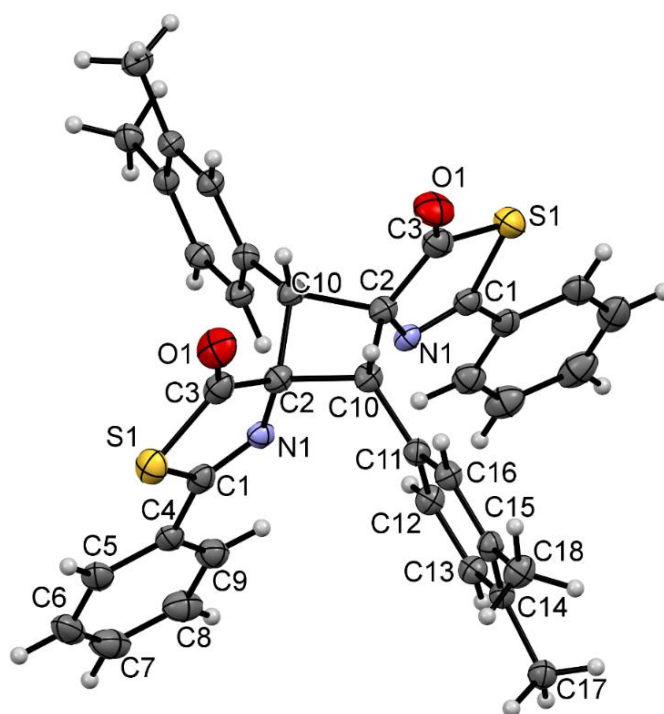


Figura 8. Estructura cristalina del ciclobutano **3m**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

Todas las estructuras muestran claramente la formación del núcleo de ciclobutano por fotocicloadición [2+2] de las respectivas tiazolonas **2**. El isómero caracterizado en los tres casos es el isómero ϵ (épsilon), según la asignación de isómeros de Stoermer y Bachér,^{18,19} que se forma por el acoplamiento 1,3-cabeza-cola *syn* de dos (*Z*)-tiazolonas. Este isómero es el mismo que el caracterizado como isómero mayoritario en la fotocicloadición [2+2] directa de oxazolonas, sugiriendo así que la dimerización de oxazolonas y tiazolonas sigue la misma orientación e involucra al estado excitado singlete de la tiazolona.¹ Las tres estructuras son muy similares, con el núcleo de ciclobutano mostrando la configuración 1,2-*cis*-2,3-*cis*-3,4-*cis*. Los anillos de ciclobutano no son planos y presentan ángulos diedros de C1-C2-C101-C2 (**3g**) = 18,1(3)°, C1-C9-C18-C26 (**3h**) = 19,7(3)° y C2-C10-C2-C10 (**3m**) = 22,4(3)°, que son similares a los encontrados en ciclobutanos relacionados.¹ Además, los valores de las restantes distancias de enlace (Å) y ángulos (°) están en el rango habitual de valores encontrados en la literatura para estructuras parecidas.^{1,3,20,8,21-26}

La caracterización del isómero mayoritario en los compuestos **3g**, **3h** y **3m** como el isómero ϵ permite extrapolar esta asignación a los restantes ciclobutanos **3** preparados aquí, aunque no se haya podido caracterizarlos todos por difracción de rayos X. Además, un argumento adicional que sugiere que todos los anillos ciclobutano **3** obtenidos tienen entornos bastante similares es la comparación de los desplazamientos químicos de RMN para los núcleos de ^1H y ^{13}C , que muestran valores que aparecen en rangos muy parecidos.

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, se sabe que se produce la fotocicloadición [2+2] directa a través del acoplamiento 1,3-cabeza-cola de dos (*Z*)-tiazolonas para dar como isómero

mayoritario el ϵ , lo que implica que la tiazolona de partida reacciona directamente sin modificar su configuración. Buscando más evidencias sobre el mecanismo, se realizó la reacción en presencia y ausencia de oxígeno, el cual no influye en la reactividad, ya que se obtiene el mismo isómero o misma distribución de isómeros y el mismo rendimiento en ambos casos. El hecho de que el oxígeno no influya en la formación de nuestro producto quiere decir que la reacción no va a través de un intermedio dirradical triplete, y sugiere la participación de estados excitados singlete.

En el grupo donde se ha llevado a cabo esta Tesis, se estudió el mecanismo de fotocicloadición [2+2] directa de (Z)-oxazolonas, reacción en la que se formaban cuatro ciclobutanos a través de un acoplamiento cabeza-cola de dos oxazolonas, siendo el isómero mayoritario el isómero ϵ . Los cálculos DFT determinaron que la reacción tenía lugar a través de la formación de los dos nuevos enlaces C-C a través de un intermedio 1,4-dirradical singlete transitorio y que el isómero que tenía una menor barrera de activación y se formaba más fácilmente, era además el más estable termodinámicamente, y era el isómero ϵ . Este resultado encajaría totalmente con los hechos experimentales.¹

Los hechos de que el isómero mayoritario que se obtiene en la fotocicloadición de las tiazolonas sea el mismo que para las oxazolonas y que el oxígeno tampoco influye en la reacción indicaría que el mecanismo de la reacción implica al mismo tipo de especies que el descrito para las oxazolonas.

Reacciones de fotocicloadición [4+2] de (Z)-4-ariliden-5(4H)-tiazolonas **2 y estireno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.**

La reactividad fotoquímica de tiazolonas **2** por irradiación directa con luz azul conduce a la formación de ciclobutanos como isómeros ϵ , siendo esta reactividad paralela a la observada con oxazolonas. Debido a este paralelismo, se han modificado las condiciones de reacción con el fin de obtener nuevos ciclobutanos con diferente estereoquímica.

Teniendo en cuenta las condiciones del *Capítulo I*, se llevó a cabo la reacción de fotocicloadición [2+2] añadiendo una cantidad catalítica de fotocatalizador de rutenio ($[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$, 5% mol). El resultado fue la obtención de los mismos derivados **3**, descritos previamente, pero con una menor conversión, por lo que la reacción en presencia de fotocatalizador no aportaba ningún resultado nuevo. Debido al interés de los derivados **3** se continuó modificando las condiciones de reacción esta vez como en el *Capítulo II*, por lo que se adicionó un ácido de Lewis (BF_3). En el caso de la irradiación en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ la reactividad cambia notablemente en función del disolvente utilizado.

La irradiación de una disolución de (Z)-4-benciliden-5(4H)-tiazolona **2a** y (Z)-4-(4-fluorobenciliden)-5(4H)-tiazolona **2d** en CH_2Cl_2 y en presencia de BF_3 (1 equiv.) con luz azul (456 nm) en tubo de RMN transcurren con diferentes velocidades obteniéndose conversión completa de la tiazolona **2d** en un único producto al cabo de 24 horas, mientras que en el mismo tiempo de reacción se observa conversión parcial para la tiazolona **2a**. Este nuevo producto sólo ha podido ser caracterizado en disolución, pues cualquier intento de aislarlo, cristalizarlo o incluso de purificarlo, lleva a la observación de la reacción de retro [2+2] y la recuperación de la tiazolona de partida.

El espectro de masas de alta resolución (HRMS/ESI⁺) de la especie formada con la tiazolona **2a** muestra un pico muy intenso a 531.1218 u.m.a., cuya distribución isotópica encaja para la especie con estequiometría [C₃₂H₂₃N₂O₃S₂]⁺ (531.1195 u.m.a.), hecho que confirma que la dimerización de la tiazolona se ha producido. Los espectros de ¹H RMN de las reacciones con las tiazolonas **2a** y **2d** muestran la aparición en la zona de 5 ppm de un sistema AB, que es simultánea en el tiempo a la desaparición del protón vinílico =CH de la tiazolona. Cada uno de los protones que forma el sistema AB correlaciona (HSQC) con un Csp³, y el espectro HMBC muestra la correlación cruzada de cada H con el C que soporta al otro H del sistema. Estos hechos, unidos al pico de cruce observado en el espectro COSY entre ambos protones, sugiere que se ha formado un compuesto cíclico y que la unidad H-C(sp³)-C(sp³)-H está presente. El producto obtenido, a diferencia de las reacciones descritas hasta ahora, no presenta alta simetría pues todas las señales aparecen duplicadas, excepto dos: un carbono carbonílico y el C cuaternario adyacente. La observación de un C carbonílico y su correspondiente C cuaternario adyacente en una de las tiazolonas, pero no en la otra, sugiere que no es un ciclobutano la estructura cíclica formada. Con los datos que se disponen hasta ahora, sería posible proponer una estructura en la cual estuviera involucrado un doble enlace C=C de una tiazolona y el fragmento C=C-C=O de otra para dar un heterociclo a partir de una ciclación [4+2] (*Figura 9*). No ha sido posible confirmar esta estructura por rayos X pues, como se ha comentado, este compuesto no se ha podido aislar puro ni cristalizar.

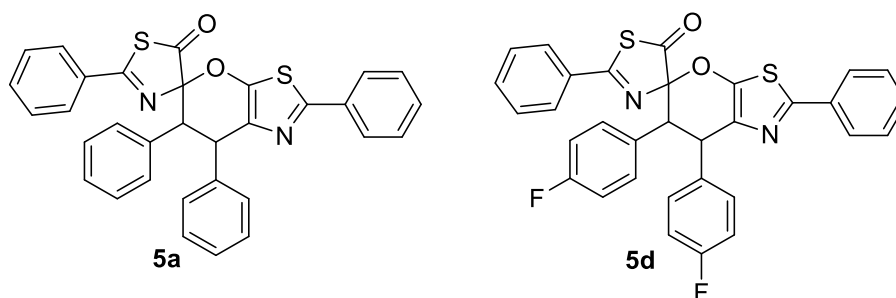


Figura 9. Posible estructura obtenida a partir de los datos de caracterización.

No obstante, y dado que durante la dimerización ambas tiazolonas ponen en juego el doble enlace HC=C exocíclico, se ha ensayado la irradiación de tiazolonas en presencia de BF₃ y de otros alquenos de diferente naturaleza electrónica: estireno, acrilato de metilo y cinamato de metilo. Estudiando estos tres alquenos el mejor resultado se obtenía con el estireno, ya que la conversión era completa y se formaban únicamente dos isómeros. Por el contrario, con el acrilato de metilo se observaba una bajísima conversión para las mismas horas de reacción, y el cinamato de metilo no reaccionaba.

La reacción de (*Z*)-4-aryliden-5(4*H*)-tiazolonas con exceso de estireno (relación molar 1:5) en CH₂Cl₂ seco y desoxigenado y en presencia de BF₃ (1 equiv.), bajo irradiación de luz azul (456 nm) proporcionada por una lámpara Kessil (50W) conduce a la formación de los correspondientes 6,7-dihidro-5*H*-pirano[3,2-*d*]tiazoles **4**, tal y como se muestra en la *Figura 10*. Estos derivados se aíslan como sólidos estables al aire y a la humedad y, a diferencia del compuesto descrito en los párrafos anteriores, pueden ser purificados por cromatografía en columna y/o cristalización.

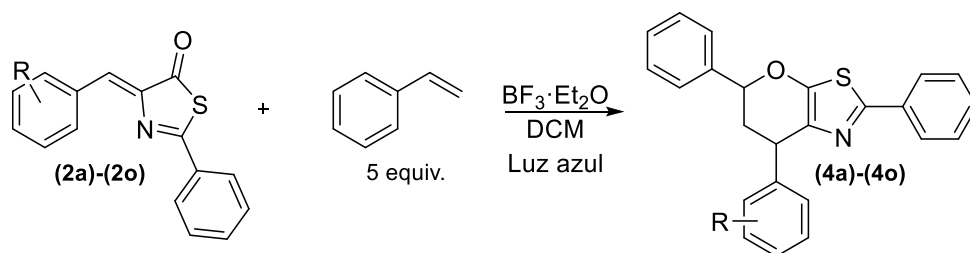


Figura 10. Reacción de cicloadición [4+2] intermolecular de tiazolona **2** con estireno.

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo con la tiazolona **2d**. La monitorización de la reacción por ^1H RMN demuestra que, usando la lámpara Kessil, el tiempo óptimo de reacción es de 5h. Cualquier otra fuente de irradiación lleva a un tiempo más largo. Respecto a la cantidad de estireno, únicamente se obtenía conversión total cuando se utilizaban 5 equivalentes o más, y cualquier cantidad menor llevaba a una conversión parcial. En cuanto al ácido de Lewis, se utilizaron también EtAlCl_2 , AlCl_3 y LiClO_4 , pero en estos casos no se observaba la formación del dihidropiranotiazol **4d**. Además, la utilización de menos de 1 equivalente de BF_3 lleva a la obtención de mezclas del ciclobutano **3d** y el dihidropiranotiazol **4d**. Respecto a los disolventes de reacción, se probaron distintos disolventes con distintas características y polaridades (MeCN , MeOH , tolueno, THF , CHCl_3 , CH_2Cl_2) y sólo tenía lugar la reacción en tolueno y diclorometano, aunque sólo en el caso del diclorometano había conversión completa al derivado **3d**.

Adicionalmente, se llevaron a cabo dos experimentos de control para comprobar tanto la naturaleza fotoquímica del proceso como la necesidad del ácido de Lewis como promotor de la reacción. Si se agita una disolución en CH_2Cl_2 de la tiazolona **2d** en presencia de 5 equivalentes de estireno y 1 equivalente de BF_3 durante 16 h, pero en ausencia de luz, se recupera mayoritariamente la tiazolona **2d** inalterada y se observa una conversión de menos del 50%. Por otro lado, si se irradia una disolución de la tiazolona **2d** en CH_2Cl_2 en presencia de 5 equivalente de estireno con luz azul de 456 nm pero en ausencia de BF_3 , se observa claramente la formación del ciclobutano **3d** como único producto de reacción, lo que prueba el papel del BF_3 como reactivo para variar la reactividad fotoquímica de la tiazolona **2d**.

El alcance de la reacción (*Figura 11*) es general, ya que tiene lugar con conversiones completas, aunque los rendimientos aislados son moderados e incluso bajos en presencia de sustituyentes electrodonadores (Me) o electroattractores (F, Cl, Br, CF_3) (*Tabla 2*). La reacción no parece mostrar una dependencia con el número de sustituyentes en el anillo 4-arilideno ya que la presencia de dos sustituyentes en las posiciones *meta* y *para* (**4m-4n**) no dificulta la reacción observándose moderados rendimientos aislados.

En general, los compuestos **4** se obtienen como una mezcla de diastereoisómeros, en distinta relación molar en función del sustituyente, tal y como se ve en la *Tabla 2*. Estos diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía en columna. El isómero mayoritario (*Figura 12*) se aísla puro, mientras que el minoritario siempre contiene cantidades variadas del mayoritario y no se pudo obtener puro. Los rendimientos que se muestran en la *Figura 11* corresponden a la mezcla de los diastereoisómeros ya

aislados. Dado que esta cicloadición intermolecular puede dar lugar a hasta 8 estereoisómeros distintos (*Figura 12*) la selectividad del proceso aquí presentado es notable, teniendo un proceso totalmente regioselectivo y parcialmente diastereoselectivo, puesto que se obtienen los isómeros recuadrados.

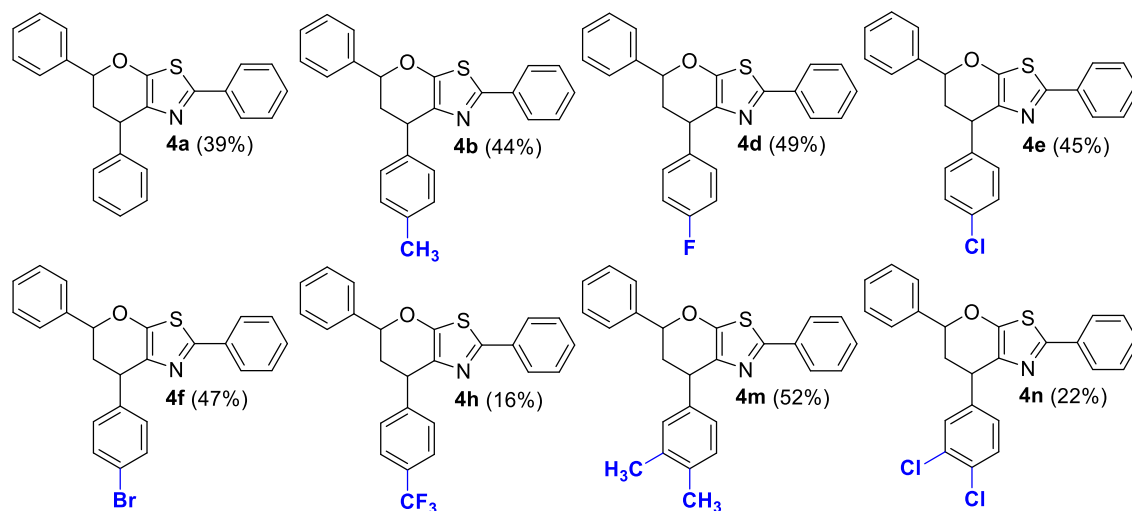


Figura 11. Alcance de la reacción de ciclación [4+2] y rendimiento aislado de los derivados dihidropiranotiazol puros **4a-4o**.

Tabla 2. Rendimiento de los dihidropiranotiazoles, obtenidos como mezcla de isómeros, y composición de las mezclas.

	4a	4b	4d	4e	4f	4h	4m	4n
Rdto aislado (%)	39	44	49	45	47	16	52	22
Mayoritario	67	63	64	67	59	56	58	54
Minoritario	33	37	36	33	41	44	42	46

La caracterización de los derivados **4** se ha llevado a cabo a través de sus datos analíticos y espectroscópicos, y a partir de la determinación de la estructura cristalina de **4a**. Los datos de HRMS (ESI⁺) y microanálisis muestran que se ha incorporado una unidad estireno por cada tiazolona, de acuerdo con la propuesta de las *Figuras 10, 11 y 12*. Los datos de RMN muestran la presencia de compuestos con baja simetría. Especialmente relevantes resultan: (a) la desaparición de los protones vinílicos del estireno y de la tiazolona, y la aparición de nuevas señales en la zona de 4-5 ppm que correlacionan en el HSQC con carbonos de tipo Csp³; (b) la ausencia de señales en la zona del carbono carbonílico (C=O); (c) la similitud del resto de señales con las de los productos de partida (C₆H₅). Estos tres hechos sugieren que por parte del estireno es el grupo HC=CH₂ el que reacciona y por parte de la tiazolona son el carbonilo C=O y el grupo C=CH exocíclico. Una reacción [4+2] *oxo*-Diels-Alder podría explicar la reactividad observada. La caracterización completa del isómero mayoritario de los

dihidropiranothiazoles se logró mediante la determinación de la estructura cristalina de rayos X del derivado **4a**, que se muestra en la *Figura 13*.

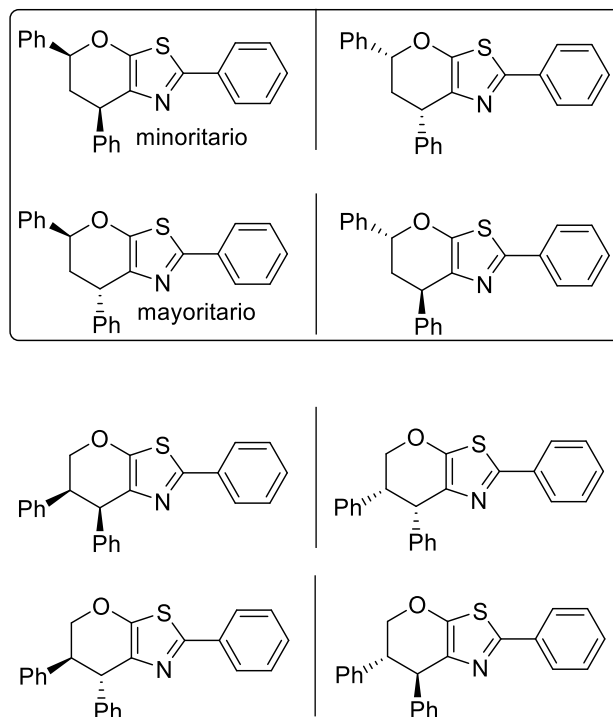


Figura 12. Posibles estereoisómeros de la cicloadición [4+2].

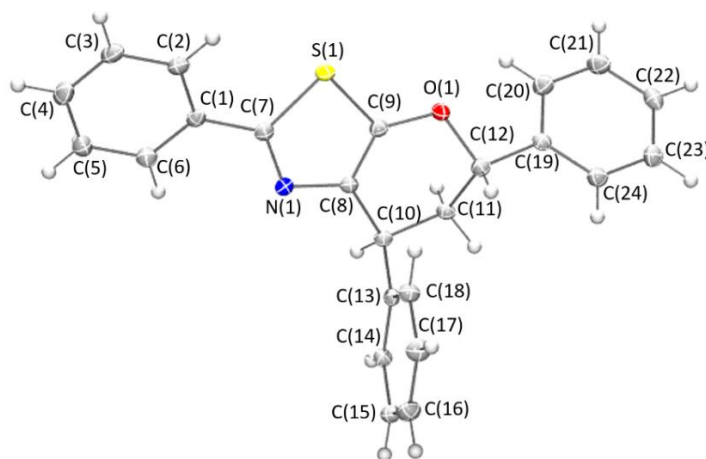


Figura 13. Estructura cristalina del dihidropiranothiazol **4a**. Los elipsoides térmicos están dibujados con un 50% de probabilidad.

La estructura muestra inequívocamente la formación del núcleo 6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-*d*]tiazol por cicloadición [4+2] de la tiazolona **2a** con el estireno. El núcleo 6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-*d*]tiazol no ha sido caracterizado estructuralmente por rayos X anteriormente, por lo que se trata de una estructura totalmente novedosa. Analizando la estructura, ésta muestra un anillo pirano acoplado a un anillo tiazol. Los carbonos C10-C11-C12 del anillo pirano se encuentran fuera del mejor plano calculado por mínimos cuadrados con los átomos que definen el pirano (O1-C9=C8-C10-C11-C12), quien muestra una

conformación pseudo-silla. La molécula presenta 2 centros quirales C10 y C12, cuyas configuraciones absolutas en la imagen de la *Figura 13* son S_{C10} y S_{C12} . No obstante, y dado que el grupo espacial es $P2_1/c$ y contiene un centro de inversión entre sus operaciones de simetría y, por tanto, es centrosimétrica, debe existir el enantiómero correspondiente. Así, el cristal es una mezcla racémica. La comparación de distancias y ángulos intramoleculares de los anillos pirano y tiazol se ha realizado con las estructuras más parecidos que se han encontrado en la literatura, sus análogos estructurales 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]tiazol (*Figura 14*). Esta comparativa muestra que son idénticas dentro del error experimental.²⁷⁻³²

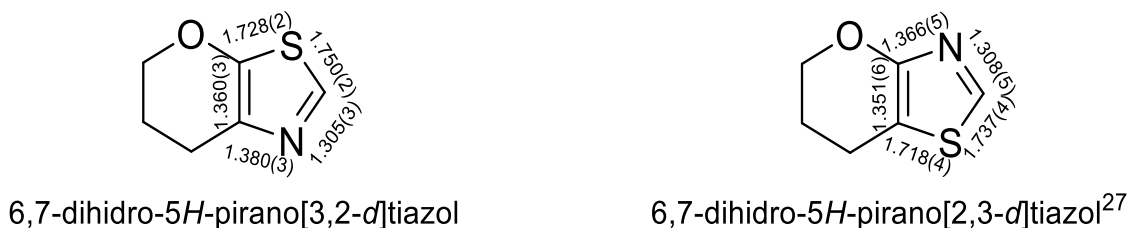


Figura 14. Comparación de distancias y ángulos intramoleculares.

La caracterización realizada muestra que los derivados obtenidos podrían ser el resultado de una reacción de cicloadición intermolecular [4+2] en la que la tiazolona (dieno) pone en juego el doble enlace C=C exocíclico y el C=O carbonilo para reaccionar con el doble enlace del estireno (dienófilo). Este tipo de reactividad de cicloadición [4+2] en condiciones térmicas es común en 4(5*H*)-tiazolonas. El análisis de la bibliografía muestra que la síntesis de estos derivados por cicloadición [4+2] de 4-ariliden-4(5*H*)-tiazolonas **2**^{8,33} está descrita sólo de manera térmica usando como catalizadores distintos sustratos como aminas quirales^{30,33}, tioureas^{28,33}, escuaramidas^{31,33}, fosfinas^{27,33}, compuestos NHC^{33,34} o bases de Bronsted^{29,33}; y dienófilos mucho más reactivos que el estireno^{27,29}. Los derivados dihidropiranotiazol correspondientes se obtienen también como mezclas de diastereoisómeros en proporciones molares diferentes en función del dienófilo puesto en juego y del tipo de catalizador usado. Sin embargo, en el caso las 5(4*H*)-tiazolonas estudiadas aquí, la reacción no tiene precedentes, el alcance es amplio y la regioselectividad notable. El proceso aquí descrito presenta tres diferencias claras respecto a los ejemplos encontrados en la literatura: (i) nunca se había descrito en 5(4*H*)-tiazolonas; (ii) nunca se había descrito la promoción de la reacción por vía fotoquímica, sólo térmica; y (iii) nunca el estireno había actuado como dienófilo.

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, resulta clave elucidar el papel del ácido de Lewis ya que en presencia de este cambia notablemente el camino de reacción hasta dar una fotocicloadición [4+2] en vez de una fotocicloadición [2+2].

Este tipo de cicloadición [4+2] está ampliamente descrito en la bibliografía para las 4(5*H*)-tiazolonas^{8,33}, la cual es conocida como reacción hetero-Diels-Alder. Esta reacción es una variante de la reacción de Diels-Alder normal donde el dieno o el dienófilo contienen un heteroátomo, la mayoría oxígeno o nitrógeno. La reacción de Diels-Alder usando un compuesto carbonílico como dieno o dienófilo es uno de los métodos más comunes para la construcción de heterociclos ópticamente activos (*Figura 15*).

Dentro de este grupo hay dos tipos, una reacción de demanda normal de electrones donde el compuesto carbonilo reacciona con un dieno rico en electrones. Para promover esta reacción, un catalizador ácido activa el compuesto de carbonilo reduciendo la energía del LUMO. Sin embargo, en la reacción de demanda inversa de electrones, un compuesto carbonílico α,β -insaturado reacciona con un dienófilo rico en electrones. Este tipo de reacción puede promoverse utilizando catalizadores ácidos que reduzcan la energía del LUMO del compuesto carbonílico α,β -insaturado.³⁵

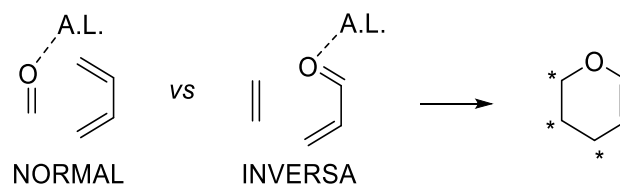


Figura 15. Distintas aproximaciones en función de si el compuesto carbonílico actúa como dienófilo (izquierda) o como dieno (derecha).

Teniendo en cuenta la estructura general de las tiazolonas, con hasta tres átomos con pares libres capaces de ser compartidos (O, S y N), la naturaleza de ácido de Lewis del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, y la relación molar tiazolona: BF_3 utilizada en las reacciones (1:1), se pueden plantear hasta 3 aductos diferentes, en función donde prefiera coordinarse, como se muestra en la *Figura 16*. A partir de este punto, es necesario caracterizar con quien interacciona el BF_3 para descartar una demanda normal o una demanda inversa.

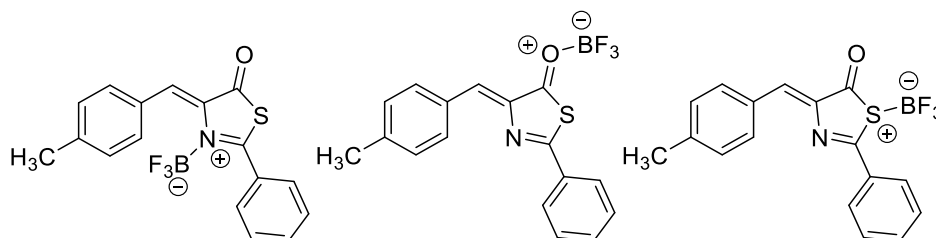


Figura 16. Posibles aductos formados por reacción de la tiazolona **2b** con BF_3 .

Se ha intentado la caracterización de la interacción entre la tiazolona **2b** y BF_3 mediante registro de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de una disolución de **2b** en CD_2Cl_2 a la que se le añaden cantidades crecientes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (*Figura 17*).

Los espectros de ^1H y ^{13}C en CD_2Cl_2 muestran la presencia de dos especies. Una presenta desplazamientos químicos muy similares a los de **2b**, tanto en ^1H como en ^{13}C RMN, mientras que la otra especie muestra variaciones en señales muy específicas: (a) la señal del carbonilo aparece en el espectro de ^{13}C RMN apantallada (hasta 177.10 ppm) y (b) la señal del protón vinílico aparece en el ^1H RMN notablemente desapantallada (8.31 ppm) respecto a la posición en la tiazolona **2b** (7.25 ppm) (*Figura 18*).

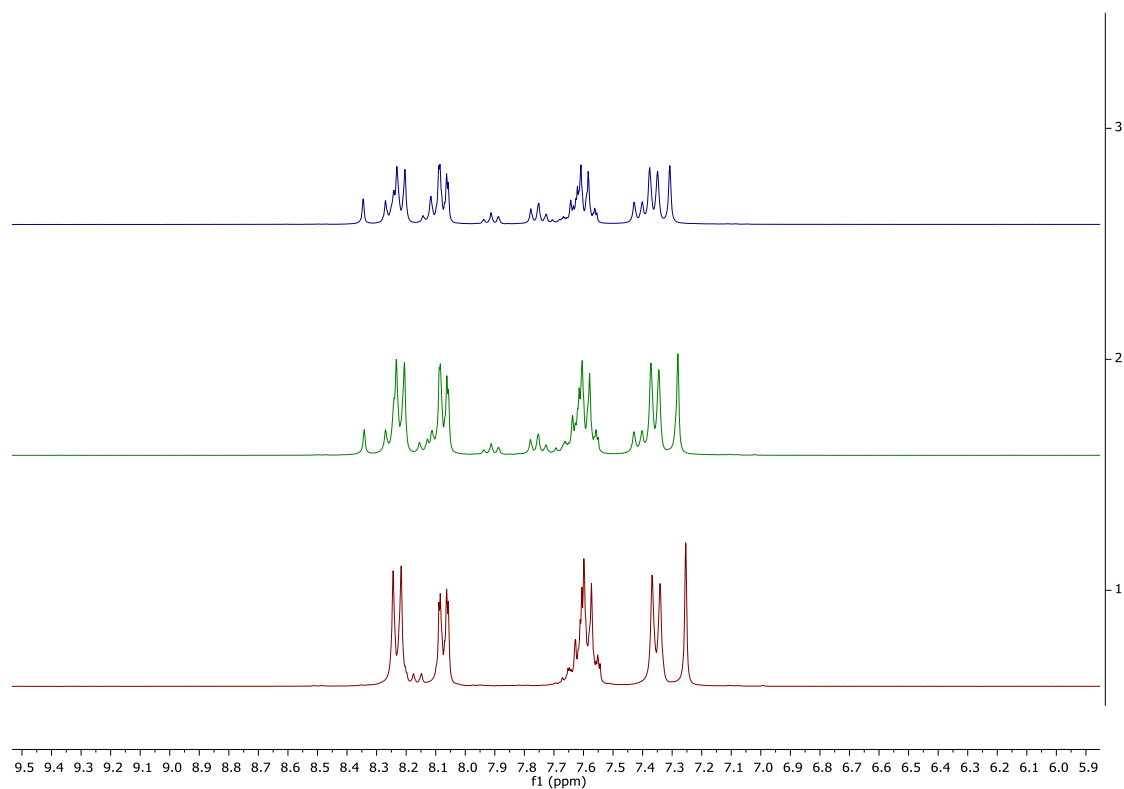


Figura 17. Espectros de ^1H RMN (Zoom zona aromática) en CD_2Cl_2 utilizando cantidades crecientes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$; espectro 1 (sin), espectro 2 (0.5 equiv.) y espectro 3 (1 equiv.).

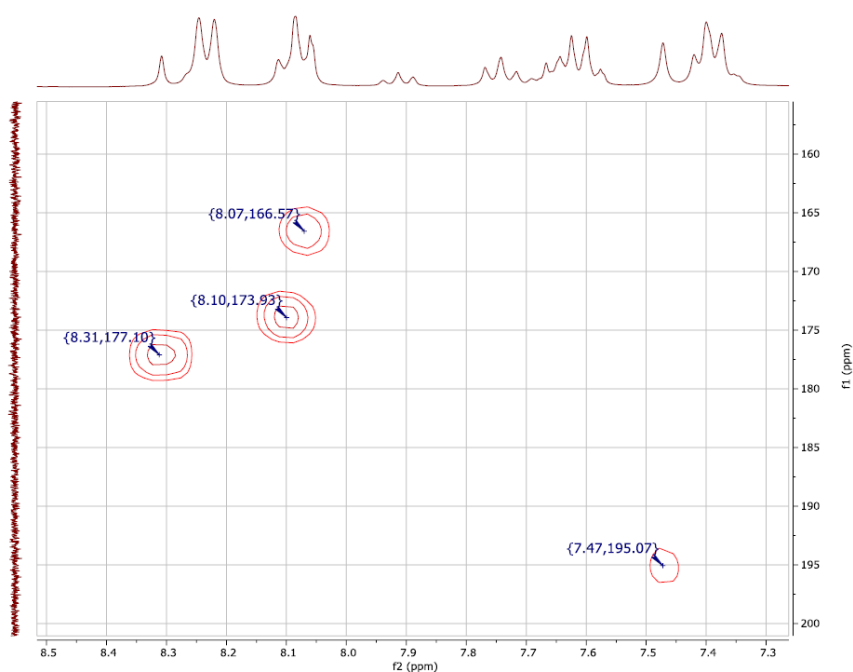


Figura 18. Espectro de correlación HMBC: caracterización $2\text{b}\cdot\text{BF}_3$

En comparación al apantallamiento de 18 ppm sufrido por el carbonilo, la señal debida al $\text{C}=\text{N}$ del anillo tiazolona sufre un pequeño desplazamiento, desde 166.5 hasta 173.9 ppm. Estos hechos sugieren que

una de las especies es la tiazolona de partida **2b**, mientras que la otra especie es el aducto con BF_3 en el que el átomo de B se une al oxígeno carbonílico (*Figura 19*) y que puede ser representada por dos formas resonantes. La tiazolona **2b** y el aducto parecen estar en equilibrio lento respecto al tiempo de respuesta de la técnica, pues se observan las señales definidas de ambas especies. Es decir, la situación en disolución podría ser la que se representa en la *Figura 19*.

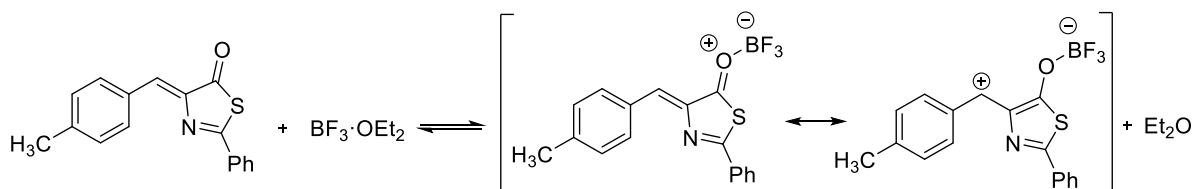


Figura 19. Equilibrio propuesto entre la tiazolona y el aducto tiazolona· BF_3 en disolución.

En el espectro de ^1H RMN realizado en CD_2Cl_2 , se observa que a medida que se añaden cantidades crecientes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ las proporciones entre las dos especies varían, pasando de una proporción de 1:0.25 cuando se añaden 0.5 equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a una proporción 1:0.4 cuando se añaden 1 equivalente. Este hecho nos confirma que existe un equilibrio entre tiazolona libre y tiazolona coordinada (*Figura 16*).

Todo ello ocurre en el estado fundamental, donde queda clara la *O*-coordinación del BF_3 . Se desea extraer información acerca de lo que ocurre cuando se irradia esta mezcla y pasa al estado excitado. Se han medido los espectros de absorción y de excitación-emisión de la tiazolona **2b** y de las mezclas tiazolona **2b**/ BF_3 en CH_2Cl_2 , con el objeto de obtener más información del estado excitado.

Comparando los espectros de absorción de la tiazolona **2b** sin y con ácido de Lewis, se observa que en presencia de BF_3 aumenta la absorbancia de la especie coordinada y la banda se hace más ancha llegando hasta 475 nm (*Figura 20*). La tiazolona **2b** es fluorescente en disolución, y presenta un máximo de emisión a 459 nm cuando se excita a la longitud de onda de 391 nm, que corresponde al pico máximo de absorción. En la *Figura 21* se muestra la variación de la fluorescencia de **2b** cuando se añaden cantidades crecientes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 hasta 3 equivalentes. Se observa un ligero aumento de la intensidad de la fluorescencia al aumentar la cantidad de BF_3 , a la vez que se produce un desplazamiento del máximo de emisión hacia mayores longitudes de onda, desde 459 nm hasta 500 nm tras la última adición. Ni la banda de emisión de **2b** ni las recogidas tras la adición de BF_3 son estructuradas.

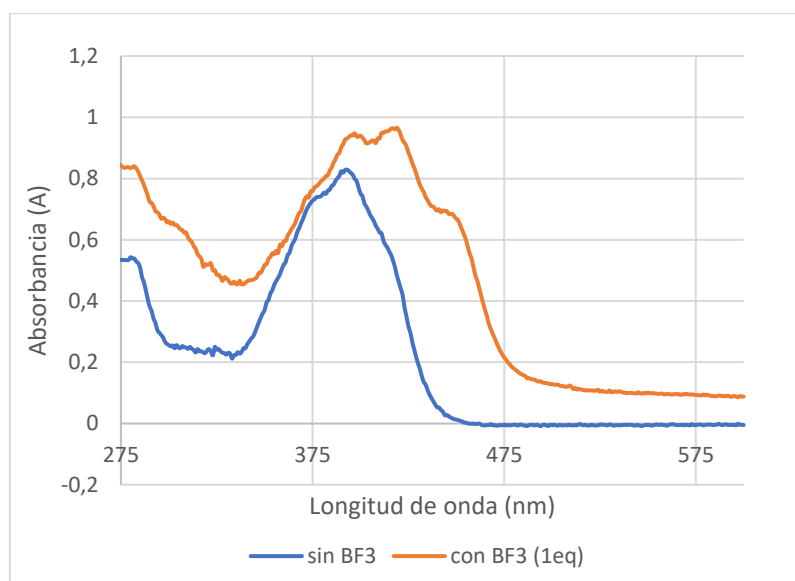


Figura 20. Espectro de absorción UV- visible de la tiazolona **2b** sin y con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 eq).

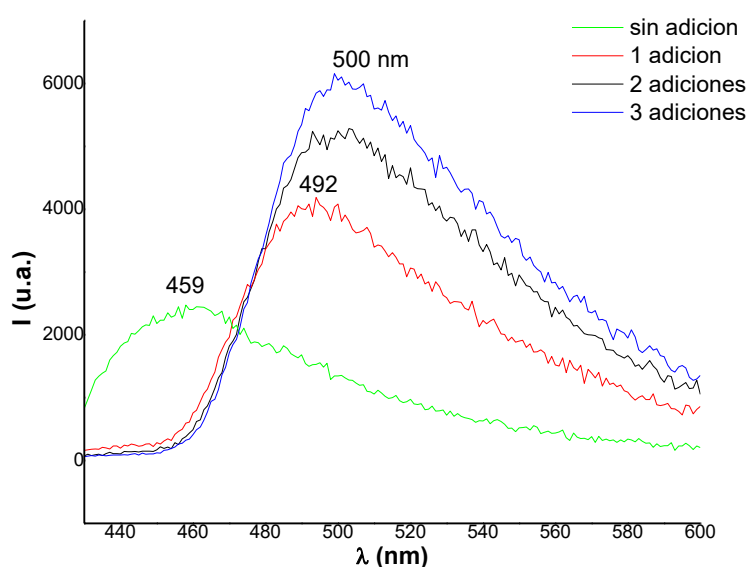


Figura 21. Espectro de emisión de **2b** en CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 391 \text{ nm}$) representado por la línea verde. Variación observada tras la adición de 1 equiv. (rojo), 2 equiv. (negro) y 3 equiv. (azul) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

El tiempo de vida media del estado excitado correspondiente a la emisión localizada a 500 nm de la mezcla **2b**- BF_3 en relación 1:3 en diclorometano es de $4.9 \cdot 10^{-7}$ segundos. El análisis, mostrado en la Figura 22, muestra que existen dos relajaciones distintas: una con un tiempo de vida media de $7.26 \cdot 10^{-8}$ segundos y la otra con un tiempo de vida media de $7.59 \cdot 10^{-7}$ segundos. La presencia de dos tiempos de relajación distintos no parece corresponder a la emisión de especies químicas distintas sino, previsiblemente, a la existencia de varias conformaciones y a la relajación desde cada conformación. Una posibilidad que lo explicara sería, por ejemplo, la consideración de los dos aductos en el estado excitado.

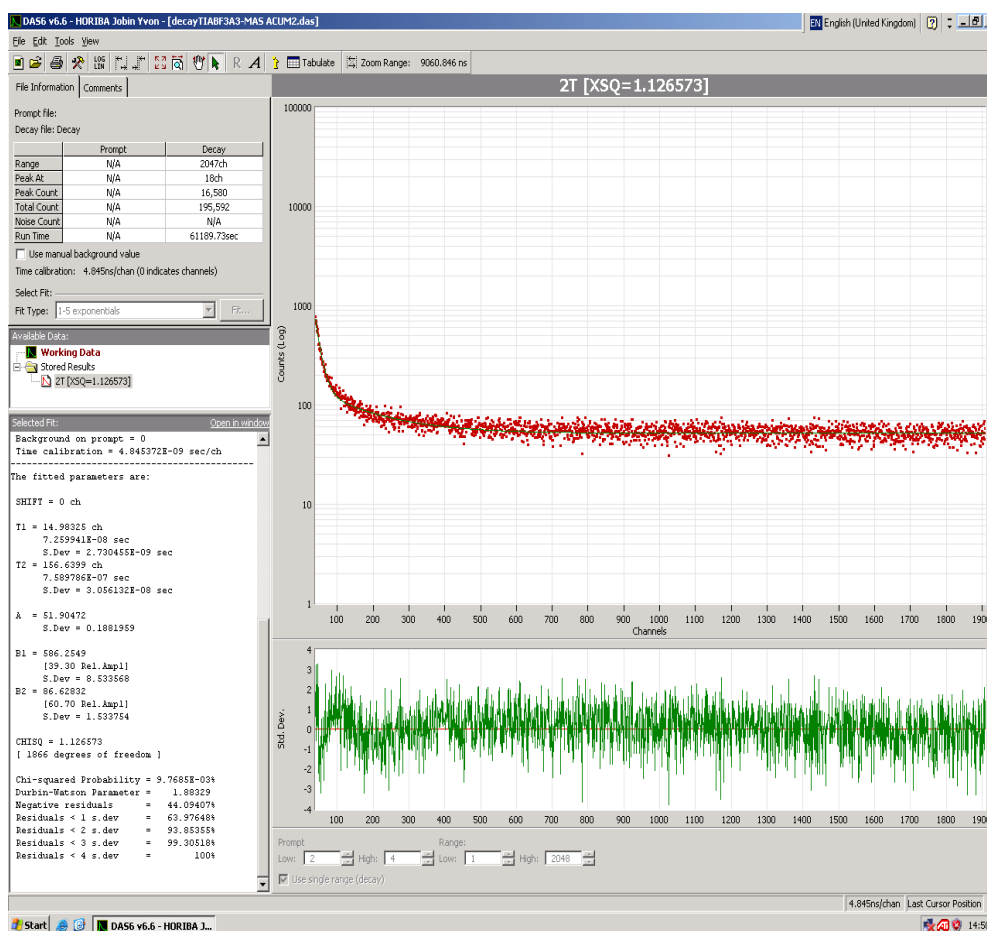


Figura 22. Medida del tiempo de vida medio del estado excitado para **2b**-BF₃ en CH₂Cl₂.

Una vez que se ha demostrado que el BF₃ interacciona con el O carbonílico de la tiazolona y que este aducto actúa como dienófilo en la reacción, esto sugiere una reacción *oxo*-Diels Alder de demanda inversa. Es necesario determinar el impacto que tiene esta coordinación sobre el orbital LUMO de las especies tiazolona **2a** y tiazolona **2a**-BF₃. Para ello se han optimizado las estructuras del estado fundamental y calculado las energías de los orbitales LUMO para **2a** y **2a**-BF₃ por DFT. Los resultados obtenidos muestran una estabilización del LUMO en el compuesto coordinado de -17.7 kcal/mol, lo que está de acuerdo con lo descrito en la bibliografía para este tipo de reacciones.³⁵

En los párrafos anteriores se ha aportado evidencia experimental sobre la posible naturaleza del estado excitado, ya que la medición del tiempo de vida media del estado excitado a partir de los espectros de emisión ($7.59 \cdot 10^{-7}$ s), apuntan hacia un triplete como estado excitado reactivo. La formación de un triplete en el caso de reacciones promovidas por el BF₃, incluso en ausencia de un fotosensibilizador, está bien documentada debido a la reconocida capacidad del BF₃ para promover cruces intersistema (ISCs) singlete-triplete.³⁶⁻³⁷ A partir de estas consideraciones se han construido propuestas mecanísticas con cálculos computacionales (ω B97X-D/6-31+G(d,p), usando SMD en todos los cálculos con diclorometano y correcciones cuasi-armónicas vibracionales). El sustrato **2a**, con un anillo de fenilo no sustituido, se utilizó como modelo computacional por su simplicidad (Figura 23).

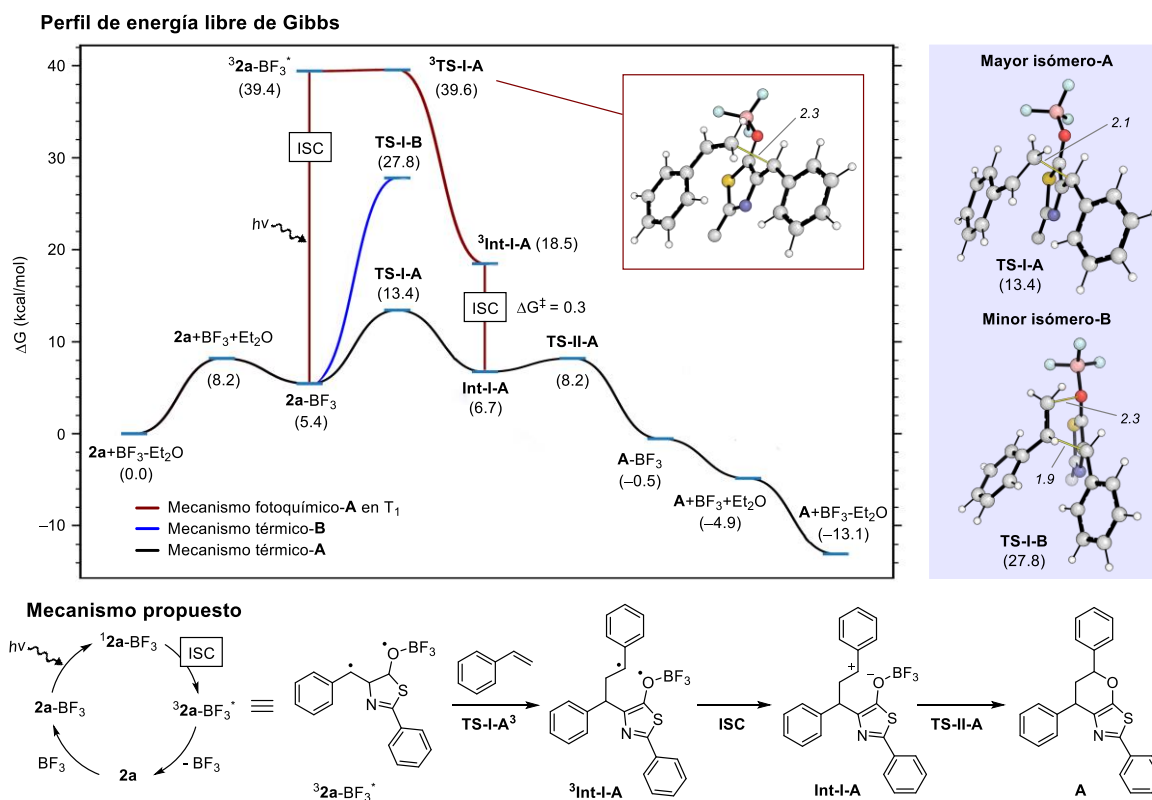


Figura 23. Perfil de energía libre de Gibbs (en kcal/mol) junto a las representaciones de los estados de transición más importantes.

Los primeros pasos son comunes para todos los mecanismos estudiados y comprenden la liberación del BF_3 de la molécula de éter en el complejo inicial $\text{BF}_3 \cdots \text{Et}_2\text{O}$ ($\text{BF}_3 \cdots \text{Et}_2\text{O}$) y su posterior coordinación con el oxígeno de la tiazolona **2a** para dar el aducto (**2a-BF₃**) con una diferencia energética baja de 8.7 kcal/mol. Este resultado en el traspaso de BF_3 refuerza los desplazamientos observados por RMN de 8.31 ppm para el protón vinílico y 177.10 ppm para el carbonilo del reactivo **2a** tras la adición de $\text{BF}_3 \cdots \text{Et}_2\text{O}$. El aumento de absorción en la región azul de **2a** tras la adición de BF_3 sugiere que **2a-BF₃** absorbe luz azul, pasando al estado excitado S_1 con su posterior relajación al estado T_1 ($^3\text{2a-BF}_3^*$). Seguidamente, $^3\text{2a-BF}_3^*$ reacciona rápidamente con estireno para dar el intermedio $^3\text{Int-I-A}$ (línea roja). Este ataque se da favorablemente sobre la posición externa del estireno (Ph-CH=CH_2 , genera producto **A**) ya que el intermedio resultante genera un radical bencílico, mucho más estabilizado que el radical primario que se generaría con el ataque al grupo interior (Ph-CH , conduce al regioisómero **B**).

El intermedio $^3\text{Int-I-A}$ atraviesa un cruce intersistema (ISC) con una barrera especialmente baja (0.3 kcal/mol) y genera la correspondiente especie singlete **Int-I-A**. Esta baja barrera se debe a la pequeña reorganización estructural necesaria para alcanzar la geometría observada en el ISC de $^3\text{Int-I-A}$ (Anexos). La especie singlete **Int-I-A** se describe mejor como un zwitterión singlete de capa cerrada, en lugar de un dirradical singlete ($\langle \hat{S}^2 \rangle = 0$ en las comprobaciones de estabilidad de la función de onda). Este compuesto zwitteriónico experimenta una ciclación intramolecular mediante el ataque del oxígeno de la tiazolona al carbono bencílico del estireno (**TS-II-A**), formando el anillo de seis miembros de pirano del núcleo del producto dihidropiranotiazol **A** final. La barrera de activación es

significativamente baja (1.5 kcal/mol, de **Int-I-A** a **TS-II-A**) debido a la facilidad para colapsar cargas cercanas de signo opuesto.

También se ha observado experimentalmente que la reacción entre **2a** y estireno promovida por BF_3 procede térmicamente en la oscuridad para dar el mismo producto **A** que la reacción fotoquímica. Sin embargo, las conversiones de **A** obtenidas en condiciones térmicas (45%) son mucho menores que en condiciones fotoquímicas (100%) a los mismos tiempos de reacción. Para explicar esto, se calculó el mecanismo análogo de la reacción térmica entre **2a** y el estireno (*Figura 23*, línea negra). Se puede observar que buena parte del mecanismo es común para las activaciones térmica y fotoquímica. Sin embargo, tras la formación de **2a-BF₃**, la vía fotoquímica representa un desvío eficaz para formar **Int-I-A** que prácticamente no requiere energía, mientras que la reacción térmica es más lenta ya que se requieren 8 kcal/mol para alcanzar **TS-I-A** desde **2a-BF₃**. Esta diferencia mecanística resulta fundamental para entender las causas que hay detrás de las diferentes velocidades de reacción observadas.

A continuación, se comparan las energías de las etapas limitantes en el mecanismo térmico para explicar la regioselectividad de la reacción. A este respecto, se han previsto dos vías de reacción, por etapas y concertada, ya que ambos mecanismos pueden operar en reacciones de tipo Diels Alder.³⁸ Cuando se considera la formación del regioisómero **A**, sólo el mecanismo por etapas es viable, mostrando una barrera de activación de 13.4 kcal/mol (**TS-I-A**). Interesantemente, cuando se considera la obtención del regioisómero **B**, sólo el mecanismo concertado dio resultados satisfactorios (**TS-I-B**) con una barrera de activación notablemente superior (27.8 kcal/mol). Esta diferencia energética de 14.4 kcal/mol entre **TS-I-A** y **TS-I-B** explicaría la ausencia del producto **B** en condiciones térmicas y la selectividad de la reacción.

3. CONCLUSIONES

En resumen, se han preparado nuevas (*Z*)-4-ariliden-5(4*H*)-tiazolonas **2** mediante el tratamiento de oxazolonas con ácido tioacético. Estas tiazolonas han demostrado ser precursores convenientes y versátiles para la síntesis de una amplia variedad de carbociclos y heterociclos con alta selectividad. La irradiación de las tiazolonas **2** con luz azul (456 nm) da lugar a la formación de ciclobutanos de tipo diaminotruxílico **3** mediante el acoplamiento 1,3-cabeza-cola *syn* durante la fotocicloadición [2+2] de las tiazolonas **2**. La reacción muestra una alta estereoselectividad ya que los ciclobutanos **3** se obtienen mayoritariamente como el isómero épsilon, siendo mucho más selectiva que en sus análogos oxazolona. Cuando esta reacción fotoquímica se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), la reacción deja de ser una fotocicloadición [2+2] y se da una cicloadición [4+2]. El compuesto obtenido de la cicloadición [4+2] de dos tiazolonas **2** es muy inestable, por lo que se hace reaccionar la tiazolona con exceso de estireno obteniéndose dos isómeros derivados del dihidropiranotiazol como únicos productos.

4. REFERENCIAS

- (1) García-Montero, A.; Rodríguez, A. M.; Juan, A.; Velders, A. H.; Denisi, A.; Jiménez-Osés, G.; Gómez-Bengoa, E.; Cativiela, C.; Gómez M. V.; Urriolabeitia, E. P. Metal-Free [2 + 2]-Photocycloaddition of (Z)-4-Aryliden-5(4H)-Oxazolones as Straightforward Synthesis of 1,3-Diaminotruaxillic Acid Precursors: Synthetic Scope and Mechanistic Studies. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5, 8370.
- (2) Roiban, D.; Serrano, E.; Soler, T.; Grosu, I.; Cativiela C.; Urriolabeitia, E. P. Unexpected [2 + 2] C–C bond coupling due to photocycloaddition on orthopalladated (Z)-2-aryl-4-arylidene-5(4H)-oxazolones. *Chem. Commun.* **2009**, 4681.
- (3) Serrano, E.; Juan, A.; García-Montero, A.; Soler, T.; Jiménez-Marquez, F.; Cativiela, C.; Gómez, M. V.; Urriolabeitia, E. P. Stereoselective Synthesis of 1,3-Diaminotruaxillic Acid Derivatives: An Advantageous Combination of C-H-*ortho* -Palladation and On-Flow [2+2]-Photocycloaddition in Microreactors. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 144.
- (4) Carrera, C.; Denisi, A.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Functionalized 1,3-Diaminotruaxillic Acids by Pd-Mediated C–H Activation and [2+2]-Photocycloaddition of 5(4H)-Oxazolones. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 3481.
- (5) Urriolabeitia, E. P.; Sánchez, P.; Pop, A.; Silvestru, C.; Laga, E.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Synthesis of esters of diaminotruaxillic bis-amino acids by Pd-mediated photocycloaddition of analogs of the Kaede protein chromophore. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1111.
- (6) Filler, R.; Rao, Y. S. New Aspects of the Chemistry of 5-Thiazolones. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3730.
- (7) Barrett, G. C. The Chemistry of 1,3-Thiazolinone \rightleftharpoons Hydroxy-1,3-Thiazole Systems. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2023.
- (8) Song, Y.-X.; Du, D.-M. Recent advances in the catalytic asymmetric reactions of thiazolone derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6018.
- (9) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. Sulfur-Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1200.
- (10) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top. Curr. Chem.* **2018**, 376, 5.
- (11) Clarke, H. T.; Johnson, J. R.; Robinson, R. in *Chemistry of Penicillin.*; Clarke, H. T. Editor; Princeton University Press, New Jersey, USA, **2016**.
- (12) *Thiazole and Its Derivatives*, part 1; Metzger, J. V. Editor; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, volume 34; John Wiley & Sons, New York, USA, **1979**.

- (13) El-Naggar, A. M.; Eissa, I. H.; Belal, A.; El-Sayed, A. A. Design, Eco-Friendly Synthesis, Molecular Modeling and Anticancer Evaluation of Thiazol-5(4H)-Ones as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors Targeting the Colchicine Binding Site. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 2791.
- (14) Behringer, H.; Stein, H. W. Über die Umsetzung von Azlactonen mit Thiosäuren. (Vorläufige Mitteilung). *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 209.
- (15) Behringer, H.; Jepson, J. B. Notiz zur Reaktion von Azlactonen mit Thiosäuren. *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 138.
- (16) Coutouli-Argyropoulou, E.; Thessalonikeos, E. Reactions of nitrile oxides and nitrile imines with 4-arylidene-2-phenyl-5(4H)-thiazolones. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1097.
- (17) Chandrasekhar, S.; Srimannarayana, M. The Erlenmeyer synthesis with a thioazlactone. *Arkivoc* **2009**, *12*, 290.
- (18) Stoermer, R.; Bachér, F. Über die Konfiguration der Truxin- und Truxillsäuren (VI). *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1922**, *55*, 1860.
- (19) Stoermer, R.; Bachér, F. Zur Stereoisomerie der Truxillsäuren und über die Auffindung der letzten Säure dieser Gruppe (VIII). *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1924**, *57*, 15.
- (20) Liu, Q.; Li, N.; Yuan, Y.; Lu, H.; Wu, X.; Zhou, C.; He, M.; Su, H.; Zhang, M.; Wang, J.; Wang, B.; Wang, Y.; Ma, D.; Ye, Y.; Weiss, H. C.; Gesing, E. R. F.; Liao J.; Wang, M. W. Cyclobutane Derivatives As Novel Nonpeptidic Small Molecule Agonists of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 250.
- (21) Runcevski, T.; Blanco-Lomas, M.; Marazzi, M.; Cejuela, M.; Sampedro, D.; Dinnebier, R. E. Following a Photoinduced Reconstructive Phase Transformation and its Influence on the Crystal Integrity: Powder Diffraction and Theoretical Study. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6738.
- (22) Liang, S.; Liu, S.-X.; Jin, H.-Z.; Shan, L.; Yu, S.-C.; Shen, Y.-H.; Li, H.-L.; Wu, Q.-Y.; Zhang, W.-D.; Sun, Q.-Y. Two novel innovanoside dimers from *Daphne aurantiaca* and a concise total synthesis of diinnovanoside A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6968.
- (23) Wheeler, K. A.; Wiseman, J. D.; Grove, R. C. Enantiocontrolled solid-state photodimerizations via a chiral sulfonamide-cinnamic acid. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 3134.
- (24) Grove, R. C.; Malehorn, S. H.; Breen, M. E.; Wheeler, K. A. A photoreactive crystalline quasiracemate. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7322.
- (25) Gnanaguru, K.; Ramasubbu, N.; Venkatesan, K.; Ramamurthy, V. A study on the photochemical dimerization of coumarins in the solid state. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2337.
- (26) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1.

- (27) Wang, C.; Gao, Z.; Zhou, L.; Yuan, C.; Sun, Z.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-Catalyzed [2 + 4] Annulation of Allenates with Thiazolone-Derived Alkenes: Synthesis of Functionalized 6,7-Dihydro-5H-pyrano[2,3-d]thiazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3418.
- (28) Yang, K.-X.; Ji, D.-S.; Zheng, H.; Gu, Y.; Xu, P.-F. Organocatalytic inverse-electron-demand Diels–Alder reaction between 5-alkenyl thiazolones and β,γ -unsaturated carbonyl compounds. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 4227.
- (29) Docekal, V.; Formánek, B.; Císarová, I.; Veselý, J. A formal [4 + 2] cycloaddition of sulfur-containing alkylidene heterocycles with allenic compounds. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3259.
- (30) Dai, Q.-S.; Zhang, X.; Yang, K.-C.; Li, M.-H.; Yang, J.; Li, Q.-Z.; Feng, X.; Han, B.; Li, J.-L. Chiral Amine-Catalyzed Stereoselective [4+2] Annulations of Alkenyl Thiazolones and Aliphatic Aldehydes via a Step-Wise Mechanism. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4435.
- (31) Cui, L.; Wang, Y.; Zhou, Z. Enantioselective synthesis of 7H-pyrano[2,3-d]thiazoles via squaramide-catalyzed [2+4] annulation of malononitrile and 5-ylidenethiazol-4-ones. *Tetrahedron: asymmetry*, **2016**, *27*, 1056.
- (32) Wang, S.; Izquierdo, J.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M.A. Asymmetric [4 + 2] Annulation Reactions Catalyzed by a Robust, Immobilized Isothiourea *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4, 2780.
- (33) (a) Huang, A.; Guo, X.; Li, P.; Li, W. Recent Advances in Catalytic Asymmetric Reactions of Thiazolones, Rhodanines and Their Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3542; (b) Torán, R.; Miguélez, R.; Sanz-Marco, A.; Vila, C.; Pedro, J. R.; Blay, G. Asymmetric Addition and Cycloaddition Reactions with Ylidene-Five-Membered Heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 5196.
- (34) Li, S.; Chen, X.-Y.; Sheng, H.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Asymmetric Synthesis of Dihydropyranothiazoles via Azolium Enolate Intermediates. *Synthesis* **2017**, *49*, A-F.
- (35) Ishihara, K; Sakakura, A. Hetero-Diels—Alder Reactions. *Comprehensive Organic Synthesis II* **2014**, *5*, 409.
- (36) Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Second edition.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2013**.
- (37) Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed.; Springer: New York, **2006**.
- (38) Pham, H. V.; Houk, K. N. Diels–Alder Reactions of Allene with Benzene and Butadiene: Concerted, Stepwise, and Ambimodal Transition States. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 19, 8968.

**PARTE
EXPERIMENTAL**

Capítulo I.

1.- Métodos generales.

Las reacciones de fotocicloaddición [2+2] se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte (Ar), usando CH_2Cl_2 desoxigenado. El CH_2Cl_2 se desoxigenó utilizando al menos cuatro ciclos de congelación-descongelación, y se almacenó bajo Ar a 4 °C. Las reacciones de apertura del anillo se llevaron a cabo al aire en metanol de grado reactivo. La purificación de los compuestos por cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (70-230 μm) como soporte. Los espectros de infrarrojo (4000-380 cm^{-1}) se registraron en un espectrofotómetro IR Perkin-Elmer Spectrum One. La medida de los espectros de resonancia magnética nuclear de los núcleos ^1H , ^{13}C y ^{19}F de los productos aislados **2** y **3** se llevó a cabo en disolución de CDCl_3 ó CD_2Cl_2 a temperatura ambiente (25 °C, en caso de utilizar otra temperatura se especifica explícitamente) en espectrómetros Bruker AV300, Bruker AV500 y Varian Unity INOVA 500 (δ en ppm, J en Hz), operando a frecuencias del núcleo de ^1H de 300.13, 500.13 y 499.77 MHz, respectivamente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se referenciaron respecto a la señal residual del disolvente como estándar interno, mientras que los de ^{19}F se referenciaron respecto al CFCl_3 . La asignación de los picos del espectro de ^1H RMN se ha llevado a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D ^1H -COSY y experimentos 1D ^1H -SELNOE selectivos. En el caso de los experimentos selectivos de 1D-SELNOE se determinó que los valores óptimos del tiempo de mezcla D8 estaban en el rango de 1.2-1.8 s, en función de la señal irradiada. Los valores de tiempos de mezcla optimizados se obtuvieron a partir del tiempo de relajación longitudinal T_1 , medido mediante la secuencia de inversión-recuperación. La asignación completa de los picos de RMN de ^{13}C se llevó a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D de ^1H - ^{13}C HSQC editado y ^1H - ^{13}C HMBC. Los valores utilizados para las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{CH}}$ (HSQC) y $^nJ_{\text{CH}}$ (HMBC) fueron 145 Hz y 10 Hz, respectivamente. Los espectros de masas ESI (ESI^+) se registraron utilizando un espectrómetro de masas con trampa de iones Esquire 3000 (Bruker Daltonic GmbH) equipado con una fuente ESI/APCI estándar. Las muestras se introdujeron por infusión directa con una bomba de jeringa. El nitrógeno sirvió tanto de gas nebulizador como de gas seco. Los espectros de masas HRMS y ESI (ESI^+) se registraron utilizando un MicroToF Q, API-Q-ToF ESI con un rango de masas de 20 a 3000 m/z y una resolución de masas de 15000 (FWHM). Los espectros de absorción de las oxazolonas **1a-1j** se han registrado en un espectrofotómetro Evolution 600 UV-Vis en disoluciones de CH_2Cl_2 a concentración 10^{-5} M. La desactivación de la fosforescencia de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ por la oxazolona **1c** se ha medido en un espectrofotómetro Horiba Jobin Yvon Fluorolog FL-3.11. Todos los espectros se han registrado a 25 °C utilizando una cubeta de cuarzo de 10 mm de longitud. Las medidas electroquímicas (voltamperometría cíclica de la oxazolona **1c**) se realizaron utilizando un potencióstato/galvanostato Voltalab50. Se utilizó una celda electroquímica de vidrio, con la configuración típica de tres electrodos: un electrodo de trabajo de Pt, otro electrodo de auxiliar de Pt y el electrodo de referencia de calomelanos saturados de KCl (SCE). La disolución del electrolito de soporte (NBu_4PF_6 , 0.1 M) se ha medido sobre la ventana del disolvente (CH_2Cl_2) para corroborar la ausencia de curvas debidas a impurezas electroactivas. Se ha usado una concentración de oxazolona **1c** de $5 \cdot 10^{-4}$ M en todas las

medidas. Las oxazolonas **1** usadas como material de partida se prepararon según los métodos publicados.¹ El compuesto de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ fue también preparado siguiendo procedimientos descritos,² y guardado a 4°C bajo atmósfera de argón.

