



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Nuevos materiales macromoleculares formados por la unión de moléculas con estado birradical triplete asequible térmicamente

Alexis San Juan Ocete

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorado de Química Orgánica

Nuevos materiales macromoleculares formados por la unión de moléculas con estado birradical triplete asequible térmicamente

Memoria presentada por

Alexis San Juan Ocete

Para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona

Dirigida y revisada por

Dr. Francisco López Calahorra

Sección de Química Orgánica e Inorgánica
Facultad de Química
Universidad de Barcelona
Barcelona, Mayo 2018

En primer lugar, me gustaría comenzar este texto agradeciendo al Dr. Francisco López Calahorra la oportunidad que me brindó allá por comienzos del 2013 de realizar la tesis doctoral en su grupo de investigación, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible. Nunca podré olvidar la ilusión y ganas que supo contagiarme ante el inicio de esta nueva etapa. Con su paciencia, consejos, apoyo y dedicación absoluta, ha sabido transmitirme todos los conocimientos necesarios sobre la química orgánica heterocíclica, siendo fundamental su experiencia con materiales macromoleculares. He podido descubrir la investigación con total libertad y he experimentado tanto las satisfacciones que puede aportar como las frustraciones que provoca cuando no se consiguen los resultados deseados, momentos en los que ha sabido equilibrarme. Agradecerle sinceramente su trato personal y profesional, toda la enseñanza recibida a lo largo de estos años y su disposición para moldear el proyecto conmigo.

De la misma manera me gustaría dar las gracias a la Dra. Mercedes Álvarez, que ha estado dispuesta a tender una mano amiga siempre que la hemos necesitado.

En segundo lugar, a los doctores Miquel Pons y Josep Maria Bofill, por todas las brillantes ideas aportadas en el transcurso de este proyecto. También al Dr. Ibério de Pinho Ribeiro Moreira, por su inestimable colaboración, ayuda y recomendaciones y, sobretodo, la amabilidad con la que lo ha hecho. Gracias por proporcionarme otra perspectiva de la química.

A todo el Departamento de Química Orgánica, en especial al Dr. Paul Lloyd-Williams, Dr. Joan-Anton Farrera, Dr. Ángel Montaña, Dr. Ernesto Nicolás y a aquellos profesores con los que he tenido el placer de ejercer la docencia. De igual modo, a todos y cada uno de los alumnos de prácticas, ya que de ellos también he aprendido otros aspectos ajenos a la química e igualmente importantes.

A Pedro Romea, por facilitar y allanar el camino en los momentos complicados.

A los todos los compañeros y estudiantes que han pasado por el laboratorio y que han hecho los días más amenos generando un buen clima de trabajo: a Alberto Gómez por recibirme con los brazos abiertos, por su alegría y cercanía. Al Dr. Carlos Heras, por ser un referente, un hermano mayor que me introdujo sabiamente en el mundo de la química orgánica y a quién profeso una gran admiración, cariño y respeto. A Andrés Romero, Sergi Franch, Iris Márquez, Cristina M. Rubio, Alejandro Martín, Marta Julián y Pablo Martínez, porque formáis parte de este trabajo y también os pertenece.

Mención especial para Josep Martí, por regalarme momentos inolvidables y miles de anécdotas compartidas. A la Dra. Montse Fontes, por la afectuosidad recibida, tratarme como a un hijo y ser mi '*madre química*'. A Ignasi Mata, trabajador incansable, sin el cual, el trabajo en los laboratorios de investigación no sería posible. A todos los doctorandos del Departamento de Química Orgánica por hacer que esta etapa haya sido una estancia inolvidable, en especial a Ariadna Lobo, por la ayuda y consejos recibidos en lo referente a la síntesis de péptidos en fase sólida.

Agradecer de corazón a toda mi familia por no fallar nunca, estar siempre a mi lado y ser el apoyo más sincero y desinteresado, dándome todo lo que tengo. Sin vosotros, no sería absolutamente nada.