2.- Procedimiento general para la monitorización *in-situ* de RMN.

Configuración de la irradiación *in situ*.

La fuente de irradiación consiste en un diodo láser azul DL5146-101S con una potencia óptica de salida de 1.6 W y máximos a 450 nm. Para lograr una irradiación uniforme del volumen de la muestra, se utilizan controladores de corriente (LDC240C) y de temperatura (TED200C) para regular la cantidad de luz de salida (ver anexos). Una fibra óptica de 600 μm de diámetro interno se encarga de guiar el haz de luz desde el diodo láser hasta la región de detección de la bobina del equipo de RMN. Se emplean dos lentes para colimar el haz de luz que entra por la fibra óptica. La punta de la fibra se pule como se ha descrito previamente, para obtener una iluminación uniforme tanto desde la punta como desde el centro.³ Para fijar la fibra dentro del tubo RMN se emplea un cilindro coaxial, que a su vez la mantiene protegida de la mezcla de reacción y evita la evaporación del disolvente como consecuencia del calentamiento de la punta de la fibra. Un fotómetro (PM100D) proporciona un valor para la potencia óptica de 525 mW, obtenidos fuera de la fibra cuando se trabaja a 750 mA.

Preparación de la muestra para los experimentos de RMN con iluminación *in situ*.

Se añaden 10 mg de oxazolona **1c** (75 mM) y 2 mg de fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ a un tubo de RMN ambarino de 5 mm, y se disuelven utilizando CD_2Cl_2 como disolvente. Se borbotea argón para eliminar el O_2 presente en la mezcla de reacción y evitar la desactivación del estado excitado. El registro de los experimentos de RMN de ^1H comienza inmediatamente después del inicio de la irradiación. Los parámetros de adquisición de RMN se ajustan a un tiempo de 30 s por espectro (10 scans, tiempo de relajación $d1=1$ s, tiempo de adquisición $AQ=2$ s).

Configuración del sistema de reacción para la síntesis en discontinuo o en flujo continuo con irradiación.

La configuración del sistema de reacción consiste en un capilar de teflón (reacciones de flujo) o un matraz (reacciones en discontinuo) que se irradia con una placa de circuito impreso (PCB, dimensiones: 7×6 cm) formada por 18, 20 o 25 diodos LED de 10 mm de diámetro. Los diodos LED están conectados en serie en bloques de 6, utilizando el mínimo voltaje posible (3 V) para una resistencia de 60 Ω (según la ley de Ohm). La potencia de salida por unidad de diodo LED (azul, 465 nm) es de 250Kmcld; la potencia óptica de salida de la PCB completa de diodos LED medida con un fotómetro (PM100D, Thorlabs) es de 1 W. La PCB y el reactor de flujo o el matraz se colocan dentro de un montaje hecho a medida para fijar la fuente de luz y el recipiente de las muestras, y que incluye un ventilador para disipar el exceso de calentamiento. Para las reacciones en flujo, se expone a la luz de los LED una longitud total de 0.2 m (diámetro interior de 500 μm) del capilar de teflón, colocando la bobina del capilar encima de la fuente de luz, reduciendo al máximo la distancia entre los LED y la bobina. La longitud del capilar irradiado (0.2 m) da lugar a un volumen de reacción de 40 μL . Se coloca un espejo

cóncavo delante de la PCB para maximizar la luz que irradia la bobina. Para el funcionamiento del sistema en flujo continuo, se bombea la muestra mediante una bomba de jeringa programable Labtrix Start (jeringa de cromatografía de gases de vidrio SGE de 1 mL de volumen, 4.61 mm de diámetro interior). Todos los componentes de la iluminación (diodo láser, controladores de corriente y temperatura, lente, fibra óptica y fotómetro) se adquirieron en Thorlabs. Los diodos emisores de luz (LED) se adquirieron en Topbright.

Preparación de la muestra para la reacción en el sistema de flujo.

La oxazolona de partida **1** se añade a un vial de vidrio junto con $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ como fotocatalizador (5% mol, máximo de absorción: 452 nm). La concentración final alcanzada de oxazolona **1** depende de su solubilidad. Se usa diclorometano (500 μL) como disolvente, debido a su mayor solubilidad, tanto para la oxazolona como para el fotocatalizador. La mezcla de precursores se introduce previamente en un baño de ultrasonidos para asegurar la completa disolución de los reactivos, y luego se transfiere a la jeringa de vidrio para el inicio de la reacción (Figura S1). La bomba de la jeringa se programó para obtener un tiempo de residencia de 30 min (1.33 $\mu\text{L}/\text{min}$). Se realizaron dos reacciones consecutivas, reemplazando el fotocatalizador y eliminando el "usado"; así se obtienen mayores rendimientos. La iluminación continua del microrreactor condujo a una mayor eficiencia de la reacción. La mezcla de reacción se recogió en un vial de vidrio y se analizó por RMN (20 μL de la mezcla de reacción en CD_2Cl_2 como disolvente). El uso de volúmenes muy pequeños y la mezcla óptima de los reactivos minimiza la desactivación del fotocatalizador debido a la presencia de oxígeno en las muestras, por lo que estos experimentos se realizaron sin precauciones especiales en cuanto a la eliminación del oxígeno.

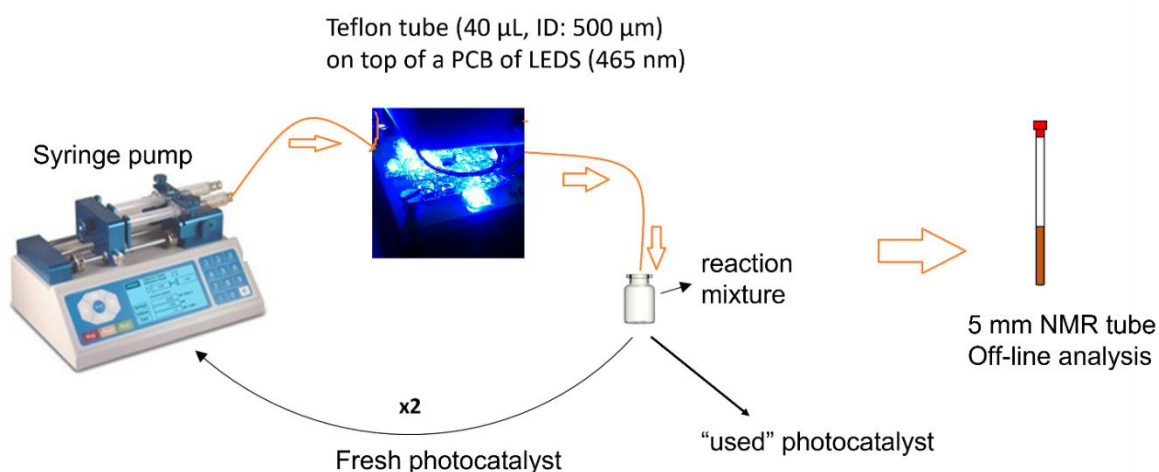


Figura S1. Montaje experimental para la realización de reacciones en sistemas de flujo. La oxazolona libre **1** se bombea mediante una bomba de jeringa que trabaja a 1.33 $\mu\text{L}/\text{min}$, hacia un microrreactor hecho a medida (bobina de teflón que contiene 40 μL de volumen) irradiado por un PCB de LEDs a 465 nm. El resultado es un tiempo de residencia de 30 min. Tras el primer ciclo de 30 min. se retira el fotocatalizador y se añade catalizador "fresco" para el segundo ciclo (30 min.). La mezcla de reacción se recoge y se transfiere a un tubo de RMN para su análisis fuera del sistema de flujo.

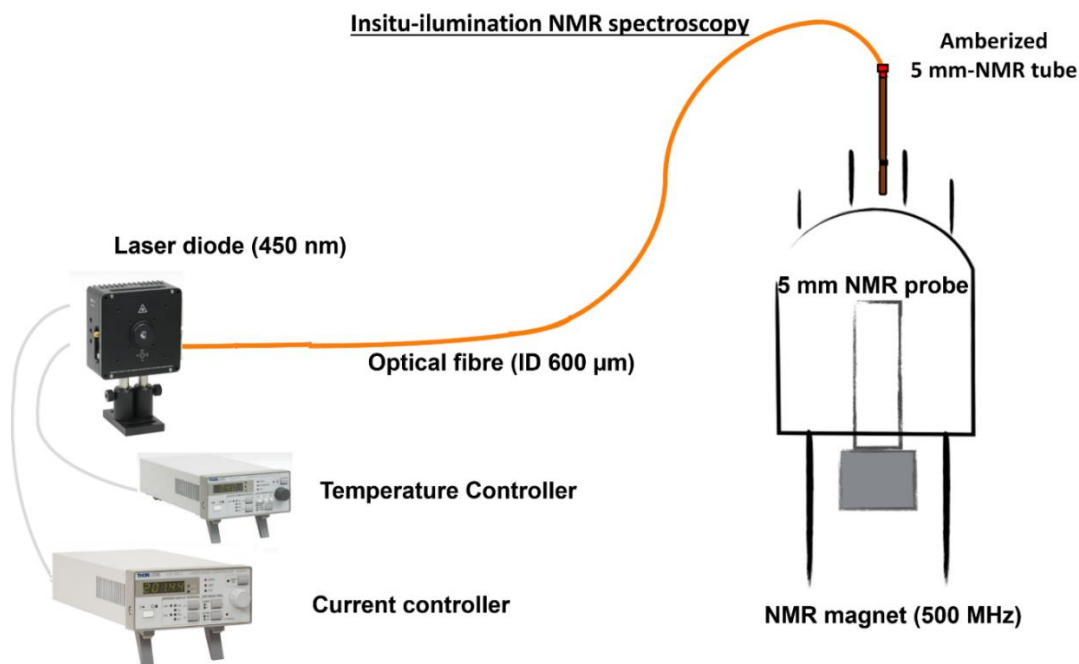


Figura S2. Montaje experimental para las mediciones *in situ*. Un tubo de RMN de 5 mm ambarino que contiene la mezcla de reacción (oxazolona **1** y fotocatalizador) se coloca dentro del imán de RMN. Una fibra óptica guía la luz desde un diodo láser externo (450 nm) hasta el tubo de RMN. El controlador de corriente del láser está optimizado a 750 mA, lo que proporciona una potencia óptica de 525 mW fuera de la fibra. El controlador de temperatura del láser asegura una potencia óptica constante durante la ejecución de todo el experimento. Para la realización de experimentos cinéticos se llevaron a cabo reacciones haciendo un barrido de diferentes temperaturas, desde -40 °C hasta T amb. La temperatura de la reacción se ajustó, en cada caso, mediante la unidad de control de temperatura del espectrómetro de RMN.

3.- Difracción de rayos X.

Los monocristales de **2c**, **3c** y **3d** de calidad adecuada para las medidas de difracción de rayos X se obtuvieron por difusión lenta de *n*-pentano en disoluciones de CH₂Cl₂ del producto a -18 °C durante varias semanas. Un monocristal seleccionado de cada compuesto se montó en el extremo de una fibra de cuarzo en una orientación aleatoria, se cubrió con aceite perfluorado (*magic oil*) (**2c**) o aceite de *paratone* (**3c**, **3d**) en un sistema de montaje de cristales microMounts MiTeGen y se colocó bajo una corriente fría de N₂ gas. La toma de datos se realizó a 100 K (**3c**, **3d**) o 150 K (**2c**) en difractómetros Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire 3 (**2c**) o Bruker D8 Venture (**3c**, **3d**), utilizando radiación Mo-K α filtrada por un monocromador de grafito ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) (**2c**, **3d**) o radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) (**3c**). Se adquirió un hemisferio de datos basado en barridos de ω -scan y ϕ -scan. La intensidad de las imágenes de difracción se integró utilizando los programas CrysAlis RED⁴ o SAINT⁵, y las intensidades integradas se corrigieron respecto a la absorción con SADABS.⁶ La resolución de las estructuras se llevó a cabo mediante métodos directos (Fourier).⁷ Todos los átomos no hidrogenoides se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos. Los átomos de H se colocaron en posiciones idealizadas

y se trataron como átomos jinete. A cada átomo de H se le asignó un parámetro de desplazamiento isotrópico igual a 1,2 veces el parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente del átomo al que está enlazado. Para la resolución y refinamiento de la estructura se utilizaron los paquetes de software SHELX-97⁸ y Bruker APEX3⁹. Las estructuras se refinaron en F_o^2 y se utilizaron todas las reflexiones en el cálculo por mínimos cuadrados.⁸

4.- Espectroscopia de absorción transitoria (Fotólisis de destello láser; LFP: Laser Flash Photolysis).

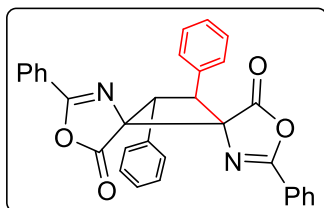
Se empleó un sistema láser pulsado Nd:YAG SL404G-10 Spectron con una longitud de onda de excitación de 532 nm para llevar a cabo los experimentos de espectroscopia de absorción transitoria por fotólisis de destello láser (LFP). La energía de los pulsos (~ 10 ns de duración) fue inferior a 15 mJ pulso⁻¹. El sistema de LFP está formado por el láser pulsado, una lámpara de xenón pulsada Oriel Lo255, un monocromador Oriel 77.200, un tubo fotomultiplicador Oriel (PMT), una fuente de alimentación de PMT 70.705 y un osciloscopio Tektronix TDS-640A. Las constantes de velocidad de desactivación (k_q , M⁻¹s⁻¹) se determinaron de acuerdo con la ecuación de Stern-Volmer ($1/\tau = 1/\tau_o + k_q[Q]$) donde τ_o es el tiempo de vida del triplete del $^3[Ru(bpy)_3^{2+}]^*$ en ausencia de oxazolona (Q), τ es el tiempo de vida del $^3[Ru(bpy)_3^{2+}]^*$ en presencia de una concentración dada de oxazolona, y $[Q]$ es la concentración de oxazolona.

5.- Detalles computacionales.

Las geometrías de los tripletes intermedios, que se muestran en la *Figura 17 del Capítulo I*, han sido optimizadas mediante métodos basados en DFT en los que se utilizaron cuatro funcionales diferentes (B3LYP-D3^{10a}, PBE-D3^{10b}, M062X-D3^{10c} y wB97XD^{10d}) para comprobar la reproducibilidad de la tendencia y para permitir una interpretación más crítica y segura de los resultados. Además, por la misma razón, se emplearon dos conjuntos de bases: Def2-TZVP^{10e} y cc-pVTZ.^{10f} Todos estos funcionales contienen, o han sido completados (utilizando la aproximación D3 de Grimme^{10g}), con correcciones para los términos de dispersión, que son esenciales para la correcta contabilización de la energía en moléculas conformacionalmente grandes. Todos los cálculos se han realizado con una versión actualizada del software Gaussian09.¹¹ Para cada molécula se ha calculado la conformación de mínima energía del estado triplete y se han obtenido las correspondientes energías del triplete. Las geometrías de los tripletes intermedios mostrados en la *Figura 20 (Capítulo I)* se optimizaron a nivel DFT utilizando el funcional M062X^{10c} tal y como está implementado en Gaussian 09.¹¹ Las optimizaciones de las estructuras iniciales se llevaron a cabo utilizando orbitales a nivel 6-31G(d,p), y los refinamientos posteriores se realizaron al nivel M062X/def2TZVPP. Los efectos del disolvente se tuvieron en cuenta en los mismos niveles de teoría aplicando el modelo continuo polarizable, los radios de Truhlar y los términos no electrostáticos (SMD),¹² utilizando diclorometano como disolvente (condiciones experimentales). La energía ΔG corregida por el disolvente se calculó como la diferencia entre la fase gaseosa y el modelo solvatado SMD. Los puntos estacionarios críticos se caracterizaron mediante cálculos de frecuencias para verificar que tienen el número correcto de frecuencias imaginarias.

6.- Síntesis y caracterización de los intermediarios ciclobutanos 2a-2h.

Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) 2a.



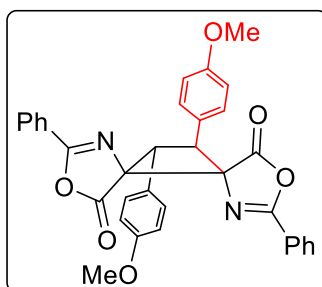
Una disolución de (Z)-4-benciliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona **1a** (300.0 mg, 1.20 mmol) y el fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (44.7 mg, 0.060 mmol) en CH_2Cl_2 desoxigenado (10 mL) bajo atmósfera de argón se irradia con luz azul (465 nm, 20 W) durante 24 h a temperatura ambiente. Tras el tiempo de reacción, el disolvente se evapora a sequedad mientras se mantiene la irradiación para evitar la reacción de retro-[2+2]. El residuo sólido así obtenido se trata con CHCl_3 (8 mL) y se agita 5 minutos más a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtra a través de celita para eliminar el fotocatalizador de Ru insoluble, se lava la celita con CHCl_3 adicional (4 mL). Esta disolución incolora se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se trata con *n*-pentano (25 mL). La agitación en pentano promueve la precipitación de un sólido blanco, que se filtra, se lava con pentano adicional (10 mL), se seca por succión y se identifica como **2a**. Obtenidos: 67.7 mg (23 % de rendimiento).

IR (ν , cm^{-1}): 1818 (ν_{CO}), 1636 (ν_{CN}).

HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+ = 521.1472$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; encontrado: 521.1482.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.07 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.61 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 7.49 (t, 2H, H_m, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.36-7.29 (m, 5H, C₆H₅), 5.28 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 172.43 (CO), 163.89 (CN), 135.38 (C_i, C₆H₅), 133.51 (C_p, C₆H₅), 128.90 (C_m, C₆H₅), 128.76 (C_m, C₆H₅), 128.64 (C_o, C₆H₅), 127.94 (C_p, C₆H₅), 126.93 (C_o, C₆H₅), 124.94 (C_i, C₆H₅), 76.98 (C ciclobutano), 46.32 (CH ciclobutano).

Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) 2b.

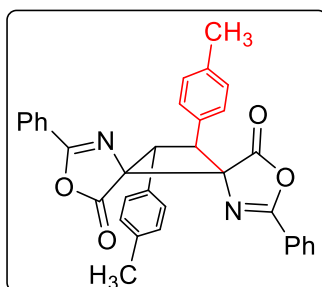
La síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2b** se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1b** (300.0 mg, 1.08 mmol) y el fotocatalizador (39.9 mg, 0.053 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (10 mL) con luz azul (465 nm) durante 24 h para dar un sólido amarillo (123.6 mg), que se identifica como una mezcla de **2b:1b** en proporción molar 1.0:4.0.

IR (ν , cm⁻¹): 1820 (ν_{CO}), 1652 (ν_{CN}).

HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para [C₃₄H₂₆N₂NaO₆]⁺= 581.1683 [M+Na]⁺; encontrado: 581.1659.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 8.05 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.55-7.49 (m, 3H, H_{p-m}, C₆H₅), 7.26 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 6.89 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 5.17 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 172.49 (CO), 163.73 (CN), 159.46 (C₄-O, C₆H₄), 133.51 (C_p, C₆H₅), 128.81 (C_o, C₆H₅), 128.38 (C₂, C₆, C₆H₄), 128.29 (C_m, C₆H₅), 127.20 (C₁, C₆H₄), 125.01 (C_i, C₆H₅), 114.18 (C₃, C₅, C₆H₄), 77.05 (C ciclobutano), 55.17 (OCH₃), 46.21 (CH ciclobutano).

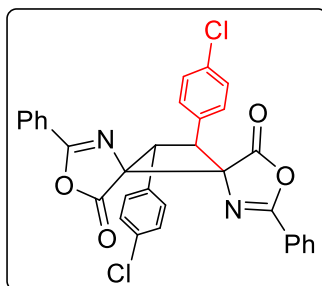
Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) 2c.

La síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2c** se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1c** (300.0 mg, 1.14 mmol) y el fotocatalizador (42.3 mg, 0.057 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (10 mL) con luz azul (465 nm) durante 24 h para dar **2c** como un sólido blanco puro. Obtenidos: 58.3 mg (20 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₆N₂NaO₄]⁺ = 549.1785 [M+Na]⁺; encontrado: 549.1788.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.05 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.60 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.49 (t, 2H, H_m, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 7.18 (AA' parte de un sistema de spin AA'BB', 2H, H_o, C₆H₄), 7.13 (BB' parte de un sistema de spin AA'BB', 2H, H_m, C₆H₄), 5.22 (s, 1H, CH), 2.33 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.56 (CO), 163.74 (CN), 137.66 (C₄-CH₃, C₆H₄), 133.48 (C_p, C₆H₅), 132.34 (C₁, C₆H₄), 129.59 (C₃, C₅, C₆H₄), 128.77 (C_m, C₆H₅), 128.62 (C_o, C₆H₅), 126.86 (C₂, C₆, C₆H₄), 124.97 (C_i, C₆H₅), 77.03 (C ciclobutano), 46.19 (CH ciclobutano), 21.15 (CH₃).

Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2d**.

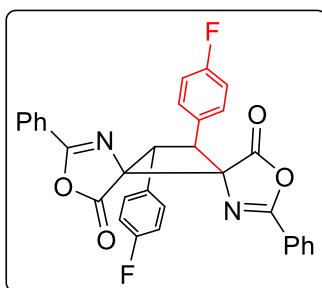
La síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2d** se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1d** (300.0 mg, 1.06 mmol) y el fotocatalizador (39.3 mg, 0.053 mmol) se irradiaron en CH_2Cl_2 (10 mL) con luz azul (465 nm) durante 24 h para dar un sólido amarillo pálido (177.6 mg), que se identifica como una mezcla de **2d:1d** en proporción molar 1.0:5.2.

IR (ν , cm^{-1}): 1820 (ν_{CO}), 1632 (ν_{CN}).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_4]^+ = 589.0692$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 589.0690.

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 300.13 MHz): δ = 8.04 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.69 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.62 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.35 (AA' parte de un sistema de spin AA'BB', 2H, H_3 , H_5 ClC_6H_4), 7.25 (BB' parte de un sistema de spin AA'BB', 2H, H_2 , H_6 ClC_6H_4), 5.18 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz): δ = 172.20 (CO), 164.23 (CN), 137.04 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.75 (C_p , C_6H_5), 133.68 (C_1 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.55 (C_m , C_6H_5), 129.06 (C_o , C_6H_5), 128.47, 128.42 (C_o , C_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 125.47 (C_i , C_6H_5), 76.88 (C ciclobutano), 45.76 (CH ciclobutano).

Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2e**.

La síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2e** se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1e** (300.0 mg, 1.12 mmol) y el fotocatalizador (41.7 mg, 0.056 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (10 mL) con luz azul (465 nm) durante 24 h para dar un sólido amarillo pálido (88.2 mg), que se identifica como una mezcla de **2e:1e** en proporción molar 1.7:1.0.

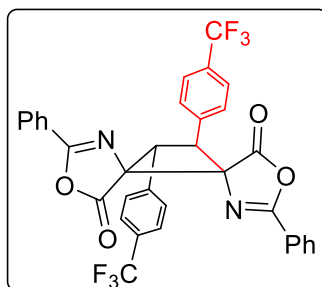
IR (ν , cm⁻¹): 1818 (ν_{CO}), 1639 (ν_{CN}).

HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para [C₃₂H₂₀F₂N₂NaO₄]⁺ = 557.1283 [M+Na]⁺; encontrado: 557.1272.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.04 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.65-7.51 (m, 1H, H_p, C₆H₅; señales solapadas con **1e**), 7.48 (t, 2H, H_m, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.32 Hz), 7.25 (m, 2H, H₂, H₆, C₆H₄F), 7.03 (t, 2H, H₃, H₅, C₆H₄F, ³J_{HH} = ³J_{HF} = 8.71 Hz), 5.18 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.34 (CO), 164.17 (CN), 162.47 (d, C₄, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 238 Hz), 130.64 (d, C₁, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3 Hz), 128.98 (C_p, C₆H₅), 128.82 (C_m, C₆H₅), 128.73 (d, C₂, C₆, C₆H₄F, ³J_{CF} = 7 Hz), 128.65 (C_o, C₆H₅), 124.70 (C_i, C₆H₅), 116.00 (d, C₃, C₅, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21 Hz), 77.00 (C ciclobutano), 45.95 (CH ciclobutano).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -113.68 (tt, ³J_{FFH} = 8.7 Hz, ⁴J_{FFH} = 5.1 Hz).

Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) 2g.

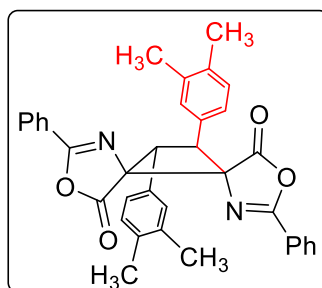
La síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2g** se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1g** (300.0 mg, 0.95 mmol) y el fotocatalizador (35.1 mg, 0.047 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (10 mL) con luz azul (465 nm) durante 24 h para dar **2g** como un sólido blanco puro. Obtenidos: 94.5 mg (32 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₀F₆N₂O₄]⁺ = 634.1327 [M]⁺; encontrado: 634.1318.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.05 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.65-7.60 (m, 3H, H_p C₆H₅ + H₃, H₅ C₆H₄CF₃), 7.50 (t, 2H, H_m, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.39 (AA' parte de un sistema de spin AA'BB', 2H, H₂, H₆ C₆H₄CF₃), 5.31 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.15 (CO), 164.50 (CN), 138.80 (C₁, C₆H₄), 133.93 (C_p, C₆H₅), 130.51 (q, C₄, C₆H₄, ²J_{CF} = 34.7 Hz), 128.90 (C_m, C₆H₅), 128.75 (C_o, C₆H₅), 127.31 (C₂, C₆, C₆H₄), 126.05 (C₃, C₅, C₆H₄), 124.48 (C_i, C₆H₅), 123.82 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 273 Hz), 77.01 (C ciclobutano), 45.85 (CH ciclobutano).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -62.74 (s).

Síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) 2h.

La síntesis del ciclobutano-bis(oxazolona) **2h** se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1h** (300.0 mg, 1.08 mmol) y el fotocatalizador (40.2 mg, 0.054 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (10 mL) con luz azul (465 nm) durante 24 h para dar un sólido amarillo pálido (34.9 mg), que se identifica como una mezcla de **2h:1h** en proporción molar 2.7:1.0.

IR (ν , cm⁻¹): 1816 (ν_{CO}), 1634 (ν_{CN}).

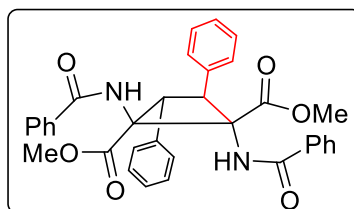
HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para [C₃₆H₃₀N₂NaO₄]⁺ = 577.2098 [M+Na]⁺; encontrado: 577.2094.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.05 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.60 (m, 1H, H_p, C₆H₅), 7.48 (t, 2H, H_m, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 7.08 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz), 7.07 (s, 1H, H₂, C₆H₃), 7.03 (dd, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz, ⁴J_{HH} = 3 Hz), 5.19 (s, 1H, CH), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.58 (CO), 163.66 (CN), 137.03, 136.32 (C₃-CH₃, C₄-CH₃, C₆H₃), 133.42 (C_p, C₆H₅), 132.72 (C₁, C₆H₃), 130.09 (C₅, C₆H₃), 128.76 (C_m, C₆H₅), 128.59 (C_o, C₆H₅), 128.24 (C₂, C₆H₃), 125.03 (C_i, C₆H₅), 124.44 (C₆, C₆H₃), 77.03 (C ciclobutano), 46.15 (CH ciclobutano), 19.86 (CH₃), 19.47 (CH₃).

7.- Síntesis y caracterización de los derivados del ácido 1,2-diaminotruxinico 3a-3l

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-difenilciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 3a.



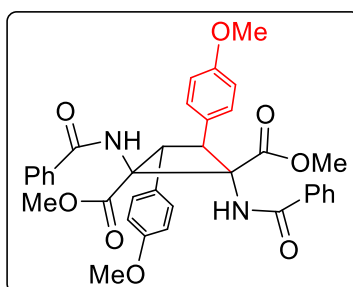
La oxazolona **1a** (284.9 mg, 1.143 mmol) y el fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (40.0 mg, 0.054 mmol) se disuelven bajo atmósfera de Ar en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL). Esta disolución roja se irradia con luz azul (465 nm) proporcionada por una lámpara LED (20 W) durante 24 h. Tras el tiempo de reacción, el disolvente se evapora a sequedad manteniendo la irradiación, para evitar la reacción retro-[2+2]. El residuo sólido se suspende en metanol (6 mL), se añade una cantidad catalítica de NaOMe (9 mg, 0.167 mmol) y la suspensión resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Durante este tiempo la suspensión inicial se disuelve, dando una disolución roja, que se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se evapora a sequedad. El residuo seco se trata con CHCl_3 (4 mL) y se cromatografía a través de gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente. La disolución incolora recogida, que contiene el ciclobutano **3a**, se evapora a sequedad y el residuo sólido se trata con *n*-pentano para dar un sólido blanco, que se filtra, se lava con *n*-pentano (2x2 mL), se seca por succión y se identifica como **3a**. Obtenidos: 249.6 mg (87 % de rendimiento). El derivado **3a** puede obtenerse analíticamente puro por difusión lenta de *n*-pentano en una disolución de CH_2Cl_2 a -18°C .

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 585.1996$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 585.2012.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.91$ (m, 2H, H_o , CO- C_6H_5), 7.82 (s, 1H, NH), 7.56 (tt, 1H, H_p , CO- C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz), 7.48 (t, 2H, H_m , CO- C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz), 7.42 (m, 2H, H_o , Ph), 7.34-7.23 (m, 3H, H_p , H_m , Ph), 5.07 (s, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.85$ (C(O)O), 167.70 (CO-NH), 136.76, 133.95 (C_i , C_6H_5 + C_i , CO-Ph), 128.70, 128.25, 127.73 (C_m , CO-Ph + C_o , C_m , C_6H_5), 131.90, 127.38 (C_p , C_6H_5 + C_p , CO-Ph), 127.25 (C_o , CO-Ph), 69.01 (C ciclobutano), 52.37 (COOCH_3), 46.99 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-metoxifenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **3b.**



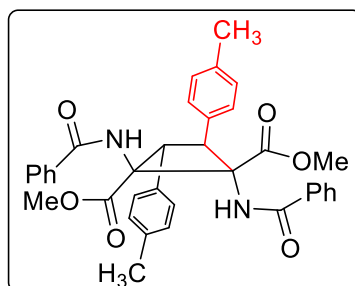
El compuesto **3b** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1b** (276.0 mg, 0.989 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (34.7 mg, 0.047 mmol) (proporción molar del 5%) se irradiaron durante 24 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 45 minutos para dar **3b** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 186.4 mg (67 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+ = 645.2207$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 645.2234.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.90$ (m, 2H, H_o , Ph), 7.73 (s, 1H, NH), 7.56 (tt, 1H, H_p , Ph, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.53$ Hz), 7.48 (t, 1H, H_m , Ph, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz), 7.33 (m, 2H, H_2 , H_6 , C_6H_4), 6.84 (m, 2H, H_3 , H_5 , C_6H_4), 4.91 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 3.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COO}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.94$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 167.64 (CO-NH), 158.87 ($\text{C}_4\text{-O}$, C_6H_4), 133.94 (C_i , C_6H_5), 131.87 (C_p , C_6H_5), 129.05 (C_m , C_6H_5), 128.68 (C_2 , C_6 , C_6H_4), 128.49 (C_1 , C_6H_4), 127.23 (C_o , C_6H_5), 113.62 (C_3 , C_5 , C_6H_4), 68.88 (C ciclobutano), 55.20 (COOCH_3), 52.43 (CH_3O), 46.89 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(*p*-tolil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **3c**.

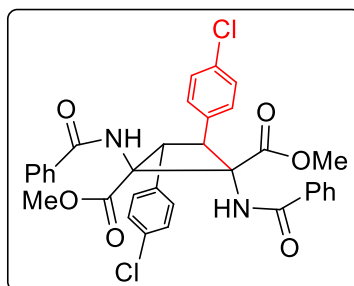


El compuesto **3c** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1c** (293.3 mg, 1.115 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (40.4 mg, 0.054 mmol) (5% mol) se irradiaron durante 20 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 30 minutos para dar **3c** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 80.8 mg (30 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 613.2309$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 613.2332.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.90 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.75 (s, 1H, NH), 7.56 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.03$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.48$ Hz), 7.49 (t, 2H, H_m , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz), 7.29 (m, 2H, H_o , C_6H_4), 7.11 (m, 2H, H_m , C_6H_4), 4.95 (s, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, CH_3O), 2.32 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.95 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 167.60 (CO-NH), 136.97 (C_4 , C_6H_4), 133.99 (C_i , C_6H_5), 133.54 (C_1 , C_6H_4), 131.84 (C_p , C_6H_5), 128.91 (C_3 , C_5 , C_6H_4), 128.67 (C_m , C_6H_5), 127.70 (C_2 , C_6 , C_6H_4), 127.23 (C_o , C_6H_5), 68.92 (C ciclobutano), 52.36 (COOCH_3), 46.99 (CH ciclobutano), 21.10 (CH_3).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-clorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 3d.

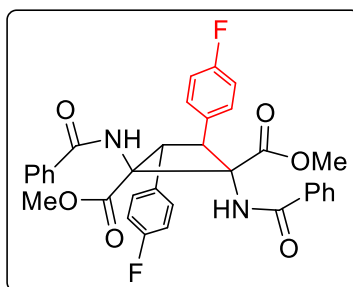
El compuesto **3d** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1d** (289.1 mg, 1.021 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (37.1 mg, 0.050 mmol) (5% mol) se irradiaron durante 19 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 45 minutos para dar **3d** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 199.5 mg (69 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 653.1217$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 653.1228.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.88 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.79 (s, 1H, NH), 7.57 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz), 7.49 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.35-7.27 (AA'BB' sistema de spin, 4H, ClC_6H_4), 4.97 (s, 1H, CH), 3.36 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.60 (C(O)O), 167.81 (CO-NH), 134.95 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.63 (C_i , C_6H_5), 133.47 (C_1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.08 (C_p , C_6H_5), 129.21, 128.76, 128.48 (C_m , C_6H_5 + C_{2-6} , C_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 127.22 (C_o , C_6H_5), 68.84 (C ciclobutano), 52.61 (COOCH_3), 46.65 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-fluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **3e**.



El compuesto **3e** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1e** (297.7 mg, 1.06 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (42.4 mg, 0.057 mmol) (5% mol) se irradiaron durante 46 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 45 minutos para dar **3e** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 126.8 mg (43 % de rendimiento).

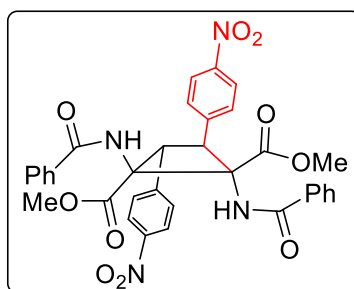
HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 621.1808$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 621.1803.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.89$ (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.74 (s, 1H, NH), 7.57 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3$ Hz), 7.49 (t, 2H, H_m , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 7.38 (dd, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 6$ Hz), 7.01 (t, 2H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{FH}} = 9$ Hz), 4.97 (s, 1H, CH), 3.35 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.67$ (C(O)O), 167.77 (CO-NH), 162.18 (d, C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz), 133.71 (C_i , C_6H_5), 132.16 (d, C_1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 132.04 (C_p , C_6H_5), 129.51 (d, C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 128.75 (C_m , C_6H_5), 127.21 (C_o , C_6H_5), 115.20 (d, C_3 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 68.87 (C ciclobutano), 52.53 (COOCH_3), 46.72 (CH ciclobutano).

^{19}F RMN (CDCl_3 , 282.40 MHz): $\delta = -114.75$ (tt, $^3J_{\text{FH}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 6$ Hz).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-nitrofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **3f.**



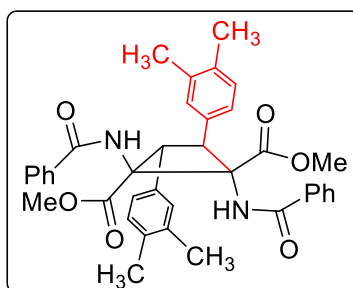
El compuesto **3f** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1f** (295.4 mg, 1.00 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (38.0 mg, 0.051 mmol) (5% mol) se irradiaron durante 48 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 45 minutos para dar **3f** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 87.0 mg (30% de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_{10}]^+ = 675.1698$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 675.1665.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.21 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.89 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.72 (s, 1H, NH), 7.63-7.50 (m, 5H, H_m , H_p , C_6H_5 + H_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 5.16 (s, 1H, CH), 3.39 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.28 (C(O)O), 167.92 (CO-NH), 147.41 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 143.64 (C_1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 133.19 (C_i , C_6H_5), 132.41 (C_p , C_6H_5), 128.89, 128.77 (C_m , C_6H_5 + C_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 127.20 (C_o , C_6H_5), 123.61 (C_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 68.96 (C ciclobutano), 52.91 (COOCH_3), 47.03 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,4-dimetilfenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **3h**.

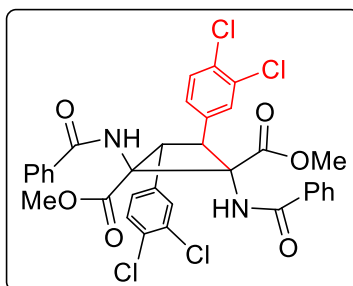


El compuesto **3h** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1h** (273.1 mg, 0.985 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (36.6 mg, 0.049 mmol) (5% mol) se irradiaron durante 21 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 30 minutos para dar **3H** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 113.6 mg (42% de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 641.2630$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 641.2622.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.91 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.77 (s, 1H, NH), 7.56 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.49 (tt, 2H, H_m , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.16 (s, H_2 , C_6H_3), 7.12 (dd, H_6 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.06 (d, H_5 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz), 4.91 (s, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, CH_3O), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 169.05 (C(O)O), 167.55 (CO-NH), 136.20, 135.61 (C_3 , C_4 , C_6H_3), 134.07 (C_1 , C_6H_3), 133.90 (C_i , C_6H_5), 131.79 (C_p , C_6H_5), 129.44 (C_5 , C_6H_3), 129.01 (C_2 , C_6H_3), 128.65 (C_m , C_6H_5), 127.25 (C_o , C_6H_5), 125.28 (C_6 , C_6H_3), 68.97 (C ciclobutano), 52.28 (COOCH_3), 47.01 (CH ciclobutano), 19.88 (CH_3), 19.42 (CH_3).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,4-diclorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 3i.

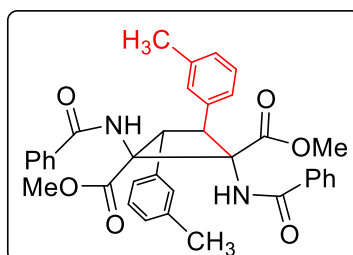
El compuesto **3i** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1i** (300.9 mg, 0.949 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (36.2 mg, 0.049 mmol) (5% mol ratio) se irradiaron durante 22 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 45 minutos para dar **3i** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 197.5 mg (66 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 721.0437$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 721.0427.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.88 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.83 (s, 1H, NH), 7.57 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.53-7.44 (m, 2H, H_m , C_6H_5 + 1H, H_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 7.38 (d, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 7.25 (dd, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 4.93 (s, 1H, CH), 3.40 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.40 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 167.90 (CO-NH), 136.54 (C_q , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 133.38 (C_i , C_6H_5), 132.46 (C_q , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 132.19 (C_p , C_6H_5), 131.83 (C_q , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 130.29 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 129.80 (C_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 128.77 (C_m , C_6H_5), 127.50 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 127.25 (C_o , C_6H_5), 68.76 (C ciclobutano), 52.78 (COOCH_3), 46.33 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(*m*-tolil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **3j.**



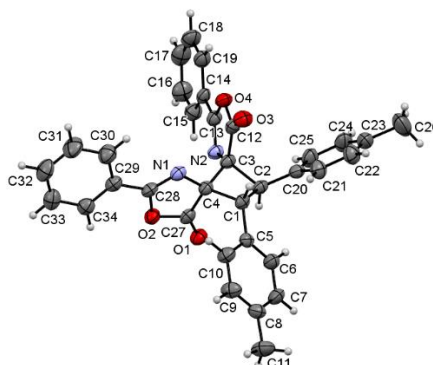
El compuesto **3j** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento experimental al descrito para **3a**, pero utilizando un tiempo de reacción optimizado. Así, la oxazolona **1j** (289.1 mg, 1.1 mmol) y el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (41.0 mg, 0.055 mmol) (5% mol ratio) se irradiaron durante 24 h en CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se hicieron reaccionar con NaOMe en MeOH a reflujo (5 mL) durante 30 minutos para dar **3j** como un sólido blanco después de la purificación cromatográfica y la cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano. Obtenidos: 110.0 mg (38 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 613.2309$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 613.2315.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.91$ (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.76 (s, 1H, NH), 7.58-7.46 (m, 4H, H_m , H_p , C_6H_5 + H, C_6H_4), 7.23-7.17 (m, 2H, C_6H_4), 7.07 (m, 1H, H_5 , C_6H_4), 4.99 (s, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, CH_3O), 2.34 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.93$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 167.61 (CO-NH), 137.74 (C_3 , C_6H_4), 136.60 (C_1 , C_6H_4), 134.04 (C_i , C_6H_5), 131.83 (C_p , C_6H_5), 128.67 (C_m , C_6H_5), 128.32 (C_2 , C_6H_4), 128.18, 128.11 (C_5 , C_6 , C_6H_4), 127.24 (C_o , C_6H_5), 124.85 (C_4 , C_6H_4), 69.02 (C ciclobutano), 52.28 (COOCH_3), 46.93 (CH ciclobutano), 21.51 (CH_3).

8.- Datos rayos X.



Datos del cristal 2c

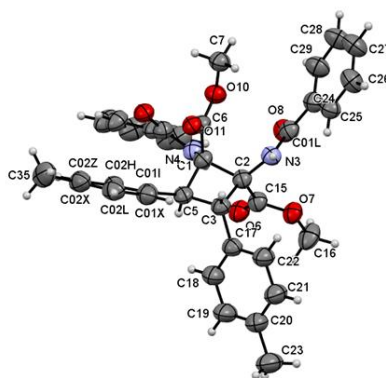
Fórmula empírica	C ₃₄ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular	526.57
Temperatura	150 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	ortorrómbico, <i>Pbca</i>
Dimensiones celda unidad	a= 20.7101(7) Å b= 11.4642(6) Å β = 115.4860(10)° c= 23.1682(13) Å
Volumen	5500.7(5) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.272 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.084 mm ⁻¹
F(000)	2208
Tamaño del cristal	0.320 x 0.240 x 0.120 mm
Correcciones de absorción	Semi-empírico de los equivalentes

Toma de datos

T _{min} , T _{max}	0.974, 0.990
θ _{min} , θ _{max}	3.180 a 24.990°
Índices límite	-24≤h≤24, -13≤k≤13, -27≤l≤27
Reflexiones registradas	37622
Reflexiones independientes	4836 [R(int) = 0.1188]
Compleitud de reflexiones hasta θ _{max}	99.8% (100 % hasta θ =24.99°)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F ²
Datos/restric./param.	4836 /0 / 363
Goodness-of-fit on F ²	1.068
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1=0.0672; wR2=0.1234
Índices R (todos los datos)	R1=0.1374; wR2=0.1588
Mayor pico de difracción y hueco	0.222 y -0.234



Datos del cristal 3c

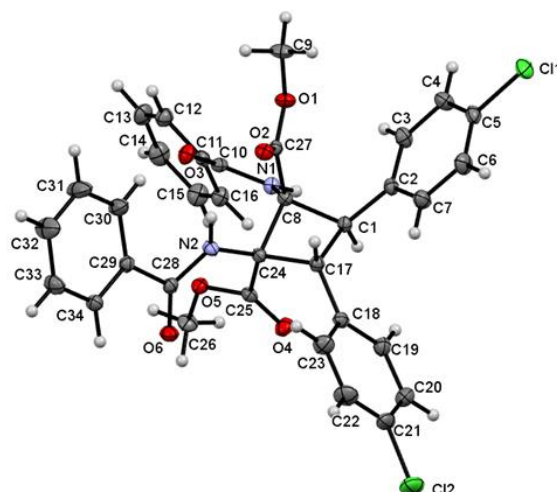
Fórmula empírica	$C_{36}H_{34}N_2O_6$
Peso molecular	590.69
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	1.5418 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/n$
Dimensiones celda unidad	$a = 13.153(3)$ Å $b = 24.425(3)$ Å $\beta = 96.632(15)^\circ$ $c = 41.472(4)$ Å
Volumen	$13234(4)$ Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.222 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.670 mm ⁻¹
F(000)	5160
Tamaño del cristal	0.060 x 0.050 x 0.030 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.860, 0.980
θ_{\min} , θ_{\max}	2.103 a 79.324°
Índices límite	$-14 \leq h \leq 16$, $-30 \leq k \leq 31$, $-51 \leq l \leq 52$
Reflexiones registradas	229942
Reflexiones independientes	28261 [R(int) = 0.0582]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	98.4% (100 % hasta $\theta = 79.324^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín. cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	28261 / 0 / 1678
Goodness-of-fit on F^2	1.070
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0830$; $wR2 = 0.2356$ [17720 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.1183$; $wR2 = 0.2735$
Mayor pico de densidad residual y hueco	1.040 y -0.569



Datos del cristal 3d

Fórmula empírica	$C_{34}H_{28}Cl_2N_2O_6$
Peso molecular	631.48
Temperatura	100 (2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 14.5783(8)$ Å $b = 19.9673(5)$ Å $\beta = 92.038(2)^\circ$ $c = 20.8645(10)$ Å
Volumen	$6069.6(8)$ Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.382 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.263 mm ⁻¹
F(000)	2624
Tamaño del cristal	$0.300 \times 0.260 \times 0.180$ mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.900, 0.950
θ_{\min} , θ_{\max}	2.20 a 28.32°
Índices límite	$-19 \leq h \leq 19$, $-26 \leq k \leq 26$, $-27 \leq l \leq 27$
Reflexiones registradas	99452
Reflexiones independientes	15089 [$R(\text{int}) = 0.0317$]
Completitud de reflexiones hasta θ_{\max}	99.7% (100 % hasta $\theta = 28.32^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín. cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	15089 / 0 / 809
Goodness-of-fit on F^2	1.039
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0405$; $wR2 = 0.1266$ [12079 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0570$; $wR2 = 0.1445$
Mayor pico de densidad residual y hueco	0.411 y -0.402

9.- Referencias.

- (1) (a) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2815; (b) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1623; (c) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, 275, 1; (d) Carter, H. E. *Azlactones*, Chapter 5 of the book series *Organic Reactions* **1946**, 3, 198; (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor, Academic Press, New York, **1954**, 4, 75; (f) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, 12, 749; (g) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4H)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1655; (h) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azlactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227; (i) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, 77, 56.
- (2) (a) Burstall, F. H. Optical activity dependent on co-ordinated bivalent ruthenium. *J. Chem. Soc.* **1936**, 173; (b) Broomhead, J. A.; Young, C. G. Tris(2,2'-Bipyridine)Ruthenium(II) Dichloride Hexahydrate *Inorg. Syn.* **1982**, 21, 127.
- (3) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Riedle, E.; Gschwind, R. M. LED based RMN illumination device for mechanistic studies on photochemical reactions--versatile and simple, yet surprisingly powerful. *J. Magn. Reson.* **2013**, 232, 39.
- (4) CrysAlis RED, version 1.171.27p8; Oxford Diffraction Ltd., Oxford, U.K., **2005**.
- (5) SAINT; Version 5.0 ed.; Bruker Analytical X-Ray Systems: Madison, WI, **1998**.
- (6) Sheldrick, G. M. SADABS, Program for absorption and other corrections, Göttingen University, **1996**.
- (7) Sheldrick, G. M. SHELXS-86, Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Cryst.* **1990**, A46, 467.
- (8) Sheldrick, G. M. SHELXL-97, A short history of SHELX. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112.
- (9) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
- (10) (a) Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372; (b) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865; (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215; (d) Chai, J.-D.; Head-Gordon,

M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615; (e) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297; (f) Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harrison, R. J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796; (g) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A consistent and accurate ab initio parameterization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

(11) Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

(12) (a) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; (b) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Ab initio study of ionic solutions by a polarizable continuum dielectric model. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253; (c) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, *464*, 211.

Capítulo II.

1.- Métodos generales.

Las reacciones de fotocicloaddición [2+2] se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte (Ar) y condiciones anhidras, usando MeOH desoxigenado y seco. El MeOH fue desoxigenado y secado usando un sistema de purificación PureSolv MD5. La purificación de los compuestos por cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (70-230 μm) como soporte. La medida de los espectros de resonancia magnética nuclear de los núcleos ^1H , ^{13}C y ^{19}F de los productos aislados **2** y **3** se llevó a cabo en disolución de CDCl_3 ó CD_2Cl_2 a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker AV300 y AV500 operando a frecuencias de 300.13 MHz y 500.13 MHz para el núcleo de ^1H . Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se referenciaron respecto a la señal residual del disolvente en cada caso como estándar interno, mientras que los de ^{19}F se referenciaron respecto al CFCl_3 . La asignación de los picos del espectro de ^1H RMN se ha llevado a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D ^1H -COSY y experimentos 1D ^1H -SELNOE selectivos. En el caso de los experimentos selectivos de 1D-SELNOE se determinó que los valores óptimos del tiempo de mezcla D8 estaban en el rango de 1.2-1.8 s, en función de la señal irradiada. Los valores de tiempos de mezcla optimizados se obtuvieron a partir del tiempo de relajación longitudinal T_1 , medido mediante la secuencia de inversión-recuperación. La asignación completa de los picos de RMN de ^{13}C se llevó a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D de ^1H - ^{13}C HSQC editado y ^1H - ^{13}C HMBC. Los valores utilizados para las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{CH}}$ (HSQC) y $^nJ_{\text{CH}}$ (HMBC) fueron 145 Hz y 10 Hz, respectivamente. Los espectros de masas HRMS y ESI (ESI^+) se registraron utilizando un MicroToF Q, API-Q-ToF ESI con un rango de masas de 20 a 3000 m/z y una resolución de masas de 15000 (FWHM). Las oxazolonas **1** usadas como material de partida se sintetizaron según los métodos publicados.¹⁻⁷ El compuesto de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ fue también preparado siguiendo procedimientos descritos,⁸ y guardado a 4°C bajo atmósfera de argón.

2.- Sistema de irradiación.

El sistema de irradiación empleado en este caso consiste en un recipiente metálico cilíndrico (16 cm de diámetro interno y 10.5 cm de altura) cuya superficie interna está recubierta de diodos LED (222 diodos) de color azul (465 nm). El sistema proporciona una potencia total eléctrica de 18W y utiliza una fuente de alimentación de 12 V. Este sistema se coloca encima de un agitador magnético para proporcionar agitación constante a las reacciones y se utiliza siempre sin cubrir por la parte superior para facilitar la disipación de calor. En cualquier caso, el calor generado por este sistema es muy pequeño.

3.- Difracción de rayos-X.

Los cristales de los ciclobutanos **2n**, **2p**, **2t** y la pirrolidina **3s** con calidad adecuada para obtener datos de difracción de rayos X se obtuvieron por difusión lenta de *n*-pentano en disoluciones de los respectivos productos en diclorometano (**2n**, **2p**, **2t**) o cloroformo (**3s**) a -18°C durante una semana. Se seleccionó un monocristal de cada compuesto que se fijó al extremo de una fibra de cuarzo en

una orientación aleatoria, se cubrió con un aceite perfluorado (*magic oil*) y se transfirió al difractómetro donde se colocó bajo la corriente de N₂ gas frío. Las imágenes de difracción se obtuvieron a 123 K (**2t**, **3s**) o 153 K (**2n**, **2p**) en difractómetros Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire 3 (**2n** y **3s**), Bruker P4 (**2p**) o Bruker APEX Duo (**2t**) utilizando la radiación Mo-K α ($\lambda=0.71073$ Å) filtrada por un monocromador de grafito. En todos los casos se llevó a cabo una toma de datos de un hemisferio basada en barridos ω -scan y ϕ -scan. La intensidad de las imágenes de difracción se integró utilizando los programas CrysAlis RED⁹ o SAINT¹⁰, y la absorción de las intensidades integradas se corrigió con SADABS.¹¹ La resolución de las estructuras se llevó a cabo mediante métodos directos (Fourier)¹² y durante el refinamiento se asignaron parámetros de desplazamiento anisotrópico a todos los átomos no hidrogenoides. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se trataron como átomos jinetes. A cada átomo de hidrógeno se le asignó un parámetro de desplazamiento isotrópico igual a 1,2 veces el parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente del átomo al que está enlazado. Para la determinación y el refinamiento de la estructura se utilizaron los programas SHELX-97¹³ y Bruker APEX3¹⁴. Las estructuras se refinaron frente F_o^2 y se usaron todas las reflexiones en el cálculo de mínimos cuadrados.¹³ La estructura de **2n** se pudo resolver, pero la baja calidad de los datos no permitió hacer una discusión completa de distancias y ángulos de enlace por lo que ha de tomarse simplemente como un esquema de conectividad. Para el compuesto **3s** se encontró una molécula de pentano desordenada en la posición (1/2, 1/2, 1/2). Dicha molécula se modelizó utilizando restricciones geométricas y una combinación de restricciones y ligaduras para los parámetros de desplazamiento anisotrópico.

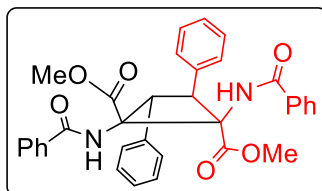
4.- Detalles computacionales.

Todas las estructuras se optimizaron utilizando la teoría funcional de la densidad (DFT) implementada en Gaussian 16,¹⁵ con M06-2X¹⁶ como funcional, y 6-311+G(d,p) como conjunto de bases, introduciendo factores de solvatación con el método IEF-PCM¹⁷, y metanol como disolvente, como en las condiciones experimentales optimizadas. Los puntos estacionarios se caracterizaron mediante cálculos de frecuencias para comprobar que tienen el número correcto de frecuencias imaginarias.

4.- Síntesis y caracterización de los derivados del ácido 1,2-diaminotruxinico 2a-2v.

Todos los derivados de ácido 1,2-diaminotruxinico **2** han sido preparados siguiendo el mismo método, con ligeras diferencias en tiempos de reacción y elución en la cromatografía. Aquí, se detalla el método general **2a**.

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-difenilciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2a**.



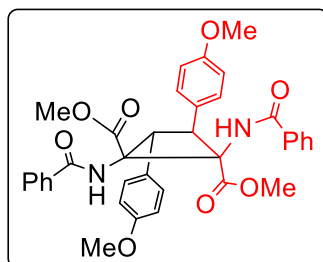
La oxazolona **1a** (149.45 mg, 0.60 mmol) y una cantidad catalítica de fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL) bajo atmósfera de argón, posteriormente se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se forma una suspensión que se irradia con luz azul (465 nm) proporcionada por una lámpara LED (18 W) durante 25 h. Después del tiempo de reacción, el disolvente se evapora a sequedad. El residuo sólido se redisuelve en cloroformo (10 mL), se lava con agua (3 x 5 mL) y se seca con MgSO_4 . La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt /Hexano como eluyente gradiente de 1/9 a 3/7 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2a**. Obtenidos: 56.8 mg (34 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 585.2002$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 585.1987.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.30$ (s, 1H, NH), 7.56 (m, 2H, H_o , CO-Ph), 7.46 (m, 3H, H_o , Ph + H_p , CO-Ph), 7.39-7.27 (m, 5H, H_m , Ph + H_m , CO-Ph + H_p , Ph), 4.93 (s, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.64$ (C(O)O), 166.66 (CO-NH), 134.69, 133.27 (C_i , C_6H_5 + C_i , CO-Ph), 131.86 (C_p , C_6H_5), 129.12, 128.73, 128.61 (C_m , CO-Ph + C_o , C_m , C_6H_5), 128.21 (C_p , CO-Ph), 126.96 (C_o , CO-Ph), 64.14 (C ciclobutano), 53.07 (CH_3 -COO), 47.57 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-metoxifenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2b.**



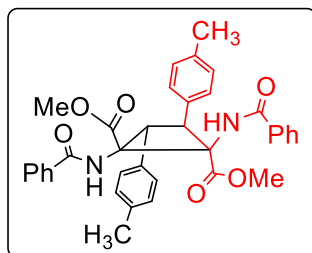
El producto **2b** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1b** (167.45 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2b**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 1/9 a 4/6 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2b**. Obtenidos: 64.4 mg (34 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+ = 645.2213$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 645.2212.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.29 (s, 1H, NH), 7.59 (m, 2H, H_o, Ph), 7.46 (tt, 1H, H_p, Ph, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.75 Hz), 7.41-7.33 (m, 4H, H_m, Ph + H₂, H₆, C₆H₄), 6.84 (m, 2H, H₃, H₅, C₆H₄), 4.80 (s, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.72 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 171.76 (C(O)O), 166.69 (CO-NH), 159.44 (C₄-O, C₆H₄), 133.38 (C_i, Ph), 131.82 (C_p, Ph), 130.22 (C₂, C₆, C₆H₄), 128.61 (C_m, Ph), 127.00 (C_o, Ph), 126.67 (C_i, C₆H₄), 114.15 (C₃, C₅, C₆H₄), 64.11 (C ciclobutano), 55.31 (C₄-OMe, C₆H₄), 53.00 (CH₃-COO), 47.33 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(*p*-tolil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2c**.

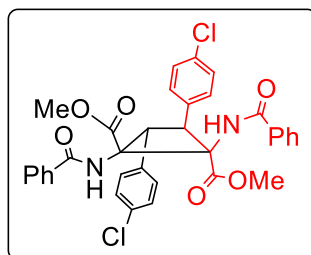


El producto **2c** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1c** (157.85 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 24 h para dar **2c**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt /Hexano como eluyente gradiente de 2/8 a 3/7 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2c**. Obtenidos: 80 mg (45 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 613.2315$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 613.2326.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.33 (s, 1H, NH), 7.60 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.47 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.38 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.36 (m, 2H, H_2 , H_6 , C_6H_4), 7.12 (m, 2H, H_3 , H_5 , C_6H_4), 4.86 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 171.66 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.66 (CO-NH), 137.82 (C_4 , C_6H_4), 133.39 (C_i , C_6H_5), 131.74 (C_p , C_6H_5), 131.56 (C_i , C_6H_4), 129.38 (C_3 , C_5 , C_6H_4), 128.92 (C_2 , C_6 , C_6H_4), 128.53 (C_m , C_6H_4), 126.96 (C_o , C_6H_5), 64.07 (C ciclobutano), 52.93 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.40 (CH ciclobutano), 21.14 (CH_3).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-clorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2d.

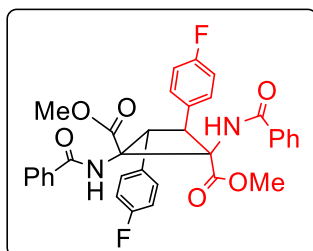
El producto **2d** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción. Así, la oxazolona **1d** (170.45 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 24 h para dar **2d**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 1/9 a 3/7 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2d**. Obtenidos: 53.4 mg (28 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 653.1222$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 653.1198.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.17$ (s, 1H, NH), 7.58 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.50 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz), 7.41 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.35-7.38 (m, 2H, H_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.28 (m, 2H, H_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 4.84 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.29$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.86 (CO-NH), 134.31 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.98, 132.95 (C_i , C_6H_5 + C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.13 (C_p , C_6H_5), 130.32 (C_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 128.97, 128.76 (C_m , C_6H_5 + C_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 126.95 (C_o , C_6H_5), 64.28 (C ciclobutano), 53.25 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.94 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-fluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2e**.



El producto **2e** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción. Así, la oxazolona **1e** (160.85 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 26 h para dar **2e**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 1/9 a 3/7 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2e**. Obtenidos: 41 mg (23 % de rendimiento).

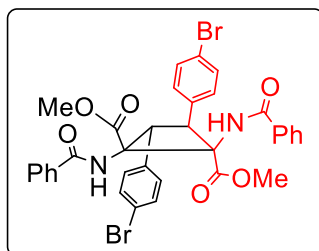
HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 621.1813$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 621.1780.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.16 (s, 1H, NH), 7.57 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.49 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.45-7.35 (m, 4H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_{2-6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.00 (t, 2H, H_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{FH}} = 8.7$ Hz), 4.84 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 171.46 (C(O)O), 166.80 (CO-NH), 162.67 (d, C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^1J_{\text{CF}} = 247$ Hz), 133.06 (C_i , C_6H_5), 132.11 (C_p , C_6H_5), 130.72 (d, C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 130.32 (d, C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.76 (C_m , C_6H_5), 126.96 (C_o , C_6H_5), 115.76 (d, C_3 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 64.24 (C ciclobutano), 53.23 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.08 (CH ciclobutano).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 282.40 MHz): δ = -113.54 (s).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-bromofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2f.**



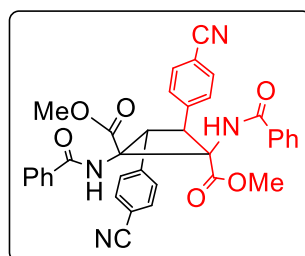
El producto **2f** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1f** (197.40 mg, 0.6 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 47 h para dar **2f**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de $\text{AcOEt}/\text{Hexano}$ como eluyente gradiente de 3/7 a 7/3 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2f**. Obtenidos: 35.7 mg (16 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 741.0314$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 741.0170.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.13$ (s, 1H, NH), 7.57 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.52-7.49 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.45-7.39 (m, 4H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_{3-5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.29 (m, 2H, H_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 4.80 (s, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.32$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.98 (CO-NH), 133.53 (C_i , C_6H_5), 133.06 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.19 (C_p , C_6H_5), 131.98 (C_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 130.68 (C_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 128.83 (C_m , C_6H_5), 127.03 (C_o , C_6H_5), 122.59 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 64.33 (C ciclobutano), 53.30 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.02 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-cianofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2g**.



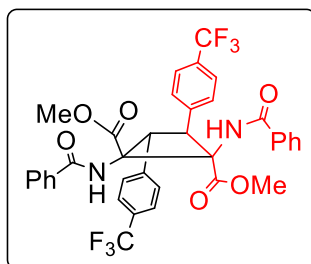
El producto **2g** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1g** (164.4 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 27 h para dar **2g**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 7/3 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2g**. Obtenidos: 66.5 mg (36 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_6]^+ = 635.1907$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 635.1871.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.94$ (s, 1H, NH), 7.61-7.48 (m, 7H, H_o , H_p , $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_{2-6}$, H_{3-5} , C_6H_4), 7.40 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 4.97 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 170.70$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.95 (CO-NH), 139.60 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN} + \text{C}_6\text{H}_5$), 132.53 (C_p , C_6H_5), 132.43 (C_{3-5} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 129.73 (C_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 128.93 (C_m , C_6H_5), 126.87 (C_o , C_6H_5), 118.47 (CN), 112.28 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 64.70 (C ciclobutano), 53.61 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.78 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-trifluorometilfenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2h.



El producto **2h** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1h** (190.24 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 24 h para dar **2h**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt /Hexano como eluyente gradiente de 1/9 a 4/6 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2h**. Obtenidos: 57.7 mg (28 % de rendimiento).

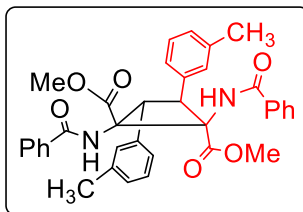
HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 721.1749$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 721.1745.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.09$ (s, 1H, NH), 7.57 (s, 4H, $\text{H}_{2-6} + \text{H}_{3-5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 7.56-7.47 (m, 3H, $\text{H}_o + \text{H}_p$, C_6H_5), 7.39 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 4.99 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.08$ (C(O)O), 166.97 (CO-NH), 138.45 (d, C_i , C_6H_4 , $^5J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz), 132.80 (C_i , C_6H_5), 132.31 (C_p , C_6H_5), 130.56 (q, C_4 , C_6H_4 , $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 129.42 (C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 128.84 (C_m , C_6H_5), 126.91 (C_o , C_6H_5), 125.72 (C_3 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 120.40 (d, CF_3 , $^1J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 64.58 (C ciclobutano), 53.44 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.97 (CH ciclobutano).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 282.40 MHz): $\delta = -62.71$ (s).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(*m*-tolil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2i**.



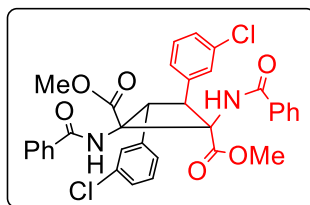
El producto **2i** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1i** (157.85 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 23 h para dar **2i**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 6/4 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2i**. Obtenidos: 88.31 mg (50 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 613.2315$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 613.2281.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.33$ (s, 1H, NH), 7.57 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.47 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz), 7.37 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.30-7.26 (m, 1H, H_6 , C_6H_4), 7.24-7.17 (m, 2H, H_2 , H_5 , C_6H_4), 7.08-7.04 (m, 1H, H_4 , C_6H_4), 4.85 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 2.26 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.72$ (C(O)O), 166.75 (CO-NH), 138.36 (C_3 , C_6H_4), 134.66 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.42 (C_i , C_6H_5), 131.88 (C_p , C_6H_5), 129.86 (C_2 , C_6H_4), 129.01 (C_4 , C_6H_4), 128.68 (C_5 , C_6H_4), 128.65 (C_m , C_6H_5), 127.03 (C_o , C_6H_5), 126.26 (C_6 , C_6H_4), 64.13 (C ciclobutano), 53.07 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.73 (CH ciclobutano), 21.54 (CH_3).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3-clorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2j.



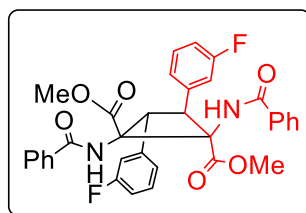
El producto **2j** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1j** (170.45 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2j**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 2/8 a 5/5 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2j**. Obtenidos: 67 mg (35 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 653.1222$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 653.1195.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.15 (s, 1H, NH), 7.56 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.45 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.40-7.32 (m, 4H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2$, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.22 (m, 2H, H_4 , H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 4.81 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 171.16 (C(O)O), 166.91 (CO-NH), 136.49 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 134.69 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.98 (C_i , C_6H_5), 132.12 (C_p , C_6H_5), 128.75 (C_m , C_6H_5), 130.05, 127.33 (C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 129.03, 128.55 (C_4 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 126.95 (C_o , C_6H_5), 64.24 (C ciclobutano), 53.28 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.05 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3-fluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2k**.



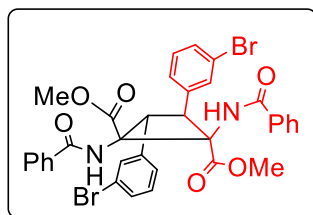
El producto **2k** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1k** (180.14 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2k**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt /Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 7/3 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2k**. Obtenidos: 63.6 mg (35 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 621.1813$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 621.1873.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.20$ (s, 1H, NH), 7.58 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.49 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.39 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.32-7.23 (m, 2H, H_6 , H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.14 (m, 1H, H_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6.97 (m, 1H, H_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4.85 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.28$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.90 (CO-NH), 162.95 (d, C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^1J_{\text{CF}} = 247$ Hz), 137.09 (d, C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{CF}} = 7.5$ Hz), 133.06 (C_i , C_6H_5), 132.13 (C_p , C_6H_5), 130.37 (d, C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz), 128.78 (C_m , C_6H_5), 126.99 (C_o , C_6H_5), 124.76 (d, C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 116.05 (d, C_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 115.38 (d, C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 64.29 (C ciclobutano), 53.30 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.22 (d, CH ciclobutano, $^4J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 282.40 MHz): $\delta = -112.12$ (s).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3-bromofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2I.

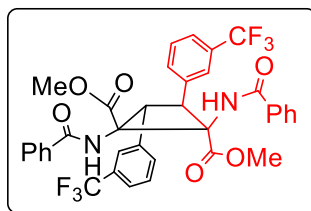
El producto **2I** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1I** (197.40 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2I**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 5/5 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como dos isómeros **2I** en proporción 1:0.13. Obtenidos: 93.5 mg (43 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 741.0212$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 741.0228.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.16 (s, 1H, NH), 7.61-7.55 (m, 3H, H_o , C_6H_5 + H_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.49 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 7.43-7.37 (m, 4H, H_m , C_6H_5 + H_4 , H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.20 (m, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 4.82 (s, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 171.13 (C(O)O), 166.90 (CO-NH), 136.75 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.98 (C_i , C_6H_5), 132.13 (C_p , C_6H_5), 131.88 (C_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 130.33 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 128.76 (C_m , C_6H_5), 131.49, 127.86 (C_4 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 126.97 (C_o , C_6H_5), 122.88 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 64.23 (C ciclobutano), 53.29 (CH_3 -COO), 47.04 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3-trifluorometilfenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2m.**



El producto **2m** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1m** (190.24 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2m**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 5/5 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2m**. Obtenidos: 80.51 mg (38 % de rendimiento).

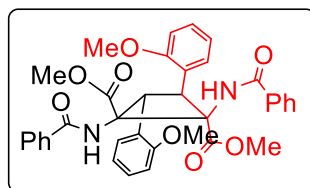
HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 721.1749$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 721.1712.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.08$ (s, 1H, NH), 7.71-7.66 (m, 2H, $\text{H}_6 + \text{H}_2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 7.57-7.45 (m, 5H, $\text{H}_o + \text{H}_p$, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_4 + \text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 7.38 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 4.98 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.07$ (C(O)O), 166.94 (CO-NH), 135.49 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 132.84 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 132.77 (C_i , C_6H_5), 132.28 (C_p , C_6H_5), 131.13 (q, C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 129.42 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$), 128.79 (C_m , C_6H_5), 126.93 (C_o , C_6H_5), 125.41, 125.28 (q, C_2 , C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz), 123.94 (d, CF_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $^1J_{\text{CF}} = 273$ Hz), 64.39 (C ciclobutano), 53.40 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.03 (CH ciclobutano).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 282.40 MHz): $\delta = -62.72$ (s).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(2-metoxifenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2n.



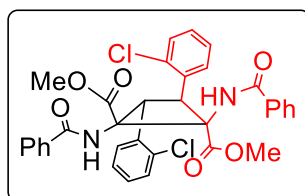
El producto **2n** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1n** (167.45 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 60 h para dar **2n**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 5/5 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2n**. Obtenido: 78.4 mg (42 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+ = 645.2213$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 645.2253.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.39$ (s, 1H, NH), 7.61(m, 3H, H_o , C_6H_5), 7.48-7.35 (m, 4H, $\text{H}_m + \text{H}_p$, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_6$, C_6H_4), 7.23 (m, 1H, H_4 , C_6H_4), 6.87 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_5$, C_6H_4), 5.38 (s, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 3.67 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.20$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.84 (CO-NH), 158.81 ($\text{C}_2\text{-OCH}_3$, C_6H_4), 134.14 (C_i , C_6H_5), 131.58 (C_p , C_6H_5), 129.37 (C_4 , C_6H_4), 128.76 (C_6 , C_6H_4), 128.58 (C_m , C_6H_5), 127.09 (C_o , C_6H_5), 123.50 (C_i , C_6H_4), 120.66 (C_5 , C_6H_4), 111.24 (C_3 , C_6H_4), 64.65 (C ciclobutano), 56.11 ($\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$), 52.80 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 40.85 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(2-clorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2o.**



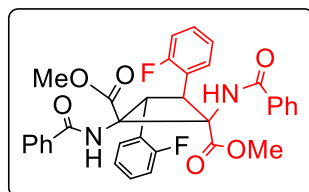
El producto **2o** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1o** (170.45 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 46 h para dar **2o**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 5/5 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como una mezcla de dos isómeros **2o** en proporción 1:0.33. Obtenidos: 51.3 mg (27% de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 653.1222$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 653.1196.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.38$ (s, 1H, NH), 7.68-7.64 (m, 3H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.59-7.52 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.50-7.47 (m, 1H, H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.43-7.37 (m, 3H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_6$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.27-7.23 (m, 1H, H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 5.52 (s, 1H, CH), 3.69 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 170.93$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 167.02 (CO-NH), 136.18 (C_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.49 (C_i , C_6H_5), 132.29 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 131.96 (C_p , C_6H_5), 130.33, 129.63, 127.12 (C_3 , C_4 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 128.94 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 128.71 (C_m , C_6H_5), 127.08 (C_o , C_6H_5), 64.16 (C ciclobutano), 53.08 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 43.90 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(2-fluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo **2p**.



El producto **2p** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1p** (160.85 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 46 h para dar **2p**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 3/7 a 4/6 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2p**. Obtenidos: 55.8 mg (31% de rendimiento).

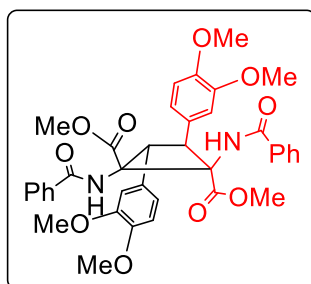
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 621.1813$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 621.1783.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.29 (s, 1H, NH), 7.61 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.55-7.46 (m, 2H, H_p, C₆H₅ + H₅, C₆H₄F), 7.39 (m, 2H, H_m, C₆H₅), 7.30-7.22 (m, 1H, H₄, C₆H₄F), 7.11-7.02 (m, 2H, H₃ + H₆, C₆H₄F), 5.29 (s, 1H, CH), 3.71 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.94 (C(O)O), 166.96 (CO-NH), 161.99 (d, C₂, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 248 Hz), 133.42 (C_i, C₆H₅), 131.97 (C_p, C₆H₅), 130.19 (d, C₄, C₆H₄F, ³J_{CF} = 8 Hz), 129.13 (d, C₅, C₆H₄F, ³J_{CF} = 3.6 Hz), 128.71 (C_m, C₆H₅), 127.09 (C_o, C₆H₅), 124.35 (d, C₆, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.7 Hz), 121.74 (d, C_i, C₆H₄F, ²J_{CF} = 15 Hz), 115.93 (d, C₃, C₆H₄F, ²J_{CF} = 22 Hz), 64.44 (C ciclobutano), 53.15 (CH₃-COO), 40.00 (CH ciclobutano).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -114.71 (s).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,4-dimetoxifenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2q.



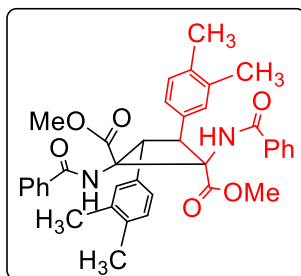
La oxazolona **1q** (185.46 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2q**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente gradiente de 2/8 a 5/5 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2q**. Obtenidos: 94.2 mg (46% de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_{10}]^+ = 705.2424$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 705.2393.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.31$ (s, 1H, NH), 7.58 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.45 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz), 7.38-7.32 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.01 (dd, 1H, H_6 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 6.94 (d, H_2 , C_6H_3 , $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 6.80 (d, H_5 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz), 4.74 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 3.70 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.68$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.60 (CO-NH), 148.98, 148.91 (C_{3-4} , C_6H_3), 133.16 (C_i , C_6H_5), 131.88 (C_p , C_6H_5), 128.60 (C_m , C_6H_5), 127.18 (C_i , C_6H_3), 126.88 (C_o , C_6H_5), 121.28 (C_6 , C_6H_3), 112.11 (C_2 , C_6H_3), 111.15 (C_5 , C_6H_3), 64.07 (C ciclobutano), 55.84, 55.81 ($\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_3$), 52.94 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.82 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,4-dimetilfenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2r.



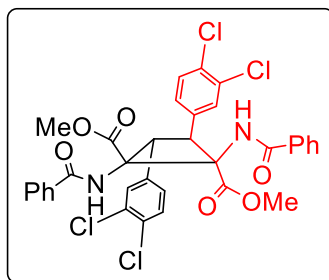
El producto **2r** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1r** (166.25 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 25 h para dar **2r**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente en gradiente de 3/7 a 6/4 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2r**. Obtenidos: 56.8 mg (31% de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 641.2630$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 641.2627.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.36$ (s, 1H, NH), 7.60 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.47 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.39-7.34 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 7.23-7.17 (m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$, C_6H_3), 7.06 (d, H_5 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz), 4.80 (s, 1H, CH), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 2.17 (s, 6H, 2 CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.79$ ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 166.71 (CO-NH), 136.85, 136.51 (C_3 , C_4 , C_6H_3), 133.60 (C_i , C_6H_5), 132.07 (C_i , C_6H_3), 131.74 (C_p , C_6H_5), 130.37 (C_2 , C_6H_3), 130.00 (C_5 , C_6H_3), 128.57 (C_m , C_6H_5), 127.04 (C_o , C_6H_5), 126.49 (C_6 , C_6H_3), 64.09 (C ciclobutano), 52.93 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 47.67 (CH ciclobutano), 19.88 (CH_3), 19.53 (CH_3).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,4-diclorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2s.



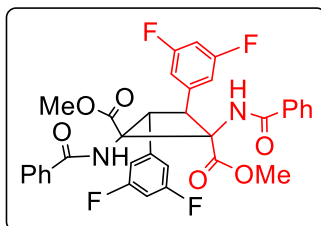
El producto **2s** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1s** (190.25 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 23 h para dar **2s**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente en gradiente de 3/7 a 6/4 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2s**. Obtenidos: 102.6 mg (49% de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 721.0437$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 721.0427.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): $\delta = 8.06$ (s, 1H, NH), 7.58 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.51 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.48 (d, 1H, H₂, C₆H₃Cl₂, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.41 (m, 2H, H_m, C₆H₅), 7.38 (d, 1H, H₅, C₆H₃Cl₂, ³J_{HH} = 8.2 Hz), 7.29 (dd, H₆, C₆H₃Cl₂, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 4.77 (s, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 170.87$ (C(O)O), 167.05 (CO-NH), 134.50 (C₃-Cl, C₆H₃Cl₂), 132.97 (C_i, C₆H₃Cl₂), 132.74 (C₄-Cl, C₆H₃Cl₂), 132.67 (C_i, C₆H₅), 132.32 (C_p, C₆H₅), 130.73 (2C, C₂ + C₅, C₆H₃Cl₂), 128.85 (C_m, C₆H₅), 128.35 (C₆, C₆H₃Cl₂), 126.93 (C_o, C₆H₅), 64.36 (C ciclobutano), 53.42 (CH₃-COO), 46.54 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,5-difluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2t.



El producto **2t** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1t** (171.04 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 23 h para dar **2t**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt /Hexano como eluyente en gradiente de 2/8 a 7/3 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2t**. Obtenidos: 73.6 mg (38 % de rendimiento).

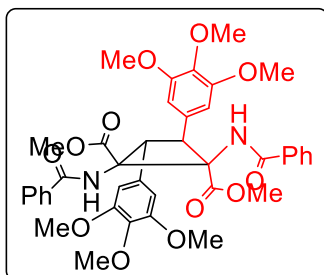
HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_6]^+ = 657.1625$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado 657.1628.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.08$ (s, 1H, NH), 7.60 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.52 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 7.42 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 6.96 (m, 2H, H_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6.73 (tt, 1H, H_4 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz), 4.77 (s, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 170.87$ (C(O)O), 167.11 (CO-NH), 163.17 (dd, $\text{C}_{3-5}\text{-F}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^1J_{\text{CF}} = 250.2$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 138.23 (t, C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2$, $^3J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz), 132.82 (C_i , C_6H_5), 132.37 (C_p , C_6H_5), 128.91 (C_m , C_6H_5), 126.99 (C_o , C_6H_5), 112.03 (d, C_{2-6} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2$, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz), 104.11 (t, C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2$, $^2J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz), 64.44 (C ciclobutano), 53.51 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.97 (CH ciclobutano).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 282.40 MHz): $\delta = -108.42$ (s).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3,4,5-trimetoxifenil)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2u.



El producto **2u** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **2a**, pero usando distinto tiempo de reacción y gradiente en la cromatografía. Así, la oxazolona **1u** (203.47 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 24 h. Después del tiempo de reacción, se forma un precipitado el cual se separa por filtración y se evapora el disolvente a sequedad. El compuesto filtrado se identifica como el ciclobutano con el anillo oxazolona cerrado **2u***. Obtenidos: 38 mg (19% de rendimiento). El residuo sólido se redisuelve en cloroformo (10 mL), se lava con agua (3 x 5 mL) y se seca con MgSO_4 . La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt /Hexano como eluyente en gradiente de 1/9 a 6/4 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como una mezcla de dos isómeros delta:ZE **2u** en proporción 1:0.2. Obtenidos: 96.1 mg (43% de rendimiento).

Caracterización 2u*: HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{10}]^+ = 701.2111$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 701.2075.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.04$ (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.59 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz), 7.49 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 6.94 (m, 2H, H_2 , H_6 , C_6H_2), 4.81 (s, 1H, CH), 3.88 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_{3-5}$), 3.82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_4$).

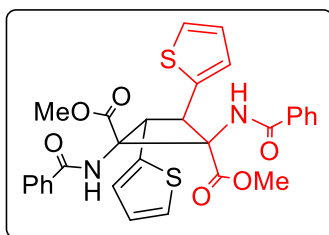
¹³C{¹H} RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz): $\delta = 176.15$ (C=O), 161.60 (C=N), 152.84 (C_{3-5} , C_6H_2), 138.29 (C_4 , C_6H_2), 133.39 (C_p , C_6H_5), 129.04 (C_m , C_6H_5), 128.25 (C_o , C_6H_5), 127.29 (C_i , C_6H_2), 125.55 (C_i , C_6H_5), 108.11 (C_2 , C_6 , C_6H_2), 73.32 (C ciclobutano), 60.95 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_4$), 57.18 (CH ciclobutano), 56.30 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_{3-5}$).

Caracterización 2u: HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_{12}]^+ = 765.2635$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 765.2638.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.33$ (s, 1H, NH), 7.60 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.49 (tt, 1H, H_p , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 7.39 (m, 2H, H_m , C_6H_5), 6.68 (s, 2H, H_{2-6} , C_6H_2), 4.69 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.76 (s, 6H, CH_3O), 3.73 (s, 3H, COOCH_3).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 171.80$ (C(O)O), 166.65 (CO-NH), 153.47 (C_{3-5} , C_6H_2), 138.14 (C_4 , C_6H_2), 133.16 (C_i , C_6H_5), 132.16 (C_p , C_6H_5), 130.63 (C_i , C_6H_2), 128.79 (C_m , C_6H_5), 126.95 (C_o , C_6H_5), 106.34 (C_{2-6} , C_6H_2), 64.21 (C ciclobutano), 60.98 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_4$), 56.28 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_{3-5}$), 53.19 (CH_3-COO), 48.87 (CH ciclobutano).

Síntesis de 1,2-bis(benzamido)-3,4-di(tiofen-2-il)ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo 2v.



La oxazolona **1v** (153.02 mg, 0.60 mmol) y el fotocatalizador (11.2 mg, 0.015 mmol) se suspenden en metanol desoxigenado (4 mL), y se añade el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34.1 mg, 0.24 mmol). Se irradia durante 48 h para dar **2v**. La disolución se purifica con una cromatografía usando gel de sílice como soporte y una mezcla de AcOEt/Hexano como eluyente en gradiente de 3/7 a 6/4 ratio. La disolución resultante se evapora y se identifica como **2v**. Obtenidos: 53.6 mg (31 % de rendimiento).

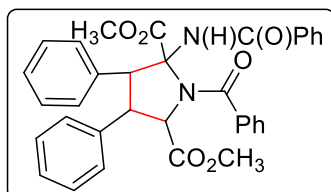
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2]^+ = 575.1311$ [*M*+*H*]⁺; encontrado: 575.1295.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.32 (s, 1H, NH), 7.57 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.41 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.35-7.28 (m, 2H, H_m, C₆H₅), 7.17 (dd, 1H, H₄, tiofeno, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.10 (dd, H₂, tiofeno, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 6.89 (dd, H₃, tiofeno, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 4.90 (s, 1H, CH), 3.64 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 171.00 (C(O)O), 166.90 (CO-NH), 137.34 (C_i, tiofeno), 133.09 (C_i, C₆H₅), 131.96 (C_p, C₆H₅), 128.62 (C_m, C₆H₅), 127.58 (C₂, tiofeno), 127.33 (C₃, tiofeno), 127.06 (C_o, C₆H₅), 126.44 (C₄, tiofeno), 64.25 (C ciclobutano), 53.07 (CH₃-COO), 46.37 (CH ciclobutano).

5.- Reacciones de reorganización de 1,2-diaminotruxinicos 3a-3v.

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-difenilpirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3a.



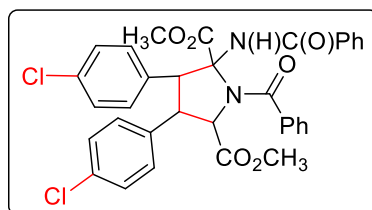
El compuesto **3a** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (41.8 mg, 0.074 mmol), este reacciona con NaOMe (4.06 mg, 0.075 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener una mezcla de dos isómeros pirrolidina **3a** en proporción 1:0.45. Obtenidos: 21.2 mg (51 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₃₀N₂NaO₆]⁺ = 585.2002; encontrado: 585.2003.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.14 (s, 1H, NH), 7.91 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.59-7.12 (m, H, aromáticos de las dos especies pirrolidina), 5.28 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10 Hz), 5.27 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13.1 Hz), 4.27 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.70 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.10 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.93 (C(O)O, C₅-C(O)OCH₃), 170.82 (CO, N₁CO-C₆H₅), 169.04 (C(O)O, C₂-C(O)OCH₃), 167.45 (CO, NHCO-C₆H₅), 136.17 (C_i, C₃-C₆H₄), 135.25 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.62 (C_i, NHCO-C₆H₅), 133.01 (C_i, C₄-C₆H₄), 132.25 (C_p, NHCO-C₆H₅), 130.87 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 129.03, 129.00, 128.92, 128.75, 128.59, 128.57, 128.36 (C_o, C_m, C_p, C₃-C₆H₄ + C₄-C₆H₄ + C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.25 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.17 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.36 (C_o, NHCO-C₆H₅), 81.37 (C₂), 69.66 (C₅), 53.39 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 53.36 (C₃), 51.93 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.85 (C₄).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3d.



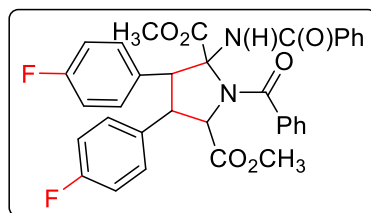
El compuesto **3d** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxínico (isómero delta) (79.4 mg, 0.126 mmol), este reacciona con NaOMe (6.75 mg, 0.125 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener el producto analíticamente puro. Obtenidos: 40.1 mg (50 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₈Cl₂N₂NaO₆]⁺ = 653.1222 [M+Na]⁺; encontrado: 653.1179.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.12 (s, 1H, NH), 7.89 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.63-7.55 (m, 3H, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, N₁CO-C₆H₅), 7.50 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.38-7.30 (m, 7H, H_p, H_m, N₁CO-C₆H₅ + H_o, H_m, C₄-C₆H₄), 7.22 (m, 2H, H_m, C₃-C₆H₄), 7.12 (m, 2H, H_o, C₃-C₆H₄), 5.22 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10 Hz), 5.20 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13 Hz), 4.17 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13 Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.73 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.10 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.59 (C(O)O, C₅-C(O)OCH₃), 169.03 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.69 (C(O)O, C₂-C(O)OCH₃), 167.62 (CO, NHCO-C₆H₅), 135.01 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.51 (C_i, NHCO-C₆H₅), 134.42, 134.30, 134.14, 131.27 (C_i, C_p, C₄-C₆H₄ + C₃-C₆H₄), 132.46 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.06 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 129.82, 129.42, 129.38, 129.00 (C_o, C_m, C₃-C₆H₄ + C₄-C₆H₄ + C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.44 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.19 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.33 (C_o, NHCO-C₆H₅), 81.13 (C₂), 69.33 (C₅), 53.55 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 52.85 (C₃), 52.09 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.39 (C₄).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3e.



El compuesto **3e** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (46.7 mg, 0.078 mmol), este reacciona con NaOMe (4.32 mg, 0.08mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener el producto analíticamente puro. Obtenidos: 21.5 mg (46 % de rendimiento).

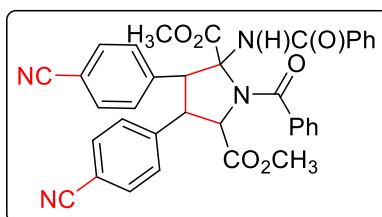
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₈F₂N₂NaO₆]⁺ = 621.1813 [M+Na]⁺; encontrado: 621.1792.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.12 (s, 1H, NH), 7.89 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.58-7.52 (m, 3H, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, N₁CO-C₆H₅), 7.48 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.42-7.31 (m, 5H, H_p, H_m, N₁CO-C₆H₅ + H_o, C₄-C₆H₄), 7.17 (m, 2H, H_o, C₃-C₆H₄), 6.95 (m, 4H, H_m, C₆H₄), 5.22 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10.1 Hz), 5.20 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13.1 Hz), 4.18 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz), 3.72 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.10 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.69 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 169.03 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.78 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.57 (CO, NHCO-C₆H₅), 162.68 (d, C-F, C₄-C₆H₄, ¹J_{CF} = 247 Hz), 162.53 (d, C-F, C₃-C₆H₄, ¹J_{CF} = 247 Hz), 135.07 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.37 (C_i, NHCO-C₆H₅), 132.41 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.70 (d, C_i, C₄-C₆H₄, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz), 131.00 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 130.13 (d, C_o, C₃-C₆H₄, ³J_{CF} = 8.2 Hz), 129.67 (d, C_o, C₄-C₆H₄, ³J_{CF} = 8.2 Hz), 128.98 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.56 (d, C_i, C₃-C₆H₄, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz), 128.42 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.20 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.33 (C_o, NHCO-C₆H₅), 116.07 (d, C_m, C₃-C₆H₄, ²J_{CF} = 27.5 Hz), 115.79 (d, C_m, C₄-C₆H₄, ²J_{CF} = 27.5 Hz), 81.19 (C₂), 69.52 (C₅), 53.48 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 52.84 (C₃), 52.03 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.43 (C₄).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -113.47 (m), -113.86 (m).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(4-cianofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo **3g.**



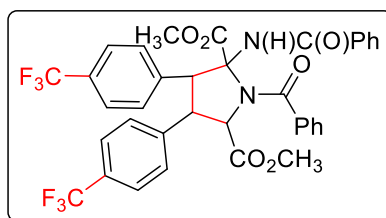
El compuesto **3g** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (62 mg, 0.101 mmol), este reacciona con NaOMe (5.94 mg, 0.110 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener una mezcla de dos isómeros pirrolidina **3g** en proporción 1:0.3. Obtenidos: 41.5 mg (67 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₆H₂₈N₄NaO₆]⁺ = 635.1907 [M+Na]⁺; encontrado: 635.1903.

¹H RMN (CDCl₃, 400.13 MHz): δ = 8.12 (s, 1H, NH), 7.89 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.60-7.47 (m, 14H, aromáticos), 7.34-7.29 (m, 4H, aromáticos), 5.36 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 12.9 Hz), 5.27 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 9.9 Hz), 4.29 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.71 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.11 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 170.06 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 169.01 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.23 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.86 (CO, NHCO-C₆H₅), 141.05 (C_i, C₆H₄CN), 138.01 (C_i, C₆H₄CN), 134.69 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 133.87 (C_i, NHCO-C₆H₅), 133.09, 132.52 (C_m, C₆H₄CN), 132.73 (C_p, NHCO-C₆H₅ + N₁CO-C₆H₅), 129.24 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 129.09 (C_o, C₃-C₆H₄CN), 128.90 (C_o, C₄-C₆H₄CN), 128.54 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.09 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.31 (C_o, NHCO-C₆H₅), 118.30, 118.16 (CN), 112.80, 112.65 (C₄, C₆H₄CN), 81.15 (C₂), 69.09 (C₅), 53.70 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 53.11 (C₃), 52.28 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.57 (C₄).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3h.



El compuesto **3h** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxínico (isómero delta) (41.5 mg, 0.059 mmol), este reacciona con NaOMe (3.24 mg, 0.06 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener el producto analíticamente puro. Obtenidos: 16.1 mg (39 % de rendimiento).

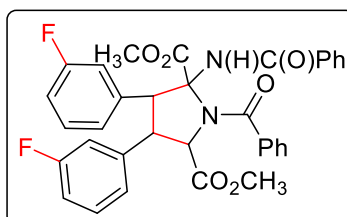
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₆H₂₈F₆N₂NaO₆]⁺ = 721.1752 [M+Na]⁺; encontrado: 721.1744.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.14 (s, 1H, NH), 7.90 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.58-7.52 (m, 3H, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, N₁CO-C₆H₅), 7.48 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.42-7.31 (m, 5H, H_p, H_m, N₁CO-C₆H₅ + H_o, C₄-C₆H₄), 7.17 (m, 2H, H_o, C₃-C₆H₄), 6.95 (m, 4H, H_m, C₆H₄), 5.37 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13 Hz), 5.29 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 9.9 Hz), 4.32 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz), 3.71 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.12 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.37 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 169.05 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.48 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.77 (CO, NHCO-C₆H₅), 139.90, 136.83 (C_i, C₆H₄), 134.88 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.14 (C_i, NHCO-C₆H₅), 132.59 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.17 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 130.79, 130.65 (d, C₄, C₆H₄, ²J_{CF} = 32.9 Hz), 129.06, 128.92, 128.53, 128.50, 128.17 (C_o, C₆H₄ + C_m, NHCO-C₆H₅ + C_o, C_m, N₁CO-C₆H₅), 127.34 (C_o, NHCO-C₆H₅), 126.22, 125.71 (d, C_m, C₆H₄, ³J_{CF} = 3.8 Hz), 120.34, 120.27 (d, C-F, C₆H₄, ¹J_{CF} = 273 Hz), 81.21 (C₂), 69.31 (C₅), 53.63 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 53.07 (C₃), 52.20 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.52 (C₄).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -62.71 (s), -62.75 (s).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3k.



El compuesto **3k** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (107.4 mg, 0.179 mmol), este reacciona con NaOMe (9.83 mg, 0.182 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener una mezcla de isómero mu y dos isómeros pirrolidina en proporción 0.28:1.00:0.46. Obtenidos: 78.4 mg.

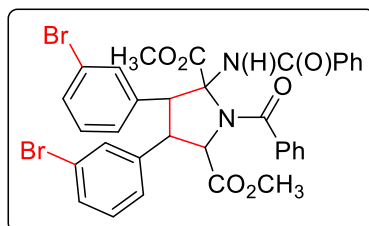
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₈F₂N₂NaO₆]⁺ = 621.1813 [M+Na]⁺; encontrado: 621.1812.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.12 (s, 1H, NH), 7.90 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.58-7.53 (m, 3H, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, N₁CO-C₆H₅), 7.49 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.38-7.35 (m, 3H, H_p, H_m, N₁CO-C₆H₅), 7.24-7.20 (m, 2H, C₆H₄F), 7.18-7.13 (m, 2H, C₆H₄F), 7.01-6.98 (m, 1H, C₆H₄F), 6.94-6.91 (m, 3H, C₆H₄F), 5.25 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10 Hz), 5.23 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13.3 Hz), 4.19 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13. Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.74 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.12 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.54 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 169.01 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.66 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.58 (CO, NHCO-C₆H₅), 163.12 (d, C-F, C₄-C₆H₄, ¹J_{CF} = 246.5 Hz), 162.85 (d, C-F, C₃-C₆H₄, ¹J_{CF} = 246.5 Hz), 138.42 (d, C_i, C₃-C₆H₄, ³J_{CF} = 7.3 Hz), 135.37 (d, C_i, C₄-C₆H₄, ³J_{CF} = 7.2 Hz), 135.01 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.32 (C_i, NHCO-C₆H₅), 132.41 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.03 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 130.68 (d, C₅, C₆H₄, ³J_{CF} = 8.4 Hz), 130.23 (d, C₅, C₆H₄, ³J_{CF} = 8.4 Hz), 128.98 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.44 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.20 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.34 (C_o, NHCO-C₆H₅), 124.49 (d, C₆, C₆H₄, ⁴J_{CF} = 2.9 Hz), 123.81 (d, C₆, C₆H₄, ⁴J_{CF} = 2.9 Hz), 115.40 (C₆H₄, ²J_{CF} = 18.5 Hz), 115.11 (C₆H₄, ²J_{CF} = 18.5 Hz), 81.14 (C₂), 69.32 (C₅), 53.53 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 53.01 (C₃, ⁴J_{CF} = 1.5 Hz), 52.09 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.62 (C₄, ⁴J_{CF} = 1.5 Hz).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -112.00 (m), -112.26 (m).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(3-bromofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3l.



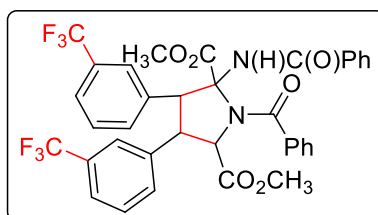
El compuesto **3l** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (88 mg, 0.123 mmol), este reacciona con NaOMe (6.75 mg, 0.125 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener el producto analíticamente puro. Obtenidos: 60.5 mg (69 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₈Br₂N₂NaO₆]⁺ = 741.0212 [M+Na]⁺; encontrado: 741.0222.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.10 (s, 1H, NH), 7.89 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.58-7.53 (m, 4H, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, N₁CO-C₆H₅ + H, C₆H₄Br), 7.48 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.39-7.33 (m, 7H, H_m, H_p, N₁CO-C₆H₅ + C₆H₄Br), 7.20-7.12 (m, 3H, C₆H₄Br), 5.23 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10 Hz), 5.18 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13.1 Hz), 4.15 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.76 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.12 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.48 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 168.98 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.62 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.62 (CO, NHCO-C₆H₅), 138.10 (C_i, C₄-C₆H₄Br), 135.05 (C_i, C₃-C₆H₄Br), 134.95 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.30 (C_i, NHCO-C₆H₅), 132.42 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.68 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 131.30 (C₂, C₃-C₆H₄Br), 131.13 (C₂, C₄-C₆H₄Br), 131.58, 131.05, 130.72, 130.29 (C₄, C₅, C₆H₄Br), 128.98 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.44 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.19 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.59 (C₆, C₃-C₆H₄Br), 127.35 (C_o, NHCO-C₆H₅), 126.70 (C₆, C₄-C₆H₄Br), 123.14, 122.85 (C-Br, C₆H₄Br), 81.17 (C₂), 69.24 (C₅), 53.56 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 53.00 (C₃), 52.11 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.45 (C₄).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo **3m.**



El compuesto **3m** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (80.51 mg, 0.127 mmol), este reacciona con NaOMe (7.02 mg, 0.130 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, esta disolución se cromatografía a través de gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente. La disolución se evapora dando lugar a la formación de una mezcla de **3m** y de la deshidrofenilalanina correspondiente como un sólido amarillo pálido. La disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener el producto analíticamente puro. Obtenido: 16.4 mg (20 % de rendimiento).

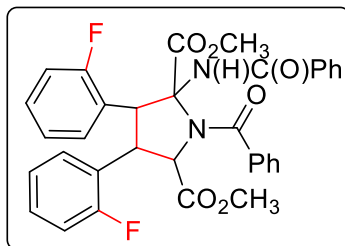
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₆H₂₈F₆N₂NaO₆]⁺ = 721.1749 [M+Na]⁺; encontrado: 721.1757.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.12 (s, 1H, NH), 7.90 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.73 (m, 1H, C₆H₄), 7.59-7.45 (m, 10H, C₆H₅ + C₆H₄), 7.39-7.31 (m, 5H, C₆H₅ + C₆H₄), 5.34 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13.1 Hz), 5.29 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10 Hz), 4.32 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.73 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.12 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 170.40 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 169.04 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.57 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.74 (CO, NHCO-C₆H₅), 136.75, 134.90, 134.21, 133.79 (C_i, C₃-C₆H₄, C₄-C₆H₄, N₁CO-C₆H₅, NHCO-C₆H₅), 132.54 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.14 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 132.74, 130.87, 129.91, 129.40, 125.40, 124.49 (C₆H₅ + C₆H₄), 129.04 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.49 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.19 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.35 (C_o, NHCO-C₆H₅), 81.13 (C₂), 69.16 (C₅), 53.59 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 52.93 (C₃), 52.15 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.59 (C₄).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -62.67 (s), -62.73 (s).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(2-fluorofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3p.



El compuesto **3p** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (62 mg, 0.104 mmol), este reacciona con NaOMe (5.73 mg, 0.106 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se purifica cristalizando en CH₂Cl₂/pentano para obtener una mezcla de dos isómeros pirrolidina **3p** en proporción 1:0.45. Obtenidos: 37.7 mg (61 % de rendimiento).

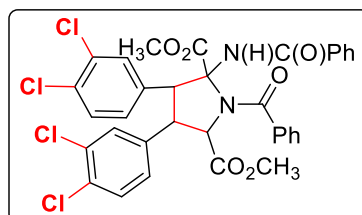
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₈F₂N₂NaO₆]⁺ = 621.1813 [M+Na]; encontrado: 621.1820.

¹H RMN (CDCl₃, 400.13 MHz): δ = 8.05 (s, 1H, NH), 7.87 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.76 (m, 1H, H₆, C₄-C₆H₄F), 7.59 (m, 2H, H_o, N₁CO-C₆H₅), 7.52 (m, 1H, H_p, NHCO-C₆H₅), 7.45 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.38-7.29 (m, 5H, H_p, H_m, N₁CO-C₆H₅ + C₆H₄F), 7.17 (m, 2H, H₅, H₄, C₆H₄F), 7.05 (m, 1H, H₅, C₆H₄F), 6.95 (m, 2H, H₃, C₆H₄F), 5.79 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 13.3 Hz), 5.29 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 10 Hz), 4.70 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 13.3 Hz, ³J_{HH} = 10 Hz), 3.73 (s, 3H, C₂-COOCH₃), 3.13 (s, 3H, C₅-COOCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 170.17 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 168.96 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.88 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.73 (CO, NHCO-C₆H₅), 162.23 (d, C-F, C₄-C₆H₄, ¹J_{CF} = 248 Hz), 161.26 (d, C-F, C₃-C₆H₄, ¹J_{CF} = 246 Hz), 135.25 (C_i, N₁CO-C₆H₅), 134.82 (C_i, NHCO-C₆H₅), 131.97 (C_p, NHCO-C₆H₅), 130.93 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 130.00 (d, C₄, C₃-C₆H₄, ³J_{CF} = 8.4 Hz), 129.62 (d, C₄, C₄-C₆H₄, ³J_{CF} = 8.4 Hz), 128.77 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.40 (C₆, C₄-C₆H₄F), 128.38 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.14 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 128.02 (d, C₆, C₃-C₆H₄F, ³J_{CF} = 2 Hz), 127.30 (C_o, NHCO-C₆H₅), 125.19 (d, C₅, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz), 124.20 (d, C₅, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz), 122.86 (d, C_i, C₄-C₆H₄F, ²J_{CF} = 14.3 Hz), 120.23 (d, C_i, C₃-C₆H₄F, ²J_{CF} = 14.3 Hz), 115.99 (d, C₃, C₃-C₆H₄F, ²J_{CF} = 22.8 Hz), 115.49 (d, C₃, C₄-C₆H₄F, ²J_{CF} = 22.9 Hz), 80.72 (C₂), 68.67 (C₅), 53.42 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 52.13 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 45.42 (C₃), 42.81 (C₄).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 376.5 MHz): δ = -115.15 (m), -119.45 (m).

Síntesis de 2-benzamido-1-benzoil-3,4-bis(3,4-diclorofenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dimetilo 3s.



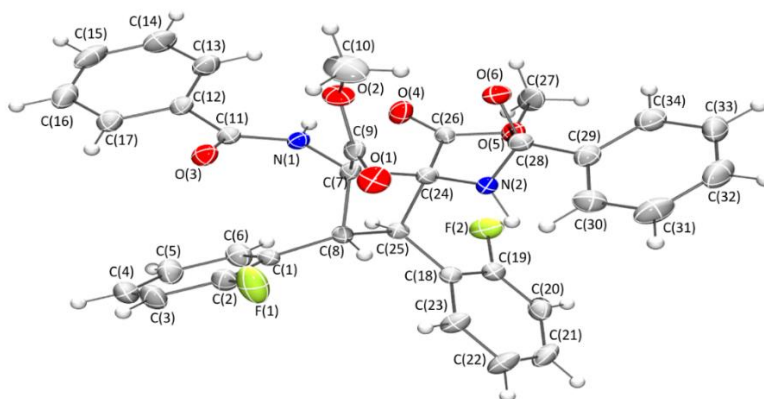
El compuesto **3s** se obtiene a partir del derivado 1,2-diaminotruxinico (isómero delta) (115.3 mg, 0.182 mmol), este reacciona con NaOMe (10 mg, 0.185 mmol) en MeOH a 110°C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora la disolución resultante a sequedad. El residuo sólido se trata con CH₂Cl₂, esta disolución se cromatografía a través de gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente. La disolución resultante se evapora dando lugar a la formación de **3s** como un sólido amarillo pálido tras purificación cromatográfica. Se lleva a cabo la cristalización en CH₂Cl₂/pentano para obtener el producto analíticamente puro. Obtenidos: 62.5 mg (54 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₆Cl₄N₂NaO₆]⁺ = 721.0437 [M+Na]⁺; encontrado: 721.0418.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 8.11 (s, 1H, NH), 7.91 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.63-7.54 (m, 3H, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, N₁CO-C₆H₅), 7.54-7.47 (m, 3H, H_m, NHCO-C₆H₅ + H₂, C₃-C₆H₃Cl₂), 7.45-7.34 (m, 5H, H_p, H_m, N₁CO-C₆H₅ + H₅, C₄-C₆H₃Cl₂ + H₅, C₃-C₆H₃Cl₂), 7.33-7.29 (m, 2H, H₂, H₆, C₄-C₆H₃Cl₂), 7.05 (dd, 1H, H₆, C₃-C₆H₃Cl₂), 5.23 (d, 1H, H-C₅, ³J_{HH} = 16.4 Hz), 5.18 (d, 1H, H-C₃, ³J_{HH} = 21.4 Hz), 4.13 (dd, 1H, H-C₄, ³J_{HH} = 16.4 Hz, ³J_{HH} = 21.4 Hz), 3.81 (s, 3H, C₂-C(O)OCH₃), 3.16 (s, 3H, C₅-C(O)OCH₃).

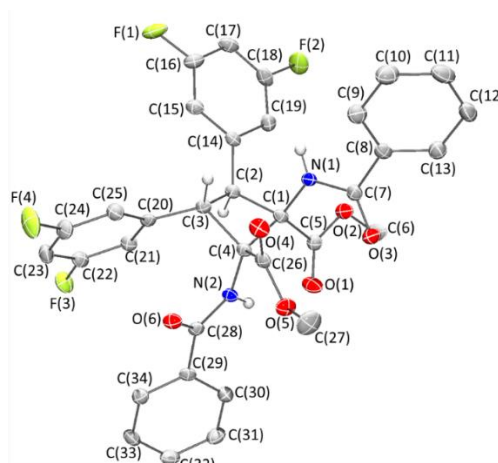
¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.7 MHz): δ = 170.10 (C(O)O, C₅-COOCH₃), 168.84 (CO, N₁CO-C₆H₅), 168.33 (C(O)O, C₂-COOCH₃), 167.61 (CO, NHCO-C₆H₅), 135.76, 134.68, 133.96, 133.26, 133.02, 132.91, 132.70 (6C_q, C₆H₃Cl₂ + C_i, N₁CO-C₆H₅), 132.59 (C_i, NHCO-C₆H₅), 132.42 (C_p, NHCO-C₆H₅), 131.13 (C_p, N₁CO-C₆H₅), 131.01 (C₂, C₃-C₆H₃Cl₂), 130.69 (C₅, C₃-C₆H₃Cl₂), 130.11 (C₅, C₄-C₆H₃Cl₂), 129.88 (C₂, C₄-C₆H₃Cl₂), 128.89 (C_m, NHCO-C₆H₅), 128.34 (C_m, N₁CO-C₆H₅), 128.02 (C_o, N₁CO-C₆H₅), 127.89 (C₆, C₃-C₆H₃Cl₂), 127.20 (C_o, NHCO-C₆H₅), 127.13 (C₆, C₄-C₆H₃Cl₂), 80.89 (C₂), 68.90 (C₅), 53.52 (CH₃O, C₂-COOCH₃), 52.46 (C₃), 52.08 (CH₃O, C₅-COOCH₃), 51.01 (C₄).

6.- Datos rayos X.



Datos del cristal 2p

Fórmula empírica	$C_{34}H_{28}F_2N_2O_6 \cdot CH_2Cl_2$
Peso molecular	683.51
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	triclinico, $P\bar{1}$
Dimensiones celda unidad	$a = 9.6404(8)$ Å $\alpha = 96.5540(10)^\circ$ $b = 10.1481(9)$ Å $\beta = 96.0450(10)^\circ$ $c = 17.4357(15)$ Å $\gamma = 105.3120(10)^\circ$
Volumen	$1618.0(2)$ Å ³
Z	2
Coeficiente de absorción	0.261 mm^{-1}
F(000)	708
Tamaño del cristal	0.190 x 0.230 x 0.260 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan
Toma de datos	
T_{\min}, T_{\max}	0.5939, 0.9583
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	2.104 a 29.381°
Índices límite	$-13 \leq h \leq 13, -13 \leq k \leq 13, -23 \leq l \leq 23$
Reflexiones registradas	17405
Reflexiones independientes	7779 [R(int) = 0.0801]
Complejitud de reflexiones hasta θ_{\max}	87.1% (97.3 % hasta $\theta = 27.5^\circ$)
Refinamiento de la estructura	
Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	7779 / 0 / 407
Goodness-of-fit on F^2	1.023
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0851; wR2 = 0.2397$ [4414 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.1289; wR2 = 0.2648$
Mayor pico de difracción y hueco	0.557 y -0.555



Datos del cristal 2t

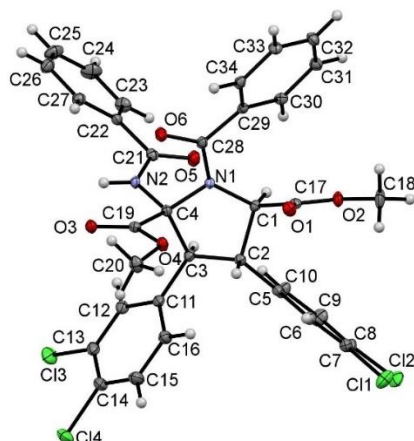
Fórmula empírica	$C_{34}H_{26}F_4N_2O_6, CHCl_3$
Peso molecular	753.93
Temperatura	120 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	triclinico, $P\bar{1}$
Dimensiones celda unidad	$a = 9.4722(13)$ Å $\alpha = 99.183(2)^\circ$ $b = 10.4254(15)$ Å $\beta = 93.990(2)^\circ$ $c = 18.483(3)$ Å $\phi = 108.186(2)^\circ$
Volumen	$1697.9(4)$ Å ³
Z	2
Coeficiente de absorción	0.341 mm^{-1}
F(000)	772
Tamaño del cristal	0.115 x 0.170 x 0.250 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min}, T_{\max}	0.8372, 0.9583
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	1.125 a 26.401°
Índices límite	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 12, -23 \leq l \leq 23$
Reflexiones registradas	17823
Reflexiones independientes	6931 [R(int) = 0.0377]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	99.6% (100 % hasta $\theta = 25.24^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	6931 / 3 / 576
Goodness-of-fit on F^2	1.011
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0453; wR2 = 0.1005$ [4584 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0825; wR2 = 0.1160$
Mayor pico de difracción y hueco	0.495 y -0.468



Datos del cristal 3s

Fórmula empírica	$C_{34}H_{26}Cl_4N_2O_6$, $CHCl_3 \cdot 0.5C_5H_{12}$
Peso molecular	855.81
Temperatura	123 (1)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $I2/a$
Dimensiones celda unidad	$a = 18.0917(6)$ Å $b = 12.0597(5)$ Å $\beta = 91.256(3)^\circ$ $c = 35.4251(10)$ Å
Volumen	$7727.2(5)$ Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	$1.461 \text{ Mg} \cdot \text{cm}^{-3}$
Coeficiente de absorción	0.562 mm^{-1}
F(000)	3512
Tamaño del cristal	0.160 x 0.085 x 0.022 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.893, 1.000
θ_{\min} , θ_{\max}	2.888 a 27.0110°
Índices límite	$-22 \leq h \leq 20$, $-14 \leq k \leq 14$, $-43 \leq l \leq 28$
Reflexiones registradas	19828
Reflexiones independientes	7362 [$R(\text{int}) = 0.0552$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	96.9% (100 % hasta $\theta = 27.0110^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	7362 / 262 / 528
Goodness-of-fit on F^2	1.017
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0485$; $wR2 = 0.0841$ [5093 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0971$; $wR2 = 0.1121$
Mayor pico de difracción y hueco	0.51 y -0.48

7.- Referencias.

- (1) (a) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chavez, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625-628; (b) Roiban, G-D.; Soler, T.; Contel, M.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 195.
- (2) Rao, Y. S.; Filler, R. *Synthesis* **1975**, 749.
- (3) (a) Plöchl, J. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2815; (b) Plöchl, J. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1623. (c) Erlenmeyer, E. J. *Lieb. Ann. Chemie* **1893**, *275*, 1; (d) Carter, H. E. *Org. React.* **1946**, *3*, 198. (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor; Academic Press, New York, **1954**. (f) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1655.
- (4) Bautista, F. M. Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227.
- (5) Augelli-Szafran, C. E.; Sakkab, A. T.; Yasunaga, T. U. S. *Pat. Appl. Publ.* **2004**, US2004180943 A1 20040916.
- (6) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *An. Quím., Ser. C* **1981**, *77*, 56.
- (7) Mesaik, M. A.; Rahat, S.; Khan, K. M.; Z.; Ullah, M. I.; Choudary, S.; Murad, Ismail, Z.; Rahman, A. U.; Ahmad, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2049.
- (8) Broomhead, J. A.; Young, C. G. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 338.
- (9) CrysAlis RED, version 1.171.27p8; Oxford Diffraction Ltd., Oxford, U.K., **2005**.
- (10) SAINT; Version 5.0 ed.; Bruker Analytical X-Ray Systems: Madison, WI, **1998**.
- (11) Sheldrick, G. M. SADABS, Program for absorption and other corrections, Göttingen University, **1996**.
- (12) Sheldrick, G. M. SHELXS-86, Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Cryst.* **1990**, *A46*, 467.
- (13) Sheldrick, G. M. SHELXL-97, A short history of SHELX. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.
- (14) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- (15) Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A. Jr; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark,

M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

(16) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

(17) (a) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; (b) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Ab initio study of ionic solutions by a polarizable continuum dielectric model. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253; (c) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, *464*, 211.

Capítulo III.

1.- Métodos generales.

Todas las reacciones de fotocicloaddición se han llevado a cabo en ausencia del oxígeno del aire. Los disolventes utilizados son de grado comercial y se desoxigenaron mediante tres ciclos de vacío-argón previamente a su uso. La medida de los espectros de resonancia magnética nuclear de los núcleos ^1H , ^{13}C y ^{19}F se llevó a cabo en disolución de CDCl_3 , CD_2Cl_2 ó Tolueno- d_8 a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker AV300 y AV500 operando a 300.13 MHz y 500.13 MHz, respectivamente, para el núcleo de ^1H . Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se referenciaron respecto a la señal residual del disolvente como estándar interno, mientras que los de ^{19}F se referenciaron respecto al CFCl_3 . La asignación de los picos del espectro de ^1H RMN se ha llevado a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D ^1H -COSY y experimentos 1D ^1H -SELNOE selectivos. En el caso de los experimentos selectivos de 1D-SELNOE se determinó que los valores óptimos del tiempo de mezcla D8 estaban en el rango de 1.2-1.8 s, en función de la señal irradiada. Los valores de tiempos de mezcla optimizados se obtuvieron a partir del tiempo de relajación longitudinal T_1 , medido mediante la secuencia de inversión-recuperación. La asignación completa de los picos de RMN de ^{13}C se llevó a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D de ^1H - ^{13}C HSQC editado y ^1H - ^{13}C HMBC. Los valores utilizados para las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{CH}}$ (HSQC) y $^nJ_{\text{CH}}$ (HMBC) fueron 145 Hz y 10 Hz, respectivamente. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se determinaron en un espectrómetro Bruker MicroTof-Q con ionización API-ESI y analizador híbrido Q-TOF. La síntesis de las oxazolonas de partida **1a-1h** se ha llevado a cabo mediante métodos recogidos en la bibliografía.¹⁻⁴ El fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ se preparó también siguiendo métodos descritos en la bibliografía.⁵ Los espectros de absorción de las oxazolonas **1a-1h** se han registrado en un espectrofotómetro Evolution 600 UV-Vis en disoluciones de CH_2Cl_2 a concentración 10^{-4} M. Los espectros de fluorescencia de excitación y emisión se registraron en un Horiba Jobin Yvon Fluoromax-P, con unas rendijas de excitación y emisión de 1 mm. Todos los espectros se han registrado a temperatura ambiente utilizándose una cubeta de cuarzo de 10 mm de longitud. Los experimentos electroquímicos se han realizado con el potencióstato/galvanostato Voltalab50. Se ha empleado una celda de vidrio con tres electrodos: un electrodo de trabajo de alambre de platino, un electrodo auxiliar de alambre de platino y un electrodo de referencia de calomelanos saturados de KCl (SCE). La disolución del electrolito de soporte (NBu_4PF_6 , 0.1 M) se ha medido sobre la ventana del disolvente para corroborar la ausencia de curvas debidas a impurezas electroactivas. Se ha usado una concentración de oxazolona **1a** de $5 \cdot 10^{-4}$ M en todas las mediciones.

2.- Sistema de irradiación.

El sistema de irradiación empleado consiste en un matraz Schlenk (10 mL) irradiado con una lámpara Kessil PR160L (456 nm) con una potencia máxima de 50W, pero que puede ser regulada en función de la reacción. La lámpara Kessil y el matraz se colocaron a una distancia de 5 cm entre sí, y así disipar el exceso de calentamiento. Se coloca un espejo cóncavo delante de la lámpara para maximizar la luz que irradia ésta.

3.- Difracción de rayos X.

Los cristales obtenidos de la oxazolona **1a** se obtuvieron por lenta evaporación de CDCl_3 contenido en un tubo de RMN. El montaje de los cristales se realizó a baja temperatura (100 K) utilizando un sistema comercial específico denominado MiTeGen micromunts Cryoloop. Los datos de difracción se tomaron en un difractómetro Bruker D8 Venture utilizando la radiación de $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), filtrada a través de un monocromador de grafito y una óptica multicapa, a baja temperatura (100 K). Las imágenes de difracción se integraron utilizando el programa SAINT⁶ y la absorción de las intensidades ya integradas se corrigió con SADABS.⁷ La estructura se resolvió utilizando métodos directos (Fourier)⁸ y se refinó con parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos no hidrogenoides. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se refinaron como átomos jinete del átomo al que están enlazados. Tanto la resolución como el refinamiento de la estructura se llevó a cabo utilizando un paquete comercial de programas Bruker (Bruker APEX3 Software package)⁹.

4.- Espectroscopía de absorción transitoria (Fotólisis de destello láser; LFP: Laser Flash Photolysis).

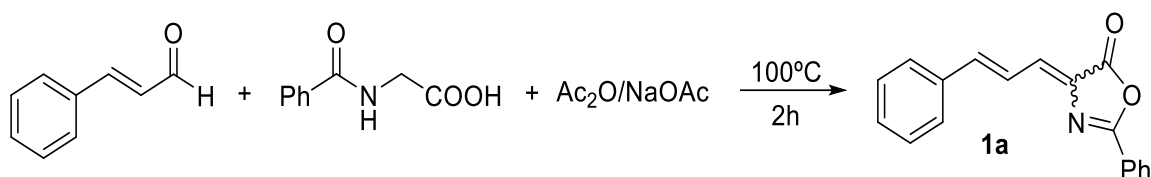
Se empleó un sistema láser pulsado Nd:YAG SL404G-10 Spectron con una longitud de onda de excitación de 532 nm para llevar a cabo los experimentos de espectroscopia de absorción transitoria por fotólisis de destello láser (LFP). La energía de los pulsos ($\sim 10 \text{ ns}$ de duración) fue inferior a 15 mJ pulso^{-1} . El sistema de LFP está formado por el láser pulsado, una lámpara de xenón pulsada Oriel Lo255, un monocromador Oriel 77.200, un tubo fotomultiplicador Oriel (PMT), una fuente de alimentación de PMT 70.705 y un osciloscopio Tektronix TDS-640A. Las constantes de velocidad de desactivación (k_q , $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) se determinaron de acuerdo con la ecuación de Stern-Volmer ($1/\tau = 1/\tau_o + k_q[Q]$) donde τ_o es el tiempo de vida del triplete del $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^*$ en ausencia de oxazolona (Q), τ es el tiempo de vida del $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^*$ en presencia de una concentración dada de oxazolona, y $[Q]$ es la concentración de oxazolona.

5.- Detalles computacionales.

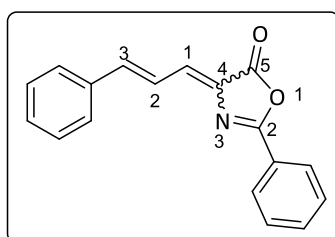
Todas las estructuras se optimizaron en el estado fundamental al nivel de teoría $\omega\text{B97X-D}$ como funcional, y 6-31+G(d,p) como conjunto de bases, introduciendo correcciones de energía $\omega\text{B97X-D/Def2QZVPP}$. Todos los cálculos incluyen el modelo de solvatación SMD (diclorometano) y correcciones cuasi-armónicas vibracionales.

6.- Síntesis general de derivados tipo (Z,E)-4-((E)-3-aril-aliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona 1a-1h.

La síntesis de las oxazolonas **1a-1h** se realiza mediante el proceso de Erlenmeyer-Plöchl, detallado aquí para la oxazolona **1a**. Todas las demás oxazolonas se preparan de la misma forma.



Síntesis de (Z,E)-4-((E)-3-fenilaliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona 1a.



En un matraz se mezclan el cinamaldehído (0.776 g, 5.88 mmol), el ácido hipúrico (1.054 g, 5.88 mmol) y el acetato de sodio (0.467 g, 5.69 mmol). La mezcla se disuelve en 2 mL de anhídrido acético y se calienta a 100 °C durante 2 horas. Si fuera necesario, añadir más anhídrido acético (1-2 mL aprox.) para mantener disueltos los reactivos. Una vez transcurridas las 2 horas, se apaga la placa calefactora y se deja enfriar, obteniéndose una masa muy viscosa de la oxazolona **1a**. Esta masa se resuelve por trituración con 25 mL de etanol y fuerte agitación. El sólido así obtenido se filtra, se lava con exceso de etanol (60 mL), se seca por succión y se caracteriza como la oxazolona **1a**. Obtenidos: 1.002 g (62 % de rendimiento). Proporción 1:0.4 (Isómero (EZ): Isómero (EE))

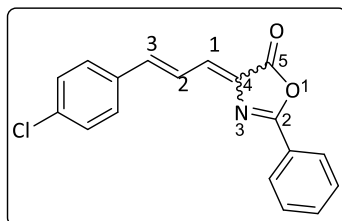
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₃NaO₂]⁺ = 298.0844 [M+Na]⁺; encontrado: 298.0833.

¹H RMN Isómero mayoritario (EZ) (Tolueno-d₈, 300.13 MHz, 25 °C): δ = 7.66 (dd, 1H, H₂, ³J_{HH3} = 15.7 Hz, ³J_{HH1} = 11.6 Hz), 7.99 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.7 Hz), 7.17 (m, 2H, H_o, Ph), 7.10-6.95 (m, 6H, H_m+H_p, NCOPh + H_m+H_p, Ph), 6.88 (dd, 1H, H₁, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz), 6.51 (d ancho, 1H, H₃, ³J_{HH} = 15.7 Hz).

¹H RMN Isómero minoritario (EE) (Tolueno-d₈, 300.13 MHz, 25 °C): δ = 8.24 (dd, 1H, H₂, ³J_{HH3} = 15.7 Hz, ³J_{HH1} = 11.6 Hz), 7.96 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.7 Hz), 7.27 (m, 2H, H_o, Ph), 7.10-6.95 (m, 6H, H_m+H_p, NCOPh + H_m+H_p, Ph), 6.97 (dd, 1H, H₁, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz), 6.53 (d ancho, 1H, H₃, ³J_{HH} = 15.7 Hz).

¹³C{¹H} RMN Isómero mayoritario (EZ) (Tolueno-d₈, 300.13 MHz, 25 °C): δ = 166.12 (CO), 162.62 (CN), 143.03 (C₃), 132.74 (C_p, NCOPh), 132.37 (C₁), 136.53, 134.76, 126.49 (C_i, NCOPh + C_i, Ph + C_q, Oxazolona, C₄), 129.67 (C_p, Ph), 128.33 (C_o, Ph), 128.04 (C_o, NCOPh), 123.74 (C₂), 128.97 + 128.85 (C_m, Ph + C_m, NCOPh).

Síntesis de (Z,E)-4-((E)-3-(4-clorofenil) aliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona **1b.**

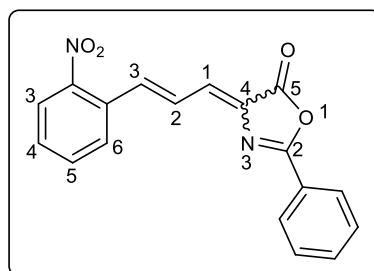


Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar 4-cloro-cinamaldehído (1.042 g, 6.28 mmol), con ácido hipúrico (1.084 g, 6.05 mmol) y acetato de sodio (0.528 g, 6.43 mmol) en anhídrido acético (2 mL) para dar **1b** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 1.3680 g (74 % de rendimiento). Proporción 1:0.6 (Isómero (*EZ*): Isómero (*EE*))

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₂ClNaNO₂]⁺= 332.0454 [M+Na]⁺; encontrado: 332.0441.

¹H RMN Isómero mayoritario (*EZ*) (CDCl₃, 500.13 MHz, 25 °C): δ = 8.14 (m, 2H, H_o, NCOPh), 7.65 (dd, 1H, H₂, ³J_{HH3} = 15.6 Hz, ³J_{HH} = 11.6 Hz), 7.61-7.49 (m, 5 H, C_m, C_p, NCOPh + C_o, Ph), 7.37 (m, 2H, H_m, Ph), 7.11 (dd, 1H, H₁, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz), 7.06 (d ancho, 1H, H₃, ³J_{HH} = 15.6 Hz).

¹³C{¹H} RMN Isómero mayoritario (*EZ*) (CDCl₃, 125.7 MHz, 25 °C): δ = 166.68 (CO), 162.45 (CN), 135.77, 125.62, 125.62 (C_i, Ph + C_i, NCOPh + C_p, Ph), 142.12 (C₃), 134.48 (C_q, Oxazolona, C₄), 132.32 (C₁), 133.22, 129.24, 129.04, 128.98 (C_m, C_p, NCOPh + C_o, C_m, Ph), 128.20 (C_o, NCOPh), 123.88 (C₂).

Síntesis de (Z,E)-4-((E)-3-(2-nitrofenil) aliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona **1c**.

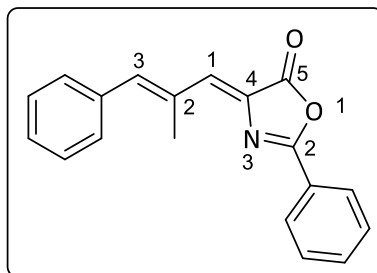
Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar 2-nitro-cinamaldehído (1.1215 g, 6.33 mmol), con ácido hipúrico (1.1284 g, 6.30 mmol) y acetato de sodio (0.556 g, 6.77 mmol) en anhídrido acético (2 mL) para obtener **1c** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 1.8654 g (92 % de rendimiento). Proporción 1:0.6 (Isómero (*EZ*): Isómero (*EE*))

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₂N₂O₄Na]⁺=343.0695; encontrado 343.0696.

¹H RMN Isómero mayoritario (*EZ*) (Tolueno-d₈, 500.13 MHz, 25 °C): δ = 7.96 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 7.46 (dd, 1H, H₂, ³J_{HH3} = 15.6 Hz, ³J_{HH1} = 11.4 Hz), 7.39 (m, 1H, H₃, Ph), 7.10-6.95 (5H, H_{mH_p}, NCOPh + H₁ + H₆, Ph), 6.78 (m, 1H, H₄, Ph), 6.74 (dd, 1H, H₁, ³J_{HH2} = 11.4 Hz, ⁴J_{HH3} = 1.0 Hz), 6.64 (m, 1H, H₅, Ph).

¹H RMN Isómero minoritario (*EE*) (Tolueno-d₈, 500.13 MHz, 25 °C): δ = 8.04 (dd, 1H, H₂, ³J_{HH3} = 15.4 Hz, ³J_{HH1} = 12.0 Hz), 7.94 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.0), 7.39 (m, 1H, H₃, Ph), 7.30 (d, 1H, H₆, ³J_{HH} = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1H, H₃, ³J_{HH2} = 12.0 Hz), 7.10-6.95 (3H, H_{mH_p}, NCOPh) 6.80 (dd, 1H, H₁, ³J_{HH2} = 12.0 Hz, ⁴J_{HH3} = 1.0 Hz), 6.76 (m, 1H, H₄, Ph), 6.63 (m, 1H, H₅, Ph).

¹³C{¹H} RMN Isómero mayoritario (*EZ*) (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C): δ = 166.35 (CO), 163.34 (CN), 148.31 (C_q-NO₂, Ph), 137.19, 133.61, 133.38, 129.86, 129.12, 128.72, 128.46, 127.86 (C_m, C_p, NCOPh + C₂ + C₃ + C₄C₅C₆, Ph), 136.09, 131.52, 125.51 (C_i, Ph + C_i, NCOPh + C_q, Oxazolona, C₄), 131.31 (C₁), 125.19 (C₃, Ph).

Síntesis de (Z)-4-((E)-2-metil-3-fenilaliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona 1d.

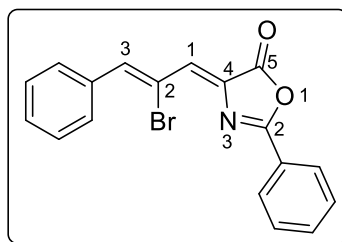
Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar α -metil-cinamaldehído (1.93 mL, 13.82 mmol), con ácido hipúrico (2.485 g, 13.87 mmol) y acetato de sodio (1.355 g, 16.51 mmol) en anhídrido acético (4 mL) para obtener **1d** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 3.484 g (87 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₅NaO₂]⁺=312.1000 [M+Na]⁺; encontrado: 312.0901.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz, 25 °C): δ = 8.12 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 7.59 (tt, 1H, H_p, NCOPh, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 7.51 (m, 2H, H_m, NCOPh), 7.46 (m, 2H, H_o, Ph), 7.42 (m, 2H, H_m, Ph), 7.34 (tt, 1H, H_p, Ph, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 7.16 (s ancho, 1H, H₃), 7.07 (d, 1H, H₁, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz), 2.59 (d, 3H, 2-Me, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.7 MHz, 25 °C): δ = 168.32 (CO), 161.86 (CN), 143.93 (C₃), 137.74 (C₁), 136.64 (C_i, Ph), 135.83 (C_q, Oxazolona, C₄), 133.09 (C_p, NCOPh), 132.67 (C₂), 130.05 (C_o, Ph), 129.03 (C_m, Ph), 128.62 (2C solapados, C_m, NCOPh + C_p-Ph), 128.21 (C_o, NCOPh), 126.01 (C_i, NCOPh), 16.81 (Me).

Síntesis de (Z)-4-((Z)-2-bromo-3-fenilaliliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona **1e**.