Y gracias a Emma, por aparecer en mi vida. Gracias por estar conmigo en los buenos y en los malos momentos, gracias por hacerme feliz aun sin merecerlo, gracias por tus

detalles, por tu apoyo incondicional, y sobretodo, por tu amor. Simplemente gracias por existir y estar a mi lado. Gracias también a toda su familia, por acogerme en su seno como a uno más.

Pero sobre todo, esta tesis doctoral se la dedico a la memoria de dos personas que han marcado mi vida, mi abuelo Juan y mi tío Juan. Sé que, allá dónde estéis, os sentiréis orgullosos y todo este trabajo va por vosotros.

“Al principio, sólo era la nada, la cual explotó.”

-Terry Pratchett-

*“De vez en cuando vale la pena salirse del camino, sumergirse en un bosque.
Encontrarás cosas que nunca habías visto.”*

-Alexander Graham Bell-

“Pero ya sea que el cambio de paradigma nos empuje en direcciones positivas o negativas, o que se produzca de modo instantáneo o gradual, determina que pasemos de una manera de ver el mundo a otra. Ese cambio genera poderosas transformaciones.”

-Stephen R. Covey-

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
2. Objetivos	19
3. Síntesis de moléculas discretas	23
3.1. Síntesis de moléculas con carácter birradical triplete térmicamente asequible	25
3.1.1. Síntesis de los compuestos 9, 10, 11 y 18	25
3.1.2. Síntesis del compuesto 17	28
3.1.3. Síntesis del compuesto 19	29
3.1.4. Síntesis de los compuestos 23 y 36	31
3.1.5. Síntesis de 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30	32
3.2. Modificación de las moléculas anteriores para su posterior anclaje a sistemas de alto peso molecular	36
3.2.1. Síntesis de los compuestos 3, 7 y 8	37
3.2.2. Síntesis de los compuestos 12, 15 y 16	38
3.2.3. Síntesis de 31, 37, 39 precursores de 34, 45, 46, 47 y 48	39
3.2.4. Síntesis de 32, 35, 38 y los derivados 42 y 49	42
3.2.5. Síntesis de 40 y 41 y sus derivados 43 y 44	45
3.3. Síntesis de precursores y derivados del cromóforo <i>p</i> -HBDI, la (<i>Z</i>)-4-(<i>p</i> -hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona (52)	46
3.3.1. Síntesis de (<i>Z</i>)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(<i>4H</i>)-onas sustituidas	47
3.3.2. Método alternativo para la obtención de (<i>Z</i>)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(<i>4H</i>)-onas sustituidas: síntesis de 67	51
3.3.3. Síntesis de derivados del cromóforo <i>p</i> -HBDI (52)	52
3.3.3.1. Derivados de 60	52
3.3.3.2. Derivados del compuesto 50	54
3.3.3.3. Otros derivados de interés (55 y 86)	57
3.3.4. Síntesis de aldehídos protegidos y otros aldehídos de interés	57
3.3.4.1. Protección del 4-hidroxibenzaldehído. Síntesis de 50a, 65, 99, 100 y 101	57
3.3.4.2. Otros benzaldehídos de interés. Síntesis de 102, 103, 104, 105, 106, 107 y 108	58
3.3.4.2.1. Síntesis de 102	58