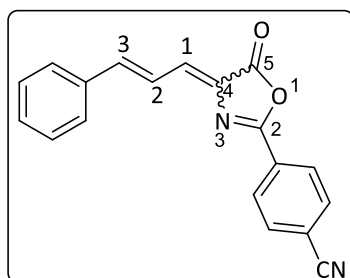
Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar α -bromo-cinamaldehído (2.4611 g, 11.72 mmol), con ácido hipúrico (2.1104 g, 11.78 mmol) y acetato de sodio (0.9622 g, 11.69 mmol) en anhídrido acético (4 mL) para obtener **1e** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 1.2821 g (32 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₂BrNO₂Na]⁺=375.9949; encontrado 375.9954.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz, 25 °C): δ = 8.44 (s, 1H, C₃), 8.15 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 7.89 (m, 2H, H_o, Ph, ³J_{HH} = 7.0 Hz) 7.63 (tt, 1H, H_p, NCOPh, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 7.53 (m, 2H, H_m, NCOPh), 7.47-7.41 (m, 3H, H_p+H_m, Ph), 7.08 (s, 1H, C₁).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.7 MHz, 25 °C): δ = 166.59 (CO), 164.81 (CN), 141.86 (C₃), 135.30 (C_i, Ph), 133.86 (C_p, NCOPh), 133.38 (C_q, Oxazolona, C₄), 132.59 (C₁), 130.12 (C_o, Ph), 129.93 (C_p, Ph), 129.06 (C_m, NCOPh), 128.62 (C_m, Ph), 128.43 (C_o, NCOPh), 125.20 (C_i, NCOPh), 114.75 (C₂).

Síntesis de (Z,E)-4-((E)-3-fenilaliliden)-2-(4-cianofenil)-5(4H)-oxazolona **1f.**



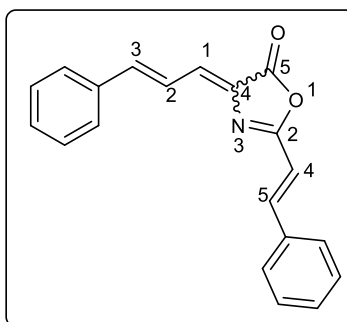
Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar cinamaldehído (2.0 mL, 15.89 mmol), con ácido 4-cianohipúrico (2.089 g, 10.24 mmol) y acetato de sodio (1.381 g, 16.82 mmol) en anhídrido acético (4.5 mL) para obtener **1f** como un sólido de color amarillo-naranja. Obtenidos: 1.990 g (65 % de rendimiento). Proporción 1:0.3 (Isómero (EZ): Isómero (EE))

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₃N₂O₂]⁺= 301.0977 [M+H]⁺; encontrado: 301.0960.

¹H RMN Isómero mayoritario (EZ) (CDCl₃, 300.13 MHz, 25 °C): δ = 8.23 (m, 2H, H_o, NCOPh), 7.80 (m, 2H, H_m, NCOPh), 7.68 (dd, 1H, H₂, ³J_{H2H3} = 15.7 Hz, ³J_{H2H1} = 11.6 Hz), 7.64-7.60 (m, 2H, H_o, Ph), 7.44-7.38 (m, 3H, C_m + C_p, Ph), 7.23 (dd, 1H, H₁, ³J_{H1H2} = 11.6 Hz, ⁴J_{H1H3} = 0.9 Hz), 7.19 (d ancho, 1H, H₃, ³J_{H3H2} = 15.6 Hz),

¹³C{¹H} RMN Isómero mayoritario (EZ) (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C): δ = 166.08 (CO), 160.41 (CN, Oxazolona, C₂), 145.63 (C₃), 135.85 (C_i, Ph), 135.32 (C₁), 133.54 (C_q, Oxazolona, C₄), 132.75 (C_m, NCOPh), 130.57 (C_p, Ph), 129.86 (CN), 129.19 (C_m, Ph), 128.53 (C_o, NCOPh), 128.32 (C_o, Ph), 123.30 (C₂), 118.05 (C_i, NCOPh), 116.21 (C_p, NCOPh).

Síntesis de (Z,E)-4-((E)-3-fenilaliliden)-2-((E)-estiril)-5(4H)-oxazolona **1g.**



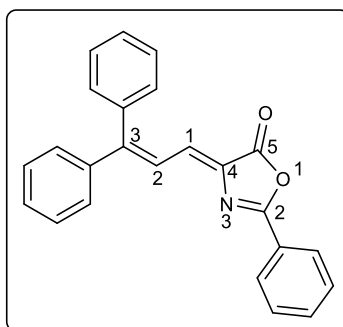
Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar cinamaldehído (0.7 mL, 5.57 mmol) con cinamoilglicina (1.0627 g, 5.18 mmol) y acetato de sodio (0.4222 g, 5.14 mmol) en anhídrido acético (1.5 mL) para obtener **1g** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 0.1801 g (17 % de rendimiento). Proporción 1:0.6 (Isómero (*EZ*): Isómero (*EE*))

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₂₀H₁₅NO₂]⁺= 301.1103; encontrado 301.1164.

¹H RMN Isómero mayoritario (*EZ*) (CDCl₃, 300.13 MHz, 25 °C): δ = 8.10 (dd, 1H, H₂, ³J_{HH3} = 15.6 Hz, ³J_{HH1} = 12.1 Hz), 7.70-7.54 + 7.45-7.35 (m, 11H, H_o, H_m, H_p, NCOPh + H_o, H_m, H_p, Ph + H₅), 7.20 (dd, 1H, H₁, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 0.7 Hz), 7.08 (d ancho, 1H, H₃, ³J_{HH} = 15.6 Hz), 6.72 (d, 1H, H₄, ³J_{HH} = 16.2 Hz).

¹³C{¹H} RMN Isómero mayoritario (*EZ*) (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C): δ = 166.33 (CO), 161.69 (CN), 144.91 (C₃), 142.70 (C₅), 137.24 (C₁), 135.99 (C_i, Ph), 134.69 (C_i, NCOPh), 133.82 (C_q, Oxazolona, C₄), 130.57, 129.99, 129.08, 128.95, 128.04 (x2) (C_o, C_m, C_p, Ph + C_o, C_m, C_p, NCOPh), 123.45 (C₂), 113.17 (C₄).

Síntesis de 4-((*E*)-3,3-difenilaliliden)-2-fenil-5(4*H*)-oxazolona **1h.**



Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar β -fenil-cinamaldehído (0.5017 g, 2.41 mmol) con ácido hipúrico (0.4317 g, 2.41 mmol) y acetato de sodio (0.2022 g, 2.46 mmol) en anhídrido acético (1 mL) para obtener **1h** como un sólido amarillo. Obtenidos: 0.3409 g (40 % de rendimiento).

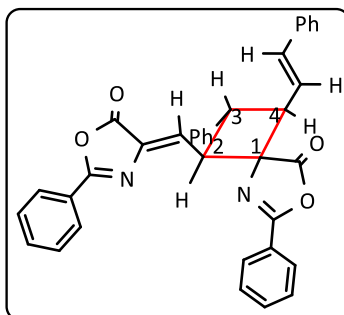
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₂₄H₁₇NO₂Na]⁺ = 374.1157; encontrado 374.1124.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz, 25 °C): δ = 8.14 (m, 2H, H_o, NCOPh, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 7.68 (d, 1H, H₂, ³J_{HH} = 12.1 Hz), 7.59 (m, 1H, H_p, NCOPh), 7.53 (m, 2H, H_m, NCOPh), 7.49-7.26 (m, 10H, Ph), 7.08 (d, 1H, H₁, ³J_{HH} = 12.1 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C): δ = 167.02 (CO), 162.08 (CN), 154.92 (C₃), 141.15, 138.36 (C_i, Ph), 134.74 (C_q, Oxazolona, C₄), 133.16 (C_p, NCOPh), 131.09 (C₁), 130.78, 129.62, 129.06 (2C solapados), 128.86, 128.67, 128.60 (C_m, NCOPh + C_o, C_m, C_p, 2 Ph), 128.25 (C_o, NCOPh), 125.89 (C_i, NCOPh), 122.52 (C₂).

7.- Síntesis y caracterización de ciclobutano-bis(oxazolona) 2a-2h.

Síntesis de 1-((Z)-(5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-iliden)metil)-2,6-difenil-3-((E)-estiril)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-en-8-ona 2a.



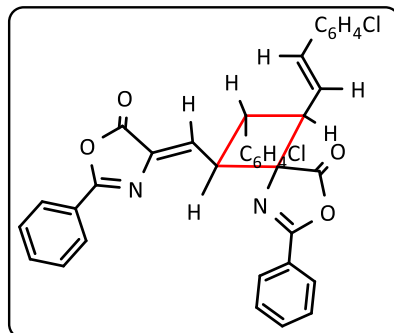
La oxazolona **1a** (138 mg, 0.502 mmol) y el fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (18.6 mg, 0.025 mmol) se disolvieron bajo atmósfera de Ar en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL). Esta disolución roja se irradió con luz azul (456 nm) proporcionada por una lámpara LED Kessil (50 W) durante 17 h. Tras el tiempo de reacción, la disolución resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente (proporción 8/2). La fracción de color amarillo pálido recogida se evapora a sequedad para dar un único ciclobutano, que se identificó como **2a**. Obtenidos: 59.4 mg (43 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+ = 573.1793$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 573.1778.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.97 (m, 2H, H_o , Ph-oxa), 7.82 (m, 2H, H_o , Ph-oxa), 7.52-7.47 (m, 2H, H_p , Ph-oxa), 7.44-7.34 (m, 2H, H_m , Ph-oxa), 7.23-7.15 (m, 6H, $2\text{H}_o + 1\text{H}_m$, Ph), 7.11-6.98 (m, 4H, $\text{H}_m + 2\text{H}_p$, Ph), 6.26 (dd, 1H, H_2 -vinilo, $^3J_{\text{HH}} = 10$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 6.16 (d, 1H, CH-oxa, $^3J_{\text{HH}} = 12$ Hz), 5.69 (dd, 1H, H_1 -vinilo, $^3J_{\text{HH}} = 10$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 4.97 (m, 1H, H_2 , ciclo), 3.69-3.78 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$, ciclo).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 177.10 (C(O)O-ciclo), 164.64 (C(O)O-vinil), 162.46, 161.93 (C=N), 141.68, 140.25 (C_i , Ph), 138.69 (C_q , oxa), 137.48 (CH vinílico, C_2), 138.86 (CH-oxa), 133.44, 133.15 (C_p , Ph-oxa), 128.95, 128.92, 128.63, 128.55 (br), 128.46, 128.21, 128.18 (C_m , C_o , Ph + Ph-oxa), 127.25, 126.96 (C_p , Ph), 125.39, 125.03 (C_i , Ph-oxa), 123.45 (CH vinílico, C_1), 73.42 (C_1 , ciclo), 50.45 (CH ciclo, C_3), 49.03 (CH ciclo, C_4), 44.06 (CH ciclo, C_2).

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-1-((E)-4-cloroestiril)-3-((Z)-(5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-liden)metil)-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-en-8-ona **2b.**



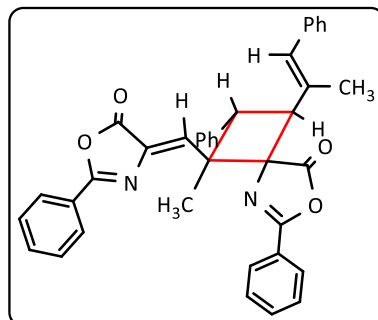
La síntesis del bis(oxazolona)ciclobutano **2b** se ha realizado siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1b** (153.7 mg, 0.498 mmol) y el fotocatalizador (18.6 mg, 0.025 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (5 mL) con luz azul (456 nm) durante 18 h para dar una mezcla de dos ciclobutanos, siendo el mayoritario el caracterizado como **2b**. Obtenidos: 29.8 mg (19 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₆H₂₄Cl₂N₂NaO₄]⁺ = 641.1013 [M+Na]⁺; encontrado: 641.0977.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.95 (m, 2H, H_o, Ph-oxa), 7.83 (m, 2H, H_o, Ph-oxa), 7.56-7.51 (m, 4H, H_p, Ph-oxa + H_m, Ph-Cl), 7.44-7.38 (m, 4H, H_m, Ph-oxa), 7.19 (m, 2H, H_o, Ph-Cl), 7.10 (m, 2H, H_m, Ph-Cl), 6.93 (m, 2H, H_o, Ph-Cl), 6.19 (dd, 1H, H₂-vinilo, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 6.10 (d, 1H, CH-oxa, ³J_{HH} = 12 Hz), 5.72 (dd, 1H, H₁-vinilo, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz), 4.94 (m, 1H, H₂, ciclo), 3.64-3.69 (m, 2H, H₃ + H₄, ciclo).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 177.05 (C(O)O-ciclo), 164.68 (C(O)O-vinil), 162.84, 162.12 (C=N), 139.89 (C_i, Ph-vinilo), 139.05 (C_q, oxa), 138.58 (C_i, Ph-vinilo), 136.52 (CH vinílico, C₂), 135.82 (CH-oxa), 133.63, 133.28 (C_p, Ph-oxa), 133.16, 133.00 (C₄, Ph-Cl), 129.90, 129.01, 128.98, 128.96 (br), 128.81, 128.30, 128.24 (C_m, C_o, Ph-Cl + Ph-oxa), 125.25, 124.90 (C_i, Ph-oxa), 124.11 (CH vinílico, C₁), 73.24 (C₁, ciclo), 49.94 (CH ciclo, C₃), 48.47 (CH ciclo, C₄), 43.74 (CH ciclo, C₂).

Síntesis de 1-metil-1-((Z)-(5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-iliden)metil)-2,6-difenil-3-((E)-1-fenilprop-1-en-2-il)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-en-8-ona **2d.**



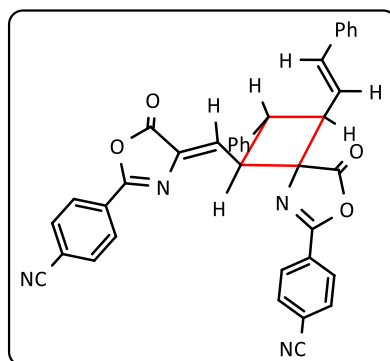
La síntesis del bis(oxazolona)ciclobutano **2d** se ha realizado siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1d** (154 mg, 0.533 mmol) y el fotocatalizador (18.6 mg, 0.025 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (5 mL) con luz azul (456 nm) durante 17 h para dar una mezcla dos ciclobutanos, siendo el mayoritario el caracterizado como **2d**. Obtenidos: 34.4 mg (22 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₈H₃₀N₂NaO₄]⁺= 601.2106 [M+Na]⁺; encontrado: 601.2081.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.00 (m, 2H, H_o, Ph-oxa), 7.84 (m, 2H, H_o, Ph-oxa), 7.62-7.04 (aromáticos solapados, 16H), 5.40 (s, 1H, H-C₂ vinilo), 4.06 (m, 1H, H₃, ciclo), 3.80 (m, 1H, H₄, ciclo), 1.62 (s, 3H, CH₃-C₁ vinilo), 1.30 (s, 3H, CH₃-ciclo).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 177.68 (C(O)O-ciclo), 167.55 (C(O)O-vinil), 162.68, 161.73 (C=N), 143.87 (C vinílico, C₁), 141.51 (C_i, Ph-vinilo), 138.38 (C_i, Ph-vinilo), 138.20 (C_q, oxa), 137.20 (CH-oxa), 133.29, 133.04, 127.03, 126.64 (C_p, Ph-oxa + Ph), 128.88 (br), 128.84 (br), 128.40 (br), 128.32, 127.96 (C_m, C_o, Ph + C_m, C_o, Ph-oxa), 125.58, 125.69 (C_i, Ph-oxa), 119.83 (CH vinílico, C₂), 77.40 (C₁, ciclo), 54.39 (CH ciclo, C₃), 51.50 (CH ciclo, C₄), 48.51 (C ciclo, C₂), 22.30 (CH₃-C₁ vinilo), 19.92 (CH₃-ciclo).

Síntesis de 4-(1-((Z)-(2-(4-cianofenil)-5-oxooxazol-4(5H)-iliden)metil)-8-oxo-2-fenil-3-((E)-estiril)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-en-6-il)benzonitrilo 2f.



La síntesis del bis(oxazolona)ciclobutano **2f** se ha realizado siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1f** (144.7 mg, 0.482 mmol) y el fotocatalizador (18.6 mg, 0.025 mmol) se irradiaron en CH₂Cl₂ (5 mL) con luz azul (456 nm) durante 18 h para dar un único ciclobutano caracterizado como **2f**. Obtenidos: 26 mg (18 % de rendimiento).

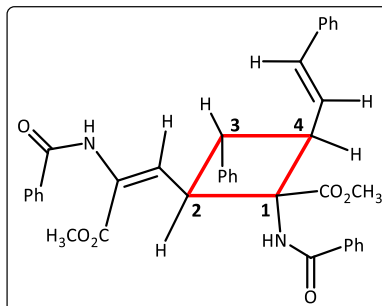
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₈H₂₄N₄NaO₄]⁺ = 623.1698 [M+Na]⁺; encontrado: 623.1656.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.16 (m, 2H, H_o, Ph-CN), 8.03 (m, 2H, H_o, Ph-CN), 7.83 (m, 2H, H_m, Ph-CN), 7.65 (m, 2H, H_m, Ph-CN), 7.42-7.31 (m, 4H, H_o, Ph), 7.21-7.18 (m, 2H, H_m, Ph), 7.04-6.97 (m, 4H, H_p, Ph + H_m, Ph), 6.33 (dd, 1H, H₂-vinilo, ³J_{HH} = 10 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 6.09 (d, 1H, CH-oxa, ³J_{HH} = 11 Hz), 5.68 (dd, 1H, H₁-vinilo, ³J_{HH} = 10 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 4.52 (m, 1H, H₂, ciclo), 3.79-3.70 (m, H₃ + H₄, ciclo).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 175.95 (C(O)O-ciclo), 163.82 (C(O)O-vinil), 162.38, 160.59 (C=N), 141.15 (C_i, Ph-vinilo), 140.34 (C_o, oxa), 139.32 (C_i, Ph-ciclo), 138.20 (CH vinílico, C₂), 134.27 (CH-oxa), 132.80, 132.67 (C_o, Ph), 129.18, 129.15 (CN-Ph), 128.83, 128.68, 128.58, 128.54 (br), 128.42 (C_m, C_o, Ph-CN + C_m, Ph), 127.36, 127.19 (C_p, Ph), 122.50 (CH vinílico, C₁), 117.80, 117.68 (C_i, Ph), 117.00, 116.71 (C₄-CN, Ph-CN) 73.37 (C₁, ciclo), 50.49 (CH ciclo, C₃), 48.40 (CH ciclo, C₄), 46.39 (CH ciclo, C₂).

7.- Síntesis y caracterización de 3a-3b.

Síntesis y caracterización de 1-benzamido-2-((E)-2-benzamido-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fenil-4-((E)-estiril)ciclobutano-1-carboxilato de metilo 3a.



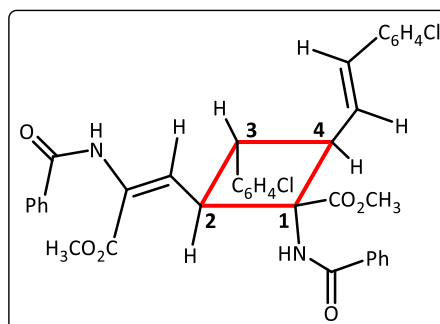
A una suspensión del ciclobutano **2a** (59.4 mg, 0.108 mmol) en MeOH (6 mL) se añade una cantidad catalítica de NaOMe (0.6 mg, 0.01 mmol), y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 45 minutos. Durante el tiempo de reacción se produce la disolución de la suspensión inicial. La disolución resultante se evapora a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente, y posterior cristalización en CH₂Cl₂/pentano a -18 °C para dar un sólido cristalino blanco. Obtenidos: 47.5 mg (80 % rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₈H₃₄N₂NaO₆]⁺ = 637.2309 [M+Na]⁺; encontrado: 637.2322.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.25 (s, 1H, NH, NH-C₁), 7.92 (m, 2H, H_o, C₆H₅-CONHC₁ ciclo), 7.72 (s, 1H, NH, NH-C_q (vinilo)), 7.66 (m, 2H, H_o, C₆H₅-CONHC_q (vinilo)), 7.56-7.33 (m, 6H, 2H_p+ 4H_m, COC₆H₅), 7.23-7.05 (m, 6H, 2H_p+ 4H_m, C₆H₅), 6.99 (m, 2H, H_o, C₄-C₆H₅), 6.92 (m, 2H, H_o, C₃-C₆H₅), 6.50 (d, 1H, CH vinílico, =CH oxazolona, ³J_{HH} = 10.8 Hz), 6.22 (dd, 1H, CH beta, C₆H₅-CH=CH-C₄, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz), 6.10 (dd, 1H, CH alfa, C₆H₅-CH=CH-C₄, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 4.68 (t, 1H, C₂-H ciclo, ³J_{HH}=³J_{HH}= 12 Hz), 4.01 (s, 3H, C₁-C(O)OCH₃), 3.76-3.70 (m, 4H, =C-C(O)OCH₃ + C₄-H ciclo), 3.30 (dd, 1H, C₃-H ciclo, ³J_{HH} = 10.20 Hz, ³J_{HH} = 12 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 171.51 (C(O), C₁-C(O)OCH₃), 166.19 (C(O), CONH-C₁), 165.33 (2 C(O), CONH en C₂ + C(O)OCH₃ en C₂), 142.96 (C_q, C₆H₅), 141.25 (C_q, C₆H₅), 134.32 (C_q, C₆H₅), 134.05 (C_q, C₆H₅), 133.52 (CH, C₆H₅), 131.86 (CH, C₆H₅), 131.52 (CH alfa, C₄), 128.59 (CH, C₆H₅), 128.51 (CH, C₆H₅), 128.38 (2CH, C_o, C₆H₅), 128.25 (C_q, C₂), 128.13 (CH, C₆H₅), 128.08 (CH, C₆H₅), 127.86 (CH vinílico, C₂), 127.18 (C_o, C₆H₅-C₁), 126.91 (C_o, C₆H₅-C₂), 126.71 (CH beta, C₄), 126.60 (CH, C₆H₅), 126.43 (CH, C₆H₅), 64.20 (C₁), 53.30 (CH₃, C₁-C(O)OCH₃), 52.81 (CH₃, C₂-C(O)OCH₃), 51.96 (CH ciclo, C₃), 50.33 (CH ciclo, C₄), 44.23 (CH ciclo, C₂).

Síntesis y caracterización de 1-benzamido-2-((E)-2-benzamido-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(4-clorofenil)-4-((E)-cloroestirilo)ciclobutano-1-carboxilato de metilo **3b.**



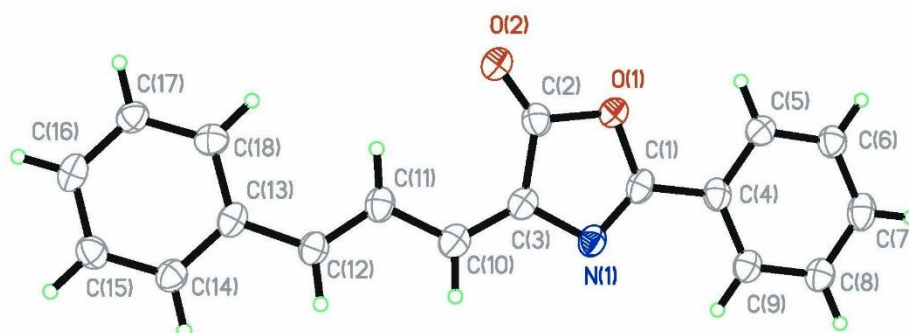
El derivado diaminotruxinico **3b** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para **3a**. Así, el ciclobutano bis-oxazolona **2b** (29.8 mg, 0.048 mmol) reacciona con NaOMe (0.3 mg, 0.005 mmol), en MeOH (6 mL) a reflujo durante 45 minutos para dar lugar al ciclobutano **3b** como un sólido blanco tras purificación cromatográfica y cristalización en CH₂Cl₂/pentano. Obtenidos: 29.2 mg (98% de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₈H₃₂Cl₂N₂NaO₆]⁺ = 705.1535 [M+Na]⁺; encontrado: 705.1524.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 8.09 (s, 1H, NH, NH-C₁), 7.86 (m, 2H, H_o, C₆H₅-CONHC₁), 7.81 (s, 1H, NH, NH-C₂), 7.67 (m, 2H, H_o, C₆H₅-CONHC₂), 7.52-7.38 (m, 6H, 2H_p+ 4H_m, COC₆H₅), 7.16 (m, 2H, H_m, C₆H₄Cl-C₄, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 7.09 (m, 2H, H_m, C₆H₄Cl-C₃, ³J_{HH} = 8.1 Hz), 6.90 (m, 2H, H_o, C₆H₄Cl-C₄, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 6.85 (m, 2H, H_o, C₆H₄Cl-C₃, ³J_{HH} = 8.1 Hz), 6.64 (d, 1H, =CH oxazolona, ³J_{HH} = 11.9 Hz), 6.13 (dd, 1H, C₆H₄Cl-CH=CH-C₄, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz), 6.10 (dd, 1H, C₆H₄Cl-CH=CH-C₄, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 4.75 (t, 1H, C₂-H ciclo, ³J_{HH}=³J_{HH} = 11.9 Hz), 4.00 (s, 3H, C₁-C(O)OCH₃), 3.69-3.64 (m, 4H, =C-C(O)OCH₃ + C₄-H ciclo), 3.27 (dd, 1H, C₃-H ciclo, ³J_{HH}=10.4 Hz, ³J_{HH}=11.9 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.7 MHz): δ = 171.53 (C(O), C₁-C(O)OCH₃), 166.23 (C(O), CONH-C₁), 165.57 (C(O), CONH-C₂), 165.16 (C(O)OCH₃-C₂), 141.42 (C_i, C₆H₄Cl-C₄), 139.83 (C_i, C₆H₄Cl-C₃), 134.38 + 134.30 (C_i, C₆H₅-C₂ + C_i, C₆H₅-C₂), 133.17 (CH alfa, C₄), 132.57 + 132.54 (C_p, C₆H₄Cl-C₃ + C_p, C₆H₄Cl-C₄), 132.13 (C_p, C₆H₅-C₂), 131.83 (C_p, C₆H₅-C₂), 129.84 (C_o, C₆H₄Cl-C₄), 129.79 (C_o, C₆H₄Cl-C₃), 128.83 + 128.74 (C_m, C₆H₅-C₂ + C_m, C₆H₅-C₁), 128.63 (C_m, C₆H₄Cl-C₃), 128.59 (C_m, C₆H₄Cl-C₄), 128.40 (C_q vinílico, C₂), 127.27 (2C, C_o, C₆H₅-C₁ + CH beta, C₄), 127.17 (CH vinílico, C₂), 127.06 (C_o, C₆H₅-C₂), 64.39 (C₁, ciclo), 53.69 (CH₃, C₁-C(O)OCH₃), 53.09 (CH₃, C₂-C(O)OCH₃), 51.71 (CH ciclo, C₃), 49.78 (CH ciclo, C₄), 43.88 (CH ciclo, C₂).

9.-Datos de rayos X.



Datos del cristal 1a

Fórmula empírica	$C_{18}H_{13}NO_2$
Peso molecular	275.29
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 11.873(8)$ Å $b = 3.821(3)$ Å $c = 29.729(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 100.315(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1326.9(16)$ Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.378 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.090 mm ⁻¹
F(000)	576
Tamaño del cristal	0.154 x 0.142 x 0.055 mm

Toma de datos

$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	2.418 a 28.264°
Índices límite	$-15 \leq h \leq 15$, $-5 \leq k \leq 5$, $-39 \leq l \leq 39$
Reflexiones registradas	28142
Reflexiones independientes	3284 [R(int) = 0.0497]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	99.9 %

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos / restric. / param.	3284 / 0 / 193
Goodness-of-fit on F^2	1.179
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0664$, $wR2 = 0.1823$
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0803$, $wR2 = 0.1895$
Mayor pico de difracción y hueco	0.375 y -0.324 e.Å ⁻³

10.- Referencias.

- (1) El-Mekabaty, A. ChemInform Abstract: Erlenmeyer Azlactones. Synthesis, Reactions and Biological Activity. *ChemInform* **2013**, 44 (34), no-no.
- (2) Adams, R. *Organic Reactions, Volume 3*; John Wiley & Sons, 2046.
- (3) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidasäure (Phenyloxacrylsäure). *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16 (2), 2815.
- (4) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmitsäure. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17 (2), 1616.
- (5) Young, R.; Wilkinson, G.; Komiya, S.; Yamamoto, A. Dihydridotetrakis(Triphenylphosphine)-Ruthenium(II). In *Inorganic Syntheses*; Angelici, R. J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2007**; 337.
- (6) SAINT; Version 5.0 ed.; Bruker Analytical X-Ray Systems: Madison, WI, **1998**.
- (7) Sheldrick, G. M. SADABS, Program for absorption and other corrections, Göttingen University, **1996**.
- (8) Sheldrick, G. M. SHELXS-86, Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Cryst.* **1990**, A46, 467.
- (9) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.

Capítulo IV.

1.- Métodos generales.

Las reacciones fotoquímicas se han llevado a cabo en atmósfera inerte (Ar) y condiciones anhidras. El CH_2Cl_2 empleado como disolvente fue desoxigenado y secado usando un sistema de purificación PureSolv MD5, y guardado bajo Ar a 4 °C. Las columnas cromatográficas se llevaron a cabo con gel de sílice (70-230 μm) como soporte. La medida de los espectros de resonancia magnética nuclear de los núcleos ^1H , ^{13}C y ^{19}F de los productos aislados **3** se llevó a cabo en disolución de CDCl_3 ó CD_2Cl_2 a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker AV300 y ARX300 operando a 300.13 MHz para el núcleo de ^1H . Los espectros de ^1H y ^{13}C se referenciaron respecto a la señal residual del disolvente en cada caso como estándar interno, mientras que los de ^{19}F se referenciaron respecto al CFCl_3 . La asignación de los picos del espectro de ^1H RMN se ha llevado a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D ^1H -COSY y experimentos 1D ^1H -SELNOE selectivos. En el caso de los experimentos selectivos de 1D-SELNOE se determinó que los valores óptimos del tiempo de mezcla D8 estaban en el rango de 1.2-1.8 s, en función de la señal irradiada. Los valores de tiempos de mezcla optimizados se obtuvieron a partir del tiempo de relajación longitudinal T_1 , medido mediante la secuencia de inversión-recuperación. La asignación completa de los picos de RMN de ^{13}C se llevó a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D de ^1H - ^{13}C HSQC editado y ^1H - ^{13}C HMBC. Los valores utilizados para las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{CH}}$ (HSQC) y $^nJ_{\text{CH}}$ (HMBC) fueron 145 Hz y 10 Hz, respectivamente. Los espectros de masas HRMS y ESI (ESI^+) se registraron utilizando un MicroToF Q, API-Q-ToF ESI con un rango de masas de 20 a 3000 m/z y una resolución de masas de 15000 (FWHM). Los espectros de absorción en la región UV-Visible de la deshidrofenilalanina **2d** con y sin $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se midieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 600 BB. Los espectros de excitación-emisión se determinaron en un espectrofotómetro Horiba Jobin Yvon Fluorolog FL-3.11. Las deshidrofenilalaninas **2a-2af** usadas como material de partida se sintetizaron a través de la apertura del anillo oxazolona mediante metanólisis siguiendo los métodos publicados.¹

2.- Sistema de irradiación.

El sistema de irradiación empleado consiste en un matraz Schlenk (10 mL) irradiado con una lámpara Kessil PR160L (370 nm) con una potencia máxima de 50W, pero que puede ser regulada en función de la reacción. La lámpara Kessil y el matraz se colocaron a una distancia de 5 cm entre sí, y así disipar el exceso de calentamiento. Se coloca un espejo cóncavo delante de la lámpara para maximizar la luz que irradia esta.

3.- Difracción de rayos-X.

Los cristales de los productos **3m**, **3q** y **3u** se obtuvieron por evaporación de disoluciones de los respectivos productos crudos en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 24 horas. Un monocristal seleccionado de cada compuesto se montó en el extremo de una fibra de cuarzo en una orientación aleatoria, se cubrió con aceite perfluorado (*magic oil*) y se colocó bajo una corriente fría de N_2 gas. La recogida de datos se realizó a 100 K en difractómetros Bruker APEX CCD System (**3m**), APEX Duo System

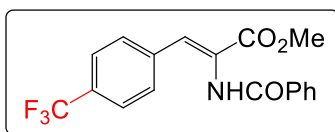
(**3q**) y Smart APEX System (**3u**) utilizando radiación Mo-K α filtrada por un monocromador de grafito ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Se recopiló un hemisferio de datos basado en los barridos de ω -scan y ϕ -scan. La intensidad de las imágenes de difracción se integraron utilizando los programas SAINT², y las intensidades integradas se corrigieron para la absorción con SADABS.³ Las estructuras se resolvieron y refinaron mediante métodos directos (Fourier).⁴ Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos. Los átomos de H se colocaron en posiciones idealizadas y se trataron como átomos jinete. A cada átomo H se le asignó un parámetro de desplazamiento isotrópico igual a 1,2 veces el parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente del átomo al que está enlazado. Para la resolución y refino de la estructura se utilizaron los paquetes de software SHELX-97⁵ y Bruker APEX3⁶. Las estructuras se refinaron frente a F_o^2 y todas las reflexiones se utilizaron en el cálculo por mínimos cuadrados.⁵

4.- Síntesis y caracterización de productos de partida: (Z)-2-arilamido-3-arilacrilatos de metilo **2a-2af**.

Los (Z)-2-arilamido-3-arilacrilatos **2a-2h**, **2j-2l**, **2n-2r**, **2aa-2ab** y **2ad-2ae** ya han sido descritos en la literatura.^{1,7} Estos fueron preparados siguiendo el método general¹, y caracterizados por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H RMN) con los previamente descritos. Los (Z)-2-arilamido-3-arilacrilatos **2i**, **2m**, **2s**, **2t**, **2u**, **2ac** y **2af** fueron preparados siguiendo el método general, y caracterizados completamente a partir de sus datos analíticos (HRMS) y espectroscópicos (RMN).

Procedimiento general para la síntesis de **2a-2af**

A una suspensión de (Z)-2-aril-4-ariliden-5(4H)-oxazolona **1** en MeOH se le añade una cantidad catalítica de NaOMe, y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 h. Durante este tiempo se produce la disolución de la suspensión inicial. Después del tiempo de reacción, se evapora el disolvente a vacío y el residuo sólido se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL). La suspensión obtenida se filtra en placa con zeolitas para eliminar las sales inorgánicas y la disolución resultante se evapora a sequedad. El tratamiento del residuo sólido obtenido con Et₂O (20 mL) y agitación permite aislar el correspondiente (Z)-2-arilamido-3-arilacrilato de metilo **2** como un sólido blanco, el cual se filtra y se seca a vacío.

Síntesis de (Z)-2-benzamido-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de metilo 2i.

Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(4-(trifluorometil)benciliden)-5(4*H*)-oxazolona (511 mg, 1.61 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2i** como un sólido blanco.

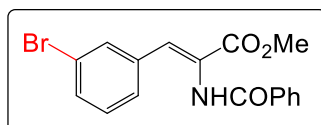
Obtenidos: 282.3 mg (50 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₄F₃NNaO₃]⁺ = 372.0823 [M+Na]⁺; encontrado: 372.0805.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.02 (s, 1H, NH), 7.83 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.60-7.53 (m, 5H, H_p, C₆H₅ + H₂₋₆, H₃₋₅, C₆H₄-CF₃), 7.50-7.43 (m, 3H, H_m, C₆H₅ + CH), 3.89 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.69 (C(O)O), 165.39 (CO-NH), 137.86 (C_i, C₆H₄-CF₃), 133.41 (C_q), 132.59 (C_p, C₆H₅), 130.72 (q, C₄, C₆H₄-CF₃, ²J_{CF} = 32.6 Hz), 129.75 (C₂, C₆, C₆H₄-CF₃), 129.24 (CH), 128.99 (C_m, C₆H₅), 127.57 (C_o, C₆H₅), 125.50 (C₃, C₅, C₆H₄-CF₃), 123.94 (d, CF₃, ¹J_{CF} = 272 Hz), 53.17 (CH₃-COO).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -62.85 (s).

Síntesis de (Z)-2-benzamido-3-(3-bromofenil)acrilato de metilo 2m.

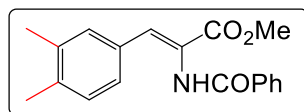
Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(3-bromobenciliden)-5(4*H*)-oxazolona (520 mg, 1.59 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2m** como un sólido blanco.

Obtenidos: 251.2 mg (44 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₄BrNNaO₃]⁺ = 382.0055 [M+Na]⁺; encontrado: 382.0038.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.88 (s, 1H, NH), 7.84 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.62 (t, 1H, H₂, C₆H₄Br, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.56 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz), 7.47 (m, 2H, H_m, C₆H₅), 7.43-7.36 (m, 3H, H₆, H₄, C₆H₄Br + CH), 7.18 (t, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃O).

¹³C {¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.70 (C(O)O), 165.58 (CO-NH), 136.27 (C₃, C₆H₄Br), 133.64 (C_i, C₆H₅), 132.60 (C₂, C₆H₄Br), 132.28 (C_p, C₆H₅), 130.11 (C₅, C₆H₄Br), 129.71 (CH), 128.95 (C_m, C₆H₅), 132.44, 128.00 (C₄, C₆, C₆H₄Br), 127.55 (C_o, C₆H₅), 124.96 (C_q), 122.68 (C_i, C₆H₄Br), 53.09 (CH₃-COO).

Síntesis de (Z)-2-benzamido-3-(3,4-dimetilfenil)acrilato de metilo 2s.

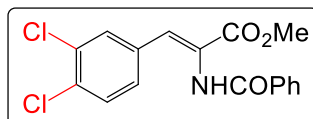
Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(3,4-dimetilbenciliden)-5(4H)-oxazolona (468 mg, 1.69 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2s** como un sólido blanco.

Obtenidos: 308.1 mg (56 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₉NNaO₃]⁺ = 332.1263 [M+Na]⁺; encontrado: 332.1243.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.86 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.82 (s, 1H, NH), 7.54 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.50-7.39 (m, 3H, H_m, C₆H₅ + CH), 7.27 (m, 2H, H₂ + H₆, C₆H₃), 7.07 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 166.15 (C(O)O), 165.84 (CO-NH), 138.84, 136.95 (C₃, C₄, C₆H₃), 133.95 (C_i, C₆H₅), 132.48 (CH), 132.28 (C_p, C₆H₅), 131.55 (C_i, C₆H₃), 131.46 (C₂, C₆H₃), 130.13 (C₅, C₆H₃), 128.93 (C_m, C₆H₅), 127.59 (C_o, C₆H₅), 127.25 (C₆, C₆H₃), 123.34 (C_q), 52.85 (CH₃-COO), 19.95 (2 CH₃).

Síntesis de (Z)-2-benzamido-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de metilo 2t.

Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(3,4-diclorobenciliden)-5(4H)-oxazolona (502 mg, 1.58 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2t** como un sólido blanco.

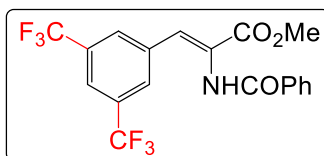
Obtenidos: 286.5 mg (52 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₄Cl₂NNaO₃]⁺ = 372.0170 [M+Na]⁺; encontrado: 372.0152.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.01 (s, 1H, NH), 7.83 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.60-7.54 (m, 2H, H_p, C₆H₅ + H₂, C₆H₃), 7.47 (m, 2H, H_m, C₆H₅), 7.35 (m, 2H, H, CH + H₅, C₆H₃), 7.28 (m, 1H, H₆, C₆H₃), 3.87 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.63 (C(O)O), 165.37 (CO-NH), 134.36, 133.22, 132.75 (C_i, C₃, C₄, C₆H₃), 133.45 (C_i, C₆H₅), 132.57 (C_p, C₆H₅), 131.46 (C₂, C₆H₃), 130.51 (C₅, C₆H₃), 128.99 (C_m, C₆H₅), 128.58 (C₆, C₆H₃), 128.54 (CH), 127.52 (C_o, C₆H₅), 124.84 (C_q), 53.17 (CH₃-COO).

Síntesis de (Z)-2-benzamido-3-(3,5-ditrifluorometilfenil)acrilato de metilo 2u.



Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(3,5-ditrifluorometilbenciliden)-5(4*H*)-oxazolona (611 mg, 1.59 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2u** como un sólido blanco.

Obtenidos: 324.3 mg (49 % de rendimiento).

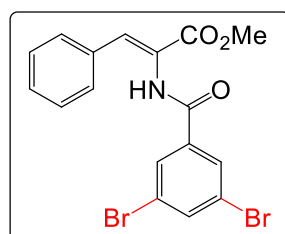
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₃F₆NNaO₃]⁺ = 440.0697 [M+Na]⁺; encontrado: 440.0693.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.15 (s, 1H, NH), 7.87 (m, 2H, H₂, H₆, C₆H₃), 7.81 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.76 (m, 1H, H₄, C₆H₃), 7.59 (tt, 1H, H_p, C₆H₅, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz), 7.53-7.46 (m, 3H, H_m, C₆H₅ + CH), 3.93 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.45 (C(O)O), 165.06 (CO-NH), 136.87 (C_i, C₆H₃), 133.56 (C_i, C₆H₅), 132.73 (C_p, C₆H₅), 131.68 (q, C₃, C₅, C₆H₃, ²J_{CF} = 34 Hz), 129.30 (C₂, C₆, C₆H₃), 129.12 (C_m, C₆H₅), 127.36 (C_o, C₆H₅), 126.43 (CH), 125.53 (C_q), 123.25 (d, CF₃, ¹J_{CF} = 273Hz), 122.35 (C₄, C₆H₃), 53.50 (CH₃-COO).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -63.13 (s).

Síntesis de (Z)-2-(3,5-dibromobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo 2ac.



Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-4-benciliden-2-(3,5-dibromofenil)oxazol-5(4*H*)-ona (658 mg, 1.63 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2ac** como un sólido blanco.

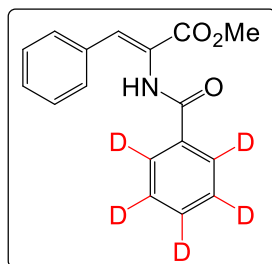
Obtenidos: 523.5 mg (74 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₃Br₂NNaO₃]⁺ = 459.9160 [M+Na]⁺; encontrado: 459.9148.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.88 (m, 2H, H₂, H₆, C₆H₃Br₂), 7.83-7.80 (m, 2H, NH + H₄, C₆H₃Br₂), 7.50 (s, 1H, CH), 7.47-7.41 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.37-7.31 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 3.85 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.68 (C(O)O), 163.11 (CO-NH), 137.63 (C₄, C₆H₃Br₂), 136.83 (C_i, C₆H₃Br₂), 133.65 (C_i, C₆H₅), 133.07 (CH), 129.91 (C_p, C₆H₅), 129.73 (C_o, C₆H₅), 129.51 (C₂, C₆, C₆H₃Br₂), 128.83 (C_m, C₆H₅), 123.58 (C_q, C₃, C₅, C₆H₃Br₂), 53.06 (CH₃-COO).

Síntesis de (Z)-2-(2,3,4,5,6-*d*₅-benzamido)-3-fenilacrilato de metilo 2af.



Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-4-benciliden-2-(fenil-*d*₅)oxazol-5(4*H*)-ona (530 mg, 2.09 mmol) con NaOMe (5.5 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) a reflujo durante 1 h para dar **2af** como un sólido blanco.

Obtenidos: 269.1 mg (45 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₆D₅NNaO₃]⁺ = 309.1263 [M+Na]⁺; encontrado: 309.1256.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.75 (s, 1H, NH), 7.52-7.47 (m, 3H, H_o, C₆H₅ + CH), 7.36-7.30 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 3.87 (s, 3H, CH₃O).

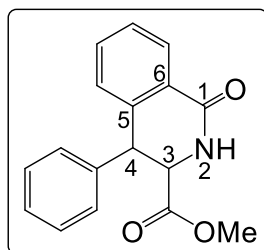
²H RMN (CHCl₃, 46.1 MHz): δ = 7.92-7.26 (m, 5H).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.99 (C(O)O + CO-NH), 134.03 (C_i, C₆H₅), 131.83 (CH), 129.80 (C_o, C₆H₅), 129.62 (C_p, C₆H₅), 128.79 (C_m, C₆H₅), 124.31 (C_q), 52.94 (CH₃-COO).

5.- Síntesis y caracterización de 4-aryl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 3a-3af (procedimiento general).

Todas las tetrahidroisoquinolonas **3** han sido preparadas siguiendo el mismo método, con ligeras diferencias en tiempos de reacción o método de purificación. Aquí, se detalla el método general para **3a**.

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-fenil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3a**.



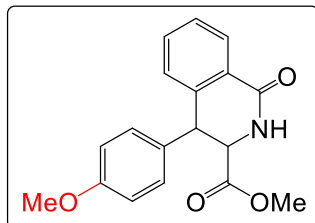
Se disuelven (*Z*)-2-benzamido-3-fenilacrilato de metilo **2a** (224.9 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) seco y desoxigenado bajo atmósfera de Ar. La suspensión resultante se irradia durante 24 h con luz UV (370 nm) proporcionada por una lámpara LED Kessil (40 W). Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evapora a sequedad, obteniéndose un residuo aceitoso amarillo. Este crudo se caracteriza por RMN como una mezcla de dos compuestos diferentes: la tetrahidroisoquinolona **3** y el oxazol **4**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4a**. Obtenidos: 32.1 mg (14 % de rendimiento). Si se continúa la elución con la mezcla AcOEt/hexano, pero ahora en proporción 8/2, se obtiene una segunda fracción, que tras evaporación del disolvente a sequedad da lugar a un sólido blanco que se caracteriza como la tetrahidroisoquinolona **3a**. Obtenidos: 164.4 mg (73 % de rendimiento).

Caracterización de 3a. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3]^+ = 304.0950$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 304.0931.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.16$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz), 7.46-7.33 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.20-7.14 (m, 4H, H_m, H_p, C₆H₅ + H₅, tetrahidroisoquinolona), 7.09-7.03 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.62 (s, 1H, NH), 4.83 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.9 Hz), 4.58 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.9 Hz), 3.65 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.99$ (C(O)O), 165.18 (CO-NH), 139.71 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 137.02 (C_i, C₆H₅), 133.12 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 128.59, 128.48 (C_o + C_m, C₆H₅), 128.36 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.21 (C_p, C₆H₅), 128.04 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 127.92 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 127.75 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 57.70 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.47 (CH₃-COO), 46.27 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3b.**



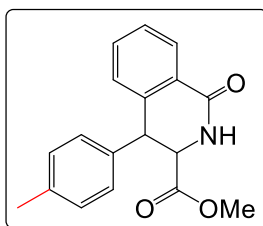
El producto **3b** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(4-metoxifenil)acrilato de metilo **2b** (248.80 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 27 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3b** y el oxazol **4b**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4b**. Obtenidos: 150.7 mg (61 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido amarillo pálido, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3b**. Obtenidos: 80.9 mg (33 % de rendimiento).

Caracterización de 3b. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4]^+ = 334.1055$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 334.1055.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.17$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.49-7.38 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.20-7.16 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 6.99 (m, 2H, H_o, C₆H₄-OCH₃), 6.73 (m, 2H, H_m, C₆H₄-OCH₃), 6.37 (s, 1H, NH), 4.83 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz), 4.55 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz), 3.72 (s, 3H, CH₃O-C₆H₄), 3.71 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 169.23$ (C(O)O), 165.13 (CO-NH), 159.17 (C_p, C₆H₄-OCH₃), 140.16 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.25 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 129.83 (C_o, C₆H₄-OCH₃), 129.11 (C_i, C₆H₄-OCH₃), 128.46 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.37 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.10 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 128.00 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 114.01 (C_m, C₆H₄-OCH₃), 57.90 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 55.25 (CH₃O-C₆H₄), 52.68 (CH₃-COO), 45.76 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-1-oxo-4-(*p*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3c.**



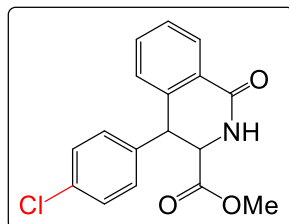
El producto **3c** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(*p*-tolil)acrilato de metilo **2c** (236.14 mg, 0.800 mmol) y BF₃·OEt₂ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 23 h en CH₂Cl₂ (8 mL) seco para dar una mezcla de **3c** y **4c**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4c**. Obtenidos: 34.9 mg (15 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido amarillo pálido, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3c**. Obtenidos: 139 mg (59 % de rendimiento).

Caracterización de 3c. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₇NNaO₃]⁺= 318.1106 [M+Na]⁺; encontrado: 318.1096.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.18 (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.44 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.20 (dd, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.02 (m, 2H, H_m, C₆H₄-CH₃), 6.96 (m, 2H, H_o, C₆H₄-CH₃), 6.39 (s, 1H, NH), 4.75 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 4.57 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 2.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 169.25 (C(O)O), 165.19 (CO-NH), 140.06 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 137.69 (C_p, C₆H₄-CH₃), 134.04 (C_i, C₆H₄-CH₃), 133.28 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 129.40 (C_m, C₆H₄-CH₃), 128.60 (C_o, C₆H₄-CH₃), 128.53 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.40 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.13 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 128.05 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 57.88 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.69 (CH₃-COO), 46.18 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona), 45.76 (CH₃).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3d.**



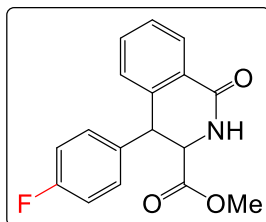
El producto **3d** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(4-clorofenil)acrilato de metilo **2d** (252.05 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 22 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3d** y **4d**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4d**. Obtenidos: 30.4 mg (12 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3d**. Obtenidos: 204.8 mg (81 % de rendimiento).

Caracterización de 3d. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_3]^+ = 338.0560$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 338.0545.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.18$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 7.51-7.40 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.21-7.16 (m, 3H, H₅, tetrahidroisoquinolona + H_m, C₆H₄Cl), 7.02 (m, 2H, H_o, C₆H₄Cl), 6.37 (s, 1H, NH), 4.87 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz), 4.57 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz), 3.72 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.82$ (C(O)O), 164.85 (CO-NH), 139.25 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 135.54 (C_i, C₆H₄Cl), 133.87 (C-Cl), 133.30 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 130.00 (C_o, C₆H₄Cl), 128.78 (C_m, C₆H₄Cl), 128.49 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.33 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.27 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 127.99 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 57.55 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.73 (CH₃-COO), 45.72 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(4-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3e.**



El producto **3e** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo **2e** (250 mg, 0.836 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 22 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3e** y **4e**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4e**. Obtenidos: 36.9 mg (15 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3e**. Obtenidos: 165.3 mg (69 % de rendimiento).

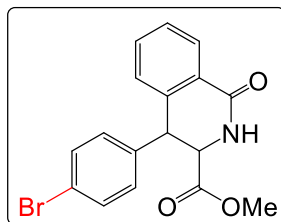
Caracterización 3e. HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNNaO}_3]^+ = 322.0855$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; encontrado: 322.0858.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.13 (d, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz), 7.44-7.30 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.13 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 7.05-6.98 (m, 2H, H_o, C₆H₄F), 6.86-6.78 (m, 2H, H_m, C₆H₄F), 6.61 (s, 1H, NH), 4.80 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.5 Hz), 4.55 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.5 Hz), 3.63 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.86 (C(O)O), 164.49 (CO-NH), 162.09 (d, C_p, C₆H₄F, $^1J_{\text{CF}}$ = 247 Hz), 139.47 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.13 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 132.89 (d, C_i, C₆H₄F, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.8 Hz), 130.21 (d, C_o, C₆H₄F, $^3J_{\text{CF}}$ = 8 Hz), 128.24 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.20 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 127.98 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 127.91 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 115.31 (d, C_m, C₆H₄F, $^2J_{\text{CF}}$ = 21 Hz), 57.61 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.47 (CH₃-COO), 45.41 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ = -114.32 (s).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(4-bromofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3f.**

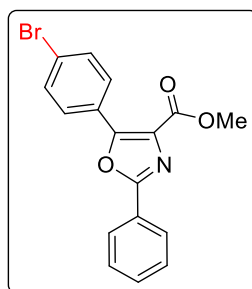


El producto **3f** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(4-bromofenil)acrilato de metilo **2f** (287.2 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3f** y **4f**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4f**. Obtenidos: 26.7 mg (9 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3f**. Obtenidos: 214.4 mg (75 % de rendimiento).

Caracterización de 3f. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_3]^+ = 382.0055$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 382.0087.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.19 (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.52-7.40 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.35 (m, 2H, H_m, C₆H₄Br), 7.18 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 6.97 (m, 2H, H_o, C₆H₄Br), 6.35 (s, 1H, NH), 4.87 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz), 4.56 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz), 3.72 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.91 (C(O)O), 164.95 (CO-NH), 139.30 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 136.18 (C_i, C₆H₄Br), 133.43 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 131.86 (C_m, C₆H₄Br), 130.45 (C_o, C₆H₄Br), 128.64 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.45 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.42 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.11 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 122.20 (C_p, C₆H₄Br), 57.60 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.88 (CH₃-COO), 45.91 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

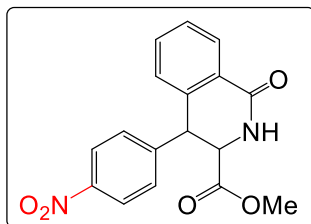


Caracterización de 4f. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNNaO₃]⁺= 379.9898 [M+Na]⁺; encontrado: 379.9885.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.13 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 8.06 (m, 2H, H_o, C₆H₄Br), 7.63 (m, 2H, H_m, C₆H₄Br), 7.53-7.46 (m, 3H, H_m + H_p, C₆H₅), 3.98 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.75 (C(O)O), 160.09 (C_q, C=N), 154.32 (C_q, C-O), 131.90 (C_m, C₆H₄Br), 131.43 (C_p, C₆H₅), 129.99 (C_o, C₆H₄Br), 129.01 (C_m, C₆H₅), 128.49 (C_q, C-N), 127.02 (C_o, C₆H₅), 126.27, 126.01 (C_i, C₆H₄Br + C_i, C₆H₅), 125.01 (C_q, C₄-Br, C₆H₄Br), 52.62 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3g.**



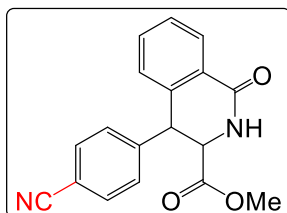
El producto **3g** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (Z)-2-benzamido-3-(4-nitrofenil)-acrilato de metilo **2g** (260.87 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **3g**. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano (8/2) como eluyente. En estas condiciones se recoge una fracción de la que se aísla un aceite amarillo, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3g**. Obtenidos: 136.6 mg (52 % de rendimiento)

Caracterización de 3g. HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5]^+ = 327.0903$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; encontrado: 327.0918.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.22 (m, 1H, H_8 , tetrahidroisoquinolona), 8.08 (m, 2H, H_m , C_6H_4), 7.54-7.44 (m, 2H, H_6 , H_7 , tetrahidroisoquinolona), 7.29 (m, 2H, H_o , C_6H_4), 7.20 (m, 1H, H_5 , tetrahidroisoquinolona), 6.38 (s, 1H, NH), 4.94 (dd, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz), 4.71 (d, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$ tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz), 3.73 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.58 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 164.73 (CO-NH), 147.60 (C-NO_2), 144.50 (C_i , C_6H_4), 138.35 (C_{4a} , tetrahidroisoquinolona), 133.64 (C_6 , tetrahidroisoquinolona), 129.79 (C_o , C_6H_4), 128.95 (C_8 , tetrahidroisoquinolona), 128.87 (C_7 , tetrahidroisoquinolona), 128.46 (C_{8a} , tetrahidroisoquinolona), 128.13 (C_5 , tetrahidroisoquinolona), 123.87 (C_m , C_6H_4), 57.52 (CH , C_3 , tetrahidroisoquinolona), 53.06 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.09 (CH , C_4 , tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3h.**

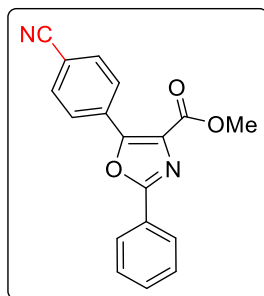


El producto **3h** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado y condiciones de purificación diferentes. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(4-cianofenil)-acrilato de metilo **2h** (244.88 mg, 0.800 mmol) y BF₃·OEt₂ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 26 h en CH₂Cl₂ (8 mL) seco para dar una mezcla de **3h** y **4h**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 1/9 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4h**. Obtenidos: 50.5 mg (21 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco-amarillo, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3h**. Obtenidos: 144.2 mg (59 % de rendimiento).

Caracterización de 3h. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₄N₂NaO₃]⁺= 329.0902 [M+Na]⁺; encontrado: 329.0907.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.22 (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.55-7.46 (m, 4H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona + H_m, C₆H₄Br), 7.22-7.17 (m, 3H, H₅, tetrahidroisoquinolona + 2H, H_o, C₆H₄Br), 6.33 (s, 1H, NH), 4.92 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz), 4.65 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz), 3.73 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 168.61 (C(O)O), 164.77 (CO-NH), 142.51 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 138.44 (C_i, C₆H₄Br), 133.63 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 132.50 (C_m, C₆H₄Br), 129.63 (C_o, C₆H₄Br), 128.90 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.83 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.50 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.14 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 118.45 (CN), 112.12 (C_p, C₆H₄CN), 57.55 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 53.03 (CH₃-COO), 46.36 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

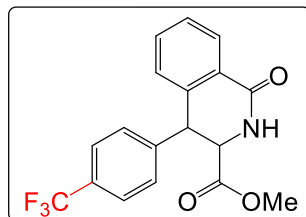


Caracterización de 4h. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₂N₂NaO₃]⁺= 327.0746 [M+Na]⁺; encontrado: 327.0718.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.33 (m, 2H, H_o, C₆H₄CN), 8.19-8.12 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.78 (m, 2H, H_m, C₆H₄CN), 7.55-7.47 (m, 3H, H_m + H_p, C₆H₅), 4.00 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.53 (C(O)O), 160.68 (C_q, C=N), 152.88 (C_q, C-O), 132.36 (C_m, C₆H₄CN), 131.81 (C_p, C₆H₅), 131.09 (C_i, C₆H₄CN), 130.10 (C_q, C-N), 129.11 (C_m, C₆H₅), 128.82 (C_o, C₆H₄CN), 127.14 (C_o, C₆H₅), 125.91 (C_i, C₆H₅), 118.46 (CN), 113.61 (C_q, C₄-CN, C₆H₄CN), 52.88 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-1-oxo-4-(4-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3i.**



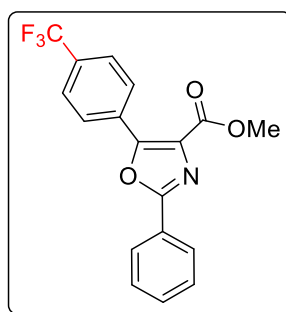
El producto **3i** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado y condiciones de purificación diferentes. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(4-trifluorometilfenil)-acrilato de metilo **2i** (279.27 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 35 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3i** y **4i**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 2/8 se obtiene una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4i**. Obtenidos: 51.8 mg (19 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3i**. Obtenidos: 124.4 mg (44 % de rendimiento).

Caracterización de 3i. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_3]^+ = 350.1004$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 350.1001.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.21$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 7.51-7.44 (m, 4H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona + H_m, C₆H₄-CF₃), 7.25-7.17 (m, 3H, H₅, tetrahidroisoquinolona + H_o, C₆H₄-CF₃), 6.39 (s, 1H, NH), 4.92 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz), 4.66 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz), 3.72 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.67$ (C(O)O), 164.77 (CO-NH), 141.08 (d, C_i, C₆H₄-CF₃, $^5J_{\text{CF}} = 1.3$ Hz), 138.83 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.37 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 130.09 (q, C_p, C₆H₄-CF₃, $^2J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 129.09 (C_o, C₆H₄-CF₃), 128.62 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.46 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.39 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.00 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 125.52 (C_m, C₆H₄-CF₃), 123.86 (d, CF₃, $^1J_{\text{CF}} = 273$ Hz), 57.49 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.79 (CH₃-COO), 46.06 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz): $\delta = -62.70$ (s).

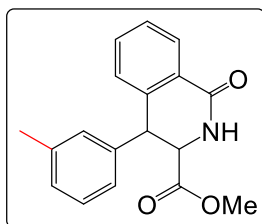


Caracterización de 4i. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₂F₃NNaO₃]⁺= 370.0667 [M+Na]⁺; encontrado: 370.0656.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.29 (m, 2H, H_o, C₆H₄CF₃), 8.19-8.13 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.76 (m, 2H, H_m, C₆H₄CF₃), 7.55-7.47 (m, 3H, H_m + H_p, C₆H₅), 3.99 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.59 (C(O)O), 160.61 (C_q, C=N), 153.61 (C_q, C-O), 131.94 (q, C₄, C₆H₄CF₃, ²J_{CF} = 32.8 Hz), 131.64 (C_p, C₆H₅), 130.36 (d, C_i, C₆H₄CF₃, ⁵J_{CF} = 1.3 Hz), 129.38 (C_q, C-N), 129.07 (C_m, C₆H₅), 128.80 (C_o, C₆H₄CF₃), 127.09 (C_o, C₆H₅), 126.07 (C_i, C₆H₅), 125.57 (C_m, C₆H₄CF₃), 123.89 (d, CF₃, ¹J_{CF} = 273Hz), 52.76 (CH₃-COO).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -62.96 (s).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(*m*-tolil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3j.**

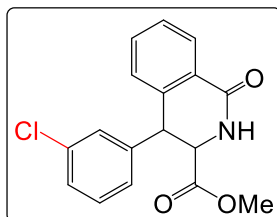
El producto **3j** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado y condiciones de purificación diferentes. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(*m*-tolil)-acrilato de metilo **2j** (236.14 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 22 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3j** y **4j**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 1/9 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4j**. Obtenidos: 13.7 mg (6 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido amarillo pálido, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3j**. Obtenidos: 150.2 mg (64 % de rendimiento).

Caracterización de 3j. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3]^+ = 318.1106$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 318.1088.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.18$ (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.50-7.39 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.21 (m, 1H, H₆, C₆H₄CH₃), 7.10 (t, 1H, H₅, C₆H₄CH₃, ³J_{HH} = 8 Hz), 7.03-6.99 (m, 1H, H₄, C₆H₄CH₃), 6.89-6.85 (m, 2H, H₅, tetrahidroisoquinolona + H₂, C₆H₄CH₃), 6.38 (s, 1H, NH), 4.86 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 4.56 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 2.14 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 169.22$ (C(O)O), 165.17 (CO-NH), 139.92 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 138.31 (C-CH₃), 137.03 (C_i, C₆H₄CH₃), 133.26 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 129.37 (C₂, C₆H₄CH₃), 128.78 (C₄, C₆H₄CH₃), 128.59 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.52 (C₅, C₆H₄CH₃), 128.43 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.20 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.10 (C₆, C₆H₄CH₃), 125.88 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 57.87 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.65 (CH₃-COO), 46.52 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona), 21.59 (CH₃).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3k.**

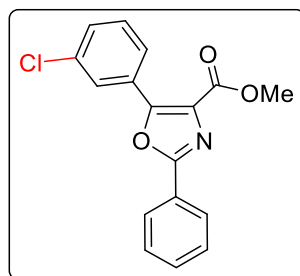


El producto **3k** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado y condiciones de purificación diferentes. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(3-clorofenil)-acrilato de metilo **2k** (252.05 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3k** y **4k**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano como eluyente. La elución con AcOEt /hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4k**. Obtenidos: 48.2 mg (19 % de rendimiento). La elución con AcOEt /hexano en proporción 9/1 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3k**. Obtenidos: 164.2 mg (65 % de rendimiento).

Caracterización de 3k. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_3]^+ = 338.0560$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 338.0548.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.20 (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 7.53-7.42 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.20 (m, 2H, H₄, H₆, C₆H₄Cl), 7.18-7.13 (m, 1H, H₅, C₆H₄Cl), 7.11 (t, 1H, H₂, C₆H₄Cl, ³J_{HH} = 1.8 Hz), 6.94 (dt, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 6.35 (s, 1H, NH), 4.88 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz), 4.57 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.90 (C(O)O), 164.89 (CO-NH), 139.13 (C_i, C₆H₄Cl), 139.03 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 134.47 (C-Cl), 133.44 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 130.00 (C₅, C₆H₄Cl), 128.93 (C₂, C₆H₄Cl), 128.67 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.53 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.50 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.23, 128.19 (C₄, C₆, C₆H₄Cl), 126.98 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 57.68 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.86 (CH₃-COO), 46.12 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

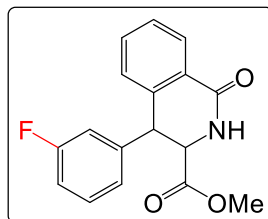


Caracterización de 4k. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂ClNNaO₃]⁺= 336.0403 [M+Na]⁺; encontrado: 336.0383.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.18-8.14 (m, 3H, H_o, C₆H₅ + H₆, C₆H₄Cl), 8.10 (m, 1H, H₄, C₆H₄Cl), 7.53-7.48 (m, 3H, H_m, C₆H₅ + H_p, C₆H₅), 7.46-7.43 (m, 2H, H₁, H₅, C₆H₄Cl), 4.00 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.65 (C(O)O), 160.30 (C_q, C=N), 153.75 (C_q, C-O), 134.71 (C_q, C₃-Cl, C₆H₄Cl), 131.51 (C_p, C₆H₅), 130.47 (C₂, C₆H₄Cl), 129.93 (C₅, C₆H₄Cl), 129.05 (C_m, C₆H₅), 128.89 (C_q, C-N), 128.77 (C_i, C₆H₄Cl), 128.38 (C₆, C₆H₄Cl), 127.09 (C_o, C₆H₅), 126.70 (C₄, C₆H₄Cl), 126.24 (C_i, C₆H₅), 52.69 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3I.**



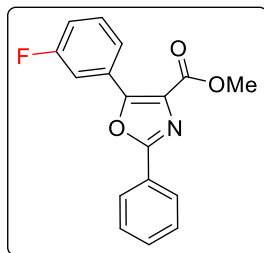
El producto **3I** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(3-fluorofenil)-acrilato de metilo **2I** (250 mg, 0.836 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (355.9 mg, 2.51 mmol) se irradia (370 nm) durante 28 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3I** y **4I**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano como eluyente. La elución con AcOEt /hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4I**. Obtenidos: 33.0 mg (12 % de rendimiento). La elución con AcOEt /hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3I**. Obtenidos: 210.2 mg (88 % de rendimiento).

Caracterización de 3I. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNNaO}_3]^+ = 322.0855$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 322.0835.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.19$ (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.52-7.40 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.23-7.14 (m, 2H, H₅, tetrahidroisoquinolona + H₅, C₆H₄F), 6.94-6.84 (m, 2H, H₄, H₆, C₆H₄F), 6.80 (m, 1H, H₂, C₆H₄F), 6.41 (s, 1H, NH), 4.87 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1 Hz), 4.57 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.6 Hz), 3.73 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.91$ (C(O)O), 164.91 (CO-NH), 162.73 (C-F, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 247 Hz), 139.61 (C_i, C₆H₄F, ³J_{CF} = 7 Hz), 139.19 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.38 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 130.19 (C₅, C₆H₄F, ³J_{CF} = 8 Hz), 128.63 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.49 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.42 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.14 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 124.42 (C₆, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3 Hz), 115.84 (C₂, C₆H₄F, ³J_{CF} = 7 Hz), 114.96 (C₄, C₆H₄F, ³J_{CF} = 7 Hz), 57.69 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.69 (CH₃-COO), 46.11 (d, CH, C₄, tetrahidroisoquinolona, ⁴J_{CF} = 1.7 Hz).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz): $\delta = -112.32$ (s).



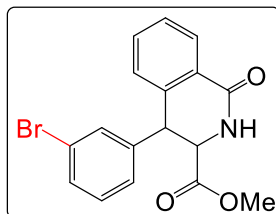
Caracterización de 4l. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂FNNaO₃]⁺= 320.0699 [M+Na]⁺; encontrado: 320.0682.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.15 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.99-7.93 (m, 2H, H₂+H₆, C₆H₄F), 7.53-7.43 (m, 4H, H_m, C₆H₅ + H_p, C₆H₅ + H_s, C₆H₄F), 7.18 (m, 1H, H₄, C₆H₄F), 3.99 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.81 (C₃-F, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 246 Hz), 162.64 (C(O)O), 160.29 (C_q, C=N), 153.95 (C_q, C-O, ⁴J_{CF} = 3 Hz), 131.67 (C_p, C₆H₅), 130.36 (C₅, C₆H₄F, ³J_{CF} = 8.5 Hz), 129.15 (C_m, C₆H₅), 129.03 (C_q, C-N), 128.81 (C_i, C₆H₄F, ³J_{CF} = 14.5 Hz), 127.19 (C_o, C₆H₅), 126.16 (C_i, C₆H₅), 124.30 (C₆, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3 Hz), 117.58 (C₄, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21 Hz), 115.60 (C₂, C₆H₄F, ²J_{CF} = 25 Hz), 52.78 (CH₃-COO).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -111.96 (s).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(3-bromofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3m.**

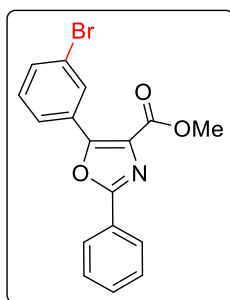


El producto **3m** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(3-fluorofenil)-acrilato de metilo **2m** (287.2 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3m** y **4m**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte. Eluyendo con *n*-hexano puro se obtiene una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4m**. Obtenidos: 23.9 mg (8 % de rendimiento). La posterior elución con AcOEt /hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3m**. Obtenidos: 250.9 mg (87 % de rendimiento).

Caracterización de 3m. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_3]^+ = 382.0055$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 382.0039.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.18$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 7.52-7.40 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.33 (ddd, 1H, H₄, C₆H₄Br, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.27 (t, 1H, H₂, C₆H₄Br, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.19 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.07 (t, 1H, H₅, C₆H₄Br, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz), 6.96 (dt, 1H, H₆, C₆H₄Br), 6.40 (s, 1H, NH), 4.86 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz), 4.57 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 168.86$ (C(O)O), 164.86 (CO-NH), 139.38 (C_i, C₆H₄Br), 138.94 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.40 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 131.77 (C₂, C₆H₄Br), 131.08 (C₄, C₆H₄Br), 130.26 (C₅, C₆H₄Br), 128.59 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.49 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.44 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.16 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 127.42 (C₆, C₆H₄Br), 122.58 (C-Br), 57.65 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.82 (CH₃-COO), 46.01 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

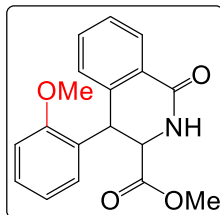


Caracterización de 4m. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNNaO₃]⁺= 379.9898 [M+Na]⁺; encontrado: 379.9881.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.31 (t, 1H, H₂, C₆H₄Br, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 8.19-8.12 (m, 3H, H_o, C₆H₅ + H₆, C₆H₄Br), 7.61 (dq, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.53-7.48 (m, 3H, H_m + H_p, C₆H₅), 7.38 (t, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8 Hz), 4.00 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.64 (C(O)O), 160.33 (C_q, C=N), 153.62 (C_q, C-O), 133.38 (C₄, C₆H₄Br), 131.53 (C₂, C₆H₄Br), 131.23 (C_p, C₆H₅), 130.16 (C₅, C₆H₄Br), 129.05 (C_o, C₆H₅), 128.91 (C₃-Br, C₆H₄Br), 127.17 (C₆, C₆H₄Br), 127.10 (C_m, C₆H₅), 126.23 (C_i, C₆H₅), 122.68 (C_i, C₆H₄Br), 52.70 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(2-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3n.**

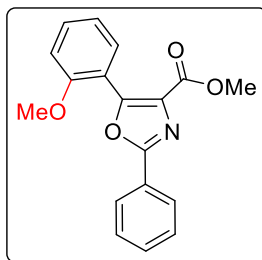


El producto **3n** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(2-metoxifenil)-acrilato de metilo **2n** (248.3 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 23 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3n** y **4n**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4n**. Obtenidos: 51.4 mg (21 % de rendimiento). La elución con AcOEt puro permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido amarillo pálido, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3n**. Obtenidos: 149.4 mg (60 % de rendimiento).

Caracterización de 3n. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4]^+ = 334.1055$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 334.1041.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.14 (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.43 (td, 1H, H₆, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.37 (td, 1H, H₇, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.28 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 7.17 (m, 1H, H₄, C₆H₄-OCH₃), 7.11 (dd, 1H, H₆, C₆H₄-OCH₃, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, H₃, C₆H₄-OCH₃, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 6.77 (td, 1H, H₅, C₆H₄-OCH₃, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 6.40 (s, 1H, NH), 5.28 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 5.2 Hz), 4.57 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 3.60 (s, 3H, CH₃-COO).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 169.74 (C(O)O), 165.31 (CO-NH), 156.14 (C₁, C₆H₄-OCH₃), 140.76 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.00 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 129.41 (C₆, C₆H₄-OCH₃), 128.79 (C₄, C₆H₄-OCH₃), 128.32 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.16 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.00 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 127.61 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 126.33 (C_i, C₆H₄-OCH₃), 120.89 (C₅, C₆H₄-OCH₃), 110.69 (C₃, C₆H₄-OCH₃), 57.21 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 55.70 (CH₃O-C₆H₄), 52.47 (CH₃-COO), 37.33 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

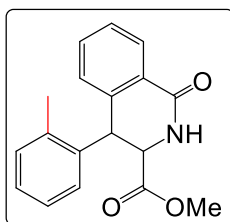


Caracterización de 4n. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₅NNaO₄]⁺= 332.0899 [M+Na]⁺; encontrado: 332.0879.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.18-8.09 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.57 (dd, 1H, H₆, C₆H₄-OCH₃, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H, H₄, C₆H₄-OCH₃ + H_m, H_p, C₆H₅), 7.08 (td, 1H, H₅, C₆H₄-OCH₃, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz), 7.02 (d, 1H, H₃, C₆H₄-OCH₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃-COO), 3.83 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.69 (C(O)O), 160.72 (C_q, C=N), 157.69 (C_q, C₂-OCH₃, C₆H₄-OCH₃), 152.16 (C_q, C-O), 132.07 (C₄, C₆H₄-OCH₃), 131.38 (C₆, C₆H₄-OCH₃), 131.00 (C_p, C₆H₅), 130.16 (C_q, C-N), 128.89 (C_m, C₆H₅), 126.93 (C_o, C₆H₅), 126.85 (C_i, C₆H₅), 120.44 (C₅, C₆H₄-OCH₃), 116.70 (C_i, C₆H₄-OCH₃), 111.43 (C₃, C₆H₄-OCH₃), 55.78 (CH₃O-C₆H₄), 52.20 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(*o*-tolil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3o.**

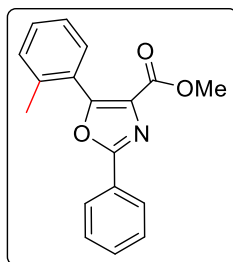


El producto **3o** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado y condiciones de purificación diferentes. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(*o*-tolil)-acrilato de metilo **2o** (236.14 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 21 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3o** y **4o**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 3/7 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4o**. Obtenidos: 35.3 mg (15 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 7/3 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3o**. Obtenidos: 26.6 mg (11 % de rendimiento).

Caracterización de 3o. HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3]^+ = 318.1106$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; encontrado: 318.1112.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.18$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.46-7.34 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.18-7.13 (m, 3H, H₅, tetrahidroisoquinolona + H₃, H₆, C₆H₄-CH₃), 7.08 (td, 1H, H₄, C₆H₄-CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 7.00 (td, 1H, H₅, C₆H₄-CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 6.42 (s, 1H, NH), 5.01 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz), 4.93 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz), 3.58 (s, 3H, CH₃O), 2.59 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 169.41$ (C(O)O), 165.16 (CO-NH), 141.05 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 136.47 (C_i, C₆H₄-CH₃), 134.95 (C₂, C₆H₄-CH₃), 133.26 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 130.84 (C₃, C₆H₄-CH₃), 128.69 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.64 (C₆, C₆H₄-CH₃), 128.06 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 127.84 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 127.68 (C₄, C₆H₄-CH₃), 126.78 (C₅, C₆H₄-CH₃), 57.21 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.52 (CH₃-COO), 40.15 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona), 20.32 (CH₃).

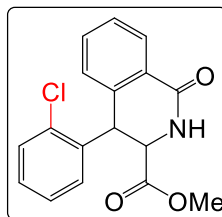


Caracterización de 4o. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₅NNaO₃]⁺= 316.0950 [M+Na]⁺; encontrado: 316.0943.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.16-8.12 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.54 (dd, 1H, H₆, C₆H₄-CH₃, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.50-7.45 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.42 (td, 1H, H₄, C₆H₄-CH₃, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.36-7.28 (m, 2H, H₃, H₅, C₆H₄-CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 2.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.19 (C(O)O), 160.69 (C_q, C=N), 155.93 (C_q, C-O), 137.99 (C_q, C₂-CH₃, C₆H₄-CH₃), 131.13 (C_p, C₆H₅), 130.96 (C₆, C₆H₄-OCH₃), 130.51, 130.49, 125.53 (C₃, C₄, C₅, C₆H₄-CH₃), 129.49 (C_q, C-N), 128.87 (C_m, C₆H₅), 126.85 (C_i, C₆H₄-CH₃), 126.78 (C_o, C₆H₅), 126.47 (C_i, C₆H₅), 52.20 (CH₃-COO), 20.22 (CH₃).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3p.**

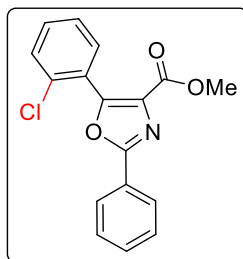


El producto **3p** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (Z)-2-benzamido-3-(2-clorofenil)-acrilato de metilo **2p** (252.05 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 21 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3p** y **4p**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna, usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4p**. Obtenidos: 52.7 mg (21 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3p**. Obtenidos: 142.9 mg (57 % de rendimiento).

Caracterización de 3p. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_3]^+ = 338.0560$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 338.0560.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.18 (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.46 (td, 1H, H₆, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.43-7.36 (m, 2H, H₅, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.34-7.27 (m, 2H, H₃, H₆, C₆H₄-Cl), 7.16-7.04 (m, 2H, H₄, H₅, C₆H₄-Cl), 6.47 (s, 1H, NH), 5.42 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 5.5 Hz), 4.95 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.98 Hz), 3.62 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 169.31 (C(O)O), 165.04 (CO-NH), 140.04 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 135.85 (C_i, C₆H₄-Cl), 133.41 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 133.00 (C₂, C₆H₄-Cl), 129.94, 129.90 (C₃, C₆H₄-Cl + C₅, tetrahidroisoquinolona), 128.70 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.21, 128.13 (C₇, tetrahidroisoquinolona + C₆, C₆H₄-Cl), 127.79 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 129.06, 127.61 (C₄, C₅, C₆H₄-Cl), 56.86 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.66 (CH₃-COO), 40.28 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

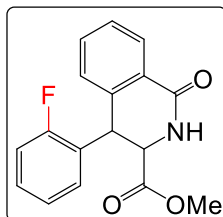


Caracterización de 4p. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂ClNNaO₃]⁺= 336.0403 [M+Na]⁺; encontrado: 336.0385.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.18-8.13 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.62 (m, 1H, H₆, C₆H₄-Cl), 7.54 (m, 1H, H₄, C₆H₄-Cl), 7.51-7.43 (m, 4H, H_m, H_p, C₆H₅ + H₃, C₆H₄-Cl), 7.40 (td, 1H, H₅, C₆H₄-Cl, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 3.88 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.09 (C(O)O), 161.32 (C_q, C=N), 152.81 (C_q, C-O), 134.42 (C_q, C₂-Cl, C₆H₄-Cl), 132.44 (C₆, C₆H₄-Cl), 131.75 (C₄, C₆H₄-Cl), 131.38 (C_p, C₆H₅), 130.72 (C_q, C-N), 130.17 (C₃, C₆H₄-Cl), 128.99 (C_m, C₆H₅), 127.05 (C_o, C₆H₅), 126.92 (C_i, C₆H₄-Cl), 126.64 (C₅, C₆H₄-Cl), 126.46 (C_i, C₆H₅), 52.41 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3q.**



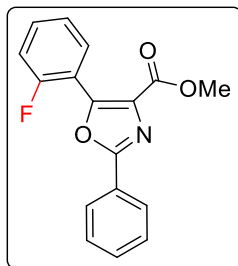
El producto **3q** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(2-fluorofenil)-acrilato de metilo **2q** (250 mg, 0.836 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 23 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3q** y **4q**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano como eluyente. La elución con AcOEt /hexano en proporción 2/8 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4q**. Obtenidos: 99.6 mg (40 % de rendimiento). La elución con AcOEt /hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3q**. Obtenidos: 130.2 mg (54 % de rendimiento).

Caracterización de 3q. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNNaO}_3]^+ = 322.0855$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 322.0842.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.17$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 7.47 (td, 1H, H₆, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 7.41 (td, 1H, H₇, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz), 7.26 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 7.22-7.14 (m, 1H, H₄, C₆H₄-F), 7.10 (td, 1H, H₆, C₆H₄-F, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.03 (dd, 1H, H₃, C₆H₄-F, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 6.95 (td, 1H, H₅, C₆H₄-F, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 6.45 (s, 1H, NH), 5.08 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz), 4.90 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz), 3.68 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 169.30$ (C(O)O), 165.01 (CO-NH), 159.59 (d, C₂, C₆H₄-F, $^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz), 139.45 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.37 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 130.15 (d, C₆, C₆H₄-F, $^3J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 129.50 (d, C₄, C₆H₄-F, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 128.54 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.47 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.24 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.16 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 124.84 (C_i, C₆H₄-F), 124.63 (d, C₅, C₆H₄-F, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 115.51 (d, C₃, C₆H₄-F, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz), 57.06 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.83 (CH₃-COO), 37.44 (d, CH, C₄, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz): $\delta = -118.24$ (s).



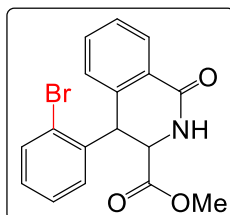
Caracterización de 4q. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂FNNaO₃]⁺= 320.0699 [M+Na]⁺; encontrado: 320.0686.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.18-8.12 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.75 (td, 1H, H₆, C₆H₄-F, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.55-7.46 (m, 4H, H_m, H_p, C₆H₅ + H₄, C₆H₄-F), 7.29 (td, 1H, H₅, C₆H₄-F, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.26-7.18 (m, 1H, H₃, C₆H₄-Cl), 3.92 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.24 (C(O)O), 161.34 (C_q, C=N), 160.12 (d, C₂, C₆H₄-F, ¹J_{CF} = 254 Hz), 150.17 (C_q, C-O), 132.53 (d, C₄, C₆H₄-F, ³J_{CF} = 8.5 Hz), 131.43 (d, C₆, C₆H₄-F, ³J_{CF} = 1.8 Hz), 131.38 (C_p, C₆H₅), 130.54 (C_q, C-N), 128.99 (C_m, C₆H₅), 127.06 (C_o, C₆H₅), 126.44 (C_i, C₆H₅), 124.12 (d, C₅, C₆H₄-F, ⁴J_{CF} = 3.7 Hz), 116.31 (d, C₃, C₆H₄-F, ²J_{CF} = 21.6 Hz), 115.82 (d, C_i, C₆H₄-F, ²J_{CF} = 13.6 Hz), 52.45 (CH₃-COO).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -110.76 (s).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(2-bromofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3r.**

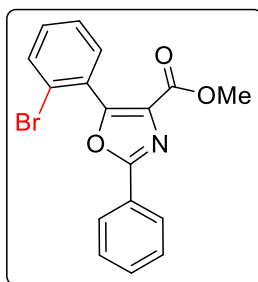


El producto **3r** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(2-bromofenil)-acrilato de metilo **2r** (287.2 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 29 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3r** y **4r**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 1/9 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4r**. Obtenidos: 103.5 mg (36 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 7/3 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3r**. Obtenidos: 85.8 mg (30 % de rendimiento).

Caracterización de 3r. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_3]^+ = 382.0055$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 382.0049.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.18 (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.57 (dd, 1H, H₃, C₆H₄-Br, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.46 (td, 1H, H₆, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.43-7.35 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.32 (dd, 1H, H₆, C₆H₄-Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.13 (td, 1H, H₅, C₆H₄-F, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 7.05 (td, 1H, H₄, C₆H₄-F, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 6.47 (s, 1H, NH), 5.44 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 5.6 Hz), 4.94 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.98 Hz), 3.62 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 169.30 (C(O)O), 165.02 (CO-NH), 140.10 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 137.72 (C_i, C₆H₄-Br), 133.41, 133.31 (C₆, tetrahidroisoquinolona + C₃, C₆H₄-Br), 129.93 (C₆, C₆H₄-Br), 129.39 (C₄, C₆H₄-Br), 128.73 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.29, 128.24, 128.03 (C₅, C₇, tetrahidroisoquinolona + C₅, C₆H₄-Br), 127.57 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 123.97 (C-Br), 56.84 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.63 (CH₃-COO), 42.95 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

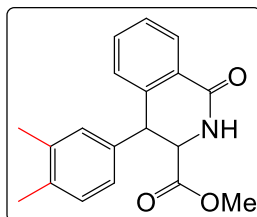


Caracterización de 4r. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNNaO₃]⁺= 379.9898 [M+Na]⁺; encontrado: 379.9880.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.19-8.13 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.73 (dd, 1H, H₃, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz), 7.59 (dd, 1H, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 7.51-7.35 (m, 5H, H_m, H_p, C₆H₅ + H₄, H₅, C₆H₄), 3.88 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.05 (C(O)O), 161.22 (C_q, C=N), 154.10 (C_q, C-O), 137.77 (C_i, C₆H₄-Br), 133.36 (C₃, C₆H₄-Br), 132.67 (C₆, C₆H₄-Br), 131.90 (C₄, C₆H₄-Br), 131.40 (C_p, C₆H₅), 129.01 (C_m, C₆H₅), 127.22 (C₅, C₆H₄-Br), 127.08 (C_o, C₆H₅), 126.48 (C_i, C₆H₅), 123.89 (C-Br), 52.44 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(3,4-dimetilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 3*s*.

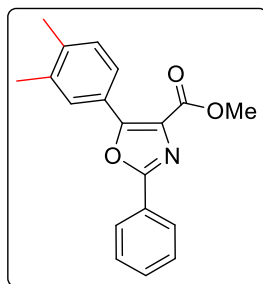


El producto **3s** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(3,4-dimetilfenil)-acrilato de metilo **2s** (247.31 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 22 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3s** y **4s**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt/hexano en proporción 3/7 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4s**. Obtenidos: 43.2 mg (18 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3s**. Obtenidos: 135.9 mg (55 % de rendimiento).

Caracterización de 3s. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3]^+ = 332.1263$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 332.1279.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 8.17$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.45 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 7.48-7.36 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.19 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 6.96 (m, 1H, H₅, C₆H₃), 6.83-6.76 (m, 2H, H₂, H₆, C₆H₃), 6.40 (s, 1H, NH), 4.83 (dd, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 4.53 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.8 Hz), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 2.15, 2.14 (s, 6H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 169.27$ (C(O)O), 165.14 (CO-NH), 140.09 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 136.74, 136.23 (C₃, C₄, C₆H₃), 134.46 (C_i, C₆H₃), 133.15 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 129.81, 129.77, 126.10 (C₂, C₅, C₆, C₆H₃), 128.49 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.27 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.07 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 127.89 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 57.83 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.52 (CH₃-COO), 46.14 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona), 19.86 (CH₃, C₆H₃), 19.40 (CH₃, C₆H₃).

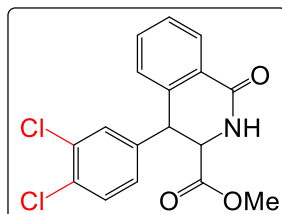


Caracterización de 4s. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₇NNaO₃]⁺= 330.1106 [M+Na]⁺; encontrado: 330.1112.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.16 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.91-7.87 (m, 2H, H₂ + H₆, C₆H₃), 7.52-7.47 (m, 3H, H_m + H_p, C₆H₅), 7.27 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz), 3.97 (s, 3H, CH₃O), 2.34, 2.37 (s, 6H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.92 (C(O)O), 159.61 (C_q, C=N), 155.93 (C_q, C-O), 139.70, 136.92 (2 C_q, C₃, C₄, C₆H₃), 131.13 (C_p, C₆H₅), 129.89 (C₅, C₆H₃), 129.52 (C_i, C₆H₃), 128.94 (C_m, C₆H₅), 127.49 (C_q, C-N), 126.96 (C_o, C₆H₅), 126.62 (C_i, C₆H₅), 126.24 (C₆, C₆H₃), 124.68 (C_i, C₆H₃), 52.44 (CH₃-COO), 20.01 (2 CH₃).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3t.**



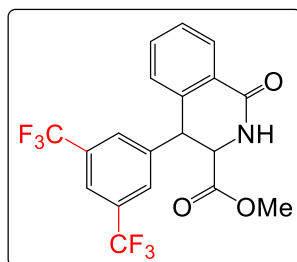
El producto **3t** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(3,4-diclorofenil)-acrilato de metilo **2t** (279.22 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 22 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3t** y **4t**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 3/7 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4t**. Obtenidos: 64.9 mg (23 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3t**. Obtenidos: 161.5 mg (58 % de rendimiento).

Caracterización de 3t. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3]^+ = 372.0170$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 372.0159.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.19 (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.53-7.42 (m, 2H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.27 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, H₂, C₆H₃, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 7.18 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 6.89 (dd, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 6.42 (s, 1H, NH), 4.87 (dd, 1H, C₃H- tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz), 4.55 (d, 1H, C₄H- tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.7 Hz), 3.75 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.72 (C(O)O), 164.85 (CO-NH), 138.67 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 137.39 (C_i, C₆H₃), 133.56 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 132.75, 132.32 (C-Cl), 130.70 (C₂, C₅, C₆H₃), 128.79 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 128.67 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.39 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.12 (C₆, C₆H₃ + C₅, tetrahidroisoquinolona), 57.57 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.95 (CH₃-COO), 45.54 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-(3,5-bistrifluorometilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3u.**



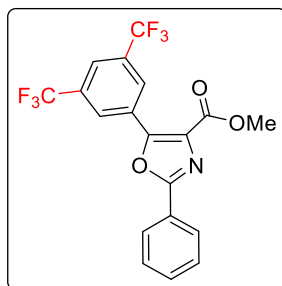
El producto **3u** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-benzamido-3-(3,5-bistrifluorometilfenil)-acrilato de metilo **2u** (333.66 mg, 0.800 mmol) y BF₃·OEt₂ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 49 h en CH₂Cl₂ (8 mL) seco para dar una mezcla de **3u** y **4u**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna, usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 3/7 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4u**. Obtenidos: 55.7 mg (17 % de rendimiento). La elución con AcOEt/hexano en proporción 8/2 permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la tetrahidroisoquinolona **3u**. Obtenidos: 160.2 mg (48 % de rendimiento).

Caracterización de 3u. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₃F₆NNaO₃]⁺ = 440.0697 [M+Na]⁺; encontrado: 440.0690.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.25 (m, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona), 7.76 (m, 1H, H₄, C₆H₃), 7.57-7.48 (td, 4H, H₆, H₇, tetrahidroisoquinolona + H₂, H₆, C₆H₃), 7.21 (m, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 6.35 (s, 1H, NH), 4.94 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz), 4.77 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 168.46 (C(O)O), 164.60 (CO-NH), 139.84 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 137.67 (C_i, C₆H₃), 133.78 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 132.03 (q, C₃, C₅, C₆H₃, ²J_{CF} = 33.5 Hz), 129.13 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 129.07 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 129.00 (C₂, C₆, C₆H₃), 128.57 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.19 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 123.09 (d, CF₃, ¹J_{CF} = 273 Hz), 122.13 (C₄, C₆H₃), 57.63 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.92 (CH₃-COO), 45.97 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -62.87 (s).



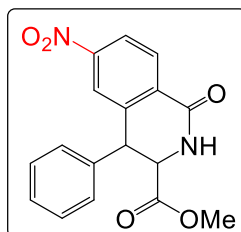
Caracterización de 4u. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₁F₆NNaO₃]⁺= 438.0541 [M+Na]⁺; encontrado: 438.0524.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.70 (s, 2H, H_o, C₆H₃), 8.21-8.16 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.97 (s, 1H, H_p, C₆H₃), 7.57-7.52 (m, 3H, H_m + H_p, C₆H₅), 4.02 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.34 (C(O)O), 161.06 (C_q, C=N), 151.81 (C_q, C-O), 132.26 (q, C_m, C₆H₃, ²J_{CF} = 33.9 Hz), 131.95 (C_p, C₆H₅), 130.25 (C_q, C-N), 129.17 (C_m, C₆H₅), 129.09 (C_i, C₆H₅), 128.44 (C_o, C₆H₃), 127.25 (C_o, C₆H₅), 125.77 (C_i, C₆H₃), 123.61 (C_p, C₆H₃), 123.20 (d, CF₃, ¹J_{CF} = 273 Hz), 52.97 (CH₃-COO).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -63.00 (s).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-6-nitro-1-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3aa.**



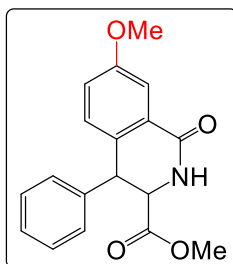
El producto **3aa** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-(4-nitrobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2aa** (260.9 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 50 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **3aa** impuro como un aceite amarillo. El compuesto **3aa** se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano (3/7) como eluyente. En estas condiciones se aísla una fracción, de la que se obtiene la tetrahidroisoquinolona **3aa** como un aceite amarillo pálido tras evaporación del disolvente a sequedad. Obtenidos: 200.8 mg (77 % de rendimiento).

Caracterización de 3aa. HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+ = 349.0800$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; encontrado: 349.0808.

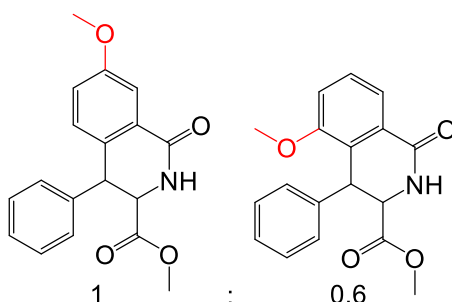
¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.38 (d, 1H, H_8 , tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz), 8.25 (dd, 1H, H_7 , tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 8.10 (d, 1H, H_5 , tetrahidroisoquinolona, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 7.29-7.24 (m, 3H, H_m , H_p , C_6H_5), 7.11-7.05 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 6.51 (s, 1H, NH), 4.90 (dd, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.08$ Hz), 4.73 (d, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$ tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz), 3.73 (s, 3H, CH_3O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.48 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 162.95 (CO-NH), 150.58 (C_6 , tetrahidroisoquinolona), 141.44 (C_{4a} , tetrahidroisoquinolona), 135.74 (C_i , C_6H_5), 133.59 (C_{8a} , tetrahidroisoquinolona), 130.18 (C_8 , tetrahidroisoquinolona), 129.08 (C_m , C_6H_5), 128.67 (C_o , C_6H_5), 128.64 (C_p , C_6H_5), 123.55 (C_5 , tetrahidroisoquinolona), 122.99 (C_7 , tetrahidroisoquinolona), 57.52 (CH , C_3 , tetrahidroisoquinolona), 53.03 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.41 (CH , C_4 , tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-7-metoxi-1-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3ab.**



El producto **3ab** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-(3-metoxibenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2ab** (248.9 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar una mezcla de **3ab** y **4ab**. Los dos compuestos se separan mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 3/7 da una primera fracción fluorescente que es un aceite amarillo, la cual es identificada como el oxazol **4ab**. Obtenidos: 6.2 mg (3 % de rendimiento). La elución posterior con AcOEt permite obtener una segunda fracción de la que se aísla un sólido blanco, identificado como la mezcla de dos regioisómeros tetrahidroisoquinolona **3ab** en relación molar 1: 0.60. Obtenidos: 203.2 mg (82 % de rendimiento).

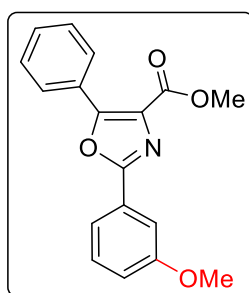


Caracterización de 3ab. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4]^+ = 334.1055$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 334.1045.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.79$ (dd, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona minor, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz), 7.68 (d, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona mayor, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz), 7.39 (t, 1H, H₇, tetrahidroisoquinolona minor, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz), 7.23-7.00 (m, 10.6H, zona aromática), 6.42 (s, 1H, NH, ambas tetrahidroisoquinolona), 4.90 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona minor, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz), 4.85 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona mayor, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz), 4.78 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona minor, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz), 4.55 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona mayor, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃O- tetrahidroisoquinolona mayor), 3.75 (s, 3H, CH₃O- tetrahidroisoquinolona minor), 3.70 (s, 3H, CH₃OC(O)- tetrahidroisoquinolona mayor), 3.69 (s, 3H, CH₃OC(O)- tetrahidroisoquinolona minor).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 169.28$ (C(O)O, tetrahidroisoquinolona minor), 169.19 (C(O)O, tetrahidroisoquinolona mayor), 165.34 (CO-NH, tetrahidroisoquinolona minor), 165.19 (CO-NH,

tetrahidroisoquinolona mayor), 159.46 (C₇, C-OCH₃, tetrahidroisoquinolona mayor), 155.70 (C₅, C-OCH₃, tetrahidroisoquinolona minor), 137.35 (C_i, C₆H₅, tetrahidroisoquinolona mayor), 136.42 (C_i, C₆H₅, tetrahidroisoquinolona minor), 132.13 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona mayor), 129.64 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona minor), 129.58 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona mayor), 129.41, 129.06, 128.71, 128.64, 128.35, 127.90, 127.71 (arómicos), 128.55 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona minor), 121.10 (C₆, tetrahidroisoquinolona mayor), 120.14 (C₈, tetrahidroisoquinolona minor), 114.85 (C₆, tetrahidroisoquinolona minor), 111.18 (C₈, tetrahidroisoquinolona mayor), 58.08 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona mayor), 57.86 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona mayor), 55.98 (CH₃O-tetrahidroisoquinolona minor), 55.75 (CH₃O-tetrahidroisoquinolona mayor), 52.69, 52.63 (CH₃-COO, tetrahidroisoquinolona mayor/minor), 45.80 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona mayor), 40.24 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona minor).

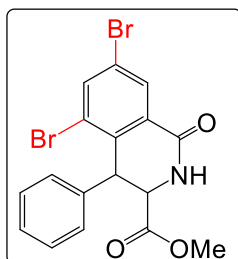


Caracterización de 4ab. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₅NNaO₄]⁺= 332.0899 [M+Na]⁺; encontrado: 332.0884.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.13 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.75 (ddd, 1H, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1 Hz), 7.68 (dd, 1H, H₂, C₆H₄, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.54-7.48 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.40 (t, 1H, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 8 Hz), 7.05 (ddd, 1H, H₄, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1 Hz), 3.98 (s, 3H, CH₃-COO), 3.90 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.83 (C(O)O), 160.07 (2C, C_q, C=N + C₃, C₆H₄), 155.51 (C_q, C-O), 130.57 (C_p, C₆H₅), 130.11 (C₅, C₆H₄), 128.64, 128.63 (C_o, C_m, C₆H₅), 127.63 (C_i, C₆H₄), 127.10 (C_i, C₆H₅), 119.48 (C₆, C₆H₄), 117.86 (C₄, C₆H₄), 111.60 (C₂, C₆H₄), 55.72 (CH₃O), 52.58 (CH₃-COO).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-3,5-dibromo-1-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3ac.**



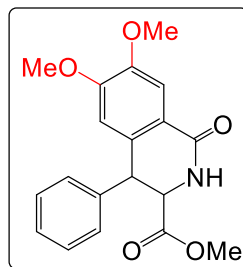
El producto **3ac** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (Z)-2-(3,5-dibromobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2ac** (262.16 mg, 0.600 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (255.5 mg, 1.8 mmol) se irradia (370 nm) durante 25 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **3ac** impuro como un aceite amarillo. El compuesto **3ac** se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano (3/7) como eluyente. En estas condiciones de elución se obtiene una fracción de la que se aísla la tetrahidroisoquinolona **3ac** como un sólido blanco por evaporación a sequedad del disolvente. Obtenidos: 221.7 mg (85 % de rendimiento).

Caracterización de 3ac. HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NNaO}_3]^+ = 459.9160$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; encontrado: 459.9124.

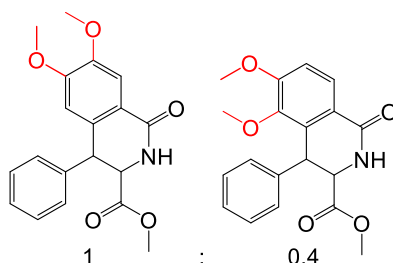
¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.33 (d, 1H, H₈, tetrahidroisoquinolona, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 7.86 (d, 1H, H₆, tetrahidroisoquinolona, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 7.25-7.21 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.08-7.03 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.40 (s, 1H, NH), 4.85 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz), 4.81 (d, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.45 (C(O)O), 162.94 (CO-NH), 139.47 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 138.00 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 133.82 (C_i, C₆H₅), 132.17 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 130.92 (C₈, tetrahidroisoquinolona), 129.51 (C_o, C₆H₅), 128.66 (C_m, C₆H₅), 128.34 (C_p, C₆H₅), 124.43 (C₅, C-Br, tetrahidroisoquinolona), 122.55 (C₇, C-Br, tetrahidroisoquinolona), 57.45 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.92 (CH₃-COO), 46.10 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-6,7-dimetoxi-1-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **3ad.**



El producto **3ad** se obtiene siguiendo un procedimiento similar al descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado y variaciones en el aislamiento del producto. Así, la mezcla de (*Z*)-2-(3,4-dimetoxibenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2ad** (272.9 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco. Tras el tiempo de reacción aparece un precipitado blanco, se filtra y se identifica como la tetrahidroisoquinolona **3ad**. Obtenidos: 260.52 mg (94 % de rendimiento). La disolución resultante se purifica a través una columna cromatográfica usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt /hexano como eluyente. Eluyendo con AcOEt /hexano en proporción 5/5 da una mezcla de dos regioisómeros tetrahidroisoquinolona **3ad** en proporción 1:0.4 como un sólido blanco, siendo el mayoritario el mismo que se obtiene en el precipitado. Obtenidos: 11.78 mg (4 % de rendimiento).



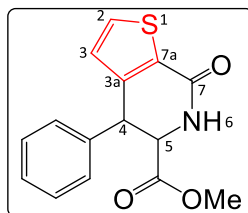
Solo se caracteriza la tetrahidroisoquinolona que aparece en el precipitado.

Caracterización de 3ad. HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5]^+ = 364.1161$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 364.1163.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.66 (s, 1H, H_8 , tetrahidroisoquinolona), 7.25-7.20 (m, 3H, H_m , H_p , C_6H_5), 7.11-7.05 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 6.61 (s, 1H, H_5 , tetrahidroisoquinolona), 6.18 (s, 1H, NH), 4.87 (dd, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1$ Hz), 4.50 (d, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$ tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz), 3.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-C}_7$), 3.85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-C}_6$), 3.70 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 169.17 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 165.13 (CO-NH), 153.08, 148.91 (C_6 , tetrahidroisoquinolona), 148.91 (C_7 , tetrahidroisoquinolona), 137.05 (C_i , C_6H_5), 133.65 (C_{4a} , tetrahidroisoquinolona), 128.78 (C_m , C_6H_5), 128.67 (C_o , C_6H_5), 128.01 (C_p , C_6H_5), 121.35 (C_{8a} , tetrahidroisoquinolona), 110.07, 109.96 (C_5 , C_8 , tetrahidroisoquinolona), 58.23 (CH , C_3 , tetrahidroisoquinolona), 56.31, 56.20 (CH_3O), 52.66 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 46.39 (CH , C_4 , tetrahidroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-4-fenil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo **3ae.**



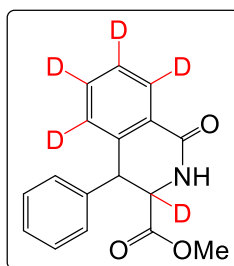
El producto **3ae** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (Z)-2-(tiofen-2-carboxamido)-3-fenilacrilato de metilo **2ae** (248.9 mg, 0.800 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (340.6 mg, 2.40 mmol) se irradia (370 nm) durante 24 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **3ae** impuro como un aceite amarillo. El producto **3ae** impuro se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano (7/3) como eluyente. En estas condiciones de elución se obtiene una fracción de la que, tras evaporación del disolvente, se aísla la tetrahydroisoquinolona **3ae** como un sólido blanco. Obtenidos: 136.2 mg (59 % de rendimiento).

Caracterización de 3ae. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3\text{S}]^+ = 310.0514$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 310.0516.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.55 (d, 1H, H₂, tetrahydroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Hz), 7.25-7.21 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.08-7.03 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.87 (d, 1H, H₃, tetrahydroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Hz), 6.10 (s, 1H, NH), 4.96 (d, 1H, C₅-H tetrahydroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz), 4.62 (d, 1H, C₄-H tetrahydroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz), 3.66 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 168.88 (C(O)O), 161.55 (CO-NH), 146.10 (C_{3a}, tetrahydroisoquinolona), 135.90 (2C, C_i, C₆H₅ + C_{7a}, tetrahydroisoquinolona), 132.84 (C₂, tetrahydroisoquinolona), 128.75, 128.57 (C_o, C_m, C₆H₅), 128.24 (C_p, C₆H₅), 126.85 (C₃, tetrahydroisoquinolona), 59.51 (CH, C₅, tetrahydroisoquinolona), 52.69 (CH₃-COO), 43.86 (CH, C₄, tetrahydroisoquinolona).

Síntesis de (3*S*,4*R*/3*R*,4*S*)-1-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato-3,5,6,7,8-*d*₅ de metilo **3af.**



El producto **3af** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3a**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla de (*Z*)-2-(benzamido-2,3,4,5,6-*d*₅)-3-fenilacrilato de metilo **2af** (14.3 mg, 0.05 mmol) y BF₃·OEt₂ (21.3 mg, 0.15 mmol) se irradia durante 24 h en CD₂Cl₂ (0.5 mL). Se evapora la disolución amarilla resultante, y el aceite amarillo que se forma se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/hexano como eluyente. La elución con AcOEt/hexano en proporción 7/3 permite obtener una fracción que, por evaporación del disolvente a sequedad, da lugar a un sólido blanco que se identifica como la tetrahidroisoquinolona **3af**. Obtenidos: 8.6 mg (60 % de rendimiento).

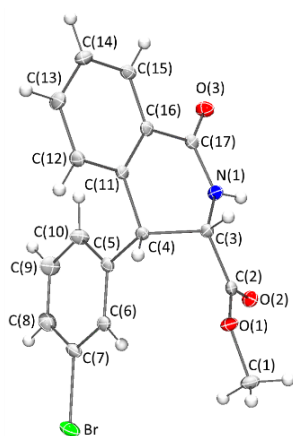
Caracterización de 3af. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₀D₅NNaO₃]⁺= 309.1263 [M+Na]⁺; encontrado: 309.1272.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.24-7.19 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.11-7.05 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.43 (s, 1H, NH), 4.60 (d, 1H, C₄-H tetrahidroisoquinolona, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 3.71 (s, 3H, CH₃O).

²H RMN (CHCl₃, 46.1 MHz): δ = 8.22-7.50 (m, 4H, tetrahidroisoquinolona), 4.86 (s, 1H, C₃-H tetrahidroisoquinolona).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 169.05 (C(O)O), 165.22 (CO-NH), 137.10 (C_i, C₆H₅), 128.78 (C_m, C₆H₅), 128.71 (C_o, C₆H₅), 128.00 (C_p, C₆H₅), 52.73 (CH₃-COO), 46.41 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).

6.- Datos rayos X.



Datos del cristal 3m

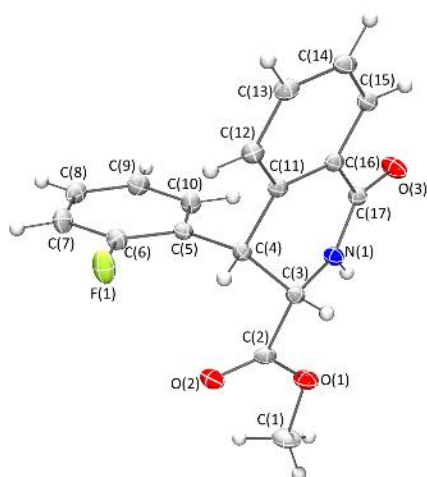
Fórmula empírica	$C_{17}H_{14}BrNO_3$
Peso molecular	360.20
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 14.4417(8)$ Å $b = 8.3463(5)$ Å $\beta = 115.4860(10)^\circ$ $c = 13.6057(10)$ Å
Volumen	$1480.38(14)$ Å ³
Z	4
Coeficiente de absorción	2.789 mm^{-1}
F(000)	728
Tamaño del cristal	0.110 x 0.270 x 0.271 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.4933, 0.6473
θ_{\min} , θ_{\max}	2.898 a 28.933°
Índices límite	$-19 \leq h \leq 18$, $-11 \leq k \leq 11$, $-17 \leq l \leq 17$
Reflexiones registradas	18160
Reflexiones independientes	3697 [$R(\text{int}) = 0.0183$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	94.2% (100 % hasta $\theta = 25.24^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	3697 / 0 / 255
Goodness-of-fit on F^2	1.062
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0223$; $wR2 = 0.0578$ [3446 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0247$; $wR2 = 0.0589$
Mayor pico de difracción y hueco	0.480 y -0.343



Datos del cristal 3q

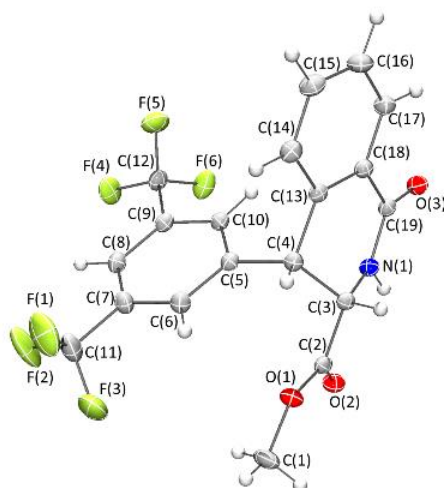
Fórmula empírica	$C_{17}H_{14}FNO_3$
Peso molecular	299.29
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 13.601(4)$ Å $b = 10.842(3)$ Å $\beta = 93.242(5)^\circ$ $c = 9.255(3)$ Å
Volumen	$1362.7(7)$ Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	0.109 mm^{-1}
F(000)	624
Tamaño del cristal	0.130 x 0.300 x 0.300 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.8988, 0.9603
θ_{\min} , θ_{\max}	1.500 a 30.282°
Índices límite	$-18 \leq h \leq 19$, $-14 \leq k \leq 14$, $-12 \leq l \leq 13$
Reflexiones registradas	13615
Reflexiones independientes	3748 [$R(\text{int}) = 0.0204$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	91.9% (100 % hasta $\theta = 25.24^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	3748 / 0 / 255
Goodness-of-fit on F^2	1.026
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0400$; $wR2 = 0.1056$ [3157 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0494$; $wR2 = 0.1121$
Mayor pico de difracción y hueco	0.463 y -0.2033



Datos del cristal 3u

Fórmula empírica	$C_{19}H_{13}F_6NO_3$
Peso molecular	417.30
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	tetragonal, $I4_1/a$
Dimensiones celda unidad	$a = 15.2099(8)$ Å $b = 15.2099(8)$ Å $c = 30.8971(16)$ Å
Volumen	$7147.8(8)$ Å ³
Z	16
Coeficiente de absorción	0.146 mm^{-1}
F(000)	3392
Tamaño del cristal	0.250 x 0.260 x 0.420 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.9000, 0.9705
θ_{\min} , θ_{\max}	2.307 a 28.424°
Índices límite	$-19 \leq h \leq 20$, $-19 \leq k \leq 19$, $-41 \leq l \leq 40$
Reflexiones registradas	44560
Reflexiones independientes	4462 [$R(\text{int}) = 0.0218$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	99.2% (100 % hasta $\theta = 25.24^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	4462 / 0 / 314
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0403$; $wR2 = 0.0987$ [3865 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0478$; $wR2 = 0.1056$
Mayor pico de difracción y hueco	0.525 y -0.409

7.- Referencias.

- (1) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chavez, F. One-pot process to Z- α -benzoylamino-acrylic methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625.
- (2) SAINT; Version 5.0 ed.; Bruker Analytical X-Ray Systems: Madison, WI, **1998**.
- (3) Sheldrick, G. M. SADABS, Program for absorption and other corrections, Göttingen University, **1996**.
- (4) Sheldrick, G. M. SHELXS-86, Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Cryst.* **1990**, *A46*, 467.
- (5) Sheldrick, G. M. SHELXL-97, A short history of SHELX. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.
- (6) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- (7) (a) Krause, H.-W.; Kreuzfeld, H.-J.; Döbler, C. Unusual amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, Vol 3, No 4, 555; (b) Roiban, D.; Soler, T.; Contel, M.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. Reactivity of Unsaturated 5(4H)-Oxazolones with Hg(II) Acetate: Synthesis of Methyl N-Benzoylamino-3-arylacrylates. *Synthetic Communications*, **2012**, *42*, 195; (c) Ferreira, P.; Monteiro, L.S.; Pereira, G. Synthesis of Substituted Oxazoles from N-Acyl- β -hydroxyamino Acid Derivatives *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4676; (d) Nicholas, E.S.; Phelps, D. J. Synthesis of Hsomeric Methyl- and Dimet hyl-Substituted 4-Benzylidene-2-phenyloxazolin-5-ones and Ring-Opened Derivatives. *Journal of Chemical and Engineering Data*, **1980**, Vol. 25, No. 1, 89; (e) Zheng, Y.; Li, X. Ren; C. Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. Synthesis of Oxazoles from Enamides via Phenyl iodine Diacetate-Mediated Intramolecular Oxidative Cyclization *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10353; (f) Liu, J.; Wen, Y.; He, F.; Gao, L.; Gao, L.; Wang, J.; Wang, X.; Zhan, Y.; Hu, L. Ruthenium (II)-catalyzed C-O/C-S Cyclization for Synthesis of 5-member O-Containing and S-Containing Heterocycles. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 846; (g) Jia, X.; Li, X.; Xu, L.; Shi, Q.; Yao, X.; Chan, A.S.C. Highly Efficient Rhodium/Monodentate Phosphoramidite Catalyst and Its Application in the Enantioselective Hydrogenation of Enamides and α -Dehydroamino Acid Derivatives. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4539; (h) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernandez-Alvarez, E. On the preparation and caracterization of some E and Z isomeric oxazolones. *Anales de Quimica, Serie C: Quimica Organica y Bioquimica* **1981**, *77*(1), 561; (i) Esmaeili, A.A.; Shahmansouri, S.; Habibi, A.; Fakhari, A.R. Diastereoselective synthesis of 5-iminooxazolines and their subsequent transformation to α,α -disubstituted dipeptide esters: a formal [4+1] cycloaddition reaction of cyclohexyl isocyanide and Z-alkyl- α -benzoyl amino-acrylates. *Tetrahedron* **2012**, *68*(38), 8046.

Capítulo V.

1.- Métodos generales.

Las reacciones de síntesis de los precursores de tipo oxazolona **1** y deshidrofenilalanina **2** se han llevado a cabo sin protección especial frente al oxígeno del aire, utilizando disolventes de grado comercial. Las reacciones fotoquímicas para dar las dihidroisoquinolonas **5** y las dihidroquinolonas **6** se han llevado a cabo en CH₂Cl₂ seco, bajo atmósfera inerte (Ar) y condiciones anhidras. El CH₂Cl₂ empleado como disolvente fue desoxigenado y secado usando un sistema de purificación PureSolv MD5, y guardado bajo Ar a 4 °C. Las purificaciones por cromatografía en columna se llevaron a cabo utilizando gel de sílice (70-230 µm) como soporte. La medida de los espectros de resonancia magnética nuclear de los núcleos de ¹H, ¹³C y ¹⁹F se llevó a cabo en disolución de CDCl₃, a temperatura ambiente, en espectrómetros Bruker AV300, AV400 y AV500, operando a 300.13, 400.13 y 500.13 MHz, respectivamente, para el núcleo de ¹H. Los espectros de ¹H y ¹³C se referenciaron respecto a la señal residual del disolvente en cada caso, mientras que los espectros de ¹⁹F se referenciaron a CFCl₃. La asignación de los picos del espectro de ¹H RMN se ha llevado a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D ¹H-COSY y experimentos 1D ¹H-SELNOE selectivos. En el caso de los experimentos selectivos de 1D-SELNOE se determinó que los valores óptimos del tiempo de mezcla D8 estaban en el rango de 1.2-1.8 s, en función de la señal irradiada. Los valores de tiempos de mezcla optimizados se obtuvieron a partir del tiempo de relajación longitudinal T₁, medido mediante la secuencia de inversión-recuperación. La asignación completa de los picos de RMN de ¹³C se llevó a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D de ¹H-¹³C HSQC editado y ¹H-¹³C HMBC. Los valores utilizados para las constantes de acoplamiento ¹J_{CH} (HSQC) y ⁿJ_{CH} (HMBC) fueron 145 Hz y 10 Hz, respectivamente. Los espectros de masas HRMS y ESI (ESI⁺) se registraron utilizando un MicroToF Q, API-Q-ToF ESI con un rango de masas de 20 a 3000 m/z y una resolución de masas de 15000 (FWHM). La síntesis de las oxazolonas de partida **1** se ha llevado a cabo mediante el método de Erlenmeyer-Plöchl, por reacción de *N*-(2-bromobenzoil)glicina con el correspondiente aldehído, siguiendo procedimientos ya descritos en la bibliografía¹. La *N*-(2-bromobenzoil)glicina se preparó, a su vez, siguiendo el método de Schotten-Baumann². El reactivo BF₃·OEt₂ usado como ácido de Lewis se compró en Sigma Aldrich y almacenó bajo Ar. Los espectros de absorción en el rango ultravioleta-visible se determinaron en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 600 BB utilizando disoluciones de concentración 5×10⁻⁵ M. Los espectros de excitación-emisión se determinaron en un espectrofotómetro Horiba Jobin Yvon Fluoromax-P. Todos los espectros de absorción, excitación y emisión se han registrado a temperatura ambiente. Las medidas de excitación-emisión se realizaron en disolución (5·10⁻⁵ M) con cubetas de cuarzo de 1 cm de lado.

2.- Sistema de irradiación.

El sistema de irradiación empleado consiste en un matraz Schlenk (10 mL) irradiado con una lámpara Kessil PR160L (370 nm) con una potencia máxima de 50W, pero que puede ser regulada en función de la reacción. La lámpara Kessil y el matraz se colocaron a una distancia de 5 cm entre sí, y así disipar el

exceso de calentamiento. Se coloca un espejo cóncavo delante de la lámpara para maximizar la luz que irradia esta.

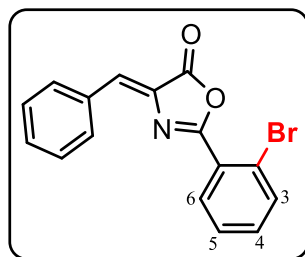
3.- Difracción de rayos-X.

Los cristales del compuesto **5a** se obtuvieron por lenta difusión de *n*-pentano en una disolución del correspondiente compuesto en CH₂Cl₂ a -18 °C durante 1 semana. Los cristales de **5c** se obtuvieron por evaporación lenta de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Los cristales de los productos **6m** y **6n** se obtuvieron por difusión lenta de *n*-pentano en una disolución de los correspondientes crudos en CH₂Cl₂ a baja temperatura (4°C) durante varias semanas. Un monocristal seleccionado de cada compuesto se montó en el extremo de una fibra de cuarzo en una orientación aleatoria, se cubrió con aceite perfluorado (*magic oil*) y se colocó bajo una corriente fría de N₂ gas. La toma de datos de todos los compuestos se llevó a cabo a 100 K en un difractómetro Bruker APEX D8 Venture utilizando la radiación del Mo-K α (monocromador de grafito, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Se tomó en cada caso un hemisferio de datos, basado en barridos del ángulo ω . La intensidad de las imágenes de difracción se integró utilizando el programa SAINT³ y las intensidades, una vez integradas, fueron sometidas a una corrección de absorción mediante el programa SADABS⁴. La resolución de la estructura se llevó a cabo mediante el uso de métodos directos (Fourier)⁵. Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos. Los átomos de H se colocaron en posiciones idealizadas y se trataron como átomos jinete. A cada átomo H se le asignó un parámetro de desplazamiento isotrópico igual a 1,2 o 1,5 veces el parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente del átomo al que está enlazado. Para la resolución y refino de la estructura se utilizaron los paquetes de programas SHELX-97⁶ y Bruker APEX3⁷. Las estructuras se refinaron respecto a F_o^2 y se utilizaron todas las reflexiones en el cálculo de mínimos cuadrados.⁶

4.- Síntesis y caracterización de(Z)-2-bromofenil-4-ariliden-5(4H) oxazolonas **1a-1u**.

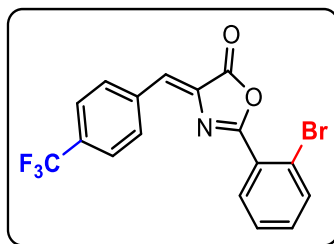
La síntesis de todas las oxazolonas se llevó a cabo de la misma forma, ejemplificada con **1a**. Las oxazolonas **1a**, **1j** y **1m-1u** están ya descritas y caracterizadas en la bibliografía.⁸ Las oxazolonas **1b-1i**, **1k** y **1l** aparecen en Scifinder pero no tienen bibliografía asociada, por lo que se han caracterizado totalmente en este trabajo.

Síntesis de (Z)-4-benciliden-2-(2-bromofenil)oxazol-5(4H)-ona **1a**.



A una disolución de *N*-(2-bromobenzoil)glicina (1500.0 mg, 5.81 mmol) en 10 mL de anhídrido acético se añaden acetato de sodio (476.6 mg, 5.81 mmol) y benzaldehído (0.6 mL, 5.81 mmol). La suspensión resultante se calienta a reflujo (110 °C) durante 2.5 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade etanol (30 mL). El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua (5 mL) y éter frío (2 mL) y se seca al aire por succión. El producto **1a** se obtiene como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 318.9 mg (17 % de rendimiento).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(4-(trifluorometil)benciliden)oxazol-5(4H)-ona **1b.**



La oxazolona **1b** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (1500.0 mg, 5.81 mmol) reacciona con 4-(trifluorometil)-benzaldehído (0.8 mL, 5.81 mmol) y acetato de sodio (476.6 mg, 5.81 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5 h para dar **1b** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 876.3 mg (38 % de rendimiento).

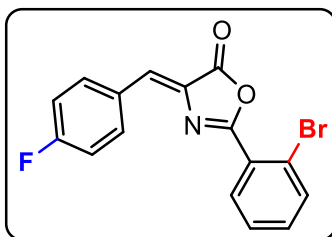
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₀BrF₃KNO₂]⁺ = 434.0782 [M+K]⁺; encontrado: 434.0816.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (d, 2H, H_m, C₆H₄CF₃, ³J_{HH} = 8.40 Hz), 8.09 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.50 Hz, ⁴J_{HH} = 2.10 Hz), 7.83 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.80 Hz, ⁴J_{HH} = 1.50 Hz), 7.72 (d, 2H, H_o, C₆H₄CF₃, ³J_{HH} = 8.10 Hz), 7.52-7.41 (m, 2H, H₄, H₅, C₆H₄Br), 7.31 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.67 (C=O), 163.12 (C=N), 136.55 (q, C_i, C₆H₄CF₃, ⁴J_{CF} = 1.3 Hz), 135.82 (C₆, C₆H₄Br), 134.76 (C_q), 133.88 (C₄, C₆H₄Br), 132.62 (C_m, C₆H₄CF₃), 138.48 (d, C-CF₃, C₆H₄CF₃, ²J_{CF} = 32.5 Hz), 132.39 (C₃, C₆H₄Br), 130.87 (CH), 127.80 (C₅, C₆H₄Br), 125.95 (q, C_o, C₆H₄CF₃, ³J_{CF} = 3.77 Hz), 125.53 (C_i, C₆H₄Br), 123.89 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272 Hz), 122.93 (C-Br, C₆H₄Br).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -63.03 (s, CF₃).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorobenciliden)oxazol-5(4H)-ona **1c.**



La oxazolona **1c** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (1500.0 mg, 5.81 mmol) reacciona con 4-fluorobenzaldehído (721.1 mg, 5.81 mmol) y acetato de sodio (476.6 mg, 5.81 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5 h para dar **1c** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 280.1 mg (14 % de rendimiento).

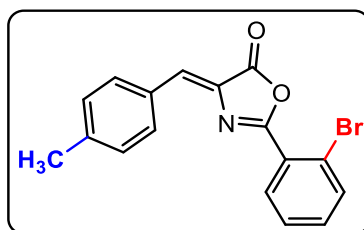
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₉BrFNaO₂]⁺ = 367.9698 [M+Na]⁺; encontrado: 367.9693.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.23 (m, 2H, H_o, C₆H₄F), 8.06 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.80 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.20 Hz), 7.48 (td, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.41 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.28 (s, 1H, CH), 7.20-7.12 (m, 2H, H_m, C₆H₄F).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.13 (C=O), 164.64 (d, C-F, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 255.8Hz), 162.00 (C=N), 137.97 (d, C_o, C₆H₄F, ²J_{CF} = 9.1Hz), 135.67 (C₆, C₆H₄Br), 133.52 (C₅, C₆H₄Br), 132.44 (d, C_q, ³J_{CF} = 3.0Hz), 132.19 (C₃, C₆H₄Br), 132.05 (d, CH, ⁴J_{CF} = 1.5Hz), 129.83 (d, C_i, C₆H₄F, ³J_{CF} = 3.8Hz), 127.73 (C₄, C₆H₄Br), 125.85 (C_i, C₆H₄Br), 122.64 (C-Br, C₆H₄Br), 116.46 (d, C_o, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21.9Hz).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -105.96 (tt, C₆H₄F, ³J_{FH} = 11.3 Hz, ⁴J_{FH} = 5.6 Hz).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(4-metilbenciliden)oxazol-5(4H)-ona **1d**.

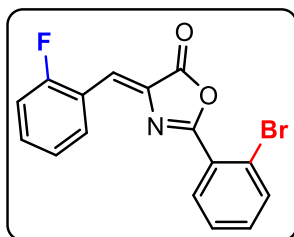


La oxazolona **1d** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (2000.0 mg, 7.74 mmol) reacciona con 4-metilbenzaldehído (0.91 mL, 7.74 mmol) y acetato de sodio (634.0 mg, 7.74 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5h para dar **1d** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 906.8 mg (34 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNaNO₂]⁺= 363.9949 [M+Na]⁺; encontrado: 363.9944.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (d, 2H, H_m, C₆H₄Me, ³J_{HH} = 8.40 Hz), 8.06 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.80 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.80 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.80 Hz, ⁴J_{HH} = 1.20 Hz), 7.49-7.37 (m, 2H, H₄, H₅, C₆H₄Br), 7.31 (s, 1H, CH), 7.28 (d, 2H, H_o, C₆H₄Me, ³J_{HH} = 8.10 Hz), 2.42 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.43 (C=O), 161.39 (C=N), 142.72 (C-Me, C₆H₄Me), 135.60 (C₅, C₆H₄Br), 133.83 (CH), 133.28 (C₄, C₆H₄Br), 132.84 (C_m, C₆H₄Me), 132.13 (C₂, C₆H₄Br), 131.97 (C_i, C₆H₄Me), 130.83 (C_q), 129.99 (C_o, C₆H₄Me), 127.67 (C₃, C₆H₄Br), 126.10 (C_i, C₆H₄Br), 122.58 (C-Br, C₆H₄Br), 21.98 (CH₃, C₆H₄Me).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(2-fluorobenciliden)oxazol-5(4H)-ona **1e**.

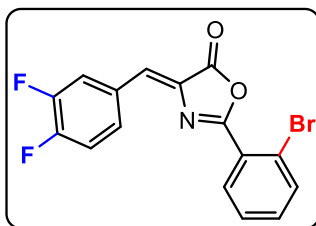
La oxazolona **1e** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (2000.0 mg, 7.74 mmol) reacciona con 2-fluorobenzaldehído (0.8 mL, 7.74 mmol) y acetato de sodio (634.0 mg, 7.74 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5 h para dar **1e** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 1287.8 mg (48 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₉BrFNaNO₂]⁺ = 367.9693 [M+Na]⁺; encontrado: 367.9698.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.94 (dd, 1H, H₃, C₆H₄F, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 8.07 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.80 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.66 (s, 1H, CH), 7.50-7.38 (m, 3H, H₄, H₅, C₆H₄Br + H₅, C₆H₄F), 7.27 (t, H₄, C₆H₄F, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 7.12 (dd, 1H, H₆, C₆H₄F, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.61 (C=O), 162.39 (C=N), 161.15 (d, C-F, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 257.4 Hz), 135.57 (C₆, C₆H₄Br), 133.59 (d, C_q, ⁴J_{CF} = 3.8 Hz), 133.50 (C₄, C₆H₄Br), 133.39 (d, C₃, C₆H₄F, ³J_{CF} = 9.05 Hz), 132.72 (C₅, C₆H₄F), 132.14 (C₃, C₆H₄Br), 127.61 (C₅, C₆H₄Br), 125.62 (C_i, C₆H₄Br), 124.83 (d, C₄, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.8 Hz), 123.95 (d, ⁴J_{CF} = 3.8 Hz), 122.63 (C-Br, C₆H₄Br), 121.65 (d, C_i, C₆H₄F, ³J_{CF} = 10.6 Hz), 115.61 (d, C₆, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21.1 Hz).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -113.83 (m, C₆H₄F).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(3,4-difluorobenciliden)oxazol-5(4H)-ona **1f**.

La oxazolona **1f** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzil)glicina (2000.0 mg, 7.74 mmol) reacciona con 3,4-difluorobenzaldehído (0.9 mL, 7.74 mmol) y acetato de sodio (634.0 mg, 7.74 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5h para dar **1f** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 1324.0 mg (46 % de rendimiento).

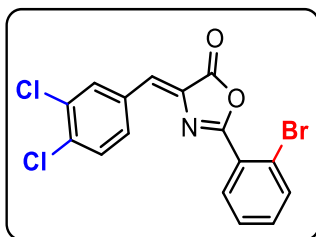
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₈BrF₂NaNO₂]⁺ = 385.9604 [M+Na]⁺; encontrado: 385.9582.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, 1H, H₂, C₆H₃F₂, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz), 8.06 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz), 7.81 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, H₆, C₆H₃F₂, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.50-7.38 (m, 2H, H₄, H₅, C₆H₄Br), 7.23 (d, 1H, H₅, C₆H₃F₂, ³J_{HH} = 8.7 Hz), 7.20 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.47 (C=O), 162.47 (C=N), 152.23 (dd, C-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 257.4 Hz, ²J_{CF} = 13.6 Hz), 150.53 (dd, C-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 249.1 Hz, ²J_{CF} = 12.8 Hz), 135.64 (C₆, C₆H₄Br), 133.54 (C₄, C₆H₄Br), 133.32 (d, C_q, ⁴J_{CF} = 3.01 Hz), 132.12 (C₂, C₆H₄Br), 130.48 (dd, C_i, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 4.5 Hz, ⁴J_{CF} = 2.3 Hz), 130.31 (t, CH, ⁴J_{CF} = 2.3 Hz), 129.57 (q, C₆, C₆H₃F₂, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz), 127.58 (C₅, C₆H₄Br), 125.46 (C_i, C₆H₄Br), 122.68 (C-Br, C₆H₄Br), 120.73 (d, C₂, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 18.9 Hz), 117.73 (d, C₅, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 8.7 Hz).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -130.83 (m, F, C₆H₃F₂), -135.78 (m, F, C₆H₃F₂).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(3,4-diclorobenciliden)oxazol-5(4H)-ona **1g.**

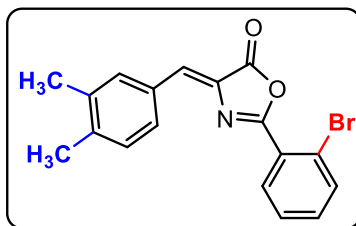


La oxazolona **1g** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (2000.0 mg, 7.74 mmol) reacciona con 3,4-diclorobenzaldehído (1354.0 mg, 7.74 mmol) y acetato de sodio (634.0 mg, 7.74 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5h para dar **1g** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 2718.3 mg (90 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₈BrCl₂NaNO₂]⁺ = 417.9013 [M+Na]⁺; encontrado: 417.9007.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.58 (d, 1H, H₂, C₆H₃Cl₂, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 8.08 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.94 (dd, 1H, H₅, C₆H₃Cl₂, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.83 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.53 (d, 1H, H₅, C₆H₃Cl₂, ³J_{HH} = 8.40 Hz), 7.50-7.40 (m, 2H, H₄, H₅, C₆H₄Br), 7.20 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.40 (C=O), 162.46 (C=N), 135.78 (C₆, C₆H₄Br), 135.55 (C_i, C₆H₃Cl₂), 134.03 (C_q), 133.70 (C₅, C₆H₄Br), 133.68 (C₂, C₆H₃Cl₂), 133.40 (C-Cl, C₆H₃Cl₂), 133.14 (C-Cl, C₆H₃Cl₂), 132.20 (C₃, C₆H₄Br), 131.37 (C₅, C₆H₃Cl₂), 130.89 (C₆, C₆H₃Cl₂), 129.86 (CH), 127.66 (C₄, C₆H₄Br), 125.18 (C_i, C₆H₄Br), 122.84 (C-Br, C₆H₄Br).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromofenil)-4-(3,4-dimetilbenciliden)oxazol-5(4H)-ona **1h**.