3.3.4.2.2. Síntesis de 103 , 104 y sus formas protegidas 105 , 106 , 107 y 108	58
3.4. Síntesis de modelos auxiliares simples de sistemas macromoleculares complejos	61
3.4.1. Síntesis de modelos del (aminometil)poliestireno reticulado	61
3.4.1.1. Síntesis del precursor 91 y sus derivados	61
3.4.1.2. Síntesis de modelos del <i>p</i> -HBDI y sus derivados unidos al (aminometil)poliestireno reticulado siguiendo el método 1	64
3.4.1.3. Síntesis de modelos del <i>p</i> -HBDI y sus derivados unidos al (aminometil)poliestireno reticulado siguiendo el método 2	64
3.4.2. Síntesis de modelos de la polietilenimina ramificada y sistemas dendriméricos	66
4. Poliacrilatos funcionalizados con moléculas con estado triplete térmicamente asequible	69
4.1. Introducción	71
4.2. Síntesis de derivados del PAA. Resultados obtenidos	71
4.2.1. Intento de formación de los acrilatos de 3 , 7 y 8	72
4.2.2. Preparación de los <i>N</i> -etil acrilato (10a) y <i>N</i> -propil acrilato (10b) derivados de 10	73
4.2.3. Ensayos de polimerizaciones radicalarias con el compuesto 12	75
4.2.4. Reacciones de esterificación del PAA	76
4.2.4.1. Esterificación de PAA y 16 empleando DCC y DMAP	76
4.2.4.2. Esterificación entre 32 , 35 y 38 y PAA	79
4.2.4.3. Otras reacciones de esterificación del PAA	80
4.2.4.3.1. Grupos Protectores utilizados	82
4.2.5. Ataque nucleófilo del anión carboxilato sobre alcoholes activados	84
4.2.5.1. Reacción modelo con cloruro de bencilo	85
4.2.5.2. Estudio de posibles grupos salientes	86
4.2.5.2.1. Conversión del grupo hidroxilo en bromuro	86
4.2.5.2.2. Conversión del hidroxilo en mesilato	90
4.2.5.2.3. Conversión del hidroxilo en tosilato	92
4.2.5.2.4. Funcionalización del PAA en forma de policarboxilato con 49 y 59	92
4.2.6. Intento de modificación del PAA	96

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)	99
5.1. Introducción	101
5.2. Funcionalización de la PEI	102
5.2.1. Reacción con 1,3-oxazol-5(4 <i>H</i>)-onas sustituidas	102
5.3. Resultados obtenidos	104
5.3.1. Síntesis de 72	106
5.3.1.1. Hidrólisis del grupo acetilo del compuesto 50	106
5.3.1.2. Uso del dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo (Boc ₂ O) en lugar de anhídrido acético	107
5.3.1.3. Síntesis de 2-metiloxazol-5(4 <i>H</i>)-onas sustituidas protegidas en el grupo hidroxilo fenólico	107
5.3.1.4. Síntesis alternativa de 72 : síntesis de 67 y condensación con benzaldehídos sustituidos	108
5.3.1.5. Reacción de Heck y ciclaciones intramoleculares	110
5.3.2. Reacciones modelo con 60	114
5.3.3. Síntesis de análogos poliméricos del <i>p</i> -HBDI unidos a PEI por reacción directa con 2-metiloxazol-5(4 <i>H</i>)-onas sustituidas	114
5.3.3.1. Síntesis alternativa del compuesto 132 : análogo polimérico del <i>p</i> -HBDI (52) unido a PEI	120
5.3.4. Ensayos de transamidación	129
5.3.4.1. Transamidación: pruebas con moléculas discretas	129
5.3.4.2. Transamidación: pruebas con soporte polimérico	130
5.3.5. Aproximación a la síntesis de análogos poliméricos del <i>p</i> -HBDI unidos a PEI por construcción directa sobre el soporte	130
6. Dendrímeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP	139
6.1. Introducción a los sistemas dendriméricos	141
6.2. Síntesis de análogos dendriméricos del <i>p</i> -HBDI	141
6.2.1. Aproximación a la síntesis de dendrímeros de G ₀ derivados del EDTA y funcionalizados con el <i>p</i> -HBDI (52)	141
6.2.1.1. Reacción entre el EDTA y 58 y 59	142
6.2.1.2. Síntesis convergente	143
6.2.2. Síntesis lineal de dendrímeros del tipo PAMAM (poliaminoamida) funcionalizadas con el <i>p</i> -HBDI (52) y análogos	144