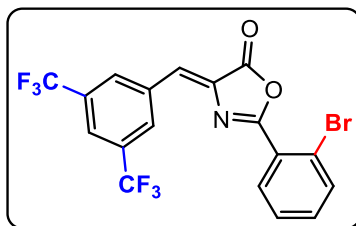
La oxazolona **1h** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (2000.0 mg, 7.74 mmol) reacciona con 3,4-dimetilbenzaldehído (1.3 mL, 7.74 mmol) y acetato de sodio (634.0 mg, 7.74 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5h para dar **1h** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 704.3 mg (47 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₄BrNaNO₂]⁺ = 378.0106 [M+Na]⁺; encontrado: 378.0100.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (s, 1H, H₂, C₆H₄(CH₃)₂), 8.03 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 9 Hz, ⁴J_{HH} = 3 Hz), 7.92 (dd, 1H, H₆, C₆H₄(CH₃)₂, ³J_{HH} = 6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.78 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.44 (td, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.36 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.24 (s, 1H, CH), 7.20 (d, 1H, H₅, C₆H₄(CH₃)₂, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 2.30 (s, 6H, CH₃, C₆H₄(CH₃)₂).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.31 (C=O), 160.87 (C=N), 141.55 (C-CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 137.34 (C-CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 135.59 (C₆, C₆H₄Br), 133.96 (C₂, C₆H₄(CH₃)₂), 133.80 (CH), 133.12 (C₅, C₆H₄Br), 131.98 (C₃, C₆H₄Br), 131.78 (C_q), 131.15 (C_i, C₆H₄(CH₃)₂), 130.60 (C₆, C₆H₄(CH₃)₂), 130.42 (C₅, C₆H₄Br), 127.58 (C₄, C₆H₄Br), 125.83 (C_i, C₆H₄Br), 122.46 (C-Br, C₆H₄Br), 20.21 (CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 19.91 (CH₃, C₆H₄(CH₃)₂).

Síntesis de (Z)-4-(3,5-bis(trifluorometil)benciliden)-2-(2-bromofenil)oxazol-5(4H)-ona **1i.**



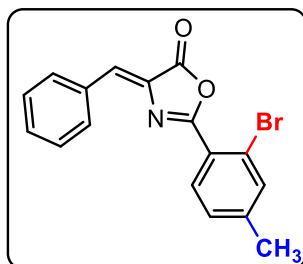
La oxazolona **1i** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo del correspondiente aldehído. Así, *N*-(2-bromobenzoyl)glicina (2000.0 mg, 7.74 mmol) reacciona con 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (1.3 mL, 7.74 mmol) y acetato de sodio (634.0 mg, 7.74 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5h para dar **1i** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 1437.7 mg (40 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₈BrF₆NaNO₂]⁺ = 485.9560 [M+Na]⁺; encontrado: 486.0060.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.77 (s, 2H, H₂, H₆, C₆H₄(CF₃)₂), 8.11 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.50 Hz, ⁴J_{HH} = 2.10 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄, C₆H₄(CF₃)₂), 7.86 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.50 Hz, ⁴J_{HH} = 1.80 Hz), 7.54-7.43 (m, 2H, H₄, H₅, C₆H₄Br), 7.32 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.83 (C=O), 163.40 (C=N), 136.05 (C₆, C₆H₄Br), 135.76 (C_i, C₆H₃(CF₃)₂), 135.07 (C_q), 134.07 (C₅, C₆H₄Br), 132.37 (q, C-CF₃, C₆H₃(CF₃)₂, ²J_{CF} = 33 Hz), 132.35 (C₃, C₆H₄Br), 131.81 (d, C_o, C₆H₄(CF₃)₂, ³J_{CF} = 3.0 Hz), 128.20 (CH), 127.72 (C₄, C₆H₄Br), 124.89 (C_i, C₆H₄Br), 123.95 (t, C_p, C₆H₄(CF₃)₂, ³J_{CF} = 3.8 Hz), 123.17 (C-Br, C₆H₄Br), 122.92 (q, CF₃, C₆H₄(CF₃)₂, ¹J_{CF} = 249.0 Hz).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -62.96 (s, CF₃).

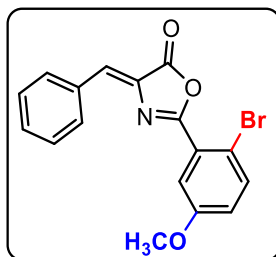
Síntesis de (Z)-4-benciliden-2-(2-bromo-4-metilfenil)oxazol-5(4H)-ona **1k**.

La oxazolona **1k** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo de los correspondientes hipúrico y aldehído. Así, *N*-(2-bromo-4-metilbenzoil)glicina (1800.0 g, 6.64 mmol) reacciona con benzaldehído (0.68 mL, 6.64 mmol) y acetato de sodio (550 mg, 6.64 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5 h para dar **1k** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 549.2 mg (24 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNaNO₂]⁺ = 363.9949 [M+Na]⁺; encontrado: 363.9944.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.97 (d, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz), 7.63 (d, 1H, H₃, C₆H₃, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 7.51-7.45 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.30 (s, 1H, CH), 7.26 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 2.42 (CH₃).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.37 (C=O), 161.93 (C=N), 144.79 (C₄, C₆H₃), 136.26 (C₃, C₆H₃), 133.51 (C_i, C₆H₅), 132.98 (C_q), 132.87 (CH), 132.67 (C_o, C₆H₅), 132.00 (C₆, C₆H₃), 131.54 (C_p, C₆H₅), 129.10 (C_m, C₆H₅), 128.58 (C₅, C₆H₃), 122.91 (C-Br, C₆H₃), 122.50 (C_i, C₆H₃), 21.42 (CH₃).

Síntesis de (Z)-4-benciliden-2-(2-bromo-5-metoxifenil)oxazol-5(4H)-ona **1l**.

La oxazolona **1l** se prepara siguiendo un procedimiento experimental estrictamente análogo al descrito para **1a**, pero partiendo de los correspondientes hipúrico y aldehído. Así, *N*-(2-bromo-5-metoxibenzoil)glicina (1715.2 mg, 5.98 mmol) reacciona con benzaldehído (0.610 mL, 5.98 mmol) y acetato de sodio (490 mg, 5.98 mmol) en 10 mL de anhídrido acético a reflujo (110 °C) durante 2.5 h para dar **1l** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 836.1 mg (39 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNaNO₃]⁺ = 379.9898 [M+Na]⁺; encontrado: 379.9891.

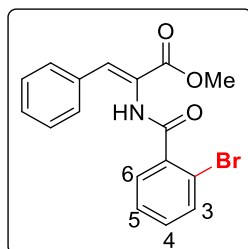
¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.66 (d, 1H, H₃, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, H₆, C₆H₃, ⁴J_{HH} = 3.2 Hz), 7.50-7.45 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.33 (s, 1H, CH), 6.96 (dd, 1H, H₄, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.2 Hz), 3.86 (CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.11 (C=O), 161.58 (C=N), 158.74 (C₅, C₆H₃), 136.26 (C₃, C₆H₃), 133.54 (CH), 133.26 (C_q + C_i, C₆H₅), 132.67 (C_o, C₆H₅), 131.64 (C_p, C₆H₅), 129.02 (C_m, C₆H₅), 126.17 (C_i, C₆H₃), 120.14 (C₄, C₆H₃), 116.41 (C₆, C₆H₃), 112.97 (C-Br, C₆H₃), 55.79 (CH₃O).

5.- Síntesis y caracterización de las deshidrofenilalaninas 2a-2l.

La síntesis de todas las deshidrofenilalaninas se llevó a cabo siguiendo el método general^{8a} para sustratos análogos, ya que estos nuevos sustratos no se encontraban descritos en la literatura.

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo 2a.



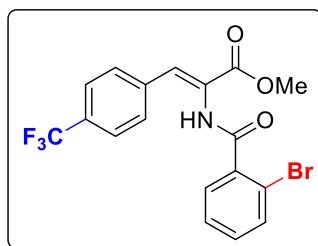
Se prepara en un matraz de Young una suspensión de la oxazolona **1a** (700.0 mg, 2.13 mmol) en 7 mL de metanol. Sobre esta suspensión se añaden 70 mg (1.30 mmol) de metóxido de sodio y la mezcla resultante se agita a reflujo (85 °C) durante 40 minutos, tiempo en el que se observa la disolución de la suspensión inicial. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a sequedad. Se añade CH₂Cl₂ (20 mL) para extraer el residuo sólido y la suspensión obtenida se filtra por tierra de diatomeas. La disolución resultante se evapora a sequedad, obteniendo **2a** como un sólido blanco. Obtenidos: 593.9 mg (77 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₄BrNaNO₃]⁺ = 382.0055 [M+Na]⁺; encontrado: 382.0049.

¹H RMN (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.55 (m, 2H, 5H, NH + H_o, C₆H₅ + H₃, H₆, C₆H₄Br), 7.53 (s, 1H, CH), 7.43-7.27 (m, 5H, H₄, H₅, C₆H₄Br + H_m, H_p C₆H₅), 3.89 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 165.53 (C(O)O), 165.50 (CO-NH), 136.78 (C_i, C₆H₄Br), 133.73 (C₆, C₆H₄Br), 133.66 (C_i, C₆H₅), 132.90 (C₅, C₆H₄Br), 131.89 (CH), 130.07 (C₃, C₆H₄Br), 129.90, 129.63, 128.58 (C_o, C_m, C_p, C₆H₅), 127.65 (C₄, C₆H₄Br), 123.52 (C_q), 119.40 (C-Br, C₆H₄Br), 52.82 (COOCH₃).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(4-trifluorometilfenil)acrilato de metilo 2b.



El compuesto **2b** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1b** (768.0 mg, 1.93 mmol) reacciona con metóxido de sodio (77 mg, 1.43 mmol) en 8 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2b** como un sólido blanco. Obtenidos: 336.5 mg (41 % de rendimiento).

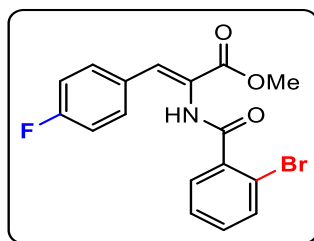
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₃BrF₃NaNO₃]⁺ = 449.9929 [M+Na]⁺; encontrado: 449.9923.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (s, 1H, NH), 7.68-7.58 (m, 6H, H_o + H_m, C₆H₄CF₃, H₃, H₆, C₆H₄Br), 7.52 (s, 1H, CH), 7.39 (t, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.33 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 3.90 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.34 (C(O)O), 165.09 (CO-NH), 137.69 (C_i, C₆H₄CF₃), 136.55 (C_i, C₆H₄Br), 133.94 (C₆, C₆H₄Br), 132.23 (C₅, C₆H₄Br), 130.90 (d, C-CF₃, C₆H₄CF₃, ²J_{CF} = 33.2 Hz), 130.16 (CH + C₃, C₆H₄Br), 129.97 (C_o, C₆H₄CF₃), 127.87 (C₄, C₆H₄Br), 125.48 (q, C_m, C₆H₄CF₃, ³J_{CF} = 3.77 Hz), 124.76 (C_q), 123.98 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.4 Hz), 119.45 (C-Br, C₆H₄Br), 53.20 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -62.80 (s, CF₃).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo **2c**.



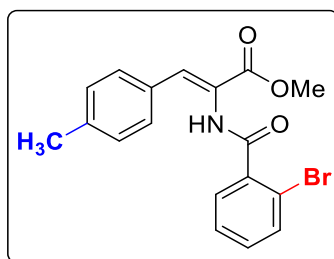
El compuesto **2c** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1c** (220.0 mg, 0.63 mmol) reacciona con metóxido de sodio (22.0 mg, 0.41 mmol) en 3 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2c** como un sólido blanco. Obtenidos: 129.6 mg (54 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₃BrFNaNO₃]⁺ = 399.9961 [M+Na]⁺; encontrado: 399.9955.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (s, 1H, NH), 7.65-7.56 (m, 4H, H_o, C₆H₄F + H₃, H₆, C₆H₄Br), 7.51 (s, 1H, CH), 7.39 (t, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 7.32 (td, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.05 (m, 2H, H_m, C₆H₄F), 3.88 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.66 (C(O)O), 164.99 (CO-NH), 163.01 (d, C-F, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 289.6 Hz), 136.79 (C_i, C₆H₄Br), 133.91 (C₆, C₆H₄Br), 132.13 (d, C_o, C₆H₄F, ³J_{CF} = 9 Hz), 132.11 (C₅, C₆H₄Br), 131.90 (CH), 130.20 (C₃, C₆H₄Br), 130.07 (d, C_i, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.7 Hz), 127.84 (C₄, C₆H₄Br), 122.48 (C_q), 119.48 (C-Br, C₆H₄Br), 115.80 (d, C_m, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21.8 Hz), 53.00 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -109.82 (m, C₆H₄F).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(*p*-tolil)acrilato de metilo 2d.

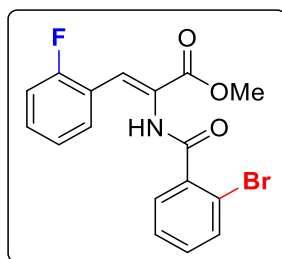
El compuesto **2d** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1d** (602.8 mg, 1.77 mmol) reacciona con metóxido de sodio (61 mg, 1.13 mmol) en 6 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2d** como un sólido blanco. Obtenidos: 315.7 mg (48 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₆BrNaNO₃]⁺ = 396.0211 [M+Na]⁺; encontrado: 396.0206.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (m, 3H, NH + H₃, H₆, C₆H₄Br), 7.49 (m, 3H, H_o, C₆H₄Me + CH), 7.37 (t, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 7.30 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.16 (m, 2H, H_m, C₆H₄Me), 3.85 (s, 3H, CH₃, C₆H₄Me), 2.34 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.71 (C(O)O), 165.70 (CO-NH), 140.10 (C-CH₃, C₆H₄Me), 136.98 (C_i, C₆H₄Br), 133.75 (C₆, C₆H₄Br), 133.47 (CH), 131.84 (C₅, C₆H₄Br), 130.83 (s, C_i, C₆H₄Me), 130.14 (C_o, C₆H₄Me), 130.06 (C₃, C₆H₄Br), 129.38 (C_m, C₆H₄Me), 127.67 (C₄, C₆H₄Br), 122.77 (C_q), 119.48 (C-Br, C₆H₄Br), 52.74 (COOCH₃), 21.55 (CH₃).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(2-fluorofenil)acrilato de metilo 2e.



El compuesto **2e** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1e** (615.3 mg, 1.78 mmol) reacciona con metóxido de sodio (62 mg, 1.15 mmol) en 6 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2e** como un sólido blanco. Obtenidos: 355.5 mg (53 % de rendimiento).

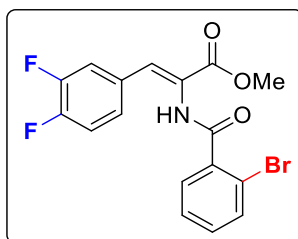
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₃BrFNaNO₃]⁺ = 399.9961 [M+Na]⁺; encontrado: 399.9964.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (s, 1H, NH), 7.66-7.59 (m, 4H, CH + H₃, H₆, C₆H₄Br + H₆, C₆H₄F), 7.41-7.29 (m, 3H, H₄, C₆H₄F + H₄, H₅, C₆H₄Br), 7.17-7.06 (m, 2H, H₅, H₃, C₆H₄F), 3.91 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.35 (C(O)O), 164.84 (CO-NH), 160.50 (d, C-F, C₆H₄F, ¹J_{CF} = 251.3 Hz), 136.82 (C_i, C₆H₄Br), 136.73 (d, C_i, C₆H₄F, ²J_{CF} = 9.8 Hz), 133.88 (C₆, C₆H₄Br), 132.02 (C₄, C₆H₄Br), 131.33 (d, C₄, C₆H₄F, ³J_{CF} = 9.1 Hz), 130.33 (d, C₆, C₆H₄F, ³J_{CF} = 7.2 Hz), 130.37 (C₃, C₆H₄Br), 127.76 (C₅, C₆H₄Br), 125.27 (C_q), 124.17 (d, C₅, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.01 Hz), 123.99 (d, CH, ³J_{CF} = 3.7 Hz), 119.56 (C-Br, C₆H₄Br), 115.21 (d, C₃, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21.9 Hz), 53.10 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -111.50 (m, C₆H₄F).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(3,4-difluorofenil)acrilato de metilo 2f.



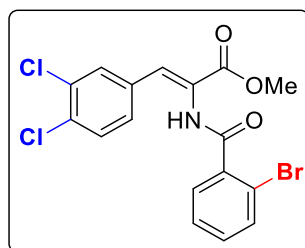
El compuesto **2f** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1f** (989.2 mg, 2.71 mmol) con metóxido de sodio (99 mg, 1.84 mmol) en 10 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2f** como un sólido blanco. Obtenidos: 378 mg (35 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrF₂NaNO₃]⁺ = 417.9866 [M+Na]⁺; encontrado: 417.9861.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (s, 1H, NH), 7.63 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.59 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.5-7.36 (m, 3H, H₅, H₄, C₆H₄Br + H₂, C₆H₃F₂), 7.35-7.26 (m, 2H, CH + H₆, C₆H₃F₂) 7.14 (m, 1H, H₅, C₆H₃F₂), 3.88 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.27 (C(O)O), 161.19 (CO-NH), 150.72 (dd, C-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 252.8 Hz, ²J_{CF} = 12.8 Hz), 150.2 (dd, C-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 248.3 Hz, ²J_{CF} = 12.8 Hz), 136.70 (C_i, C₆H₄Br), 133.78 (C₆, C₆H₄Br), 132.02 (C₄, C₆H₄Br), 130.99 (t, C_i, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 2.7 Hz), 130.24 (t, CH, ⁴J_{CF} = 2.0 Hz), 129.01 (C₃, C₆H₄Br), 126.71 (q, C₆, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 3.5 Hz), 123.55 (C_q), 119.23 (C-Br, C₆H₄Br), 118.42 (d, C₂, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 18.1 Hz), 117.35 (d, CH, C₅, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 18.1 Hz), 52.98 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -104.65 (m, F, C₆H₄F₂), -137.23 (m, F, C₆H₄F₂).

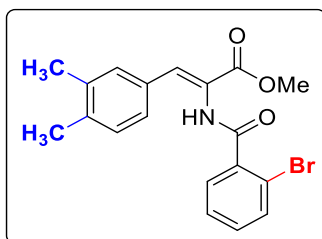
Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de metilo **2g**.

El compuesto **2g** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1g** (615.3 mg, 1.54 mmol) reacciona con metóxido de sodio (62 mg, 1.15 mmol) en 6 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2g** como un sólido blanco. Obtenidos: 451.9 mg (68 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrCl₂NaNO₃]⁺ = 449.9275 [M+Na]⁺; encontrado: 449.9265.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (s, 1H, NH), 7.70 (d, 1H, H₂, C₆H₃Cl₂, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz), 7.64 (dd, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.59 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz), 7.44-7.36 (m, 4H, H₅, H₆, C₆H₃Cl₂ + CH + H₄, C₆H₄Br), 7.34 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz), 3.90 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 165.33 (C(O)O), 165.11 (CO-NH), 136.76 (C_i, C₆H₄Br), 134.24 (C_i, C₆H₃Cl₂), 133.89 (C₃, C₆H₄Br), 133.48 (C-Cl, C₆H₃Cl₂), 132.86 (C-Cl, C₆H₃Cl₂), 132.21 (C₄, C₆H₄Br), 131.28 (C₂, C₆H₃Cl₂), 130.55 (C₆, C₆H₄Br), 130.10 (CH), 129.45 (C₅, C₆H₃Cl₂), 129.13 (C₆, C₆H₃Cl₂), 127.91 (C₅, C₆H₄Br), 124.15 (C_q), 119.41 (C-Br, C₆H₄Br), 53.23 (COOCH₃).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromobenzamido)-3-(3,4-dimetilfenil)acrilato de metilo **2h**.

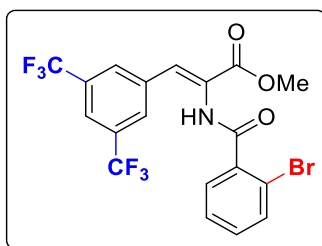
El compuesto **2h** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1h** (614.9 mg, 1.42 mmol) reacciona con metóxido de sodio (62 mg, 1.15 mmol) en 6 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2h** como un sólido amarillo. Obtenidos: 284.4 mg (50 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₈BrNaNO₃]⁺ = 410.0368 [M+Na]⁺; encontrado: 410.0351.

¹H RMN (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.62 (m, 2H, H₂, C₆H₄(CH₃)₂ + H₃, C₆H₄Br), 7.57 (s, 1H, NH), 7.49 (s, 1H, CH), 7.39-7.37 (s ancho, H₅, C₆H₄(CH₃)₂ + H₆, C₆H₄Br), 7.35 (t, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.7 Hz), 7.31 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz), 7.12 (d, 1H, H₅, C₆H₄(CH₃)₂, ³J_{HH} = 8.0 Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 2.25 (s, 3H, CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 2.24 (s, 3H, CH₃, C₆H₄(CH₃)₂).

¹³C{¹H} RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (C(O)O), 165.7 (CO-NH), 138.95 (C_i, C₆H₄Br), 137.1 (C₄-CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 136.8 (C₃-CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 133.8 (C₃, C₆H₄Br), 133.7 (CH), 131.8 (C₅, C₆H₄Br), 131.3 (C₆, C₆H₄(CH₃)₂), 130.83 (C_i, C₆H₄(CH₃)₂), 130.12 (C₂, C₆H₄(CH₃)₂), 129.9 (C₅, C₆H₄(CH₃)₂), 127.8 (C₄, C₆H₄Br), 127.7 (C₃, C₆H₄Br), 122.66 (C_q), 119.47 (C-Br, C₆H₄Br), 52.8 (COOCH₃), 19.9 (CH₃, C₆H₄(CH₃)₂), 19.8 (CH₃, C₆H₄(CH₃)₂).

Síntesis de (Z)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-(2-bromobenzamido)acrilato de metilo 2i.



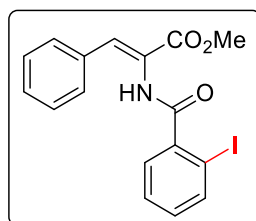
El compuesto **2i** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1i** (608.3 mg, 1.31mmol) reacciona con metóxido de sodio (61 mg, 1.13 mmol) en 6 mL de metanol a reflujo durante 40 minutos para dar **2i** como un sólido blanco. Obtenidos: 238.0 mg (37 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₂BrF₆NaNO₃]⁺ = 517.9802 [M+Na]⁺; encontrado: 517.9766.

¹H RMN (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 2H, H_o, C₆H₃(CF₃)₂), 7.80 (s, 1H, H_p, C₆H₃(CF₃)₂), 7.65 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz), 7.55-7.53 (m, 2H, CH + H₆, C₆H₄Br), 7.40 (t, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 7.34 (td, 1H, H₄, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 3.93 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.05 (C(O)O), 164.71 (CO-NH), 136.91 (C_i, C₆H₄Br), 136.47 (C_i, C₆H₃(CF₃)₂), 133.94 (C₃, C₆H₄Br), 132.38 (C₅, C₆H₄Br), 131.79 (q, C_m, C₆H₃(CF₃)₂, ²J_{CF} = 33.2 Hz), 130.13 (CH), 129.32 (q, C_o, C₆H₃(CF₃)₂, ³J_{CF} = 3.0 Hz), 127.93 (C₄, C₆H₄Br), 127.17 (C₆, C₆H₄Br), 125.19 (C_q), 123.32 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 270 Hz), 122.52 (q, C_p, C₆H₃(CF₃)₂, ³J_{CF} = 3.7 Hz), 119.22 (C-Br, C₆H₄Br), 53.45 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃): δ = -62.85(s, CF₃, C₆H₃(CF₃)₂).

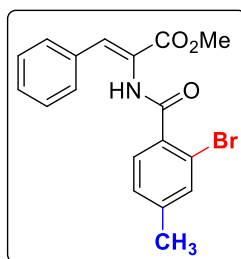
Síntesis de (Z)-2-(2-iodobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2j**.

El compuesto **2j** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1j** (963 mg, 2.57 mmol) reacciona con metóxido de sodio (131 mg, 2.42 mmol) en 10 mL de metanol a reflujo durante 1 hora para dar **2j** como un sólido blanco. Obtenidos: 459.1 mg (44 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₄INNaO₃]⁺ = 429.9916 [M+Na]⁺; encontrado: 429.9911.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.92 (d, 1H, H₃, C₆H₄I, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 7.61 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.54 (s, 1H, CH), 7.53 (m, 1H, H₆, C₆H₄I), 7.45-7.33 (m, 5H, H_m, H_p, C₆H₅ + NH + H₅, C₆H₄I), 7.14 (t, 1H, H₄, C₆H₄I, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 3.89 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 167.20 (CO-NH), 165.65 (C(O)O), 140.94 (C₂, C₆H₃), 140.58 (C₃, C₆H₃), 133.73 (C_i, C₆H₅), 133.19 (CH), 131.88 (C₄, C₆H₃), 130.11 (C_o, C₆H₅), 129.76 (C_p, C₆H₅), 128.86, 128.74 (C₆, C₆H₃ + C_m, C₆H₅), 128.32 (C₅, C₆H₄), 123.72 (C_q), 92.35 (C_i, C₆H₃), 52.96 (COOCH₃).

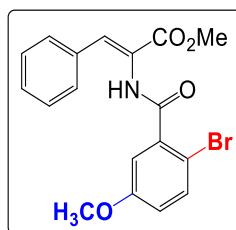
Síntesis de (Z)-2-(2-bromo-4-metilbenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2k**.

El compuesto **2k** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1k** (549 mg, 1.61 mmol) reacciona con metóxido de sodio (80 mg, 1.49 mmol) en 10 mL de metanol a reflujo durante 1 hora para dar **2k** como un sólido blanco. Obtenidos: 230 mg (38 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₇BrNO₃]⁺ = 374.0392 [M+H]⁺; encontrado: 374.0387.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.70 (s ancho, 1H, NH), 7.60-7.53 (m, 4H, H_o, C₆H₅ + H₆, C₆H₃), 7.50 (s, 1H, CH), 7.45 (s, 1H, H₃, C₆H₃), 7.39-7.28 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.18 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8 Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 2.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.70 (C(O)O), 165.52 (CO-NH), 142.86 (C₂, C₆H₃), 134.31 (C₃, C₆H₃), 133.82 (C_i, C₆H₅), 133.67 (C₄, C₆H₃), 132.67 (CH), 130.32 (C₆, C₆H₃), 130.00 (C_o, C₆H₅), 129.66 (C_p, C₆H₅), 128.66 (C_m, C₆H₅), 128.52 (C₅, C₆H₃), 123.77 (C_q), 119.38 (C_i, C₆H₃), 52.89 (COOCH₃), 21.12 (CH₃).

Síntesis de (Z)-2-(2-bromo-5-metoxibenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2l**.

El compuesto **2l** se prepara siguiendo el mismo método experimental que el descrito para **2a**. Así, la oxazolona **1l** (836 mg, 2.34 mmol) reacciona con metóxido de sodio (119 mg, 2.20 mmol) en 10 mL de metanol a reflujo durante 1 hora para dar **2l** como un sólido blanco. Obtenidos: 737.7 mg (81 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₆BrNNaO₄]⁺ = 412.0160 [M+Na]⁺; encontrado: 412.0150.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.74 (s ancho, 1H, NH), 7.58 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.51 (s, 1H, CH), 7.48 (d, 1H, H₃, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.8 Hz), 7.40-7.31 (m, 3H, H_o, H_p, C₆H₅), 7.18 (d, 1H, H₆, C₆H₃, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz), 6.86 (dd, 1H, H₄, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O-C₆H₃Br).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 165.59 (C(O)O), 165.29 (CO-NH), 159.05 (C₅, C₆H₃), 137.27 (C_i, C₆H₃), 134.63 (C₆, C₆H₃), 133.74 (C_i, C₆H₅), 132.98 (CH), 129.99 (C_o, C₆H₅), 129.71 (C_p, C₆H₅), 128.66 (C_m, C₆H₅), 123.63 (C_q), 118.46 (C₄, C₆H₃), 115.45 (C₃, C₆H₃), 109.55 (C₂, C₆H₃), 55.77 (CH₃O), 52.91 (COOCH₃).

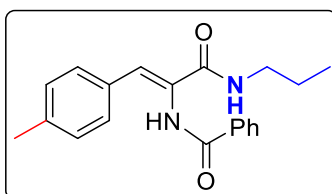
6.- Síntesis y caracterización de los derivados de arilacrilamida 2m-2u.

Los derivados de las arilacrilamidas **2m-2u** usados como material de partida se prepararon a través de la apertura del anillo oxazolona con aminas, siguiendo un método previamente publicado⁹ aunque con ligeras variaciones (disolvente). Las (Z)-N-(*n*-propil/bencil)-2-benzoilamino-3-arilacrilamidas **2m**, **2o**, **2s** y **2u** ya han sido descritas en la literatura. Éstas fueron preparadas siguiendo el método general, y caracterizadas por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H RMN) con los publicados.^{9,10} Las (Z)-N-(*n*-propil)-2-benzoil (o acetil) amino-3-arilacrilamidas **2n**, **2p-2q** y **2t** fueron preparadas siguiendo el método general, y caracterizadas a partir de sus datos analíticos (HRMS) y espectroscópicos (RMN).

Procedimiento general para la síntesis de las arilacrilamidas 2m-2u

A una disolución del precursor (Z)-2-aril-4-ariliden-5(4*H*)-oxazolona **1** en tolueno (5 mL) se le añade la cantidad estequiométrica de *n*-propilamina (relación molar 1/2), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después del tiempo de reacción, se observa que se ha formado un precipitado blanco que se filtra, se lava con tolueno (10 mL) y se seca por succión, caracterizándose como el producto **2**.

Síntesis de (Z)-N-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(*p*-tolil)acrilamida **2n**.



Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(4-metilbenciliden)-5(4*H*)-oxazolona (561.8 mg, 2.135 mmol) con *n*-propilamina (222.9 mg, 3.771 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h para dar **2n** como un sólido blanco.

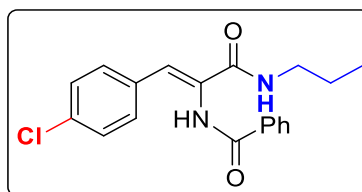
Obtenidos: 609.3 mg (88 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₂₀H₂₂N₂NaO₂]⁺ = 345.1579 [M+Na]⁺; encontrado: 345.1579.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300.13 MHz): δ = 9.99 (s ancho, 1H, NH), 8.17 (t, 1H, NH-propil, ³J_{HH} = 5.9 Hz), 8.01 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.58 (m, 1H, H_p, NHCO-C₆H₅), 7.51 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.45 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 7.19 (s, 1H, CH=), 7.14 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 3.11 (q, H₁, propil, ³J_{HH} = 7 Hz), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.46 (sext, 2H, H₂, propil, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 0.85 (t, 3H, H₃, propil, ³J_{HH} = 7.3 Hz).

¹³C{¹H} RMN (DMSO-*d*₆, 75.5 MHz): δ = 165.79 (CO, NHCO-C₆H₅), 165.01 (CO-NH), 138.17 (C_p, C₆H₄), 133.88 (C_i, C₆H₅), 131.58 (C_i, C₆H₄), 131.57 (C_p, C₆H₅), 129.73 (C_q-CH), 129.29, 129.07 (C_o, C_m, C₆H₄), 128.92 (CH), 128.27 (C_m, C₆H₅), 127.92 (C_o, C₆H₅), 40.96 (C₁, propil), 22.41 (C₂, propil), 20.87 (CH₃), 11.44 (C₃, propil).

Síntesis de (Z)-N-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(4-clorofenil)acrilamida 2p.



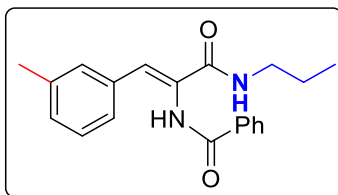
Seguendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(4-clorobenciliden)-5(4H)-oxazolona (250 mg, 0.883 mmol) con *n*-propilamina (104.4 mg, 1.767 mmol) en tolueno (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h para dar **2p** como un sólido blanco.

Obtenidos: 290.2 mg (96 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₉H₁₉ClN₂NaO₂]⁺ = 365.1033 [M+Na]⁺; encontrado: 365.1029.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300.13 MHz): δ = 9.88 (s ancho, 1H, NH), 8.16 (t, 1H, NH-propil, ³J_{HH} = 5.8 Hz), 7.98 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.62-7.48 (m, 5H, H_m, H_p, NHCO-C₆H₅ + H_o, C₆H₄), 7.40 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 7.14 (s, 1H, CH=), 3.11 (q, 2H, H₁, propil, ³J_{HH} = 6.6 Hz), 1.47 (sext, 2H, H₂, propil, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 0.86 (t, 3H, H₃, propil, ³J_{HH} = 7.3 Hz).

¹³C {¹H} RMN (DMSO-d₆, 75.5 MHz): δ = 165.76 (CO, NHCO-C₆H₅), 164.77 (CO-NH), 133.64, 133.42 (C_i, C_p, C₆H₄), 132.82 (C_i, C₆H₅), 131.70 (C_p, C₆H₅), 131.21 (C_q-CH), 130.86 (C_o, C₆H₄), 128.49 (C_m, C₆H₅), 128.31 (C_m, C₆H₄), 127.92 (C_o, C₆H₅), 127.02 (CH), 40.97 (C₁, propil), 22.36 (C₂, propil), 11.43 (C₃, propil).

Síntesis de (Z)-N-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(*m*-tolil)acrilamida 2q.

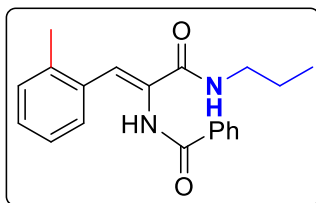
Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(3-metilbenciliden)-5(4H)-oxazolona (526.7 mg, 2.002 mmol) con *n*-propilamina (236.7 mg, 4.004 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h para dar **2q** como un sólido blanco.

Obtenidos: 594 mg (92 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₂₀H₂₂N₂NaO₂]⁺ = 345.1579 [M+Na]⁺; encontrado: 345.1569.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300.13 MHz): δ = 9.84 (s ancho, 1H, NH), 8.10 (t, 1H, NH-propil, ³J_{HH} = 5.9 Hz), 7.98 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.58 (m, 1H, H_p, NHCO-C₆H₅), 7.51 (m, 2H, H_m, NHCO-C₆H₅), 7.35 (m, 2H, H₂ + H₄, C₆H₄), 7.21 (t, 1H, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 7.18 (s, 1H, CH=), 7.10 (d, 1H, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 3.11 (q, 2H, H₁, propil, ³J_{HH} = 6.5 Hz), 2.21 (s, 3H, CH₃), 1.47 (sext, 2H, H₂, propil, ³J_{HH} = 7.4 Hz), 0.86 (t, 3H, H₃, propil, ³J_{HH} = 7.4 Hz).

¹³C{¹H} RMN (DMSO-d₆, 75.5 MHz): δ = 165.93 (CO, NHCO-C₆H₅), 164.84 (CO-NH), 137.40 (C₃, C₆H₄), 134.27 (C_i, C₆H₄), 133.88 (C_i, C₆H₅), 131.60 (C_p, C₆H₅), 130.33 (C_q-CH), 130.02 (C₂, C₆H₄), 129.16 (C₆, C₆H₄), 128.94 (C₅, C₆H₄), 128.35 (CH), 128.26 (C_m, C₆H₅), 127.85 (C_o, C₆H₅), 126.35 (C₄, C₆H₄), 40.95 (C₁, propil), 22.39 (C₂, propil), 20.96 (CH₃), 11.42 (C₃, propil).

Síntesis de (Z)-N-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(*o*-tolil)acrilamida 2r.

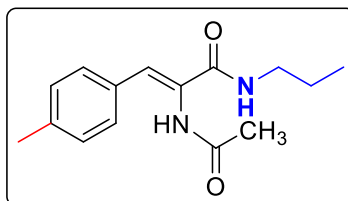
Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-fenil-4-(2-metilbenciliden)-5(4H)-oxazolona (555 mg, 2.109 mmol) con *n*-propilamina (249 mg, 4.219 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h para dar **2r** como un sólido blanco.

Obtenidos: 595.2 mg (88 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₂₀H₂₂N₂NaO₂]⁺ = 345.1579 [M+Na]⁺; encontrado: 345.1575.

¹H RMN (CD₃OD, 300.13 MHz): δ = 7.87 (m, 2H, H_o, NHCO-C₆H₅), 7.57 (m, 1H, H_p, NHCO-C₆H₅), 7.48-7.36 (m, 4H, H_m, NHCO-C₆H₅ + CH= + H₆, C₆H₄), 7.25-7.15 (m, 2H, H₃ + H₄, C₆H₄), 7.09 (td, 1H, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz), 3.28 (q, 2H, H₁, propil, ³J_{HH} = 6.7 Hz), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.62 (sext, 2H, H₂, propil, ³J_{HH} = 7.4 Hz), 0.97 (t, 3H, H₃, propil, ³J_{HH} = 7.4 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₃OD, 75.5 MHz): δ = 169.84 (CO, NHCO-C₆H₅), 167.96 (CO-NH), 138.58 (C₂, C₆H₄), 134.80 (C_i, C₆H₅), 134.60 (C_i, C₆H₄), 133.10 (C_p, C₆H₅), 131.75 (C_q-CH), 131.30 (C₃, C₆H₄), 130.11 (C₆, C₆H₄), 129.75 (C₄, C₆H₄), 129.50 (C_m, C₆H₅), 129.20 (CH), 128.86 (C_o, C₆H₅), 126.78 (C₅, C₆H₄), 42.72 (C₁, propil), 23.63 (C₂, propil), 20.03 (CH₃), 11.76 (C₃, propil).

Síntesis de (Z)-N-(*n*-propil)-2-acetilamino-3-(*p*-tolil)acrilamida 2t.

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar (Z)-2-metil-4-(4-metilbenciliden)-5(4*H*)-oxazolona (501.8 mg, 2.496 mmol) con *n*-propilamina (295 mg, 4.991 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h para dar **2t** como un sólido blanco.

Obtenidos: 500.8 mg (77 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₅H₂₀N₂NaO₂]⁺ = 283.1422 [M+Na]⁺; encontrado: 283.1418.

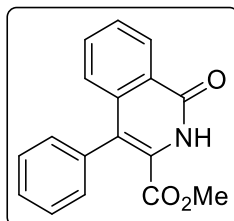
¹H RMN (CD₃OD, 300.13 MHz): δ = 7.41 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 7.21 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 7.15 (s, 1H, CH=), 3.24 (t, 2H, H₁, propil, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃-CONH), 1.58 (sext, 2H, H₂, propil, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 0.95 (t, 3H, H₃, propil, ³J_{HH} = 7.5 Hz).

¹³C {¹H} RMN (CD₃OD, 75.5 MHz): δ = 173.66 (CO, NHCO-C₆H₅), 168.02 (CO-NH), 140.48 (C₄, C₆H₄), 132.46 (C_i, C₆H₄), 130.59 (C_q-CH), 130.54 (CH), 130.36 (C_{o-m}, C₆H₄), 42.69 (C₁, propil), 23.67 (C₂, propil), 22.75 (CH₃-CONH), 21.37 (CH₃), 11.74 (C₃, propil).

7.-Síntesis fotoquímica y caracterización de 4-aril-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinas 5a-5l.

Síntesis de 4-fenil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5a.

Todas las reacciones se han llevado a cabo siguiendo el mismo método experimental, con pequeñas diferencias en cantidades o purificación. Se detalla el método general para **2a**. Hay que tener en cuenta que los compuestos **2a** y **2d** se han descrito previamente en la bibliografía¹¹, aunque se prepararon usando métodos diferentes y no hay espectros de RMN puros, bien por la antigüedad del artículo^{11a} o porque se obtuvieron como mezcla^{11b}, y por tanto se hace aquí una caracterización completa.



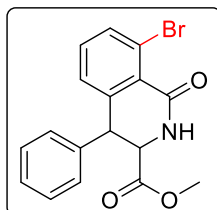
(*Z*)-2-(2-bromobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2a** (200.0 mg, 0.56 mmol) se disuelve en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) bajo atmósfera de argón, y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 mL, 1.68 mmol). La disolución resultante se irradia con luz UV (370 nm) proporcionada por una lámpara LED de Kessil (PR160L-40 W) durante 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción se lava la fase orgánica con H_2O (3×3 mL) para eliminar el BF_3 en exceso, y la disolución resultante se lleva a sequedad. El residuo obtenido es una mezcla de la dihidroisoquinolona **5a**, del oxazol **4a**, y de la tetrahidroisoquinolona **3a**, principalmente. Los tres componentes se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como soporte y una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en gradiente como eluyente. Comenzando con una relación *n*-hexano/acetato de etilo 8/2 se eluye el oxazol **4a**, que se obtiene como un sólido blanco tras evaporación a vacío del disolvente. Obtenidos: 39.8 mg (20 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 6/4 da lugar a la fracción que contiene la tetrahidroisoquinolona **3a** pura. Por evaporación a sequedad se obtiene **3a** como un sólido blanco. Obtenidos: 28.9 mg (14 % de rendimiento). Por último, la elución con una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 2/8 da lugar a la fracción que contiene la dihidroisoquinolona **5a**, que se obtiene como un sólido blanco por evaporación a sequedad del disolvente. Obtenidos: 71.1 mg (45 % de rendimiento).

Caracterización 5a. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NaNO}_3]^+ = 302.0793$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 302.0793.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 9.51 (s, 1H, NH), 8.52 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.63-7.60 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.49-7.47 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.27-7.21 (m, 3H, H_o, C₆H₅ + H₅, dihidroisoquinolona), 3.65 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.53 (C(O)O), 161.39 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 138.07 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 135.53 (C_i, C₆H₅), 132.94 (C₇, dihidroisoquinolona), 129.91 (C_m, C₆H₅), 129.27 (C₆, dihidroisoquinolona), 128.38 (C_o, C₆H₅), 128.01 (C_p, C₆H₅), 127.98 (C₅, dihidroisoquinolona), 127.91

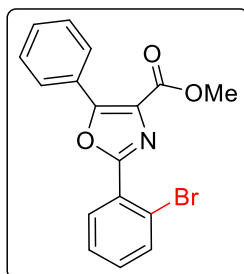
(C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.74 (C₈, dihidroisoquinolona), 125.40 (C₃, dihidroisoquinolona), 124.67 (C₄, dihidroisoquinolona), 53.01 (COOCH₃).



Caracterización de 3a. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₄BrNNaO₃]⁺= 382.0057 [M+Na]⁺; encontrado: 382.0067.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.68 (dd, 1H, H₇, tetrahydroisoquinolona, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz), 7.27-7.16 (m, 5H, H_m, H_p, C₆H₅ + H₅, H₆, tetrahydroisoquinolona), 7.06 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.36 (s, 1H, NH), 4.78 (dd, 1H, C₃H- tetrahydroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 4.58 (d, 1H, C₄H- tetrahydroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.2 Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 168.75 (C(O)O), 163.08 (C=O, C₁, tetrahydroisoquinolona), 142.83 (C_{4a}, tetrahydroisoquinolona), 136.11 (C_i, C₆H₅), 136.18 (C₇, tetrahydroisoquinolona), 133.01 (C₆, tetrahydroisoquinolona), 128.85 (C_o, C₆H₅), 128.75 (C_m, C₆H₅), 128.21 (C_p, C₆H₅), 128.10 (C_{8a}, tetrahydroisoquinolona), 127.74 (C₅, tetrahydroisoquinolona), 123.37 (C₈-Br, tetrahydroisoquinolona), 57.16 (CH, C₃, tetrahydroisoquinolona), 52.85 (COOCH₃), 47.99 (CH, C₄, tetrahydroisoquinolona).

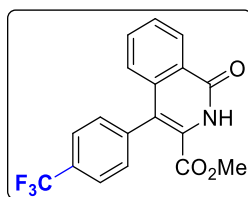


Caracterización de 4a. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₂BrNNaO₃]⁺= 379.9898 [M+Na]⁺; encontrado: 379.9894.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.22 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 8.07 (dd, 1H, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, H₃, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.55-7.47 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.44 (td, 1H, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz), 7.34 (td, 1H, H₄, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz), 3.99 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.78 (C(O)O), 158.62 (C_q, C=N), 156.11 (C-O), 134.59 (C₃, C₆H₄), 132.10, 132.07 (C₄, C₆, C₆H₄), 130.67 (C_p, C₆H₅), 128.67, 128.65 (C_o, C_m, C₆H₅), 127.76 (C_q, C-N), 127.68 (C_i, C₆H₄), 127.59 (C₅, C₆H₄), 126.93 (C_i, C₆H₅), 121.38 (C₂-Br, C₆H₄), 52.57 (COOCH₃).

Síntesis de 1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5b.



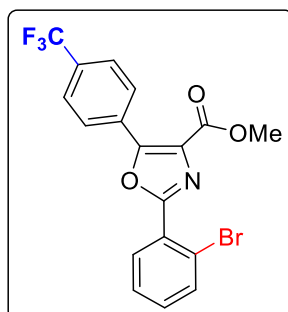
El producto **5b** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así, una disolución en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) de la deshidrofenilalanina **2b** (239.8 mg, 0.56 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 mL, 1.68 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5b** y el oxazol **4b** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4b** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 18.3 mg (8 % de rendimiento). La elución posterior con una mezcla *n*-hexano/AcOEt en proporción 6/4 permite obtener el producto **5b** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 29.3 mg (15 % de rendimiento).

Caracterización de 5b. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3]^+ = 348.0848$ [*M*+H]⁺; encontrado: 348.0842.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 9.64 (s, 1H, NH), 8.52 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.75 (m, 2H, H_m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 7.63-7.61 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.38 (m, 2H, H_o, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 7.11-7.08 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 3.66 (s, 3H, CH_3O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.11 (C(O)O), 161.34 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 139.62 (C_i, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 137.40 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 133.17 (C₇, dihidroisoquinolona), 130.49 (C_o, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 130.13 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 129.97 (d, C-CF₃, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.7 Hz), 129.53 (C₆, dihidroisoquinolona), 127.93 (C₅, dihidroisoquinolona), 127.49 (C₈, dihidroisoquinolona), 125.39 (q, C_m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.6 Hz), 124.9 (C₄, dihidroisoquinolona), 123.66 (C₃, dihidroisoquinolona), 121.54 (d, CF₃, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $^1J_{\text{CF}}$ = 272.4 Hz), 53.16 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl_3): δ = -62.47 (s, CF₃, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$).

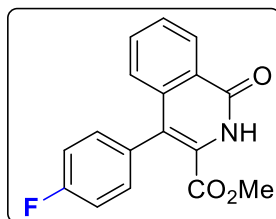


Caracterización de 4b. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NaNO}_3]^+ = 447.9772$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 447.9748.

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 8.36 (m, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 8.06 (dd, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 8 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.0 Hz), 7.76 (m, 2H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 7.74 (dd, 1H, H_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 8 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz), 7.45 (td, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz), 7.37 (td, 1H, H_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 8 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.0 Hz), 4.00 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.54 (C(O)O), 159.30 (C_q , C=N), 154.30 (C-O), 134.68 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.38 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.19 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.80 (C-N), 130.20 (C- CF_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 129.11 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 128.87 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 127.69 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.32 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 125.66 (q, C_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.8 Hz), 123.91 (q, CF_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $^1J_{\text{CF}}$ = 271.3 Hz), 121.39 (C-Br, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 52.76 (COOCH_3).

^{19}F RMN (376.5 MHz, CDCl_3): δ = -62.99 (s, CF_3).

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5c.

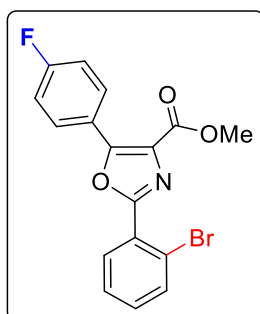
El producto **5c** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) de la deshidrofenilalanina **2c** (129.6 mg, 0.34 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 mL, 1.03 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5c** y el oxazol **4c** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4c** como un sólido de color blanco. Obtenidos: 13.7 mg (11 % de rendimiento). La elución posterior con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 5/5 permite obtener el producto **5c** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 32.3 mg (32 % de rendimiento).

Caracterización de 5c. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNaNO}_3]^+ = 320.0699$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 320.0705.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 9.49 (s, 1H, NH), 8.51 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.64-7.60 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.22-7.15 (m, 5H, H_o, H_m, C₆H₄F + H₅, dihidroisoquinolona), 3.67 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (d, C-F, ¹J_{CF} = 253 Hz), 162.29 (C(O)O), 161.30 (C=O, C₁), 137.9 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 133.00 (C₇, dihidroisoquinolona), 131.55 (d, C_o, C₆H₄F, ³J_{CF} = 8 Hz), 131.2 (d, C_i, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 3.6 Hz), 129.31 (C₆, dihidroisoquinolona), 127.8 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.74 (C₈, dihidroisoquinolona), 127.63 (C₅, dihidroisoquinolona), 124.9 (C₃, dihidroisoquinolona), 124.2 (C₄, dihidroisoquinolona), 115.4 (d, C_m, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21.5 Hz), 53.0 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl₃): δ = -113.87 (m, F).

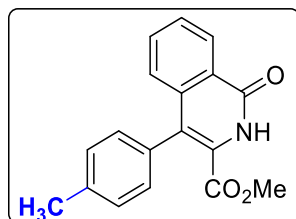


Caracterización de 4c. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrFNaNO}_3]^+ = 397.9804$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 397.9792.

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (m, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.06 (dd, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.74 (dd, 1H, H_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.44 (td, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 7.36 (td, 1H, H_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.20 (m, 2H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3.99 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 164.06 (d, C-F, $^1J_{\text{CF}} = 252$ Hz), 162.82 (C(O)O), 159.56 (C_q , C=N), 150.96 (C-O), 134.62 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.17, 132.12 (C_4 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 130.94 (d, C_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 127.64 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.57 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 121.36 (C-Br, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 115.92 (d, C_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 52.65 (COOCH_3).

^{19}F RMN (376.5 MHz, CDCl_3): δ = -108.65 (m, F).

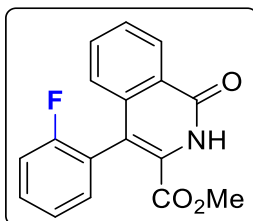
Síntesis de 1-oxo-4-(*p*-tolil)-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5d.

El producto **5d** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) de la deshidrofenilalanina **2d** (209.6 mg, 0.56 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 mL, 1.68 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5d** y el oxazol **4d** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución de una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 6/4 permite obtener el oxazol **4d** como un sólido de color blanco. Obtenidos: 10.0 mg (4 % de rendimiento). La elución de una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 5/5 permite obtener el producto **5d** como un sólido blanco. Obtenidos: 29.2 mg (18 % de rendimiento).

Caracterización 5d. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3]^+ = 294.1130$ [*M*+H]⁺; encontrado: 294.1125.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.42$ (s, 1H, NH), 8.50 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.61-7.58 (m, 2H, H₇, H₆, dihidroisoquinolona), 7.28 (m, 2H, H_o, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.23 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 7.11 (m, 2H, H_m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.66 (s, 3H, CH_3O), 2.45 (s, 3H, CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.44$ (C(O)O), 161.34 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 138.26 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 137.69 (C_p-CH₃, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 132.88 (C₇, dihidroisoquinolona), 132.38 (C_i, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 129.77 (C_m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 129.22 (C₆, dihidroisoquinolona), 129.12 (C_o, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 128.06 (C₅, dihidroisoquinolona), 127.93 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.69 (C₈, dihidroisoquinolona), 125.59 (C₄, dihidroisoquinolona), 124.61 (C₃, dihidroisoquinolona), 53.00 (COOCH_3), 21.52 (CH_3).

Síntesis de 4-(2-fluorofenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5e.

El producto **5e** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) de la deshidrofenilalanina **2e** (211.8 mg, 0.56 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 mL, 1.68 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5e** y el oxazol **4e** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 6/4 permite obtener el oxazol **4e** como un sólido blanco. Obtenidos: 13.3 mg (6 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 5/5 permite obtener el producto **5e** como un aceite incoloro. Obtenidos: 38.1 mg (23 % de rendimiento).

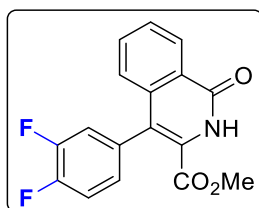
Caracterización 5e. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNaNO}_3]^+ = 320.0699$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 320.0702.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 9.50 (s, 1H, NH), 8.52 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.65-7.60 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.47 (m, 1H, H₄, C₆H₄F), 7.27 (td, 1H, H₆, C₆H₄F, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.23-7.18 (m, 3H, H₅, H₃, C₆H₄F + H₅, dihidroisoquinolona), 3.69 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.06 (C(O)O), 161.38 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 160.29 (d, C-F, ¹J_{CF} = 246.2 Hz), 137.31 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 133.17 (C₇, dihidroisoquinolona), 131.99 (d, C₅, C₆H₄F, ⁴J_{CF} = 2.9 Hz), 130.35 (d, C₄, C₆H₄F, ³J_{CF} = 7.9 Hz), 129.44 (C₆, dihidroisoquinolona), 128.03 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.90 (C₅, dihidroisoquinolona), 127.16 (C₈, dihidroisoquinolona), 125.72 (C₄, dihidroisoquinolona), 124.16 (d, C₆, C₆H₄F, ³J_{CF} = 3.6 Hz), 122.95 (d, C_i, C₆H₄F, ²J_{CF} = 17.5 Hz), 118.57 (C₃, dihidroisoquinolona), 115.63 (d, C₃, C₆H₄F, ²J_{CF} = 21.72 Hz), 53.21 (COOCH₃).

¹⁹F{¹H} RMN (376.5 MHz, CDCl₃): δ = -114.4 (s, F, C₆H₄F).

Síntesis de 4-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5f.



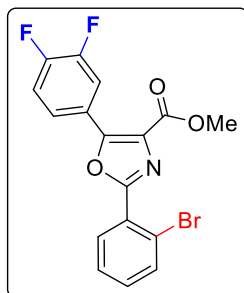
El producto **5f** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) de la deshidrofenilalanina **2f** (221.9 mg, 0.56 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 mL, 1.68 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5f** y el oxazol **4f** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4f** como un sólido blanco. Obtenidos 33.6 mg (15 % de rendimiento). La elución con una mezcla *n*-hexano/AcOEt en proporción 5/5 permite obtener el producto **5f** como un sólido de color blanco. Obtenidos: 54.6 mg (31 % de rendimiento).

Caracterización 5f. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NaNO}_3]^+ = 338.0605$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 338.0589.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.52$ (s, 1H, NH), 8.50 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.65-7.62 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.28 (m, 1H, H₂, C₆H₃F₂), 7.16 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 7.09 (ddd, 1H, H₅, C₆H₃F₂, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz), 6.97 (m, 1H, H₆, C₆H₃F₂), 3.70 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.99$ (C(O)O), 161.18 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 150.24 (dd, C₃-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 249.2 Hz, ²J_{CF} = 8.9 Hz), 150.12 (dd, C₄-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 249.1 Hz, ²J_{CF} = 8.5 Hz), 137.42 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 133.09 (C₇, dihidroisoquinolona), 132.20 (dd, C_i, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 6.5 Hz, ⁴J_{CF} = 4 Hz), 129.44 (C₆, dihidroisoquinolona), 127.82 (C₈, dihidroisoquinolona), 127.78 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.32 (C₅, dihidroisoquinolona), 126.27 (q, C₆, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 3.6 Hz), 125.12 (C₃, dihidroisoquinolona), 122.77 (d, C₄, dihidroisoquinolona, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz), 119.17 (d, C₅, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 17.5 Hz), 117.37 (d, C₂, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 17.3 Hz), 53.15 (COOCH₃).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -137.47$ (m, F₃, C₆H₃F₂), -138.31 (m, F₄, C₆H₃F₂).

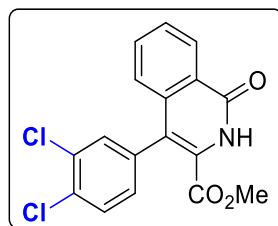


Caracterización de 4f. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrF}_2\text{NaNO}_3]^+ = 415.9710$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 415.9697.

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (m, 1H, H_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 8.06 (m, 2H, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ + H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.75 (d, 1H, H_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.9 Hz), 7.45 (t, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz), 7.37 (td, 1H, H_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.8 Hz), 7.29 (m, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2$), 4.00 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.65 (C(O)O), 158.78 (C_q , C=N), 153.92 (m, C-O), 151.73 (dd, C-F, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^1J_{\text{CF}}$ = 254.1 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 13 Hz), 150.33 (dd, C-F, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^1J_{\text{CF}}$ = 248.6 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 13.2 Hz), 134.67 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 133.34 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.16 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 128.19 (C-N), 127.69 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.33 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 125.31 (q, C_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3J_{\text{CF}}$ = 6.8 Hz, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.0 Hz), 123.87 (dd, C_i , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3J_{\text{CF}}$ = 6.8 Hz, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.8 Hz), 121.36 (C-Br, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 118.02 (d, C_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^2J_{\text{CF}}$ = 20.5 Hz), 117.81 (d, C_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^2J_{\text{CF}}$ = 18 Hz), 52.79 (COOCH_3).

^{19}F RMN (376.5 MHz, CDCl_3): δ = -133.27 (m, F_3 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), -136.18 (m, F_4 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$).

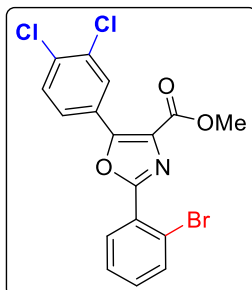
Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5g.

El producto **5g** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (3.8 mL) de la deshidrofenilalanina **2g** (165.0 mg, 0.38 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 mL, 1.14 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5g** y el oxazol **4g** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4g** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 36.6 mg (23 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 6/4 permite obtener el producto **5g** como un sólido de color blanco. Obtenidos: 74.8 mg (57 % de rendimiento).

Caracterización de 5g. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_3]^+ = 348.0194$ [*M*+H]⁺; encontrado: 348.0190.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 9.62 (s, 1H, NH), 8.50 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.64-7.62 (m, 2H, H₇, H₆, dihidroisoquinolona), 7.56 (d, 1H, H₅, C₆H₃Cl₂, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 7.36 (d, 1H, H₂, C₆H₄Cl₂, ³J_{HH} = 2 Hz), 7.15 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 7.10 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Cl₂, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz), 3.77 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 161.97 (C(O)O), 161.28 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 137.31 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 135.58 (C₁, C₆H₃Cl₂), 133.24 (C₇, dihidroisoquinolona), 132.69 (C₃-Cl), 132.40 (C₄-Cl), 131.90 (C₂, C₆H₄Cl₂), 130.50 (C₅, C₆H₄Cl₂), 129.57 (2C, C₆, dihidroisoquinolona + C₆, C₆H₄Cl₂), 127.94 (s, CH, C₅, dihidroisoquinolona), 127.87 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.41 (C₈, dihidroisoquinolona), 125.18 (C₃, dihidroisoquinolona), 122.53 (C₄, dihidroisoquinolona), 53.29 (COOCH₃).

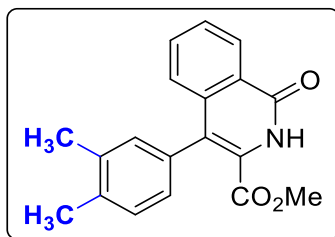


Caracterización de 4g. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{NaNO}_3]^+ = 447.9119$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 447.9100.

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 8.41 (d, 1H, H_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz), 8.12 (dd, 1H, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz), 8.05 (dd, 1H, H_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz), 7.74 (dd, 1H, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz), 7.57 (d, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz), 7.45 (td, 1H, H_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.36 (td, 1H, H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz), 4.03 (s, 3H, CH_3O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.53 (C(O)O), 159.02 (C_q , C=N), 153.37 (C-O), 134.85 (C-Cl, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 134.67 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 133.15 (C-Cl, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 132.37 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.16 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 130.77 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 130.23 (C_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 128.74 (C-N), 127.69 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 127.65 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.28 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 126.73 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 121.40 (C-Br, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 52.82 (COOCH_3).

Síntesis de 4-(3,4-dimetilfenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **5h**.

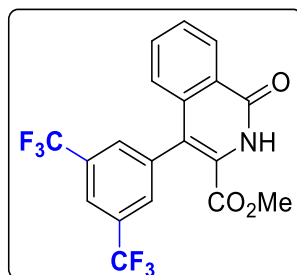


El producto **5h** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (5.6 mL) de la deshidrofenilalanina **2h** (217.4 mg, 0.56 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 mL, 1.68 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. La mezcla de **5h** y el oxazol **4h** se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 7/3 permite obtener el oxazol **4h** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 5.4 mg (2 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 5/5 permite obtener el producto **5h** como un sólido blanco. Obtenidos: 25.8 mg (15 % de rendimiento).

Caracterización 5h. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3]^+ = 308.1287$ [*M*+H]⁺; encontrado: 308.1281.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 9.35 (s, 1H, NH), 8.49 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 7.61-7.58 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.24 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 7.22 (d, H_{5'}, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 6.99 (s, 1H, H₂, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 6.95 (dd, 1H, H_{6'}, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3).

¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.37 (C(O)O), 161.32 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 138.34 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 136.55 (C₃-CH₃, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 136.28 (C₄-CH₃, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 132.84 (C₇, dihidroisoquinolona), 132.74 (C_i, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 130.94 (C₂, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 129.64 (C₆, dihidroisoquinolona), 129.17 (C₅, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 128.19 (C₅, dihidroisoquinolona), 127.93 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.65 (C₆, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 127.33 (C₈, dihidroisoquinolona), 125.81 (C₃, dihidroisoquinolona), 124.47 (C₄, dihidroisoquinolona), 52.98 (COOCH₃), 19.99 (CH₃), 19.83 (CH₃).

Síntesis de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5i.

El producto **5i** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (3.8 mL) de la deshidrofenilalanina **2i** (190 mg, 0.38 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 mL, 1.15 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h. En este caso, incluso tras 48h de irradiación, la conversión no es completa y queda **2i** sin reaccionar. El compuesto **5i** se separa de la mezcla de **2i** y el oxazol **4i** y se purifica mediante columna cromatográfica. Así, la elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4i** y el producto de partida **2i** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 21.7 mg. Esta mezcla no pudo separarse en sus componentes por cromatografía en columna. Sin embargo, la elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 5/5 permite obtener el producto **5i** puro como un sólido blanco. Obtenidos: 29.7 mg (18 % de rendimiento).

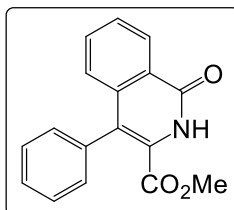
Caracterización 5i. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_3]^+ = 416.0721$ [*M*+*H*]⁺; encontrado: 416.0725.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ = 9.53 (s, 1H, NH), 8.55 (m, 1H, H₈, dihidroisoquinolona), 8.00 (s, 1H, H₄, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)_2$), 7.74 (s, 2H, H₂, H₅, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)_2$), 7.69-7.65 (m, 2H, H₆, H₇, dihidroisoquinolona), 7.04 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 3.66 (s, 3H, CH_3O).

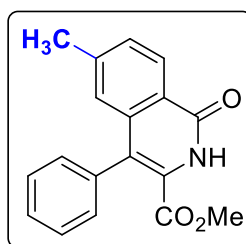
¹³C{¹H} RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 161.70 (C(O)O), 161.14 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 137.95 (C_i, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)_2$), 136.90 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 133.60 (C₇, dihidroisoquinolona), 132.04 (q, 2C, C-CF₃, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)_2$, $^2J_{\text{CF}} = 33.2$ Hz), 130.56, 130.54 (C₂, C₅, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)_2$), 129.93 (C₆, dihidroisoquinolona), 128.30 (C₈, dihidroisoquinolona), 128.01 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 127.05 (C₄, dihidroisoquinolona), 125.59 (C₃, dihidroisoquinolona), 122.11 (sept, C₄, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)_2$, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 53.39 (COOCH_3).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl_3): δ = -62.72 (s, CF₃).

Síntesis de 4-fenil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo **5a por irradiación de (Z)-2-(2-iodobenzamido)-3-fenilacrilato de metilo **2j**.**



Una disolución en diclorometano desoxigenado (3 mL) de la deshidrofenilalanina **2j** (122.1 mg, 0.300 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.09 mL, 0.9 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h para dar una mezcla de **2j** y **5a**. Esta mezcla se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite aislar **2j** tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 54.2 mg. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 2/8 permite obtener el producto **5a** como un sólido blanco. Obtenidos: 19.4 mg (8 % de rendimiento).

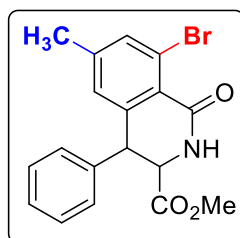
Síntesis de 4-fenil-6-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5k.

El producto **5k** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (6 mL) de la deshidrofenilalanina **2k** (203.82 mg, 0.550 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.24 mL, 1.8 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h para dar una mezcla de **3k**, **4k** y **5k**. La mezcla se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4k** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 15.4 mg (8 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 4/6 permite obtener la tetrahidroisoquinolona **3k** como un sólido blanco. Obtenidos: 17.1 mg (8 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 2/8 permite obtener la dihidroisoquinolona **5k** como un sólido blanco. Obtenidos: 43.7 mg (27 % de rendimiento).

Caracterización de 5k. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3]^+ = 316.0950$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 316.0930.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 9.32$ (s, 1H, NH), 8.40 (d, 1H, H₈, dihidroisoquinolona, ³J_{HH} = 8.1 Hz), 7.51-7.41 (m, 4H, H_m, H_p, C₆H₅ + H₇, dihidroisoquinolona), 7.22 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.96 (m, 1H, H₅, dihidroisoquinolona), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 2.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 162.60$ (C(O)O), 161.26 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 143.74 (C₆, dihidroisoquinolona), 138.17 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 135.69 (C_i, C₆H₅), 130.54 (C₇, dihidroisoquinolona), 129.96 (C_o, C₆H₅), 128.38 (C_m, C₆H₅), 127.97 (C_p, C₆H₅), 127.76 (2C, C₅, C₈, dihidroisoquinolona), 125.78 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 124.71 (C₄, dihidroisoquinolona), 111.77 (C₃, dihidroisoquinolona), 52.98 (COOCH₃), 22.13 (CH₃).

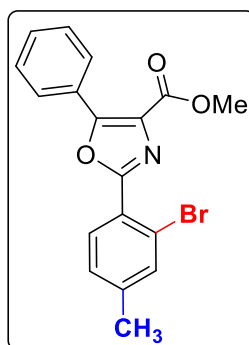


Caracterización de 3k. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3]^+ = 396.0211$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 396.0200.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): $\delta = 7.51$ (m, 1H, H₇, tetrahidroisoquinolona), 7.24 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.06 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.98 (s, 1H, H₅, tetrahidroisoquinolona), 6.31 (s, 1H, NH), 4.76 (dd, 1H, C₃-H,

tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 4.52 (d, 1H, C₄-H, tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 2.30 (s, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 168.83$ (C(O)O), 165.47 (C=O, C₁, tetrahidroisoquinolona), 144.08 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 142.60 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 137.30 (C_i, C₆H₅), 135.83 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 128.85 (C_o, C₆H₅), 128.79 (C_m, C₆H₅), 128.63 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.43 (C_p, C₆H₅), 128.20 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 125.28 (C₈-Br, tetrahidroisoquinolona), 57.21 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 52.83 (COOCH₃), 48.01 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona), 21.14 (CH₃).

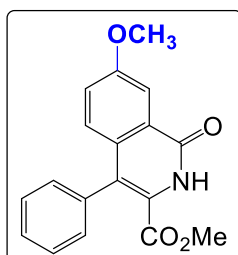


Caracterización de 4k. HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para [C₁₈H₁₄BrNNaO₃]⁺ = 394.0057 [M+Na]⁺; encontrado: 394.0041.

^1H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): $\delta = 8.22$ (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.96 (d, 1H, H₆, C₆H₃, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz), 7.57 (m, 1H, H₃, C₆H₃), 7.52-7.48 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.23 (d, 1H, H₅, C₆H₃, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz), 3.98 (s, 3H, CH₃O), 2.40 (s, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 163.35$ (C(O)O), 159.35 (C_q, C=N), 156.83 (C-O), 142.94 (C₄, C₆H₃), 135.09 (C₃, C₆H₃), 131.83 (C₆, C₆H₃), 130.59 (C_p, C₆H₅), 128.66, 128.63 (C_o, C_m, C₆H₅), 127.76 (C-N), 128.49 (C₅, C₆H₃), 127.03 (C_i, C₆H₅), 124.78 (C_i, C₆H₃), 121.06 (C₂-Br, C₆H₃), 52.57 (COOCH₃), 21.25 (CH₃).

Síntesis de 4-fenil-7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 5I.

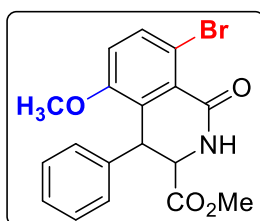


El producto **5I** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **5a**. Así una disolución en diclorometano desoxigenado (6 mL) de la deshidrofenilalanina **2I** (233.4 mg, 0.600 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.24 mL, 1.8 mmol) bajo atmósfera de argón se irradia con luz UV (370 nm) durante 48 h para dar una mezcla de **3I**, **4I** y **5I**. La mezcla se separa y purifica mediante columna cromatográfica. La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 8/2 permite obtener el oxazol **4I** como un sólido de color amarillo. Obtenidos: 11.7 mg (5 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 4/6 permite obtener el producto **3I** como un sólido blanco. Obtenidos: 51.5 mg (22 % de rendimiento). La elución con una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 2/8 permite obtener el producto **5I** como un sólido blanco. Obtenidos: 70.7 mg (38 % de rendimiento).

Caracterización de 5I. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4]^+ = 332.0899$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 332.0884.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 9.83 (s, 1H, NH), 7.91 (d, 1H, H₈, dihidroisoquinolona, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.49-7.46 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.24-7.14 (m, 4H, H₅, H₆, dihidroisoquinolona + H_o, C₆H₅), 3.96 (s, 3H, CH₃O-C₇, dihidroisoquinolona), 3.65 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 162.29 (C(O)O), 160.99 (C=O, C₁, dihidroisoquinolona), 160.89 (C₇, dihidroisoquinolona), 135.43 (C_i, C₆H₅), 131.98 (C_{4a}, dihidroisoquinolona), 129.86 (C₅, dihidroisoquinolona), 129.78 (C_o, C₆H₅), 128.84 (C₄, dihidroisoquinolona), 128.38 (C_m, C₆H₅), 128.09 (C_p, C₆H₅), 126.77 (C₃, dihidroisoquinolona), 123.71 (C₇, dihidroisoquinolona), 122.29 (C_{8a}, dihidroisoquinolona), 107.58 (C₈, dihidroisoquinolona), 56.06 (CH₃O, dihidroisoquinolona), 52.99 (COOCH₃).

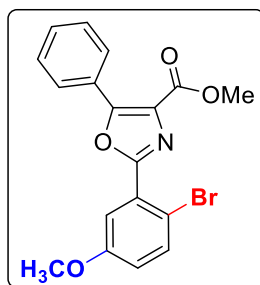


Caracterización de 3I. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_4]^+ = 412.0160$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 412.0139.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.62 (d, 1H, H₇, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 8.9 Hz), 7.24-7.20 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 7.14-7.09 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 6.84 (d, 1H, H₆, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 8.9 Hz), 6.39 (s, 1H, NH), 4.90 (d, 1H, C₄-H, tetrahidroisoquinolona, ³J_{HH} = 4.5 Hz), 4.69 (dd, 1H, C₃-H,

tetrahidroisoquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O-C₅, tetrahidroisoquinolona), 3.72 (s, 3H, CH₃O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 168.93$ (C(O)O), 163.38 (C=O, C₁, tetrahidroisoquinolona), 155.02 (C₅, tetrahidroisoquinolona), 135.49 (C_i, C₆H₅), 135.10 (C_p, C₆H₅), 131.40 (C_{4a}, tetrahidroisoquinolona), 128.99 (C_o, C₆H₅), 128.62 (C_{8a}, tetrahidroisoquinolona), 128.55 (C_m, C₆H₅), 127.96 (C₇, tetrahidroisoquinolona), 115.20 (C₆, tetrahidroisoquinolona), 113.03 (C₈-Br, tetrahidroisoquinolona), 57.29 (CH, C₃, tetrahidroisoquinolona), 56.20 (CH₃O, tetrahidroisoquinolona), 52.79 (COOCH₃), 41.44 (CH, C₄, tetrahidroisoquinolona).



Caracterización de 4l. HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₄BrNNaO₄]⁺ = 410.0006 [M+Na]⁺; encontrado: 409.9999.

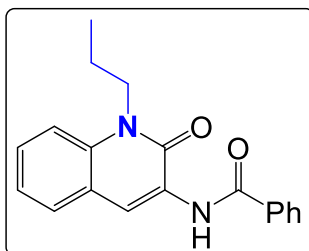
^1H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): $\delta = 8.21$ (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.60 (d, 1H, H₃, C₆H₃, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz), 7.57 (d, 1H, H₆, C₆H₃, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz), 7.54-7.48 (m, 3H, H_m, H_p, C₆H₅), 6.92 (dd, 1H, H₄, C₆H₃, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz), 3.99 (s, 3H, COOCH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 162.77$ (C(O)O), 158.90 (2C, C_q, C=N + C₅, C₆H₃), 156.15 (C-O), 135.40 (C₃, C₆H₃), 130.70 (C_p, C₆H₅), 128.68 (2C, C_o, C_m, C₆H₅), 128.26 (C-N), 128.20 (C_i, C₆H₃), 126.92 (C_i, C₆H₅), 111.79 (C₂-Br, C₆H₃), 55.95 (CH₃O), 52.58 (COOCH₃).

8.- Síntesis fotoquímica de los derivados dihidroquinolona 6m-6u (procedimiento general).

Síntesis de *N*-(1,2-dihidro-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida 6m.

Todas las dihidroquinolonas **6** han sido preparadas siguiendo el mismo método, con ligeras diferencias en tiempos de reacción. Aquí se detalla el método general para **6m**. Hay que tener en cuenta que el compuesto **6u** aparece descrito previamente en una patente, pero sin detalles, por lo que aquí se detalla su síntesis y caracterización completa.



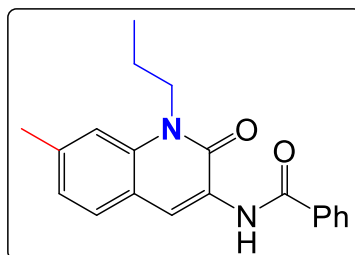
Se disuelven (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-fenilacrilamida **2m** (184.9 mg, 0.600 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μl , 1.212 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) seco y desoxigenado bajo atmósfera de Ar. La suspensión resultante se irradia con luz UV (370 nm) proporcionada por una lámpara LED Kessil (PR160L-50 W) durante 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción la suspensión original se ha disuelto, y la disolución resultante, que contiene **6m** como producto mayoritario, se concentra a sequedad. El residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción, cuya evaporación permite obtener la dihidroquinolona **6m** pura como un sólido blanco. Obtenidos: 109.5 mg (59 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+ = 329.1266$ [*M*+Na]⁺; encontrado: 329.1258.

¹H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.45 (s ancho, 1H, NH), 8.90 (s, 1H, C₄-H, dihidroquinolona), 7.98 (m, 2H, H_o, C₆H₅), 7.66 (dd, 1H, H₅, dihidroquinolona, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz), 7.57 (m, 2H, H_p, C₆H₅), 7.54-7.46 (m, 3H, H_m, C₆H₅ + H₇, dihidroquinolona), 7.36 (d, 1H, H₈, dihidroquinolona, ³J_{HH} = 8.5 Hz), 7.27 (td, 1H, H₆, dihidroquinolona, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 4.35 (m, 2H, H₁, propil), 1.84 (sext, 2H, H₂, propil, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 1.08 (t, 3H, H₃, propil, ³J_{HH} = 7.5 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 165.56 (CO-NH), 158.00 (CO-N), 134.91 (C_{8a}, dihidroquinolona), 134.26 (C_i, C₆H₅), 132.23 (C_p, C₆H₅), 129.05 (C₅, dihidroquinolona), 128.89 (C_m, C₆H₅), 128.70 (C₇, dihidroquinolona), 127.74 (C₃, dihidroquinolona), 127.28 (C_m, C₆H₅), 123.06 (C₆, dihidroquinolona), 121.48 (C_{4a}, dihidroquinolona), 120.68 (C₄, dihidroquinolona), 114.09 (C₈, dihidroquinolona), 44.98 (C₁, propil), 20.99 (C₂, propil), 11.47 (C₃, propil).

Síntesis de *N*-(1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida **6n**.

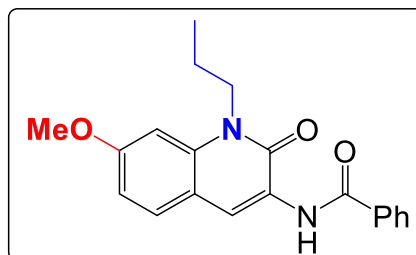


El producto **6n** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. La mezcla de (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(*p*-tolil)acrilamida **2n** (190.3 mg, 0.590 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μl , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 48 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6n** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6n** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 140.8 mg (74 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+ = 343.1422$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 343.1426.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.42 (s ancho, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.97 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.60-7.47 (m, 4H, H_m , H_p , C_6H_5 + H_5 , dihidroquinolona), 7.16 (s, 1H, H_8 , dihidroquinolona), 7.11 (d, 1H, H_6 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 4.35 (m, 2H, H_1 , propil), 2.51 (s, 3H, CH_3), 1.84 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 1.09 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 165.93 (CO-NH), 158.23 (CO-N), 139.29 (C_7 , dihidroquinolona), 135.14 (C_{8a} , dihidroquinolona), 134.46 (C_i , C_6H_5), 132.22 (C_p , C_6H_5), 128.99 (C_5 , dihidroquinolona), 128.95 (C_m , C_6H_5), 127.33 (C_o , C_6H_5), 127.02 (C_3 , dihidroquinolona), 124.55 (C_6 , dihidroquinolona), 120.94 (C_4 , dihidroquinolona), 119.22 (C_{4a} , dihidroquinolona), 114.32 (C_8 , dihidroquinolona), 44.96 (C_1 , propil), 22.37 (CH_3), 21.06 (C_2 , propil), 11.54 (C_3 , propil).

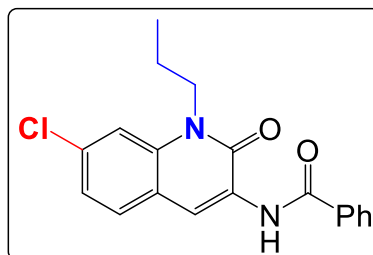
Síntesis de *N*-(1,2-dihidro-7-metoxi-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida **6o**.

El producto **6o** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(4-metoxifenil)acrilamida **2o** (201.5 mg, 0.596 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μL , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 42 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6o** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6o** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 34.9 mg (17 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3]^+ = 359.1374$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 359.1380.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.35 (s ancho, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.97 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.60-7.47 (m, 4H, H_m , H_p , C_6H_5 + H_5 , dihidroquinolona), 6.90 (dd, 1H, H_6 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 6.84 (d, 1H, H_8 , dihidroquinolona, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 4.31 (m, 2H, H_1 , propil), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 1.84 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 1.07 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 165.85 (CO-NH), 160.54 (C_7 , dihidroquinolona), 158.46 (CO-N), 136.53 (C_{8a} , dihidroquinolona), 134.50 (C_i , C_6H_5), 132.16 (C_p , C_6H_5), 130.40 (C_5 , dihidroquinolona), 128.93 (C_m , C_6H_5), 127.30 (C_o , C_6H_5), 125.65 (C_3 , dihidroquinolona), 121.19 (C_4 , dihidroquinolona), 115.47 (C_{4a} , dihidroquinolona), 110.15 (C_6 , dihidroquinolona), 99.47 (C_8 , dihidroquinolona), 55.75 (CH_3O), 45.14 (C_1 , propil), 20.83 (C_2 , propil), 11.56 (C_3 , propil).

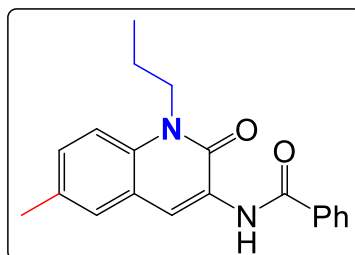
Síntesis de *N*-(7-cloro-1,2-dihidro-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida **6p**.

El producto **6p** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(4-clorofenil)acrilamida **2p** (205.0 mg, 0.599 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μL , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 44 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6p** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6p** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 70.6 mg (45 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{NaO}_2]^+ = 363.0876$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 363.0828.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.38 (s ancho, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.95 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.60-7.47 (m, 4H, H_m , H_p , C_6H_5 + H_5 , dihidroquinolona), 7.33 (d, 1H, H_8 , dihidroquinolona, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.23 (dd, 1H, H_6 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 4.29 (m, 2H, H_1 , propil), 1.82 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 1.08 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 165.95 (CO-NH), 157.95 (CO-N), 135.65 (C_{8a} , dihidroquinolona), 134.64 (C_7 , dihidroquinolona), 134.11 (C_i , C_6H_5), 132.38 (C_p , C_6H_5), 130.05 (C_5 , dihidroquinolona), 128.96 (C_m , C_6H_5), 127.85 (C_3 , C_{4a} , dihidroquinolona), 127.30 (C_o , C_6H_5), 123.57 (C_6 , dihidroquinolona), 120.00 (C_4 , dihidroquinolona), 114.15 (C_8 , dihidroquinolona), 45.19 (C_1 , propil), 20.94 (C_2 , propil), 11.46 (C_3 , propil).

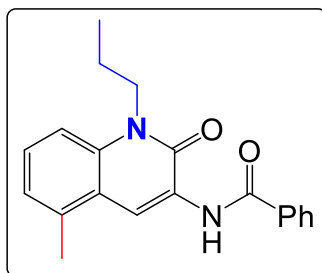
Síntesis de *N*-(1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida **6q**.

El producto **6q** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(*m*-tolil)acrilamida **2q** (192.4 mg, 0.597 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μl , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 44 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6q** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6q** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 65 mg (34 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+ = 343.1422$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 343.1412.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.45 (s ancho, 1H, NH), 8.83 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.97 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.56 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.50 (m, 1H, H_m , C_6H_5), 7.44 (s, 1H, H_5 , dihidroquinolona), 7.30 (dd, 1H, H_7 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.25 (d, 1H, H_8 , dihidroquinolona, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 4.33 (m, 2H, H_1 , propil), 2.43 (s, 3H, CH_3), 1.82 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 1.08 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 165.89 (CO-NH), 157.90 (CO-N), 134.40 (C_i , C_6H_5), 132.98 (C_{8a} , dihidroquinolona), 132.66 (C_6 , dihidroquinolona), 132.22 (C_p , C_6H_5), 130.04 (C_7 , dihidroquinolona), 128.92 (C_m , C_6H_5), 128.86 (C_5 , dihidroquinolona), 127.78 (C_3 , dihidroquinolona), 127.32 (C_o , C_6H_5), 121.50 (C_{4a} , dihidroquinolona), 120.58 (C_4 , dihidroquinolona), 114.03 (C_8 , dihidroquinolona), 45.01 (C_1 , propil), 21.06 (C_2 , propil), 20.80 (CH_3), 11.50 (C_3 , propil).

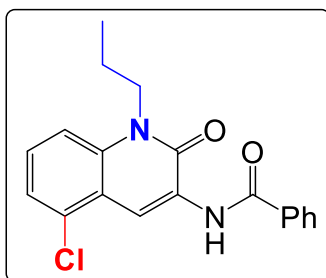
Síntesis de *N*-(1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida **6r**.

El producto **6r** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(*o*-tolil)acrilamida **2r** (192.3 mg, 0.597 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μl , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 43 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6r** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6r** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 82.1 mg (43 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+ = 343.1422$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 343.1410.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.50 (s ancho, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.99 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.58 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.51 (m, 1H, H_m , C_6H_5), 7.39 (t, 1H, H_7 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz), 7.25 (d, 1H, H_8 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz), 7.14 (d, 1H, H_6 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz), 4.37 (m, 2H, H_1 , propil), 2.66 (s, 3H, CH_3), 1.84 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 1.07 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 165.96 (CO-NH), 157.77 (CO-N), 136.49 (C_5 , dihidroquinolona), 135.30 (C_{8a} , dihidroquinolona), 134.36 (C_i , C_6H_5), 132.28 (C_p , C_6H_5), 128.97 (C_m , C_6H_5), 128.50 (C_7 , dihidroquinolona), 127.40 (C_3 , dihidroquinolona), 127.31 (C_o , C_6H_5), 127.02 (C_3 , dihidroquinolona), 124.60 (C_6 , dihidroquinolona), 120.22 (C_{4a} , dihidroquinolona), 117.36 (C_4 , dihidroquinolona), 112.46 (C_8 , dihidroquinolona), 45.24 (C_1 , propil), 21.13 (C_2 , propil), 19.75 (CH_3), 11.51 (C_3 , propil).

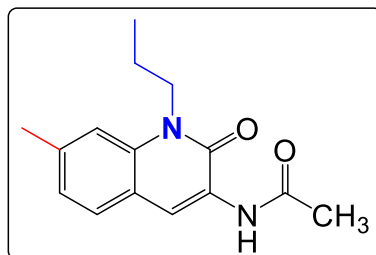
Síntesis de *N*-(5-cloro-1,2-dihidro-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)benzamida **6s**.

El producto **6s** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-benzoilamino-3-(2-clorofenil)acrilamida **2s** (203.2 mg, 0.594 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μL , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 43 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6s** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6s** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 40.4 mg (20 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{NaO}_2]^+ = 363.0876$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 363.0858.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.46 (s ancho, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.98 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.68 (dd, 1H, H_7 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.58 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.51 (m, 1H, H_m , C_6H_5), 7.38 (d, 1H, H_8 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz), 7.29 (m, 1H, H_6 , dihidroquinolona), 4.37 (m, 2H, H_1 , propil), 2.51 (s, 3H, CH_3), 1.85 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 1.08 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 166.00 (CO-NH), 158.11 (CO-N), 135.01 (C_{8a} , dihidroquinolona), 134.35 (C_i , C_6H_5), 132.32 (C_p , C_6H_5), 129.07 (C_5 , dihidroquinolona), 128.98 (C_m , C_6H_5), 128.79 (C_7 , dihidroquinolona), 127.83 (C_3 , dihidroquinolona), 127.36 (C_o , C_6H_5), 123.16 (C_6 , dihidroquinolona), 121.58 (C_{4a} , dihidroquinolona), 120.80 (C_4 , dihidroquinolona), 114.18 (C_8 , dihidroquinolona), 45.08 (C_1 , propil), 21.07 (C_2 , propil), 11.54 (C_3 , propil).

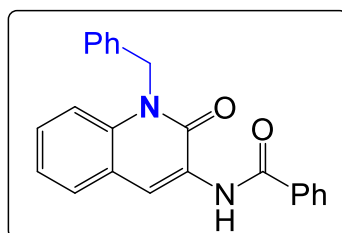
Síntesis de *N*-(1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1-propil-3-quinolinil)acetamida **6t**.

El producto **6t** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-propil)-2-acetilamino-3-(*p*-tolil)acrilamida **2t** (160.1 mg, 0.615 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μl , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 44 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6t** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6t** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 99.2 mg (64 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+ = 281.1266$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 281.1273.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.67 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 8.54 (s ancho, 1H, NH), 7.50 (d, 1H, H_5 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 7.12 (s, 1H, H_8 , dihidroquinolona), 7.07 (d, 1H, H_6 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 4.31 (m, 2H, H_1 , propil), 2.49 (s, 3H, CH_3 -dihidroquinolona), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.81 (sext, 2H, H_2 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 1.06 (t, 3H, H_3 , propil, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 169.30 (CO-NH), 157.92 (CO-N), 139.12 (C_7 , dihidroquinolona), 135.01 (C_{8a} , dihidroquinolona), 128.85 (C_5 , dihidroquinolona), 126.85 (C_3 , dihidroquinolona), 124.45 (C_6 , dihidroquinolona), 120.73 (C_4 , dihidroquinolona), 119.13 (C_{4a} , dihidroquinolona), 114.26 (C_8 , dihidroquinolona), 44.80 (C_1 , propil), 24.98 (CH_3 -CO), 22.34 (CH_3 -dihidroquinolona), 21.01 (C_2 , propil), 11.50 (C_3 , propil).

Síntesis de *N*-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-3-quinolinil)benzamida **6u**.

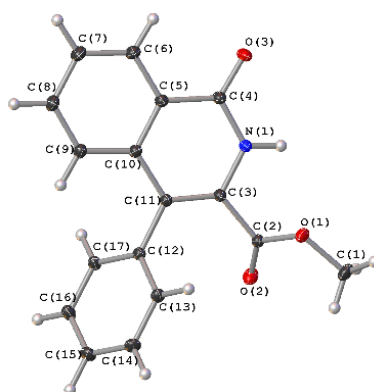
El producto **6u** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para **6m**, pero usando un tiempo de reacción optimizado. Así, la mezcla (*Z*)-*N*-(*n*-bencil)-2-benzoilamino-3-fenilacrilamida **2u** (216.7 mg, 0.608 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μl , 1.212 mmol) se irradia (370 nm) durante 42 h en CH_2Cl_2 (8 mL) seco para dar **6u** impuro. Este producto se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y una mezcla AcOEt/n -hexano como eluyente. La elución con AcOEt/n -hexano en proporción 2/8 da una fracción de la cual se obtiene la dihidroquinolona **6u** como un sólido blanco tras evaporación del disolvente. Obtenidos: 36.3 mg (16 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+ = 377.1266$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 377.1247.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 9.47 (s ancho, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, dihidroquinolona), 7.99 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.68 (dd, 1H, H_5 , dihidroquinolona, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.58 (m, 1H, H_p , C_6H_5), 7.52 (m, 1H, H_m , C_6H_5), 7.42-7.22 (m, 8H, H_6 , H_7 , H_8 , dihidroquinolona + H_o , H_m , H_p , C_6H_5 , bencil), 5.66 (s, 2H, CH_2 , bencil).

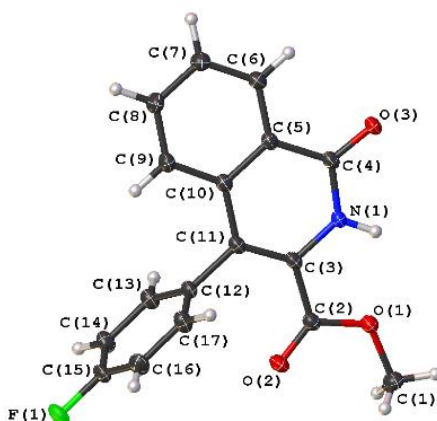
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 166.07 (CO-NH), 158.61 (CO-N), 135.88 (C_i , C_6H_5 , bencil), 135.32 (C_{8a} , dihidroquinolona), 134.30 (C_i , C_6H_5), 132.35 (C_p , C_6H_5), 129.07 (C_m , C_6H_5), 129.03 (C_5 , dihidroquinolona), 128.98 (C_m , C_6H_5 , bencil), 128.91 (C_7 , dihidroquinolona), 127.87 (C_3 , dihidroquinolona), 127.68 (C_p , C_6H_5 , bencil), 127.37 (C_o , C_6H_5), 126.65 (C_o , C_6H_5 , bencil), 123.43 (C_6 , dihidroquinolona), 121.55 (C_{4a} , dihidroquinolona), 121.35 (C_4 , dihidroquinolona), 114.93 (C_8 , dihidroquinolona), 47.14 (CH_2 , bencil).

9.- Datos rayos X.



Datos del cristal 5a

Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃
Peso molecular	279.28
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	ortorrómbico/ <i>Pbca</i>
Dimensiones celda unidad	a= 12.1482(4) Å
	b= 7.6427(2) Å
	c= 28.8264(9) Å
Volumen	2676.39(14) Å ³
Z	8
Coeficiente de absorción	0.086 mm ⁻¹
F(000)	1168
Tamaño del cristal	0.130 x 0.175 x 0.180 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan
Toma de datos	
T _{min} , T _{max}	0.9074, 0.9631
θ _{min} , θ _{max}	3.287 a 35.708°
Índices límite	-18≤h≤19, -12≤k≤12, -47≤l≤44
Reflexiones registradas	73329
Reflexiones independientes	5310 [R(int) = 0.0278]
Compleitud de reflexiones hasta θ _{max}	94.4% (98.1 % hasta θ =27.5°)
Refinamiento de la estructura	
Método	Matriz completa mín.cuadrados en F ²
Datos/restric./param.	5860 /0 / 242
Goodness-of-fit on F ²	1.078
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1=0.0436; wR2=0.1155 [5860 refl.]
Índices R (todos los datos)	R1=0.0499; wR2=0.1235
Mayor pico de difracción y hueco	0.458 y -0.269



Datos del cristal 5c

Fórmula empírica	$C_{17}H_{12}FNO_3$
Peso molecular	297.28
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $C2/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 17.0727(8)$ Å $b = 15.4281(8)$ Å $\beta = 104.232(2)^\circ$ $c = 10.6969(5)$ Å

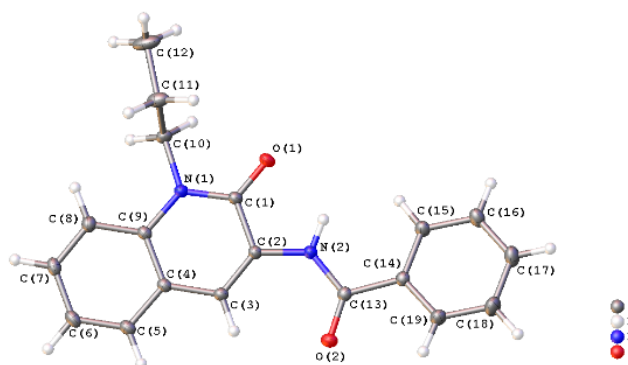
Volumen	$2731.1(2)$ Å ³
Z	8
Coeficiente de absorción	0.109 mm^{-1}
F(000)	1232
Tamaño del cristal	0.105 x 0.146 x 0.180 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.8625, 0.9617
θ_{\min} , θ_{\max}	2.435 a 33.044°
Índices límite	$-24 \leq h \leq 25$, $-22 \leq k \leq 23$, $-15 \leq l \leq 15$
Reflexiones registradas	34426
Reflexiones independientes	4443 [$R(\text{int}) = 0.0317$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	85.8% (99.6 % hasta $\theta = 25.242^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	4443 / 0 / 247
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0456$; $wR2 = 0.1093$ [3636 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0616$; $wR2 = 0.1195$
Mayor pico de difracción y hueco	0.369 y -0.200



Datos del cristal 6m

Fórmula empírica	$C_{19}H_{18}N_2O_2$
Peso molecular	306.35
Temperatura	100 K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 7.1666(3)$ Å

$b = 23.7287(10)$ Å $\beta = 98.391(11)^\circ$

$c = 9.1590(2)$

Volumen $1540.85(11)$ Å³

Z 4

Coefficiente de absorción 0.087 mm^{-1}

F(000) 648

Tamaño del cristal $0.075 \times 0.120 \times 0.310$ mm

Correcciones de absorción Multi-scan

Toma de datos

T_{\min}, T_{\max} 0.9292, 0.9705

$\theta_{\min}, \theta_{\max}$ 2.829 a 30.530°

Índices límite $-10 \leq h \leq 10, -33 \leq k \leq 33, -13 \leq l \leq 13$

Reflexiones registradas 49871

Reflexiones independientes 4705 [$R(\text{int}) = 0.0331$]

Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max} 99.6% (99.7 % hasta $\theta = 25.5^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método Matriz completa mín. cuadrados en F^2

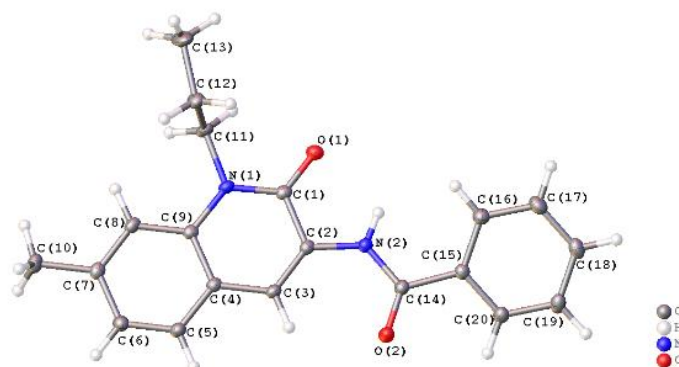
Datos/restric./param. 4705 / 0 / 280

Goodness-of-fit on F^2 1.061

Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0407; wR2 = 0.1073$ [4339 refl.]

Índices R (todos los datos) $R1 = 0.0437; wR2 = 0.1094$

Mayor pico de difracción y hueco 0.498 y -0.197



Datos del cristal 6n

Fórmula empírica	$C_{20}H_{20}N_2O_2$
Peso molecular	320.38
Temperatura	100 K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/n$
Dimensiones celda unidad	$a = 10.4851(6)$ Å
	$b = 8.5197(4)$ Å $\beta = 102.428(2)^\circ$
	$c = 18.2754(10)$ Å

Volumen	$1594.29(15)$ Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	0.087 mm^{-1}
F(000)	680
Tamaño del cristal	$0.065 \times 0.140 \times 0.170$ mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min} , T_{\max}	0.9062, 0.9604
θ_{\min} , θ_{\max}	2.282 a 30.525°
Índices límite	$-14 \leq h \leq 14$, $-12 \leq k \leq 12$, $-26 \leq l \leq 26$
Reflexiones registradas	51923
Reflexiones independientes	4865 [$R(\text{int}) = 0.0343$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	99.5% (99.7 % hasta $\theta = 25.5^\circ$)

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	4865 / 0 / 297
Goodness-of-fit on F^2	1.036
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0404$; $wR2 = 0.1065$ [4442 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0443$; $wR2 = 0.1096$
Mayor pico de difracción y hueco	0.417 y -0.198

10.- Referencias.

- (1) (a) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2815; (b) Plöchl, J. Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmtsäure. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1623; (c) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, *275*, 1; (d) Carter, H. E. *Azlactones*, Chapter 5 of the book series *Organic Reactions* **1946**, *3*, 198; (e) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor, Academic Press, New York, **1954**, ch. 4, p. 75; (f) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, *12*, 749; (g) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4H)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1655; (h) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azlactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227; (i) Arenal, I.; Bernabe, M.; Fernández-Alvarez, E. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, *77*, 56.
- (2) Kim, Y.; Ko, Y. H.; Jung, M.; Selvapalam, N.; Kim, K. A new photo-switchable “on-off” host–guest system *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 1415.
- (3) SAINT; Version 5.0 ed.; Bruker Analytical X-Ray Systems: Madison, WI
- (4) Sheldrick, G. M. SADABS, Program for absorption and other corrections, Göttingen University, **1996**.
- (5) Sheldrick, G. M. SHELXS-86, *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 467.
- (6) Sheldrick, G. M. SHELXL-97, *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- (7) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- (8) (a) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chávez, F. One-pot process to Z- α -benzoylamino-acrylic acid methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625; (b) Palcut, M.; Benko, J.; Müller, N.; Hritzová, O.; Vollárová, O.; Melikian, G. S. Base-catalysed hydrolysis and reactivity-spectra correlations of (Z)-4-benzylidene-2-(substituted phenyl)oxazol-5(4H)-ones. *J. Chem. Res.* **2004**, 649.
- (9) Abdelsattar M. Omar; Moustafa E. El-Araby; Tamer M. Abdelghany; Martin K. Safo; Mostafa H. Ahmed; Rio Boothello; Bhaumik B Patel; Mohamed S. Abdel Bakky; Azizah M. Malebari; Hany E. A. Ahmed; Radwan S. Introducing of Potent Cytotoxic Novel 2-(Aroylamino)cinnamamide Derivatives against Colon Cancer Mediated by Dual Apoptotic Signal Activation and Oxidative Stress. *Bioorg. Chem.* **2020**, *101*, 103953.
- (10) (a) Tavares Junior, J.M.C.; Silva, C.D.G.; dos Santos, B.F.; da Silva, B.A.L.; de Oliveira, A.R.; Kupfer, V.L.; Rinaldi, A.W.; Domingues, N.L.C. A Novel and Efficient Methodology for the Synthesis of

Vinylamide Derivatives Using [Ce(L-Pro)₂]₂Ox as Heterogeneous Catalyst. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 6570; (b) Collado, S.a; Pueyo, A.; Baudequin, C.; Bischoff, L.; Jimenez, A.I.; Cativiela, C.; Hoarau, C.; Urriolabeitia, E.P. Orthopalladation of GFP-Like Fluorophores Through C-H Bond Activation: Scope and Photophysical Properties. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, *44*, 6158.

(11) (a) Nunami, K.; Suzuki, M.; Yoneda, N. One-Step synthesis of 1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic acid derivatives. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*(11), 1887; (b) Yu, X.; Chen, K.; Guo, S.; Shi, P.; Song, C.; Zhu, J. Direct Access to Cobaltacycles via C-H Activation: *N*-Chloroamide-Enabled Room-Temperature Synthesis of Heterocycles. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 19, 5348.

Capítulo VI.

1.- Métodos generales.

Todos los disolventes utilizados son de calidad comercial, y se utilizaron sin posterior purificación. Todas las reacciones de obtención del ciclobutano **3** se realizaron al aire sin especial precaución contra la humedad y el oxígeno. Sin embargo, todas las reacciones de formación de los derivados dihidropirantiazol se llevaron a cabo en atmósfera inerte (Ar), utilizando CH₂Cl₂ desoxigenado. El CH₂Cl₂ se desoxigenó utilizando al menos cuatro ciclos de congelación y descongelación, y se almacenó bajo Ar a 4 °C. Los espectros infrarrojos (4000-380 cm⁻¹) se registraron en un espectrofotómetro IR Perkin-Elmer Spectrum-100. Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁹F se registraron en disoluciones de CDCl₃ o CD₂Cl₂ a 25 °C en espectrómetros Bruker AV300 o AV500 (δ en ppm, J en Hz) a una frecuencia de funcionamiento de ¹H de 300.13, o 500.13 MHz, respectivamente. Los espectros de ¹H y ¹³C se referenciaron utilizando la señal residual del disolvente como patrón interno, mientras que los espectros de ¹⁹F se referenciaron a CFCl₃. La asignación de los picos del espectro de ¹H RMN se ha llevado a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D ¹H-COSY y experimentos 1D ¹H-SELNOE selectivos. En el caso de los experimentos selectivos de 1D-SELNOE se determinó que los valores óptimos del tiempo de mezcla D8 estaban en el rango de 1.2-1.8 s, en función de la señal irradiada. Los valores de tiempos de mezcla optimizados se obtuvieron a partir del tiempo de relajación longitudinal T₁, medido mediante la secuencia de inversión-recuperación. La asignación completa de los picos de RMN de ¹³C se llevó a cabo mediante experimentos estándar de correlación 2D de ¹H-¹³C HSQC editado y ¹H-¹³C HMBC. Los valores utilizados para las constantes de acoplamiento ¹J_{CH} (HSQC) y ⁿJ_{CH} (HMBC) fueron 145 Hz y 10 Hz, respectivamente. Los análisis elementales (CHNS) se realizaron en un microanalizador Perkin Elmer 2400 Series II. Los espectros de masas MALDI se registraron utilizando un espectrómetro Bruker MicroFlex™ o un Bruker AutoFlex™ III, equipado con un analizador de masas de tiempo de vuelo, y utilizando DIT (ditranol) como matriz. La muestra se disolvió en CH₂Cl₂. Los espectros de masas HRMS se registraron utilizando un MicroToF Q, API-Q-ToF ESI con un rango de masas de 20 a 3000 m/z y una resolución de masas de 15000 (FWHM). Los espectros de absorción en la región UV-Visible se midieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 600 BB. Los espectros de excitación-emisión se determinaron en un espectrofotómetro Horiba Jobin Yvon Fluorolog FL-3.11. Las oxazolonas **1a-1o** utilizadas como materiales de partida se sintetizaron según los métodos publicados.¹⁻¹¹

2.- Sistema de irradiación.

En este estudio se han empleado dos sistemas de irradiación diferentes, uno de ellos consiste en un matraz Schlenk irradiado por una placa de circuito impreso (PCB) formada por 24 bombillas LED (Topbright) de 10 mm de diámetro, cada una de las cuales irradia a 465 nm. Los LEDs están conectados en serie en bloques de 6. La potencia máxima proporcionada por la PCB es de 24 W. La placa de circuito impreso (dimensiones: 7 cm × 6 cm) y el matraz se colocan en el interior de un montaje hecho a medida para fijar la fuente de luz y el recipiente de la muestra y disipar el exceso de calor con un ventilador. El otro sistema consiste en una lámpara Kessil PR160L (456 nm) con una potencia máxima de 50W, pero

que puede ser regulada en función de la reacción. La lámpara Kessil y el matraz se colocaron a una distancia de 5 cm entre sí, y así disipar el exceso de calentamiento. En ambos sistemas, se coloca un espejo cóncavo delante de las lámparas para maximizar la luz que irradia los LED.

3.- Difracción de rayos X.

Los monocristales de **3g** y **3h** de calidad adecuada para las mediciones de difracción de rayos X se obtuvieron por difusión lenta de *n*-pentano en soluciones de CH₂Cl₂ del producto crudo a -18 °C durante varias semanas, mientras que los de **3m** se obtuvieron por evaporación lenta de una solución del producto en CH₂Cl₂ y los de **4a** se obtuvieron por lenta difusión de *n*-hexano en una disolución del producto crudo en cloroformo a baja temperatura (4 °C) durante varias semanas. En cada caso se montó un solo cristal en el extremo de una fibra de cuarzo con una orientación aleatoria. El cristal se fijó a la fibra con resina epoxi (**3g**), o se cubrió con aceite perfluorado y se colocó bajo una corriente fría de gas N₂ (**3h**, **3m**, **4a**). Las tomas de datos se realizaron a 293(2) K en un difractómetro Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 (**3g**), o a 100(2) K en un difractómetro Bruker D8 Venture (**3h**, **3m**, **4a**), utilizando radiación Mo-K α grafito-monocromada ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Se recogió un hemisferio de datos basado en barridos de ω -scan y ϕ -scan. Las imágenes de difracción se integraron utilizando los programas CrysAlisPro¹² o SAINT,¹³ y las intensidades integradas se corrigieron para la absorción con SADABS.¹⁴ Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos (Fourier).¹⁵ Todos los átomos, excepto los hidrógenos, se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico, es decir, como elipsoides. Los átomos de H se colocaron en posiciones idealizadas y se trataron como átomos jinete. A cada átomo H se le asignó un parámetro de desplazamiento isotrópico igual a 1,2 veces el parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente del átomo al que está enlazado. Para la resolución y refinamiento de la estructura se utilizó el paquete de software SHELX-97¹⁶ y Bruker APEX3¹⁷. Las estructuras se refinaron en F_o^2 y se utilizaron todas las reflexiones en los cálculos por mínimos cuadrados.¹⁶

4.- Detalles computacionales.

Se utilizó el funcional de densidad ω B97XD corregido por dispersión y el conjunto de bases 6-31+G(d,p). Todos los cálculos incluyeron la ecuación integral del modelo continuo polarizable (IEF-PCM) con el modelo de disolución SMD (disolvente= diclorometano) para tener en cuenta los efectos del disolvente. Se empleó Gaussian 16¹⁸ para todos los cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT).

Los puntos de cruce de energía mínima (MECP) de los cruces entre sistemas (ISC) se calcularon con MECPro.¹⁹ Los gráficos moleculares se generaron con PyMol.²⁰

Se realizaron cálculos de frecuencia vibracional para verificar que los puntos estacionarios eran mínimos o de primer orden en la superficie de energía potencial, y para calcular las correcciones térmicas a las energías libres de Gibbs de Gibbs (G).

Los datos termoquímicos calculados se corrigieron siguiendo el modelo cuasi-armónico (QHA) de Grimme para la entropía²¹ con un valor de corte de frecuencia de 100,0 cm⁻¹ utilizando el programa

GoodVibes a 298,15 K (25°C). Además, *GoodVibes* aplicó (i) correcciones de concentración estándar de 1 M a todos cálculos individuales para tener en cuenta las reacciones en disolución (es decir, el cambio en la concentración estándar de 1 atm a 1 M)²² y (ii) correcciones multiconformacionales (G_{conf}) a todas las G finales ponderadas por Boltzmann para incluir la estabilización entrópica creada por múltiples conformeros accesibles.²³ Los valores G de todos los perfiles de energía corresponden a la G ponderada de Boltzmann de todos los conformeros encontrados en cada paso, calculada por *GoodVibes* (véase la sección Datos termoquímicos, *Anexos*).

5.- Síntesis y caracterización de (Z)-4-ariliden-2-fenil-5(4H)-tiazolonas 2a-2o.

La síntesis de tiazolonas **2a-2o** (*Figura 1*) se ha llevado a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito por Rao y Filler,²⁴ el cual está basado en el trabajo original de Behringer et al.^{25,26} Las tiazolonas **2a-2c** han sido previamente descritas, aunque **2b** se prepara usando un método diferente.^{27,28} Las tiazolonas **2d, 2e, 2f, 2g y 2i** aparecen en Scifinder, pero no hay referencias asociadas a dicha síntesis, o no detalla el método de prepararse y la caracterización puede ser encontrada en la literatura asociada. Así, se detalla la síntesis y caracterización de las tiazolonas **2d-2o**.

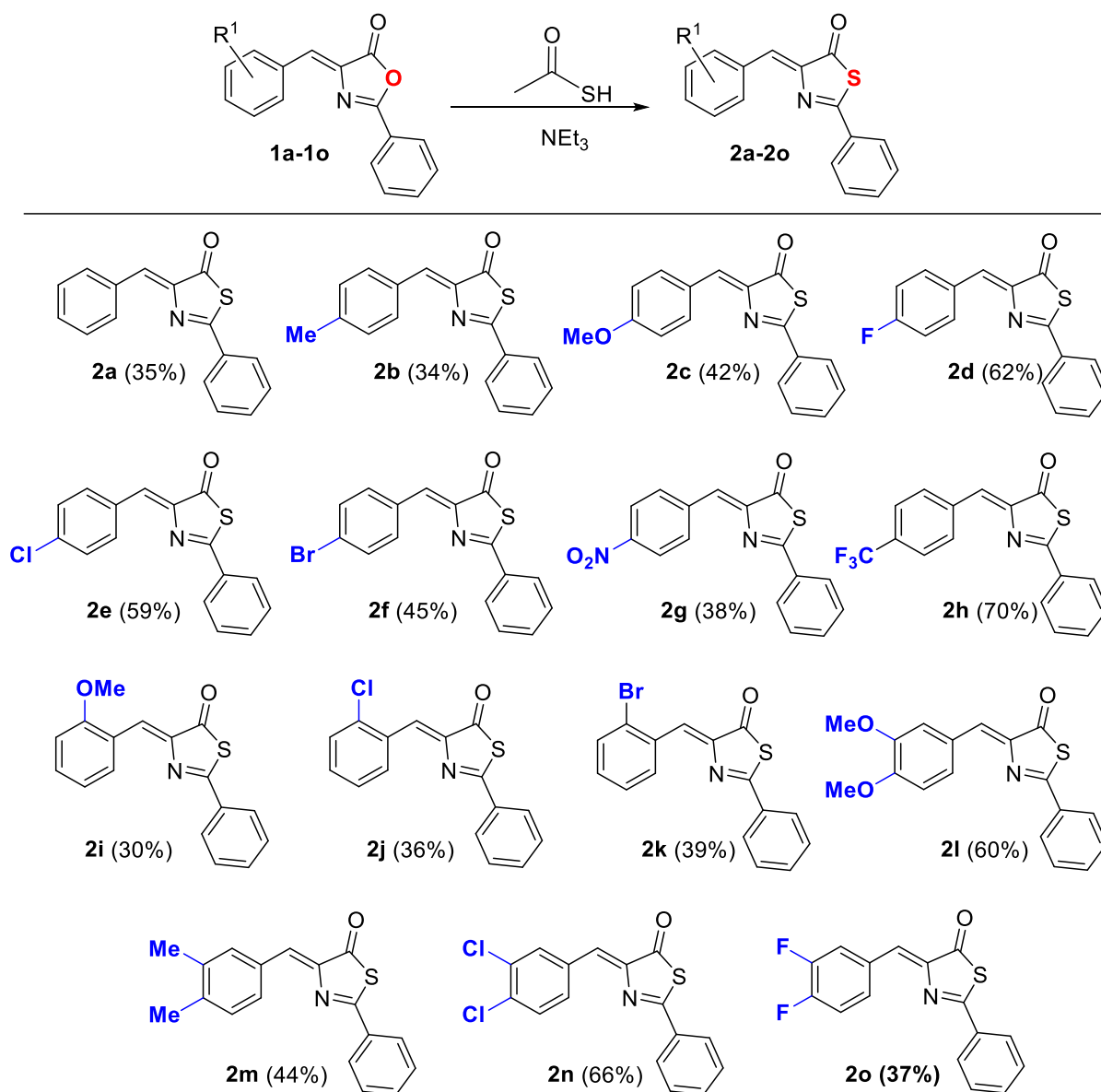
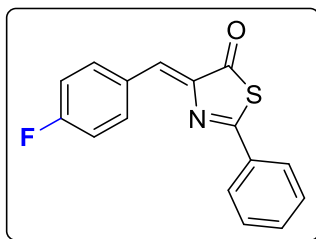


Figura 1. Alcance de (Z)-4-aryliden-2-fenil-5(4H)-tiazolonas preparadas en este trabajo.

Síntesis de (Z)-2-fenil-4-(4-fluorobenciliden)-5(4H)-tiazolona 2d.

Se calienta la oxazolona **1d** (2.5 g, 9.3 mmol), en ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) a 70 °C mientras se agita durante 18 h. Durante este tiempo la oxazolona se disuelve, dando una disolución oscura, y después de unos minutos precipita un sólido coloreado. Después del tiempo de reacción se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se añade etanol (30 mL) para completar la precipitación. El sólido amarillo formado se filtra, se lava con etanol (120-150 mL) hasta que desaparece el olor del ácido tioacético, se seca por succión, y se caracteriza como **2d**.
Obtenidos: 1.64 g (62 % de rendimiento).

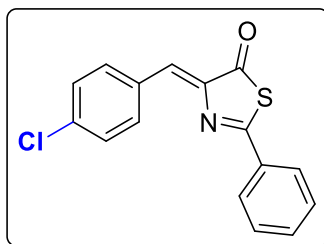
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₁₀FNNaOS]⁺ = 306.0359 [M+Na]⁺, encontrado: 306.0349.

IR (ν, cm⁻¹): 1682 (CO, vs).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 8.30 (dd, 2H, H₂, H₆, C₆H₄F, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HF} = 5.7 Hz), 8.00 (m, 2H, H_o, Ph), 7.61-7.50 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.18 (t, 2H, H₃, H₅, ³J_{HH} ≈ ³J_{HF} = 8.7 Hz), 7.17 (s, 1H, CH, H_{vinil}).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 194.67 (CO), 167.57 (NCS), 165.00 (d, C₄-F, ¹J_{CF} = 254 Hz), 146.40 (=C), 135.96 (d, 2CH, C₂, C₆, ³J_{FC} = 8.7 Hz), 133.92 (C_i, Ph), 133.34 (C_p, Ph), 130.83 (d, C_i, C₆H₄F, ⁴J_{FC} = 3.3 Hz), 130.05 (d, CH, C_{vinil}, ⁵J_{FC} = 1.7 Hz), 129.56 (C_m, Ph), 128.77 (C_o, Ph), 116.67 (d, 2CH, C₃, C₅, C₆H₄F, ²J_{FC} = 22.0 Hz).

¹⁹F RMN (CD₂Cl₂, 282.4 MHz): δ = -107.41 (tt, ³J_{FH} = 8.7 Hz, ⁴J_{FH} = 3.1 Hz).

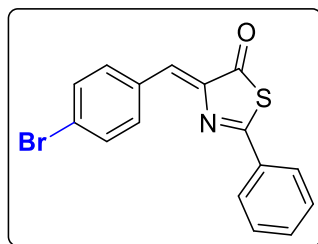
Síntesis de (Z)-4-(4-clorobenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona **2e**.

La tiazolona **2e** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1e** (2.5 g, 8.8 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt_3 (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2e** como un sólido amarillo oscuro. Obtenidos: 1.55 g (59 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNNaOS}]^+ = 322.0064$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, encontrado: 322.0053.

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 300.13 MHz): δ = 8.25 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H_3 , H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.04 (m, 2H, H_o , Ph), 7.64-7.55 (m, 3H, H_p + H_m , Ph), 7.48 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H_2 , H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.18 (s, 1H, CH, H_{vinil}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz): δ = 194.07 (CO), 167.47 (NCS), 146.44 (=C), 137.27 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 134.23 (2CH, C_3 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.29 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.90 (C_p , Ph), 132.36 (C_i , Ph), 129.24 (CH, C_{vinil}), 129.16 (2CH, C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 129.01 (C_m , Ph), 128.26 (C_o , Ph).

Síntesis de (Z)-4-(4-bromobenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona **2f**.

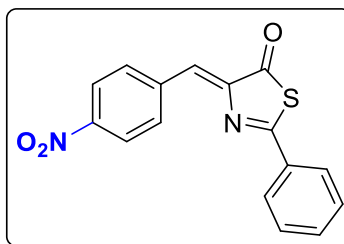
La tiazolona **2f** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1f** (2.5 g, 7.6 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt_3 (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2f** como un sólido amarillo oscuro. Obtenidos: 1.19 g (45 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNNaOS}]^+ = 365.9559$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, encontrado: 365.9551.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.13 (d, 2H, H_3 , H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz), 8.01 (m, 2H, H_o , Ph), 7.61 (d, 2H, H_2 , H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz), 7.57-7.51 (m, 3H, $\text{H}_p + \text{H}_m$, Ph), 7.16 (s, 1H, CH, H_{vinil}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 194.54 (CO), 167.65 (NCS), 146.69 (=C), 134.47 (2CH, C_3 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 133.47 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 133.03 (C_p , Ph), 132.79 (C_i , Ph), 132.37 (2CH, C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 129.76 (CH, C_{vinil}), 129.18 (C_m , Ph), 128.45 (C_o , Ph), 126.28 (C_4 , C-Br, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$).

Síntesis de (Z)-2-fenil-4-(4-nitrobenziliden)-5(4H)-tiazolona **2g**.



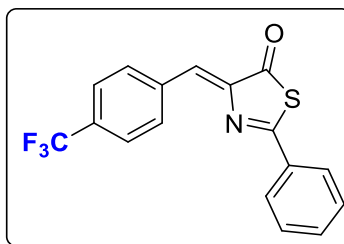
La tiazolona **2g** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1g** (2.5 g, 8.5 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2g** como un sólido amarillo oscuro. Obtenidos: 1.02 g (38 % de rendimiento).

HRMS (ESI+) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₁₀N₂NaO₃S]⁺ = 333.0310 [M+Na]⁺, encontrado: 333.0317.

IR (ν, cm⁻¹): 1696 (vs).

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.45 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H₃, H₅, C₆H₄NO₂), 8.35 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H₂, H₆, C₆H₄NO₂), 8.07 (m, 2H, H_o, Ph), 7.66-7.57 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.24 (s, 1H, CH, H_{vinil}).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 195.33 (CO), 169.12 (NCS), 148.39 (C₄, C₆H₄NO₂), 139.74 (C_i, C₆H₄NO₂), 133.53 (C_p, Ph), 133.32 (2CH, C₃, C₅, C₆H₄NO₂), 129.17 (C_m, Ph), 128.59 (C_o, Ph), 127.00 (CH, C_{vinil}), 123.86 (2CH, C₂, C₆, C₆H₄NO₂). Debido a la baja solubilidad algunas señales de ¹³C cuaternario no aparecen.

Síntesis de (Z)-2-fenil-4-(4-trifluorometilbenciliden)-5(4H)-tiazolona 2h.

La tiazolona **2h** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1h** (2.5 g, 7.9 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2h** como un sólido amarillo pálido. Obtenidos: 1.84 g (70 % de rendimiento).

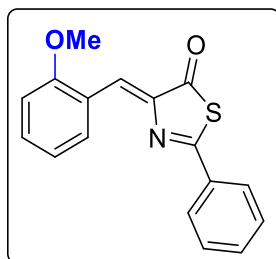
Análisis elemental calculado para [C₁₇H₁₀F₃NOS]: C, 61.26; H, 3.02; N, 4.20; S, 9.62; encontrado C, 60.94; H, 3.12; N, 3.91; S, 9.93.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.34 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H₂, H₆, C₆H₄CF₃), 8.01 (m, 2H, H_o, Ph), 7.72 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H₃, H₅, C₆H₄CF₃), 7.60-7.50 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.19 (s, 1H, CH, H_{vinil}).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.38 (CO), 168.85 (NCS), 147.71 (=C), 137.09 (q, C_i, C₆H₄CF₃, ⁵J_{CF} = 1.4 Hz), 133.30 (C_p, Ph), 133.24 (C_i, Ph), 133.10 (2CH, C₂, C₆, C₆H₄CF₃), 132.18 (q, C₄, C₆H₄CF₃, ²J_{CF} = 43 Hz), 129.20 (C_m, Ph), 128.68 (CH, C_{vinil}), 128.56 (C_o, Ph), 125.77 (2CH, C₃, C₅, C₆H₄CF₃, ³J_{CF} = 3.8 Hz), 120.35 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272 Hz).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.4 MHz): δ = -62.97 (s).

Síntesis de (Z)-2-fenil-4-(2-metoxibenciliden)-5(4H)-tiazolona **2i**.



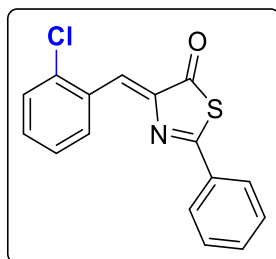
La tiazolona **2i** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1i** (2.5 g, 8.9 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2i** como un sólido amarillo pálido. Obtenidos: 0.80 g (30 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₇H₁₃NNaO₂S]⁺ = 318.0559 [M+Na]⁺, encontrado: 318.0535.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.95 (d, 1H, H₆, C₆H₄OCH₃, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 8.02 (m, 2H, H_o, Ph), 7.90 (s, 1H, CH, H_{vinil}), 7.57-7.42 (m, 4H, H_p, Ph + H_m, Ph + H₄, C₆H₄OCH₃), 7.12 (t, 1H, H₅, C₆H₄OCH₃, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 6.94 (d, 1H, H₃, C₆H₄OCH₃, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 3.92 (s, 3H, OCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.58 (CO), 165.89 (NSC), 160.11 (C₂, C-OCH₃, C₆H₄OCH₃), 145.65 (=C), 133.60 (C_i, Ph), 133.52 (C₆, C₆H₄OCH₃), 133.17, 121.02 (C₄, C₅, C₆H₄OCH₃), 132.42 (C_p, Ph), 128.92 (C_m, Ph), 128.16 (C_o, Ph), 125.39 (CH, C_{vinil}), 122.85 (C_i, C₆H₄OCH₃), 110.77 (C₃, C₆H₄OCH₃), 55.68 (CH₃O).

Síntesis de (Z)-4-(2-clorobenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona 2j



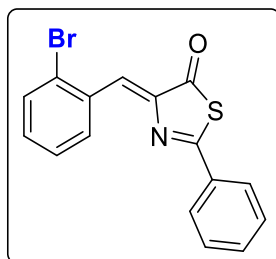
La tiazolona **2j** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1j** (2.5 g, 8.8 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt_3 (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2j** como un sólido amarillo. Obtenidos: 0.98 g (36 % de rendimiento).

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{KNO}_2\text{S}]^+ = 337.9809$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$, encontrado: 337.9833.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 8.95 (dd, 1H, H_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz), 8.01 (m, 2H, H_o , Ph), 7.75 (s, 1H, CH, H_{vinil}), 7.62-7.34 (m, 6H, H_p , Ph + H_m , Ph + H_3 , H_4 , H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 194.19 (CO), 168.26 (NSC), 147.19 (=C), 137.50, 131.84 (C_i , C_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.85 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 133.32 (C_i , Ph), 132.96 (C_p , Ph), 131.74, 130.00, 127.06 (C_3 , C_4 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 129.02 (C_m , Ph), 128.39 (C_o , Ph), 126.00 (CH, C_{vinil}).

Síntesis de (Z)-4-(2-bromobenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona 2k.



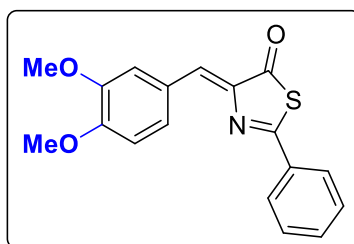
La tiazolona **2k** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1k** (2.5 g, 7.6 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2k** como un sólido amarillo oscuro. Obtenidos: 1.02 g (39 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₁₀BrNNaOS]⁺ = 365.9559 [M+Na]⁺, encontrado: 365.9548.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.92 (dd, 1H, H₃, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 8.01 (m, 2H, H_o, Ph), 7.70 (s, 1H, CH, H_{vinil}), 7.68 (dd, 1H, H₆, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.60-7.45 (m, 4H, H_p + H_m, Ph + H₄, C₆H₄Br), 7.30 (td, 1H, H₅, C₆H₄Br, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.13 (CO), 168.27 (NCS), 147.21 (=C), 134.04 (C₃, C₆H₄Br), 133.38, 131.95 (C₅, C₆, C₆H₄Br), 133.28 (C_i, Ph), 132.98 (C_p, Ph), 129.02 (C_o, Ph), 128.75 (CH, C_{vinil}), 128.39 (C_m, Ph), 128.28 (2 carbonos solapados, C_i + C₂, C₆H₄Br), 127.66 (C₄, C₆H₄Br).

Síntesis de (Z)-4-(3,4-dimetoxibenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona 2l.



La tiazolona **2l** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1l** (2.5 g, 8.1 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2l** como un sólido naranja oscuro. Obtenidos: 1.59 g (60 % de rendimiento).

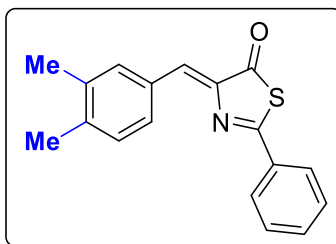
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₈H₁₅NO₃NaS]⁺ = 348.0665 [M+Na]⁺, encontrado: 348.0645.

IR (ν, cm⁻¹): 1704 (vs), 1677.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.29 (s, 1H, H₂, C₆H₃), 7.97 (m, 1H, H_o, Ph), 7.60 (d, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 7.55-7.48 (m, 3H, H_m + H_p, Ph), 7.20 (s, 1H, CH, H_{vinil}), 6.94 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.36 (CO), 165.08 (NCS), 152.34, 149.14 (C₃, C₄, C₆H₃), 144.47 (=C), 133.64 (C_i, Ph), 132.30 (C₆, C₆H₃), 131.66 (CH, C_{vinil}), 128.95 (C_m, Ph), 128.87 (C_p, Ph), 127.84 (C_o, Ph), 127.03 (C_i, C₆H₃), 114.51 (C₂, C₆H₃), 110.93 (C₅, C₆H₃), 56.02 (OCH₃), 55.80 (OCH₃).

Síntesis de (Z)-4-(3,4-dimetilbenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona 2m.



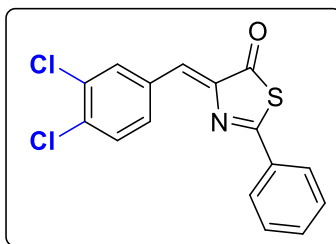
La tiazolona **2m** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1m** (2.5 g, 9.0 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2m** como un sólido amarillo. Obtenidos: 1.18 g (44 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₁₅NNaOS]⁺ = 316.0767 [M+Na]⁺, encontrado: 316.0787.

IR (ν, cm⁻¹): 1687 (vs), 1652.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.09 (d, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.0 Hz), 8.05-8.02 (m, 3H, H₅, C₆H₃ + H_o, Ph), 7.59-7.52 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.29 (s, 1H, H₂, C₆H₃), 7.23 (s, 1H, CH, H_{vinil}), 2.37 (s, 3H, CH₃, C₆H₃(CH₃)₂), 2.36 (s, 3H, CH₃, C₆H₃(CH₃)₂).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.66 (CO), 165.68 (NCS), 145.48 (=C), 141.23 (C, C₆H₃), 137.16 (C, C₆H₃), 134.57 (C₅, C₆H₃), 133.61 (C_i, Ph), 132.42 (CH, C_{vinil}), 131.93 (C_p, Ph), 131.54 (C, C₆H₃), 131.00 (C₆, C₆H₃), 130.40 (C₂, C₆H₃), 128.95 (C_m, Ph), 128.14 (C_o, Ph), 20.16 (CH₃), 19.94 (CH₃).

Síntesis de (Z)-4-(3,4-diclorobenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona 2n.

La tiazolona **2n** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1n** (2.5 g, 7.9 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2n** como un sólido amarillo. Obtenidos: 1.74 g (66 % de rendimiento).

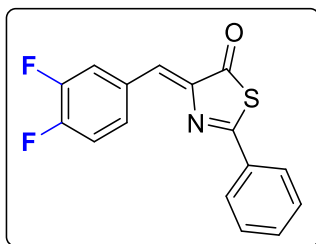
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₉Cl₂NNaOS]⁺ = 355.9665 [M+Na]⁺, encontrado: 355.9664.

IR (ν, cm⁻¹): 1699 (vs), 1683.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 8.49 (d, 1H, H₂, C₆H₃Cl₂, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 8.06-8.02 (m, 3H, H, C₆H₃Cl₂ + H_o, Ph), 7.63-7.55 (m, 4H, H, C₆H₃Cl₂ + H_m, H_p, Ph), 7.12 (s, 1H, CH, H_{vini}l).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.09 (CO), 168.47 (NCS), 147.10 (=C), 145.13 (C, C₆H₃Cl₂), 135.26 (C, C₆H₃Cl₂), 134.18 (C₆, C₆H₃Cl₂), 133.68 (2C solapado, C_i, Ph + C, C₆H₃Cl₂), 133.14 (C₅, C₆H₃Cl₂), 131.87 (C₂, C₆H₃Cl₂), 130.82 (C_p, Ph), 129.12 (C_o, Ph), 128.41 (C_m, Ph), 127.77 (CH, C_{vini}l).

Síntesis de (Z)-4-(3,4-difluorobenciliden)-2-fenil-5(4H)-tiazolona 2o.