6.2.2.1. Síntesis de dendrímeros tipo PAMAM de G ₀ y G ₁ con núcleo y ramificaciones de etilendiamina	144
6.2.2.2. Síntesis de dendrímeros tipo PAMAM de G _{-0,5} y G ₀ con núcleo y ramificaciones diferentes al de etilendiamina	147
6.2.2.2.1. Dendrímeros tipo PAMAM con núcleo y ramificaciones de 1,3-diaminopropano	147
6.2.2.2.2. Dendrímeros tipo PAMAM con núcleo y ramificaciones de 1,6-diaminohexano	148
6.2.3. Resultados y discusión	149
6.2.3.1. Pruebas iniciales con el dendrímero PAMAM comercial de G ₁ con núcleo y ramificaciones de etilendiamina	149
6.2.3.2. Reacciones con el dendrímero sintetizado tipo PAMAM de G ₀ con núcleo y ramificaciones de etilendiamina	152
6.2.3.2.1. Intento de optimización	158
6.2.3.2.2. Ensayos de ciclación sobre mezclas conteniendo formas abiertas y cerradas para la obtención de 159	161
6.2.3.2.3. Purificación del compuesto 159	163
6.2.3.2.4. Aplicación del método de formación de 159 a análogos con diferentes sustituyentes sobre el anillo bencénico	165
6.2.3.2.5. Otros ensayos de ciclación	166
6.2.3.3. Ensayos sobre el dendrímero PAMAM de G ₁ con 8 grupos amino exteriores	167
7. Funcionalización del (aminometil)poliestireno reticulado	169
7.1. Introducción	171
7.2. Síntesis de análogos poliméricos del <i>p</i> -HBDI	172
7.2.1. Construcción de la 2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5(4 <i>H</i>)-ona sobre el soporte polimérico y condensación con aldehídos	173
7.2.1.1. Síntesis del compuesto 164 vía imidato	173
7.2.1.2. Síntesis del compuesto 164 sobre el AMPS	175
7.2.1.3. Reacciones de condensación entre 164 y diferentes benzaldehídos sustituidos	180
7.2.2. Reacción entre 2-metiloxazol-5(4 <i>H</i>)-onas sustituidas y el AMPS	183
7.3. Síntesis de derivados poliméricos de las unidades con mayor carácter birradical triplete térmicamente asequible unidos al (aminometil)poliestireno reticulado. Resultados obtenidos	187
7.3.1. Síntesis de 182 , 183 y 184	188

8. Sistemas polirradicalarios derivados del <i>p</i>-HBDI	191
8.1. Moléculas con posibles estados polirradicalarios térmicamente asequibles	193
8.1.1. Dímero del derivado <i>p</i> -HBDI	193
8.1.2. Tetrámero cíclico derivado del <i>p</i> -HBDI	194
8.1.2.1. Intentos de síntesis de 52a y 72^a	196
9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular	201
9.1. Introducción	203
9.2. Análisis de los espectros de EPR	207
9.2.1. Moléculas discretas	207
9.2.1.1. Comparación de los espectros EPR de 23 y 32	207
9.2.1.2. Comparación de los espectros EPR de 52 (<i>p</i> -HBDI) y 56	209
9.2.2. Sistemas macromoleculares	211
9.2.2.1. Derivados del ácido poliacrílico (PAA)	211
9.2.2.1.1. Comparación de los espectros EPR de 32 y 124	211
9.2.2.1.2. Comparación de los espectros EPR de 35 y 125	214
9.2.2.1.3. Otros poliacrilatos	215
9.2.2.2. Estructura dendrímica	216
9.2.2.2.1. Comparación de los espectros EPR de 52 y 159	216
9.2.2.3. Polietilenimina ramificada funcionalizada con el <i>p</i> -HBDI	218
9.2.2.3.1. Comparación de los espectros EPR de 52 y 132	218
9.2.2.4. Derivados del (aminometil)poliestireno reticulado	220
9.2.2.4.1. Comparación de los espectros EPR de 109 y 171 (sin usar HMDS)	220
9.2.2.4.2. Comparación de los espectros EPR de 171 (sin usar HMDS) y 171 (usando HMDS)	222
9.2.2.4.3. Comparación de los espectros EPR de 88 y 173	224
9.2.2.4.4. Comparación de los espectros EPR de 89 y 174	226
9.2.2.4.5. Comparación de los espectros EPR de 63 y 163	228
9.2.2.5. Dímero	231
9.2.2.5.1. Comparación de los espectros EPR de 114 y su precursor 113	231

10. Conclusiones	235
11. Parte experimental	239
Anexos	
12. Anexo 1: Principios básicos del EPR	425
A1.1. Fundamentos de la Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE ó EPR)	427
13. Anexo 2: Espectros EPR	431
A2.1. Espectros EPR de moléculas discretas o de bajo peso molecular	433
A2.2. Espectros EPR de sistemas macromoleculares	492
A2.2.1. Estructura dimérica	492
A2.2.2. Derivados del ácido poliacrílico (PAA)	493
A2.2.3. Derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)	497
A2.2.4. Estructuras dendriméricas	499
A2.2.5. Derivados del (aminometil)poliestireno reticulado	501
14. Acrónimos	511

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Precedentes

En general, los estados electrónicos de las moléculas orgánicas consisten en cuatro estados energéticos ordenados de menor a mayor energía^{1,1}. Éstos son el estado fundamental asociado a la configuración electrónica según el modelo función de onda singulete de capas cerradas S_0 , los estados birradicalarios singulete de capas abiertas S_1 (spines antiparalelos) y triplete T (spines paralelos) que están casi degenerados en energía y, por último, el estado electrónico de transferencia de carga CT , respectivamente.

Así, la función de onda que describe un sistema y para una geometría determinada, se puede describir en términos generales como la combinación lineal de la contribución de estos cuatro estados (**Figura I.1**). De esta manera, la función de onda global se puede escribir como: $\phi_{\text{sist}} = c_s \phi_s + c_s^{\text{BR}} \phi_s^{\text{BR}} + c_T^{\text{BR}} \phi_T^{\text{BR}} + c_{\text{CT}} \phi_{\text{CT}}$, siendo ‘c’ los coeficientes para cada estado electrónico de magnitud $c_{\text{VB}} > c_s^{\text{BR}} \approx c_T^{\text{BR}} > c_{\text{CT}}$ y ϕ la función de onda que describe cada uno de ellos^{1,2}.

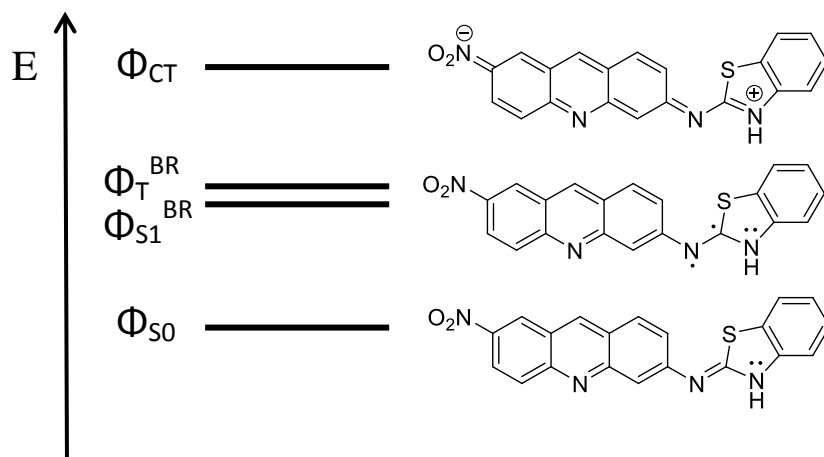


Figura I.1. Descripción de los estados electrónicos para la molécula *N*-(7-nitroacridin-3-il)benzotiazol-2-imina.

En nuestro grupo de investigación se estudió la molécula *N*-(7-nitroacridin-3-il)benzotiazol-2-imina^{1,3, 1,4}, así como los tautómeros amino e imino de ésta en su forma congelada (**Figura I.2**) con motivo de su importancia como cromóforos ‘push-pull’ en procesos ópticos no lineales.