La tiazolona **2o** se obtiene siguiendo el mismo método experimental descrito para **2d**. Así, la oxazolona **1o** (2.5 g, 8.8 mmol) reacciona con ácido tioacético (2.0 mL, 28.4 mmol) y NEt₃ (0.1 mL, 0.717 mmol) durante 18 h a 70 °C para dar **2o** como un sólido amarillo. Obtenidos: 0.98 g (37 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₁₆H₁₀F₂NOS]⁺ = 302.0445 [M+H]⁺, encontrado: 302.0446.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): 8.43 (ddd, 1H, H₂, C₆H₃F₂, ³J_{FH} = 11.7 Hz, ⁴J_{FH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 8.04 (m, 2H, H_o, Ph), 7.81 (m, 1H, H₅, C₆H₃F₂), 7.63-7.54 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.28 (t, 1H, H₆, C₆H₃F₂, ³J_{HH} ≈ ⁴J_{FH} = 8.5 Hz), 7.15 (s, 1H, CH, H_{vinil}).

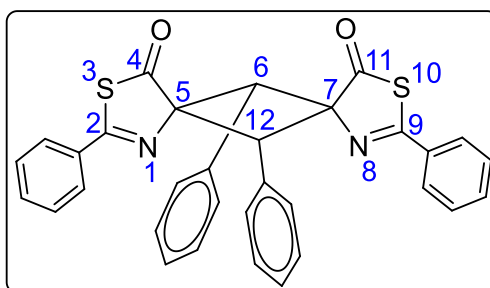
¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 194.16 (CO), 168.12 (NCS), 152.15 (dd, C-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 272 Hz, ²J_{CF} = 13.3 Hz), 150.18 (dd, C-F, C₆H₃F₂, ¹J_{CF} = 272 Hz, ²J_{CF} = 13.3 Hz), 146.51 (=C), 133.15 (C_i, Ph), 133.04 (C_p, Ph), 130.96 (dd, C_i, C₆H₃F₂, ³J_{CF} = 4.1 Hz), 130.20 (dd, C₅, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 6.6 Hz, ³J_{CF} = 3.4 Hz), 129.09 (C_m, Ph), 128.35 (C_o, Ph), 128.29 (CH, C_{vinil}), 121.12 (d, C₂, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 18.7 Hz), 117.69 (d, C₆, C₆H₃F₂, ²J_{CF} = 17.8 Hz).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -131.30 (dddd, 1F, F₄, ³J_{FF} = 21.0 Hz, ³J_{FH} = 14.1 Hz, ⁴J_{FH} = 8.0 Hz, ⁴J_{FH} = 6.0 Hz), -135.95 (ddd, 1F, F₃, ³J_{FF} = 21.0 Hz, ³J_{FH} = 14.1 Hz, ⁴J_{FH} = 6.0 Hz).

6.- Síntesis y caracterización de ciclobutanos 3a-3o.

Se prepara una disolución de 4-ariliden-2-fenil-5(4*H*)-tiazolonas **2a-2o** (aprox 1 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ y se irradia durante 24-72 h con luz azul (465 nm) proporcionada por un PCB de 24 LEDs mientras se agita a temperatura ambiente. Se sigue el progreso de la reacción por ¹H RMN. Después de 72 h la conversión de las tiazolonas **2a-2o** en ciclobutanos **3a-3o** es completa (las excepciones están indicadas). Se evapora el disolvente a sequedad y se caracteriza el residuo amarillo por RMN, el cual se identifica como los ciclobutanos **3a-3o**. En casi todos los casos, el isómero ε aparece como el isómero mayoritario (>90% relación molar) con cantidades minoritarias (<10%) de otros isómeros (las excepciones están indicadas). Por esta razón, se caracteriza completamente solo el isómero ε.

Síntesis de 2,6,9,12-tetrafenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4^{7.15}]-dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3a**.



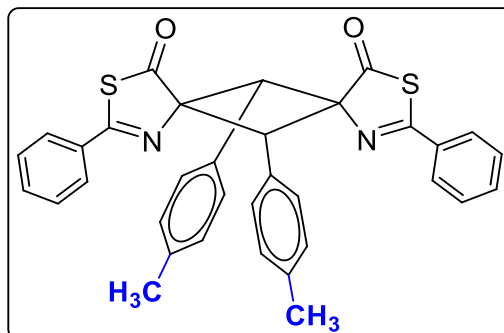
Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2a** (300 mg, 1.13 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 24 h para dar **3a** como un sólido amarillo. Se recrystaliza el compuesto **3a** en una mezcla de CH₂Cl₂/*n*-pentano, se obtiene el isómero ε selectivamente. Obtenidos: 245.42 mg (82 % de rendimiento).

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₂₃N₂O₂S₂]⁺ = 531.1195 [M+H]⁺, encontrado: 531.1217.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.90 (m, 2H, H_o, NCS-Ph), 7.54-7.48 (m, 5H, H_m, H_p, NCS-Ph + H_o, Ph), 7.20 - 7.12 (m, 3H, H_m, H_p, Ph), 4.71 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 207.96 (SC=O), 164.87 (SC=N), 133.61 (C_i, Ph), 132.74 (C_i, Ph), 132.26 (C_p, NCS-Ph), 131.05 (CH, Ph), 129.00 (CH, Ph), 128.47 (C_o, NCS-Ph), 128.20 (C_p, Ph), 127.95 (CH, Ph), 91.26 (C_q, ciclobutano), 58.49 (CH ciclobutano).

Síntesis de 2,9-difenil-6,12-di-*p*-tolil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]-dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3b**.



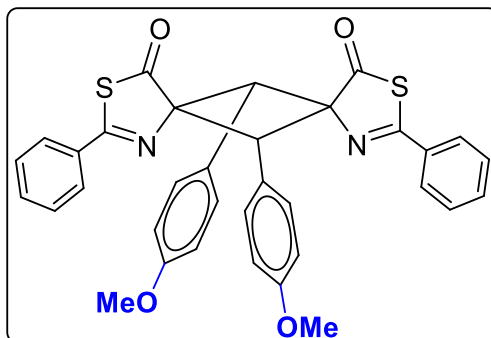
Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2b** (300 mg, 1.07 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3b** como un sólido amarillo. Se obtiene el 100 % de rendimiento del ciclobutano **3b** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 90/10. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ε.

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₆N₂NaO₂S₂]⁺ = 581.1333 [M+Na]⁺, encontrado: 581.1329.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 7.98 (m, 2H, H_o, Ph), 7.59 (m, 3H, H_m, H_p, Ph), 7.41 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H_o, C₆H₄), 7.02 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H_m, C₆H₄), 4.65 (s, 1H, CH ciclobutano), 2.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 207.76 (SC=O), 164.57 (SC=N), 137.93 (C₄-CH₃, C₆H₄), 133.33 (C_i, Ph), 132.22 (C_p, Ph), 130.62 (C_m, C₆H₄), 129.58 (C_i, C₆H₄), 128.89 (C_m, Ph), 128.43 (C_o, C₆H₄), 128.25 (C_o, Ph), 91.22 (C_q ciclobutano), 58.13 (CH, ciclobutano), 20.74 (CH₃).

Síntesis de 6,12-bis(4-metoxifenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3c.**



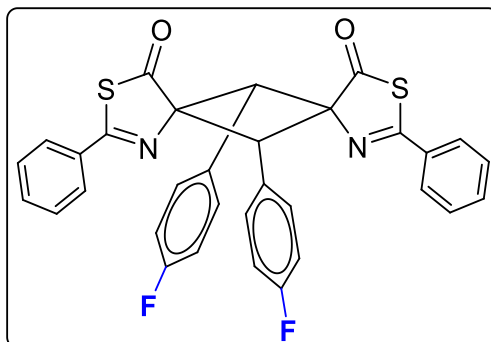
Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2c** (300 mg, 1.01 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3c** como un sólido amarillo. Se obtiene el 100 % de rendimiento del ciclobutano **3c** como una mezcla de cuatro isómeros en proporción molar 59/25/9/7. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ϵ .

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₄H₂₆N₂NaO₄S₂]⁺ = 613.1232 [M+Na]⁺, encontrado: 613.1237.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 7.99 (m, 2H, H_o, Ph), 7.60-7.58 (m, 3H, H_m, H_p, Ph), 7.52 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H_o, C₆H₄), 6.75 (AA'BB' Sistema spin, 2H, H_m, C₆H₄), 4.64 (s, 1H, CH ciclobutano), 3.69 (s, 3H, CH₃O).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 207.78 (SC=O), 164.63 (SC=N), 159.43 (C₄-OCH₃, C₆H₄), 133.37 (C_i, Ph), 132.25 (C_o, C₆H₄), 131.91 (C_p, Ph), 128.91 (C_m, Ph), 128.24 (C_o, Ph), 124.66 (C_i, C₆H₄), 113.04 (C_m, C₆H₄), 91.68 (C_q, ciclobutano), 57.87 (CH, ciclobutano), 54.99 (CH₃O).

Síntesis de 6,12-bis(4-fluorofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3d.**



Seguendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2d** (300 mg, 1.06 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3d** como un sólido amarillo. Se obtiene el 100 % de rendimiento del ciclobutano **3d** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 91/9. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ϵ .

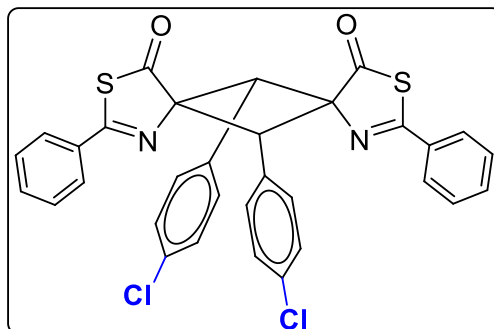
HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₂₀F₂N₂NaO₂S₂]⁺ = 589.0826 [M+Na]⁺, encontrado: 589.0812.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 7.97 (m, 2H, H_o, Ph), 7.63-7.55 (m, 5H, H_o, C₆H₄ + H_m, H_p, Ph), 6.92 (t, 2H, H_m, C₆H₄, ³J_{FH} = 8.73 Hz), 4.69 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 207.34 (SC=O), 165.48 (SC=N), 162.52 (d, C-F, ¹J_{FC} = 247 Hz), 133.15 (C_i, C₆H₄), 132.90 (d, C_o, C₆H₄, ³J_{FC} = 8.3 Hz), 132.46 (C_p, Ph), 128.98 (C_m, Ph), 128.36 (C_i, Ph), 128.22 (C_o, Ph), 114.60 (d, C_m, C₆H₄, ²J_{FC} = 21.3 Hz), 90.93 (C_q, ciclobutano), 57.39 (CH, ciclobutano).

¹⁹F RMN (CD₂Cl₂, 282.4 MHz) δ = -114.13 (tt, ³J_{FH} = 8.68 Hz, ⁴J_{FH} = 3.36 Hz).

Síntesis de 6,12-bis(4-clorofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3e.**



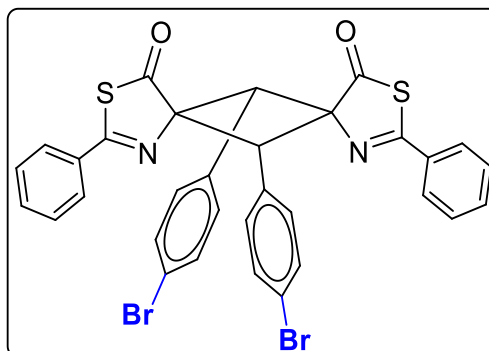
Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2e** (300 mg, 1.00 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3e** como un sólido amarillo. Se obtiene el 85 % de rendimiento del ciclobutano **3e** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 96/4.

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₂₀Cl₂N₂NaO₂S₂]⁺= 621.0241 [M+Na]⁺, encontrado: 621.0233.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 7.89 (m, 2H, H_o, Ph), 7.59-7.52 (m, 3H, H_m + H_p, Ph), 7.47 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 7.14 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 4.63 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 207.29 (SC=O), 165.59 (SC=N), 134.29 (C₄-Cl, C₆H₄), 133.17 (C_i, Ph), 132.48 (C_p, Ph), 132.40 (C_o, C₆H₄), 130.74 (C_i, C₆H₄), 129.04 (C_m, Ph), 128.28 (C_o, Ph), 128.09 (C_m, C₆H₄), 90.72 (C_q, ciclobutano), 57.47 (CH, ciclobutano).

Síntesis de 6,12-bis(4-bromofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3f.**



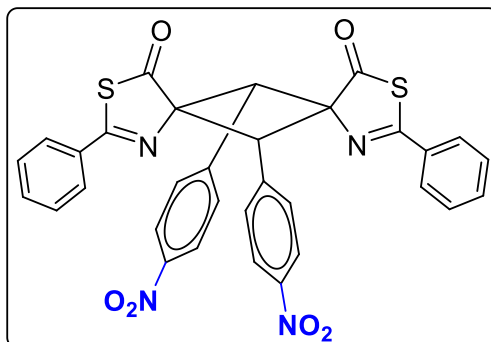
Seguendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2f** (300 mg, 0.87 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3f** como un sólido amarillo. Se obtiene el 92 % de rendimiento del ciclobutano **3f** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 83/17. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ε.

Análisis elemental calculado para [C₁₆H₁₀BrNOS]: C, 55.83; H, 2.93; N, 4.07; S, 9.31; encontrado: C, 56.18; H, 2.63; N, 4.08; S, 9.67.

¹H RMN (CDCl₃, 300.13 MHz): δ = 7.89 (m, 2H, H_o, Ph), 7.57-7.51 (m, 3H, H_m + H_p, Ph), 7.41 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 7.30 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 4.63 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 207.34 (SC=O), 165.78 (SC=N), 133.29 (C_i, Ph), 132.82 (C_o, C₆H₄), 132.63 (C_p, Ph), 131.37 (C_i, C₆H₄), 131.18 (C_m, C₆H₄), 129.17 (C_m, Ph), 128.41 (C_o, Ph), 122.78 (C₄-Br, C₆H₄), 90.68 (C_q, ciclobutano), 57.67 (CH, ciclobutano).

Síntesis de 6,12-bis(4-nitrofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3g**.



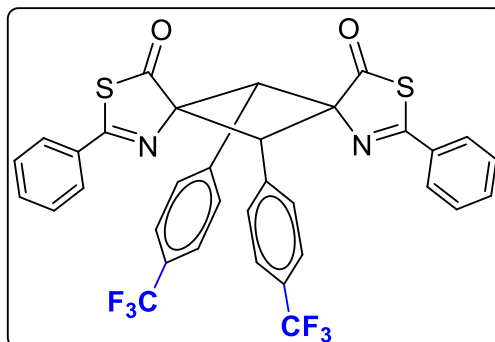
Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2g** (300 mg, 0.94 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3g** como un sólido amarillo. Se obtiene el 100 % de rendimiento del ciclobutano **3g** como un único isómero ε.

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₂₀N₄NaO₆S₂]⁺ = 643.0716 [M+Na]⁺, encontrado: 643.0697.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 8.06 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 7.95 (m, 2H, H_o, Ph), 7.77 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 7.65-7.56 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 4.84 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 206.53 (SC=O), 166.95 (SC=N), 147.67 (C₄-NO₂, C₆H₄), 139.16 (C_i, C₆H₄), 132.94 (C_p, Ph), 132.70 (C_i, Ph), 131.86 (C_o, C₆H₄), 129.13 (C_m, Ph), 128.25 (C_o, Ph), 122.86 (C_m, C₆H₄), 89.65 (C_q, ciclobutano), 57.08 (CH, ciclobutano).

Síntesis de 6,12-bis(4-trifluorometilfenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro[4.1.4⁷.1⁵] dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3h.**



Seguendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2h** (300 mg, 0.90 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar una conversión máxima de **3h** del 80 % como un único isómero ϵ . La irradiación posterior de la disolución no mejoró la conversión. La tiazolona **2h** restante no pudo separarse del ciclobutano **3h** ni por cristalización ni por cromatografía en columna.

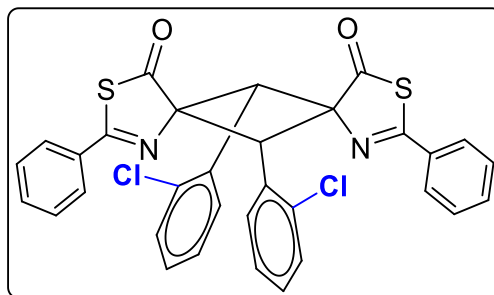
HRMS (ESI⁺) [m/z]: calculado para [C₃₄H₂₀F₆N₂NaO₂S₂]⁺ = 689.0752 [M+Na]⁺, encontrado: 689.0768.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 7.89 (m, 2H, H_o, Ph), 7.63 (m, 2H, H_o, C₆H₄), 7.60-7.53 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.44 (m, 2H, H_m, C₆H₄), 4.75 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 207.14 (SC=O), 166.27 (SC=N), 136.23 (C_i, C₆H₄), 133.13 (C_i, Ph), 132.82 (C_p, Ph), 131.36 (C_o, C₆H₄), 130.45 (q, C-CF₃, ²J_{CF} = 66.6 Hz), 129.25 (C_m, Ph), 128.44 (C_o, Ph), 125.01 (q, C_m, C₆H₄, ³J_{CF} = 3.7 Hz), 124.04 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.2 Hz), 90.45 (C_q ciclobutano), 57.69 (CH, ciclobutano).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 470.59 MHz) δ = -62.72 (s, CF₃).

Síntesis de 6,12-bis(2-clorofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3j.**



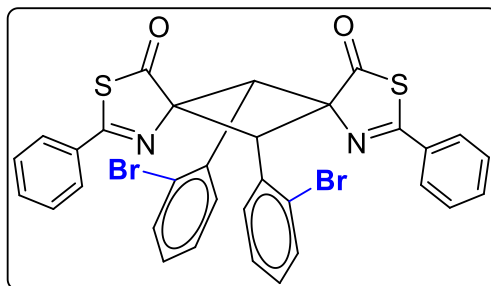
Seguendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2j** (300 mg, 1.00 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3j** como un sólido amarillo. Se obtiene el 95 % de rendimiento del ciclobutano **3j** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 71/29. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ε.

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₂₀Cl₂N₂NaO₂S₂]⁺ = 621.0241 [M+Na]⁺, encontrado: 621.0217.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 8.19 (dd, 1H, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz), 7.87 (m, 2H, H_o, Ph), 7.58-7.46 (m, 3H, H_m + H_p, Ph, solapados con el isómero minoritario), 7.24 (dd, 1H, H₃, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 7.06 (td, 2H, H₄, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 5.54 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 206.32 (SC=O), 165.61 (SC=N), 134.92 (C_i, C₆H₄), 133.96 (C₆, C₆H₄), 133.41 (C_i, Ph), 132.26 (C_p, Ph), 130.39 (C₂, C₆H₄), 129.15, 125.80 (C₄, C₅, C₆H₄), 129.11 (C₃, C₆H₄), 128.90 (C_m, Ph), 128.24 (C_o, Ph), 90.44 (C_q, ciclobutano), 53.01 (CH, ciclobutano).

Síntesis de 6,12-bis(2-bromofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵] dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3k.**



Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2k** (300 mg, 0.87 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3k** como un sólido amarillo. Se obtiene el 98 % de rendimiento del ciclobutano **3k** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 65/35. En este caso, las señales de los dos isómeros están bien separadas, por lo que se procede a la caracterización completa.

Análisis elemental calculado para [C₁₆H₁₀BrNOS]: C, 55.83; H, 2.93; N, 4.07; S, 9.31; encontrado: C, 55.79; H, 2.91; N, 4.05; S, 9.62.

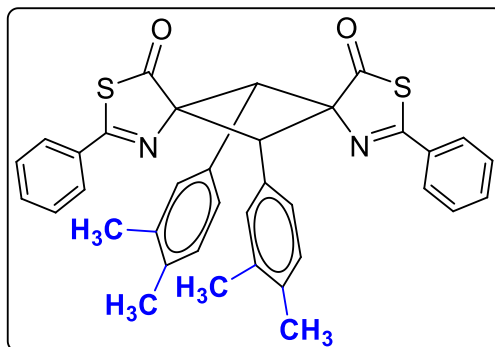
Isómero mayoritario (ε-isómero). ¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 8.32 (dd, 1H, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 7.87 (m, 2H, H_o, Ph), 7.58-7.48 (m, 3H, H_p + H_m, Ph; solapado con el isómero minoritario), 7.43 (dd, 1H, H₃, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz), 7.14 (td, 1H, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz), 6.97 (td, 1H, H₄, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 5.62 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 206.15 (SC=O), 165.60 (SC=N), 134.53 (C₆, C₆H₄), 133.40 (C_i, Ph), 132.49 (C₃, C₆H₄), 132.28 (C_p, Ph), 132.09 (C_i, C₆H₄), 129.48 (C₄, C₆H₄), 128.91 (C_m, Ph; solapado con el isómero minoritario), 128.22 (C_o, Ph), 126.35 (C₅, C₆H₄), 125.91 (C₂-Br, C₆H₄), 90.51 (C_q, ciclobutano), 55.41 (CH, ciclobutano).

Isómero minoritario (α-isómero). ¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 8.62 (dd, H₆, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 7.96 (m, 2H, H_o, Ph), 7.58-7.48 (m, H_p + H_m, Ph; solapado con el isómero mayoritario), 7.46 (dd, 1H, H₃, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz), 7.35 (td, 1H, H₅, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz), 7.09 (td, 1H, H₄, C₆H₄, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 5.91 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 205.76 (SC=O), 164.93 (SC=N), 134.04 (C₆, C₆H₄), 133.47 (C_i, Ph), 133.25 (C_i, C₆H₄), 132.58 (C₃, C₆H₄), 132.33 (C_p, Ph), 129.54 (C₄, C₆H₄), 128.91 (C_m, Ph, solapado), 128.46 (C_o, Ph), 126.96 (C₅, C₆H₄), 125.44 (C₂-Br, C₆H₄), 88.65 (C_q, ciclobutano), 54.86 (CH, ciclobutano).

Síntesis de 6,12-bis(3,4-dimetilfenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵] dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3m.**



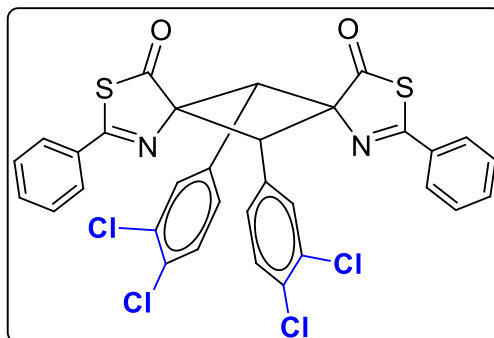
Seguendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2m** (300 mg, 1.02 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3m** como un sólido amarillo. Se obtiene el 100 % de rendimiento del ciclobutano **3m** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 85/15. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ϵ .

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₆H₃₀N₂NaO₂S₂]⁺ = 609.1646[M+Na]⁺, encontrado: 609.1651.

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 7.93 (m, 2H, H_o, Ph), 7.55-7.49 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.34-7.28 (m, 2H, H₂ + H₆, C₆H₃), 6.91 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 7.83 Hz), 4.61 (s, 1H, CH ciclobutano), 2.11 (s, 3H, C₃-CH₃), 2.09 (s, 3H, C₄-CH₃).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 208.01 (SC=O), 164.21 (SC=N), 136.38 (C₁, C₆H₃), 135.69 (C₄, C₆H₃), 133.67 (C_i, Ph), 132.52 (C₂, C₆H₃), 131.96 (C_p, Ph), 130.01 (C₃, C₆H₃), 129.04 (C₅, C₆H₃), 128.77 (C_m, Ph), 128.57 (C₆, C₆H₃), 128.31 (C_o, Ph), 91.55 (C_q, ciclobutano), 58.29 (CH, ciclobutano), 19.65 (C₃-CH₃), 19.38 (C₄-CH₃).

Síntesis de 6,12-bis(3,4-diclorofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵]dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3n.**



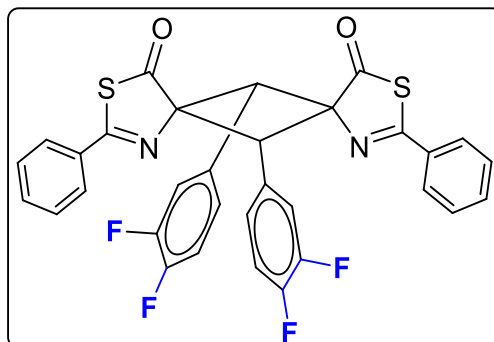
Siguiendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2n** (300 mg, 0.90 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3n** como un sólido amarillo. Se obtiene el 100 % de rendimiento del ciclobutano **3m** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 91/9. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ε.

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₁₈Cl₄N₂NaO₂S₂]⁺ = 688.9461 [M+Na]⁺, encontrado: 688.9466.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 300.13 MHz): δ = 7.99 (m, 2H, H_o, Ph), 7.91 (d, 1H, H₂, C₆H₃, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz), 7.66-7.56 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.42 (dd, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 7.29 (d, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HH} = 8.4 Hz), 4.62 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ = 206.70 (SC=O), 166.55 (SC=N), 133.60 (C₂, C₆H₃), 132.78 (C_p, Ph), 132.38 (C₄, C₆H₃), 132.20 (C_i, Ph + C_i, C₆H₃), 131.57 (C₃, C₆H₃), 130.56 (C₆, C₆H₃), 129.69 (C₅, C₆H₃), 129.07 (C_m, Ph), 128.27 (C_o, Ph), 89.91 (C_q, ciclobutano), 56.67 (CH, ciclobutano).

Síntesis de 6,12-bis(3,4-difluorofenil)-2,9-difenil-3,10-ditia-1,8-diazadispiro-[4.1.4⁷.1⁵] dodeca-1,8-dien-4,11-diona **3o.**



Seguendo el método general, se hace reaccionar la tiazolona **2o** (300 mg, 1.00 mmol) en CH₂Cl₂ con luz azul durante 72 h para dar **3o** como un sólido amarillo. Se obtiene el 90 % de rendimiento del ciclobutano **3o** como una mezcla de dos isómeros en proporción molar 94/6. Se caracteriza completamente el isómero mayoritario ϵ .

HRMS (ESI⁺) [*m/z*]: calculado para [C₃₂H₁₈F₄N₂NaO₂S₂]⁺ = 625.0644 [M+Na]⁺, encontrado: 625.0640.

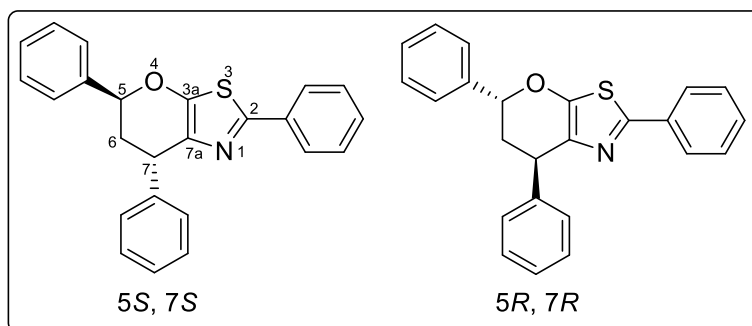
¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz): δ = 7.91 (m, 2H, H_o, Ph), 7.65 (td, 1H, H₆, C₆H₃, ³J_{HH} = ⁴J_{FH} = 9.5 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 7.61-7.53 (m, 3H, H_p + H_m, Ph), 7.12 (dt, 1H, H₂, C₆H₃, ³J_{HF} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 6.94 (q, 1H, H₅, C₆H₃, ³J_{HF} = ⁴J_{HF} = ³J_{HH} = 9.5 Hz), 4.59 (s, 1H, CH ciclobutano).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.76 MHz): δ = 206.90 (SC=O), 166.29 (SC=N), 150.35 (dd, C₄-F, ¹J_{CF} = 253.2 Hz, ²J_{CF} = 14.7 Hz), 149.52 (dd, C₃-F, ¹J_{CF} = 249.6 Hz, ²J_{CF} = 15.3 Hz), 132.94 (C_i, Ph), 132.74 (C_p, Ph), 129.17 (C_m, Ph), 128.93 (m, C_i, C₆H₃), 128.25 (C_o, Ph), 127.13 (t, C₂, C₆H₃, ²J_{CF} = ³J_{CF} = 5.3 Hz), 120.68 (t, C₆, C₆H₃, ²J_{CF} = ³J_{CF} = 10.06 Hz), 116.59 (dd, C₅, C₆H₃, ²J_{FC} = 14.13 Hz, ³J_{CF} = 3.64 Hz), 90.52 (C_q, ciclobutano), 56.84 (CH, ciclobutano).

¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 470.59 MHz) δ = -137.37 (d, ³J_{FF} = 9.6 Hz), -137.33 (d, ³J_{FF} = 9.6 Hz).

7.- Síntesis y caracterización de 6,7-dihidro-5*H*-pirano[3,2-*d*]tiazoles 4a-4o.

Se disuelven las 4-ariliden-2-fenil-5(4*H*)-tiazolonas **2a-2o** (aprox 0.5 mmol), bajo atmósfera de argón, en diclorometano desoxigenado (5 mL) y se añaden estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol). La disolución resultante se irradia durante aproximadamente 5 – 6 h (en función del sustituyente de la tiazolona) con luz azul (456 nm) proporcionada por una lámpara Kessil (PR160L, 50 W) a temperatura ambiente. La distancia entre la muestra y la lámpara es de 5 cm, y la potencia de la lámpara es 100%. Transcurrido el tiempo de reacción la disolución resultante se evapora a sequedad. El crudo de reacción, que contiene los dihidropiranotiazoles **4** impuros, se purifica mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como soporte y una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (EP:AcOEt 95:5) como eluyente. La disolución amarilla pálida recogida se evapora a sequedad y el sólido obtenido se caracteriza como el dihidropiranotiazol **4** como una mezcla de diastereoisómeros.

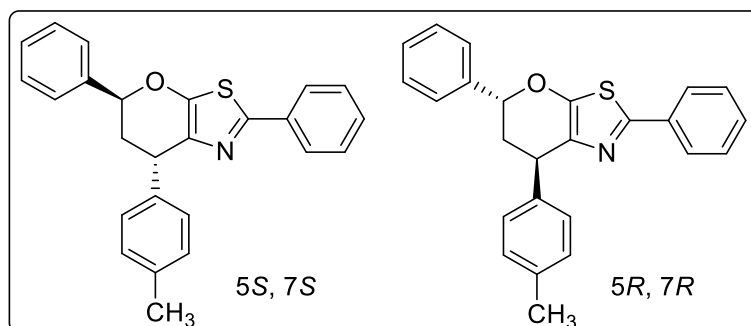
Síntesis de 2,5,7-trifenil-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-d]tiazol **4a**.

Siguiendo el método general, la disolución de tiazolona **2a** (133.2 mg, 0.503 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 5 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4a** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4a** como un sólido blanco. Obtenidos: 71.6 mg (39 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NOS}]^+ = 370.1266$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; encontrado: 370.1270.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.84 (m, 2H, H_o , C_6H_5), 7.42-7.34 (m, 10H, aromáticos, C_6H_5), 7.30-7.25 (m, 3H, aromáticos, C_6H_5), 5.14 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 4.47 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 2.67 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.34 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.30 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 153.77 (C_2 , dihidropiranotiazol), 144.28 (C_i , C_6H_5 - C_7), 139.50 (C_i , C_6H_5 - C_5), 134.30 (C_i , C_6H_5 - C_2), 132.54 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 129.33, 128.57, 126.79 (3 C_p , C_6H_5), 128.90, 128.71, 128.37, 126.42, 125.90 (C_o + C_m , aromáticos, C_6H_5), 77.80 (C_5 , dihidropiranotiazol), 39.29 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.63 (C_6 , dihidropiranotiazol).

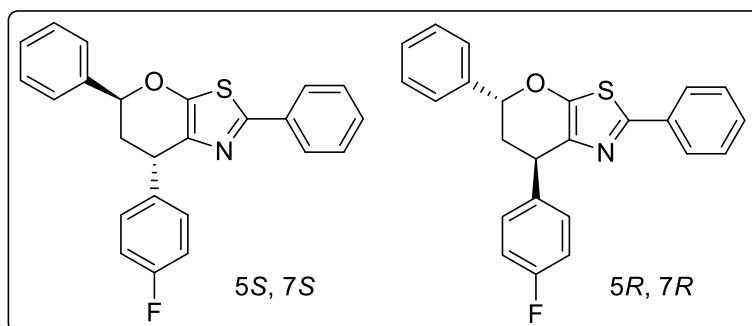
Síntesis de 2,5-difenil-7-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-5*H*-pirano[3,2-*d*]tiazol **4b**.

Siguiendo el método general, la disolución de tiazolona **2b** (140.7 mg, 0.504 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 5 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4b** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1.2 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4b** como un sólido blanquecino. Obtenidos: 91.2 mg (44 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaOS}]^+ = 406.1242$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 406.1225.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.82 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.42-7.31 (m, 10H, aromáticos, C_6H_5), 7.14 (m, 2H, H_o , C_6H_4), 5.13 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz), 4.41 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz), 2.62 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.29 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.18 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 153.65 (C_2 , dihidropiranotiazol), 141.35 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 139.62 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 136.33 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 134.40 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 132.84 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 129.28, 128.56 (3 C_p , C_6H_5), 129.40, 128.89, 128.72, 128.25, 126.47, 125.91 (C_o + C_m , aromáticos, C_6H_5), 77.83 (C_5 , dihidropiranotiazol), 38.96 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.73 (C_6 , dihidropiranotiazol), 21.18 (CH_3).

Síntesis de 2,5-difenil-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-d]tiazol **4d**.

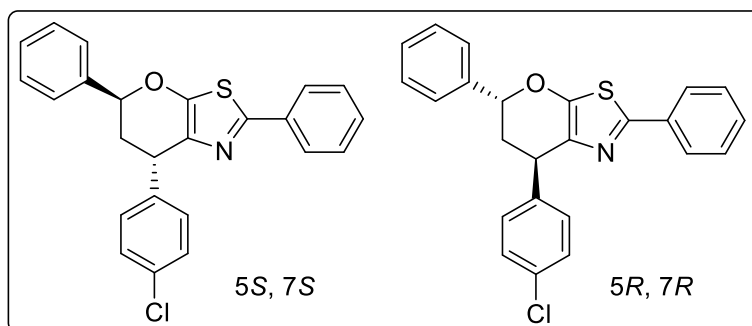
Seguendo el método general, la disolución de tiazolona **2d** (145.9 mg, 0.512 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 6 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4d** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1.12 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se intentó separar por cromatografía en columna, como en el resto de casos aquí descritos. Sin embargo, esto no fue posible, aislándose una fracción más enriquecida en el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4d** (relación molar 2:0.5) como un sólido amarillento. En esta mezcla solo fue posible caracterizar totalmente el isómero mayoritario. Obtenidos: 97.1 mg (49 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del mayoritario.

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FNNaOS}]^+ = 410.0991$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 410.0980.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.82 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.40-7.33 (m, 8H, aromáticos, C_6H_5), 7.20 (m, 2H, H_o , $\text{C}_7\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.04 (m, 2H, H_m , $\text{C}_7\text{-C}_6\text{H}_5$), 5.08 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 4.42 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 2.63 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.27 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 162.30 (d, C-F, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$, $^1J_{\text{CF}} = 245$ Hz), 155.82 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 154.43 (C_2 , dihidropiranotiazol), 140.43 (d, C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz), 139.80 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 134.69 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 132.84 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 130.26 (d, C_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 129.86 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 129.38, 129.21 (C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5 + \text{C}_m$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 129.09 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 126.82 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 126.34 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 115.96 (d, C_m , C_6H_4 , $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 78.17 (C_5 , dihidropiranotiazol), 39.20 (C_6 , dihidropiranotiazol), 39.03 (C_7 , dihidropiranotiazol).

^{19}F RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ = -116.48 (m).

Síntesis de 7-(4-clorofenil)-2,5-difenil-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-d]tiazol **4e**.

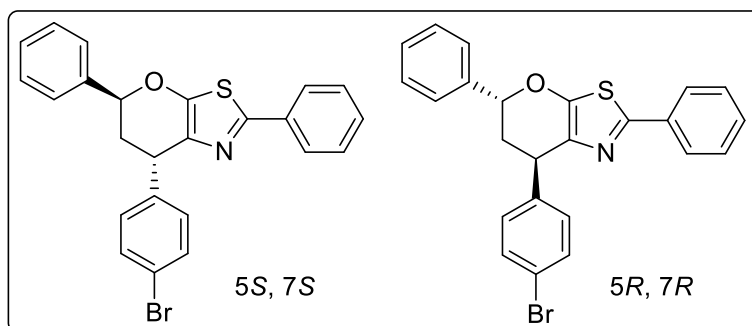
Siguiendo el método general, la disolución de tiazolona **2e** (150.52 mg, 0.503 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 5 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4e** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4e** como un sólido blanco. Obtenidos: 92.3 mg (45 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNNaOS}]^+ = 426.0695$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 426.0703.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.80 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.39-7.31 (m, 10H, aromáticos), 7.17 (m, 2H, H_o , $\text{C}_7\text{-C}_6\text{H}_4$), 5.07 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz), 4.40 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 2.64 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.27 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.49 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 154.17 (C_2 , dihidropiranotiazol), 142.82 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 139.30 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 134.22 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 132.71 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 132.10 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 129.75 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 129.48 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.97, 128.89, 128.81 (C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$ + C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$ + C_m , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 128.70 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 126.40 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 125.92 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 77.79 (C_5 , dihidropiranotiazol), 38.76 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.60 (C_6 , dihidropiranotiazol).

Síntesis de 7-(4-bromofenil)-2,5-difenil-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-d]tiazol 4f.



Seguendo el método general, la disolución de tiazolona **2f** (173.1 mg, 0.505 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 5 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4f** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1.4 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4f** como un sólido blanquecino. Obtenidos: 106.1 mg (47 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

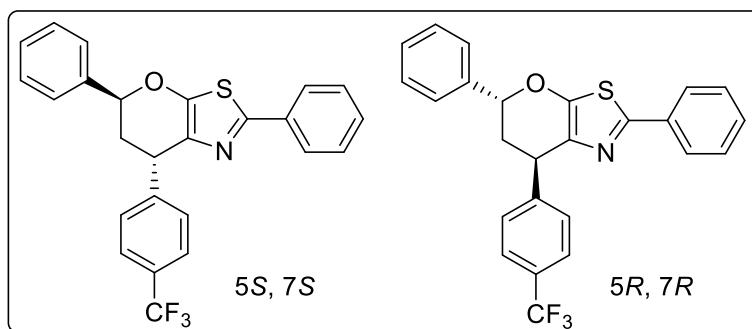
HRMS (MALDI) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrNOS}]^+ = 447.0292$; encontrado: 447.01.

Análisis elemental calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrNOS}]$: C, 64.29; H, 4.05; N, 3.12; S, 7.15; encontrado C, 64.67; H, 4.07; N, 2.99; S, 6.98.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.80 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.47 (m, 2H, H_m , C_6H_4), 7.40-7.35 (m, 8H, aromáticos, C_6H_5), 7.12 (m, 2H, H_o , C_6H_4), 5.06 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz), 4.38 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 2.64 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.26 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.50 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 154.10 (C_2 , dihidropiranotiazol), 142.98 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 139.27 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 134.20 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 132.01 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 131.83 (C_m , C_6H_4), 130.14 (C_o , C_6H_4), 129.48 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.97, 128.81, 126.40 (C_o , C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$ + C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.71 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 125.91 (C_o , C_6H_5), 120.81 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 77.78 (C_5 , dihidropiranotiazol), 38.82 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.53 (C_6 , dihidropiranotiazol).

Síntesis de 2,5-difenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-d]tiazol 4h.



Seguendo el método general, la disolución de tiazolona **2h** (167.8 mg, 0.504 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 5 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un precipitado que se filtra y un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4h** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1.6 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4h** como un sólido amarillo pálido. Obtenidos: 36.3 mg (16 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

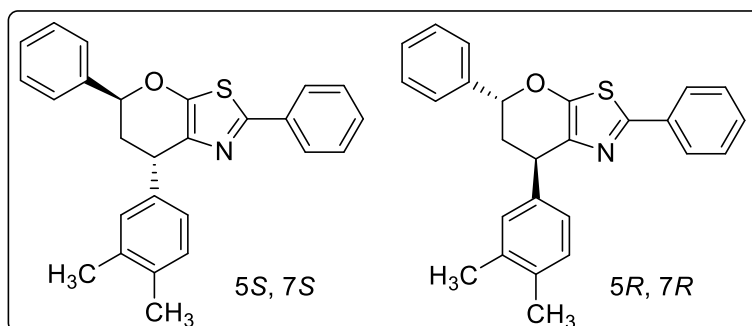
HRMS (MALDI) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NOS}]^+ = 437.1061$; encontrado: 437.13.

Análisis elemental calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NOS}]$: C, 68.64; H, 4.15; N, 3.20; S, 7.33; encontrado C, 68.93; H, 4.51; N, 2.81; S, 7.62.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.80 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.62 (m, 2H, H_m , $\text{C}_7\text{-C}_6\text{H}_4$), 7.40-7.33 (m, 10H, aromáticos, C_6H_5 + C_6H_4), 7.20 (m, 2H, H_o , $\text{C}_7\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.04 (m, 2H, H_m , $\text{C}_7\text{-C}_6\text{H}_5$), 5.08 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz), 4.48 (d, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz), 2.69 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.31 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.65 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 154.29 (C_2 , dihidropiranotiazol), 148.30 (d, C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$, $^5J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz), 139.14 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 134.15 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 131.68 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 129.66 (q, C_4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz), 129.56 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 129.00 (C_2 , C_6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 128.84, 128.77 (C_m , C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$ + C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 126.38 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 125.93 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 125.74 (C_3 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$), 124.37 (q, C-F, CF_3 , $^1J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 77.81 (C_5 , dihidropiranotiazol), 39.16 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.37 (C_6 , dihidropiranotiazol).

^{19}F RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = -62.38 (s).

Síntesis de 2,5-difenil-7-(3,4-dimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-*d*]tiazol 4m.

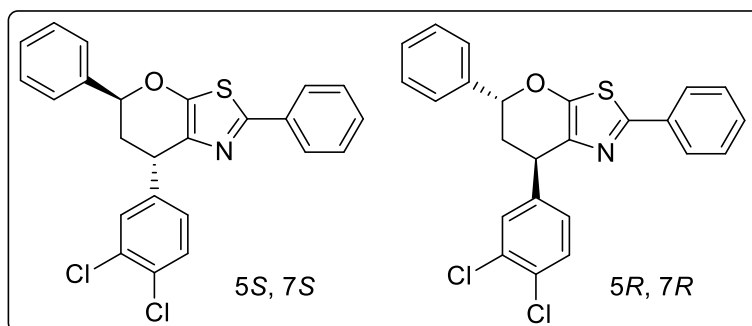
Seguendo el método general, la disolución de tiazolona **2m** (149.8 mg, 0.511 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 6 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4m** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1.7 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4m** como un sólido amarillo pálido. Obtenidos: 93.9 mg (52 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NNaOS}]^+ = 420.1398$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 420.1393.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.82 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.38-7.34 (m, 8H, aromáticos, C_6H_5), 7.10 (d, 1H, H_5 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 7.00 (d, 1H, H_2 , C_6H_3 , $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 6.94 (dd, 1H, H_6 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 5.15 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 4.38 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 2.61 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.28 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.25 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.12 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 153.58 (C_2 , dihidropiranotiazol), 141.82 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 139.65 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 136.82 (C_3 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 134.99 (C_4 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 134.40 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_2$), 132.91 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 129.91 (C_2 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 129.64 (C_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 129.26 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.88, 128.70 (C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5 + \text{C}_m$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.54 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 126.50 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 125.91 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 125.74 (C_6 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 77.85 (C_5 , dihidropiranotiazol), 38.97 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.70 (C_6 , dihidropiranotiazol), 20.09, 19.51 (CH_3).

Síntesis de 7-(3,4-diclorofenil)-2,5-difenil-6,7-dihidro-5H-pirano[3,2-d]tiazol 4n.



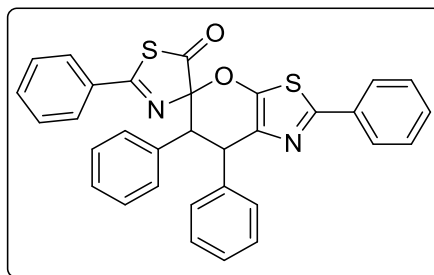
Seguendo el método general, la disolución de tiazolona **2n** (156.8 mg, 0.476 mmol), estireno (287 μ L, 2.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (62 μ L, 0.5 mmol) se irradió con luz azul (456 nm) durante 6 h en CH_2Cl_2 desoxigenado (5 mL) para dar un crudo que contiene el dihidropiranotiazol **4n** como una mezcla de diastereoisómeros (5*R*, 7*R* / 5*S*, 7*S*) isómero mayoritario y (5*R*, 7*S* / 5*S*, 7*R*) isómero minoritario, en proporción 2:1.7 respectivamente. Esta mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna, lo que permite obtener el isómero mayoritario (*RR/SS*)-**4n** como un sólido blanco. Obtenidos: 50.7 mg (22 % rendimiento). El isómero minoritario no se encuentra totalmente caracterizado puesto que no ha sido posible su separación completa del isómero mayoritario.

HRMS (ESI^+) [m/z]: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NNaOS}]^+ = 438.0486$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; encontrado: 438.0462.

^1H RMN (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 7.80 (m, 2H, H_o , $\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.42 (d, 1H, H_5 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz), 7.40-7.35 (m, 8H, aromáticos, C_6H_5), 7.33 (d, 1H, H_2 , C_6H_3 , $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 7.08 (dd, 1H, H_6 , C_6H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 5.07 (dd, 1H, H_5 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2$ Hz), 4.37 (dd, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz), 2.65 (m, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol), 2.27 (dt, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.71 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 154.36 (C_2 , dihidropiranotiazol), 144.60 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 139.06 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 134.14 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 132.86, 131.02 (C_3 , C_4 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 131.43 (C_{7a} , dihidropiranotiazol), 130.70, 130.37 (C_2 , C_5 , $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C}_7$), 129.58 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 129.00, 128.85 (C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$ + C_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.79 (C_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 126.38 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_5$), 125.94 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 77.77 (C_5 , dihidropiranotiazol), 38.56 (C_7 , dihidropiranotiazol), 38.33 (C_6 , dihidropiranotiazol).

Síntesis de 2,2',6,7-tetrafenil-6,7-dihidro-5'H-spiro[pirano[3,2-d]tiazole-5,4'-tiazol]-5'-ona **5a.**

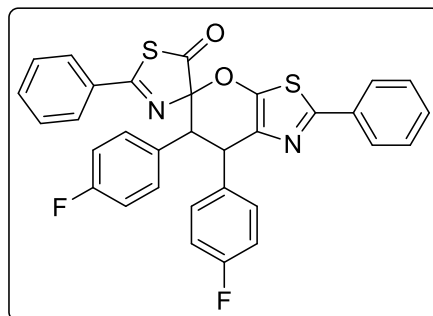


Una disolución de la tiazolona **2a** (53.0 mg, 0.200 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (24.8 μL , 0.2 mmol) en diclorometano desoxigenado (2 mL) se irradia con luz azul (456 nm) durante 23 h. Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evapora a sequedad, quedando un residuo aceitoso en el que se identifica la presencia del compuesto **5a** y tiazolona **2a** sin reaccionar en proporción 1:0.9. Todos los intentos de purificar este compuesto fueron infructuosos; tras una cromatografía en columna, o incluso tras un simple lavado con agua o hexano (para eliminar el BF_3), se producía la retro [4+2] y se obtenía la tiazolona de partida. Debido a este hecho, no hay valores de análisis elemental.

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 300.13 MHz): δ = 7.93 (m, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 7.86 (m, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-tia-C}_5$), 7.68 (m, 2H, H_p , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=N}$), 7.58 (m, 6H, H_m , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=N}$ + H_p , C_6H_5), 7.17 (m, 8H, H_o , H_m , C_6H_5), 5.13 (d, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}}$ = 11.3 Hz), 3.89 (d, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}}$ = 11.3 Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz): δ = 199.93 (C(O)S), 172.24 (C=N, dihidropiranotiazol), 161.86 (C=N, tia), 152.13 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 134.61, 134.32, 132.78, 131.37 (C_p , C_6H_5), 133.18 (C_o , C_6H_5), 135.72, 133.76, 131.58, 131.19 (C_5 , C_{7a} , dihidropiranotiazol + C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_7$ + C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 130.18 (C_o , C_6H_5), 129.32, 129.07, 129.00, 128.73 (C_m , C_6H_5), 128.91 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.23 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-tia-C}_5$), 124.98 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-tia-C}_5$), 110.46 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$), 53.86 (C_6 , dihidropiranotiazol), 43.33 (C_7 , dihidropiranotiazol).

Síntesis de 6,7-bis(4-fluorofenil)-2,2'-difenil-6,7-dihidro-5'H-spiro[pirano[3,2-d]tiazole-5,4'-tiazol]-5'-ona 5d.



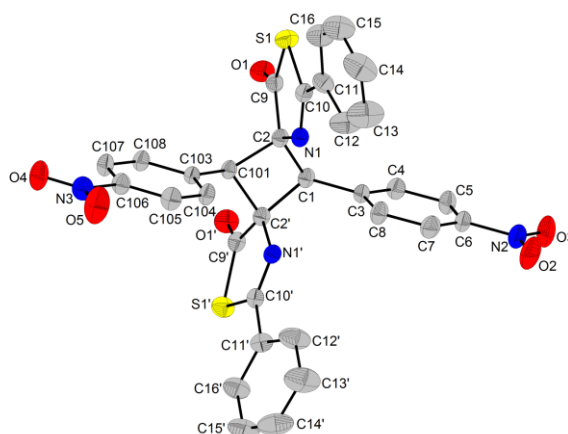
Una disolución de la tiazolona **2d** (56.6 mg, 0.200 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (24.8 μL , 0.2 mmol) en diclorometano desoxigenado (2 mL) se irradia con luz azul (456 nm) durante 23 h. Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evapora a sequedad, quedando un residuo aceitoso en el que se identifica la presencia del compuesto **5d**. Todos los intentos de purificar este compuesto fueron infructuosos; tras una cromatografía en columna, o incluso tras un simple lavado con agua o hexano (para eliminar el BF_3), se producía la retro [4+2] y se obtenía la tiazolona de partida. Debido a este hecho, no hay valores de análisis elemental.

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 300.13 MHz): δ = 7.94 (m, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 7.85 (m, 2H, H_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-tia-C}_5$), 7.69 (m, 2H, H_p , C_6H_5), 7.58 (m, 4H, H_m , C_6H_5), 7.13 (m, 4H, H_o , C_6H_4), 6.95 (m, 2H, H_m , C_6H_4), 6.86 (m, 2H, H_m , C_6H_4), 5.09 (d, 1H, H_7 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz), 3.84 (d, 1H, H_6 , dihidropiranotiazol, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz): δ = 200.39 (C(O)S), 173.20 (C=N, dihidropiranotiazol), 163.32 ($\text{C}_4\text{-F}$, C_6H_4 , $^1J_{\text{CF}} = 249$ Hz), 163.13 ($\text{C}_4\text{-F}$, C_6H_4 , $^1J_{\text{CF}} = 247$ Hz), 162.70 (C=N, tia), 152.74 (C_{3a} , dihidropiranotiazol), 135.28, 135.05 (C_p , C_6H_5), 132.17 (C_o , C_6H_4 , $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 131.96, 131.94, 131.90 (C_5 , C_{7a} , dihidropiranotiazol + C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 131.19 (C_o , C_6H_4 , $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 130.77 (C_m , C_6H_5), 129.93 (C_m , C_6H_5), 129.67 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2$), 128.14 (C_o , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-tia-C}_5$), 127.51 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_7$, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz), 125.46 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-tia-C}_5$), 116.43 (C_m , C_6H_4 , $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz), 116.57 (C_m , C_6H_4 , $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz), 110.71 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$, $^4J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz), 53.60 (C_6 , dihidropiranotiazol), 43.36 (C_7 , dihidropiranotiazol).

^{19}F RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ = -112.91 (m), -113.55 (m).

8.-Datos de rayos X.



Datos del cristal 3g

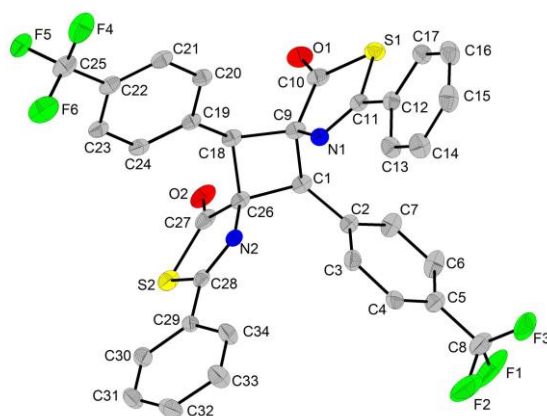
Fórmula empírica	$C_{32}H_{20}N_4O_6S_2$
Peso molecular	620.64
Temperatura	293 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	ortorrómbico, <i>Pnma</i>
Dimensiones celda unidad	a= 13.6825(5) Å b= 16.3580(7) Å c= 16.13011(7) Å
Volumen	3610.2(3) Å ³
Z	4
Coeficiente de absorción	0.190 mm ⁻¹
F(000)	1280
Tamaño del cristal	0.110 x 0.070 x 0.060 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T _{min} , T _{max}	0.612, 1.000
θ _{min} , θ _{max}	3.165 a 28.062°
Índices límite	-18≤h≤18, -21≤k≤21, -21≤l≤21
Reflexiones registradas	53261
Reflexiones independientes	4331 [R(int) = 0.0859]
Compleitud de reflexiones hasta θ _{max}	95.3%

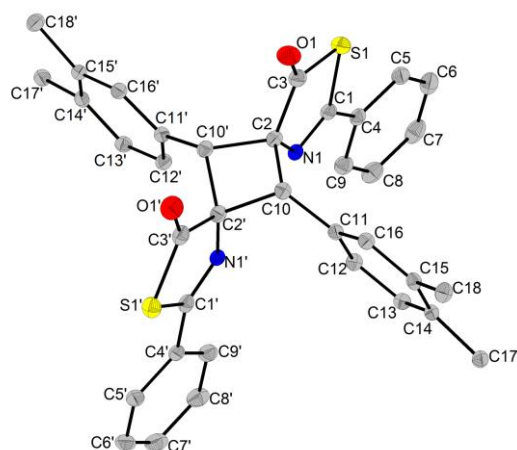
Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F ²
Datos/restric./param.	4331 /0 / 229
Goodness-of-fit on F ²	0.853
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1=0.0625; wR2=0.2074
Índices R (todos los datos)	R1=0.01313; wR2=0.2703
Mayor pico de difracción y hueco	0.241 y -0.257



Datos del cristal 3h

Fórmula empírica	$C_{34}H_{20}F_6N_2O_2S_2$
Peso molecular	666.64
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 10.0174(4)$ Å $b = 11.2247(5)$ Å $\beta = 95.3550(10)^\circ$ $c = 26.0949(2)$ Å
Volumen	$2921.4(2)$ Å ³
Z	4
Coeficiente de absorción	0.258 mm^{-1}
F(000)	1360
Tamaño del cristal	0.117 x 0.111 x 0.080 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan
Toma de datos	
T_{\min}, T_{\max}	0.890, 0.980
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	2.398 a 28.303°
Índices límite	$-13 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 14, -34 \leq l \leq 34$
Reflexiones registradas	46941
Reflexiones independientes	7247 [$R(\text{int}) = 0.0475$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	99.9%
Refinamiento de la estructura	
Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	7247 / 18 / 415
Goodness-of-fit on F^2	1.032
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0605; wR2 = 0.1483$
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0886; wR2 = 0.1687$
Mayor pico de difracción y hueco	1.168 y -0.603



Datos del cristal 3m

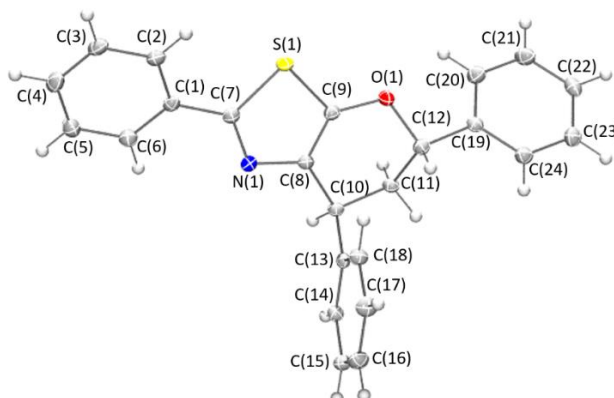
Fórmula empírica	C ₃₆ H ₃₀ N ₂ O ₂ S ₂
Peso molecular	586.74
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	tetragonal, <i>P</i> ₄ ₃ ₂ ₁ ²
Dimensiones celda unidad	a= 15.0200(3) Å b= 15.0200(3) Å c= 13.0800(3) Å
Volumen	2949(14) Å ³
Z	4
Coeficiente de absorción	0.217 mm ⁻¹
F(000)	1232
Tamaño del cristal	0.320 x 0.103 x 0.094 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T _{min} , T _{max}	0.910, 0.980
θ _{min} , θ _{max}	2.471 a 28.418°
Índices límite	-20≤h≤20, -20≤k≤20, -17≤l≤17
Reflexiones registradas	43659
Reflexiones independientes	3707 [R(int) = 0.0721]
Compleitud de reflexiones hasta θ _{max}	99.9%

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F ²
Datos/restric./param.	3707 / 0 / 192
Goodness-of-fit on F ²	1.059
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1=0.0384; wR2=0.0804
Índices R (todos los datos)	R1=0.0508; wR2=0.0868
Mayor pico de difracción y hueco	0.226 y -0.285



Datos del cristal 4a

Fórmula empírica	$C_{24}H_{19}NOS \cdot CHCl_3$
Peso molecular	488.83
Temperatura	100 (2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino/Grupo espacial	monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 11.1863(6)$ Å $b = 8.8423(3)$ Å $\beta = 97.612(2)^\circ$ $c = 22.4339(12)$ Å
Volumen	$2199.44(18)$ Å ³
Z	4
Coeficiente de absorción	0.531 mm^{-1}
F(000)	1008
Tamaño del cristal	0.130 x 0.200 x 0.220 mm
Correcciones de absorción	Multi-scan

Toma de datos

T_{\min}, T_{\max}	0.7110, 0.7457
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	2.479 a 28.325°
Índices límite	$-14 \leq h \leq 14, -11 \leq k \leq 11, -29 \leq l \leq 29$
Reflexiones registradas	63175
Reflexiones independientes	5394 [$R(\text{int}) = 0.0301$]
Compleitud de reflexiones hasta θ_{\max}	98.7%

Refinamiento de la estructura

Método	Matriz completa mín.cuadrados en F^2
Datos/restric./param.	5394 / 0 / 244
Goodness-of-fit on F^2	1.008
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0570$; $wR2 = 0.1433$ [5188 refl.]
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0585$; $wR2 = 0.1443$
Mayor pico de difracción y hueco	0.447 y -0.828

9.- Referencias.

- (1) Plöchl, J. Ueber Phenylglycidssäure (Phenylloxacrylsäure) *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2815. *ibid.* Ueber einige Derivate der Benzoylimidozimmssäure. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1623.
- (2) Erlenmeyer, E. Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1893**, *275*, 1.
- (3) Carter, H. E. Azlactones, *Chapter 5 of the book series Organic Reactions* **1946**, *3*, 198.
- (4) Filler, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R. Editor, Academic Press, New York, **1954**, *4*, 75.
- (5) Rao, Y. S.; Filler, R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones. *Synthesis* **1975**, *12*, 749.
- (6) Rao, Y. S.; Filler, R. Oxazolones, in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Turchi, I. J., Editor; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, **1986**; *45*, 361.
- (7) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Meléndez, E. On the synthesis of geometric isomers of 2-methyl (or phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4H)-oxazolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1655.
- (8) Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marinas, J. M.; Romero, A. A. Study on dry-media microwave azalactone synthesis on different supported KF catalysts: influence of textural and acid–base properties of supports. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2002**, 227.
- (9) Roiban, G-D.; Soler, T.; Contel, M.; Grosu, I.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Reactivity of Unsaturated 5(4H)-Oxazolones with Hg(II) Acetate: Synthesis of Methyl N-Benzoylamino-3-arylacrylates. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 195.
- (10) Cleary, T.; Brice, J.; Kennedy, N.; Chávez, F. One-pot process to Z- α -benzoylamino-acrylic acid methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625.
- (11) Mesaik, M. A.; Rahat, S.; Khan, K. M.; Ullah, Z.; Choudary, M. I.; Murad, S.; Ismail, Z.; Rahman, A. U.; Ahmad, A. Synthesis and immunomodulatory properties of selected oxazolone derivatives *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2049.
- (12) CrysAlis Pro, version 1.171.38.41r; Oxford Diffraction Ltd., Oxford, U.K., **2015**.
- (13) SAINT Software Reference Manuals, Version 5.0; Bruker Analytical Xray Systems, Inc.: Madison, WI **2000**.
- (14) Sheldrick, G. M. SADABS, Program for absorption and other corrections, Göttingen University, **1996**.
- (15) Sheldrick, G. M. SHELXS-86, Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 467.

- (16) Sheldrick, G. M. SHELXL-97, A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
- (17) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
- (18) Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A. Jr; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- (19) MECPro Version 1.0.5: Minimum Energy Crossing Program, Snyder, J. D.; Hamill, L.-A.; Faleumu, K. E.; Ess, D. H. Brigham Young University, **2019**.
- (20) *The PyMOL Molecular Graphics System, version 2.5.4, Schrödinger, LLC.*
- (21) Grimme, S. Supramolecular binding thermodynamics by dispersion-corrected density functional theory. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9955.
- (22) Bryantsev, V. S.; Diallo, M. S.; Goddard III, W. A. Calculation of Solvation Free Energies of Charged Solutes Using Mixed Cluster/Continuum Models. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 9709.
- (23) Plata, R. E.; Singleton, D. A. A Case study of the mechanism of alcohol-mediated Morita Baylis–Hillman reactions. The importance of experimental observations. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3811.
- (24) Filler, R.; Rao, Y. S. New aspects of the chemistry of 5-thiazolones. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3730.
- (25) Behringer, H.; Stein, H. W. The reaction of azlactones with thio acids. *Chem. Ber.* **1949**, 82, 209.
- (26) Behringer, H.; Jepson, J. B. The reaction of azlactones with thio acids. *Chem. Ber.* **1952**, 85, 138.
- (27) Coutouli-Argyropoulou, E.; Thessalonikeos, E. Reactions of nitrile oxides and nitrile imines with 4-arylidene-2-phenyl-5(4H)-thiazolones. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1097.
- (28) Chandrasekhar, S.; Srimannarayana, M. The Erlenmeyer synthesis with a thioazlactone. *Arkivoc* **2009**, 12, 290.

CONCLUSIONES

1. Se han conseguido diseñar dos síntesis generales y estereoselectivas del ciclobutano ácido 1,2-diaminotruxinico mediante fotocicloadición [2+2] con luz azul (465 nm) de ariliden-oxazolonas en disolución sensibilizada por $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$. Cada síntesis proporciona el diaminotruxinico correspondiente como un único isómero en cada caso. La divergencia de isómero obtenido entre las dos síntesis deriva de la presencia de un ácido de Lewis como BF_3 : se obtiene el isómero mu en ausencia de BF_3 y el isómero delta en presencia de BF_3 . En ambos casos se ha demostrado que se produce la fotosensibilización del sustrato por transferencia de energía entre el fotosensibilizador y el sustrato oxazolona, y se ha caracterizado como la especie reactiva de la reacción el estado excitado triplete de la oxazolona.
2. Los isómeros delta de los ciclobutanos de tipo 1,2-diaminotruxinico sufren una expansión del anillo provocada térmicamente en medio básico para dar, de manera estereoselectiva, un anillo pirrolidina-2,5-dicarboxilato densamente sustituido como un único isómero.
3. Las aliliden-oxazolonas derivadas de cinamaldehído reaccionan mediante fotocicloadición [2+2] sensibilizada por $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ para dar ciclobutanos con una orientación diferente a la observada para ariliden-oxazolonas derivadas de benzaldehído, ya que en las aliliden-oxazolonas se produce el acoplamiento cruzado entre el doble enlace $\text{HC}=\text{C}$ exocíclico de una oxazolona y el doble enlace $\text{HC}=\text{CH}$ de otra oxazolona. La reacción es más lenta en este último caso, y menos general y selectiva. También ha sido posible caracterizar en este caso la especie reactiva de la reacción, que es igualmente el estado excitado triplete de la oxazolona. La razón de la diferente reactividad reside en la diferente distribución de densidad de espín en ariliden-oxazolonas, que lo poseen localizado en el $\text{C}=\text{C}$ exocíclico, respecto a aliliden-oxazolonas donde se encuentra localizado en los C extremos del sistema alilideno.
4. La irradiación de deshidroaminoácidos con luz UV (370 nm) muestra una reactividad muy diferente a la fotocicloadición [2+2] esperada y no da lugar a la formación de ciclobutanos. La reacción da lugar a la formación de tetrahydroisoquinolonas (THIQs), dihydroisoquinolonas (DHIQs) o dihydroquinolonas (DHQs), en función de los sustituyentes del deshidroaminoácido precursor. La primera etapa es común en las tres síntesis y es una isomerización (Z)-(E), seguida de una electrociclación 6π (síntesis de THIQs), una adición C-Br radicalaria y eliminación de HBr (síntesis de DHIQs), o ataque N-nucleófilo al anillo arilideno y acoplamiento C-N oxidativo. La reacción muestra una gran versatilidad y un amplio alcance.
5. La irradiación de 4-ariliden-5(4H)-tiazolonas en disolución con luz azul (465 nm) da lugar a la formación de los correspondientes ciclobutanos del tipo 1,3-diaminotruxinico como un único isómero mediante fotocicloadición [2+2] de los dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ exocíclicos de la tiazolona. La reacción es general y de amplio alcance.
6. La irradiación de 4-ariliden-5(4H)-tiazolonas en disolución con luz azul (465 nm), pero en presencia de BF_3 , da lugar a la formación de productos inestables de autoacoplamiento por fotocicloadición

[4+2] en un proceso propuesto como una reacción de hetero-Diels Alder de demanda inversa de electrones. La reacción muestra un alcance limitado.

7. Sin embargo, la irradiación de 4-ariliden-5(4*H*)-tiazolonas en disolución con luz azul (465 nm), en presencia de BF_3 y de un exceso de estireno como dienófilo, da lugar a la formación de los correspondientes dihidropiranotiazoles por fotocicloadición [4+2], un proceso *oxo*-Diels Alder en el que el aducto tiazolona- BF_3 actúa como dieno y el estireno como dienófilo. La modelización por DFT del mecanismo de esta reacción muestra que, en contra de la propuesta general de reacción concertada, la reacción transcurre por etapas.