^{1,1} S. F. Mason, *Chem. Syn. Dyes*, **1970**, 3, 169 – 221.

^{1,2} H. F. Schaefer, Y. Yamaguchi, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **1986**, 28, 369 – 390.

^{1,3} A. Molinos-Gómez, X. Vidal, M. Maymó, D. Velasco, J. Martorell, F. López Calahorra, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9075 – 9081.

^{1,4} S. Latorre, I. de P. R. Moreira, B. Villacampa, L. Julià, D. Velasco, J. M. Bofill, F. López Calahorra, *Chemphyschem.*, **2010**, 11, 912 – 919.

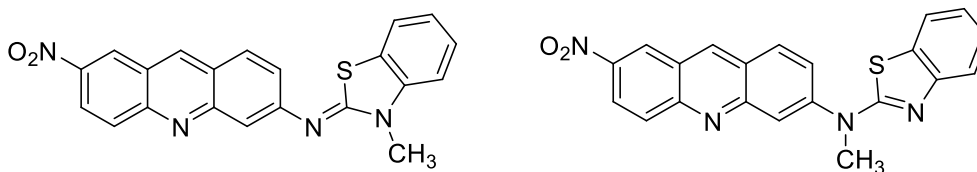


Figura I.2. Tautómeros imino y amino ‘congelados’ respectivamente.

Para entender el diferente comportamiento de los dos tautómeros se realizó un estudio computacional de esta molécula, considerando la naturaleza del nitrógeno puente en cada una de sus tautomerías y del efecto de la variación del ángulo entre ambos heterociclos. Se observó que, según el valor de dicho ángulo, el estado fundamental de la molécula era diamagnético o paramagnético. Es decir, a partir de un cierto valor del ángulo de torsión entre ambas partes, aproximadamente de 26° , aparecía un nuevo parámetro de espín electrónico diferente a cero en la configuración electrónica de estos sistemas, sugiriendo la posible existencia de electrones desapareados y un posible comportamiento paramagnético.

Así, el estado de capas abiertas singulete S_0 y triplete T eran los fundamentales, mientras que el singulete de capas cerradas se encontraba a una energía ligeramente superior. De esta manera, el esquema general de energías de estas moléculas pasaba a ser el de la **Figura I.3**. En ésta, los estados birradicalarios singulete de capas abiertas S_0 y triplete de capas abiertas T eran los fundamentales (y también) casi degenerados en energía, mientras que el estado con configuración electrónica de capas cerradas no solamente se desfavorecía a partir de la torsión de este ángulo, sino que la pérdida de planaridad y completa conjugación del sistema lo penalizaba siendo más energético que los estados electrónicos anteriores. Por último, el estado de transferencia de carga apenas sufría modificación en esta nueva geometría.

Estos resultados sugerían que en la función de onda que describía el sistema electrónico resultante del cambio conformacional debido a la torsión de este ángulo, los coeficientes c_s^{BR} y c_T^{BR} tenían un mayor peso, una mayor contribución, siendo en esta ocasión $c_s^{BR} \approx c_T^{BR} > c_{CV} > c_{CT}$. Así, la nueva función de onda se podía describir como $\Phi_{torsión} = c_s^{BR} \phi_s^{BR} + c_T^{BR} \phi_T^{BR} + c_{VB} \phi_{VB} + c_{CT} \phi_{CT}$ usando los mismos términos que los empleados anteriormente.

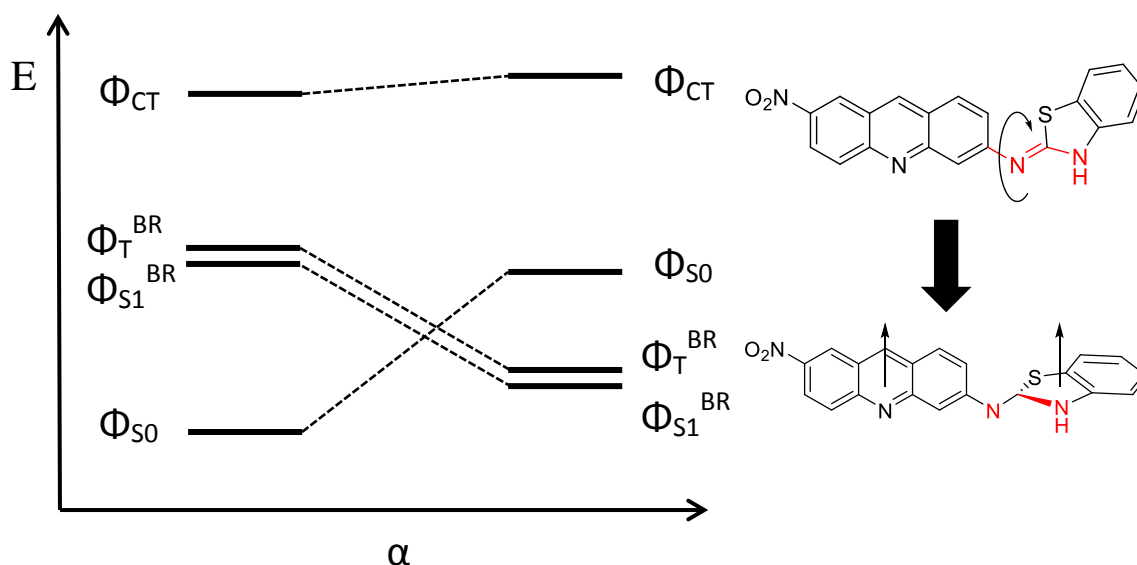


Figura I.3. Descripción de los estados electrónicos para la molécula *N*-(7-nitroacridin-3-il)benzotiazol-2-imina y su evolución a partir de la rotación del doble enlace entre el nitrógeno puente (elemento enlazador) y el carbono en posición 2 del grupo benzotiazol.

Estos estados electrónicos eran los mismos en energía, motivo por el cual se decidieron realizar las pruebas espectroscópicas de esta familia de moléculas para confirmar la naturaleza birradicalaria de estos compuestos con número par de electrones, según el modelo de Lewis. El estudio de la resonancia paramagnética electrónica (EPR) de estas moléculas descrito en la tesis de Sonia Latorre^{1,5}, confirmaron que, al menos en cierta extensión, estas moléculas en estado sólido tienen carácter birradical, aunque de acuerdo con el paradigma estructural actual de la Química Orgánica deberían ser de capas cerradas.

Quizá el aspecto más llamativo era que dicho estado fundamental triplete en las moléculas torsionadas es energéticamente asequible en condiciones térmicas, cuando lo aceptado es que se precisa un proceso fotoquímico para llegar a un estado excitado triplete o singulete; obsérvese que se le llama excitado, palabra que se asocia prácticamente siempre a un proceso fotoquímico. Pero lo que ocurre es que basta la torsión del ángulo diedro comprendido entre ambos heterociclos y el nitrógeno puente, y partiendo de la molécula totalmente plana hasta la molécula en que ambos heterociclos están a 90°, para que se produzca la transición entre el estado electrónico singulete de capas cerradas canónico a los estados triplete y singulete de capas abiertas. Dicho de otro modo, se llega hasta estos estados a partir de equilibrios conformacionales inducidos por transiciones vibracionales o térmicas.

De manera simplificada, las transiciones vibracionales que pueden provocar la transición entre los diferentes estados se centran en una sola dimensión o variable, que es la rotura del doble enlace entre el átomo de nitrógeno puente y el carbono en posición 2 del anillo de benzotiazol. Así, se puede definir una coordenada de reacción genérica

^{1,5} S. Latorre Tobia, “*Moléculas multifuncionales orgánicas sin átomos metálicos. Síntesis, estudio teórico y caracterización de sus propiedades ópticas no lineales, luminiscentes y magnéticas*”, tesis doctoral, Universidad de Barcelona, **2012**.

(α) en la que únicamente a partir de la torsión de este enlace se puede establecer un equilibrio de la misma molécula entre dos estados electrónicos diferentes: la molécula plana, completamente conjugada y configuración electrónica de capas cerradas y la molécula con los heterociclos a 90° y configuración de capas abiertas S_1 y T (**Figura I.4**).

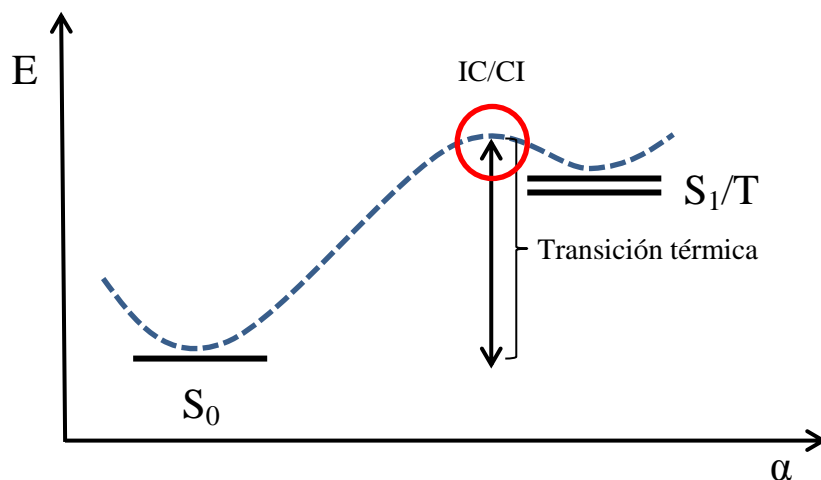


Figura I.4. Coordenada de reacción centrada en la torsión del doble enlace $N=C$.

En esta coordenada de reacción se da lugar también una interconversión interna a través de una intersección cónica cuando se produce la transición entre los estados S_0 y S_1 , y un cruce de sistemas tipo (*seam*) para la transición entre los estados S_0 y T (y consecuentemente también un acoplamiento spín-órbita). Aunque debido a la sencillez de la coordenada de reacción parezca que existe un estado de transición entre ambos mínimos energéticos, éste no existe como tal, sino que es la región energética del espacio en el que se produce la transición entre los diferentes estados electrónicos.

Esta transición, puramente térmica, solamente se puede producir si las superficies de energía potencial de los estados electrónicos de capas abiertas y birradicalarias están suficientemente cercanas en energía al estado fundamental como para entrecruzarse. El hecho de que los electrones desapareados generados en la rotura del doble enlace mencionada previamente se deslocalicen sobre los grupos contiguos, confiere a estos estados S_1 y T la estabilidad necesaria (**Figura I.5**).

Ello permite que los mínimos conformacionales de estas superficies sean suficientemente próximos como para poder producirse una transición térmica. Así, pues, podemos afirmar:

- 1) Las moléculas basadas en la estructura nitroacridina-benzotiazol unidos por un nitrógeno imínico, que fueron sintetizadas para el estudio de sus propiedades NLO's, tienen un carácter birradicalario debido a la rotura del sistema alílico.
- 2) Este estado birradicalario y paramagnético es estable y se detecta mediante el registro de EPR y curvas de magnetización, ya que los electrones desapareados están estabilizados en sendos heterociclos debido a la alta conjugación del sistema.

3) La respuesta paramagnética que se ha detectado (únicamente en estado sólido) es acorde con el proceso descrito de población de los estados electrónicos de capas abiertas mediante transiciones térmicas. Ello significa que en el momento de recrystalizar el sólido orgánico, un porcentaje de moléculas, muy mayoritario, está en la configuración electrónica de capas cerradas S_0 , mientras que otro porcentaje, del orden del 3 %, en estas moléculas, está en la configuración electrónica de capas abiertas S_1 y T .

4) La razón de esto último es que aunque el estado birradicalario esté estabilizado, es más energético que el de capas cerradas.

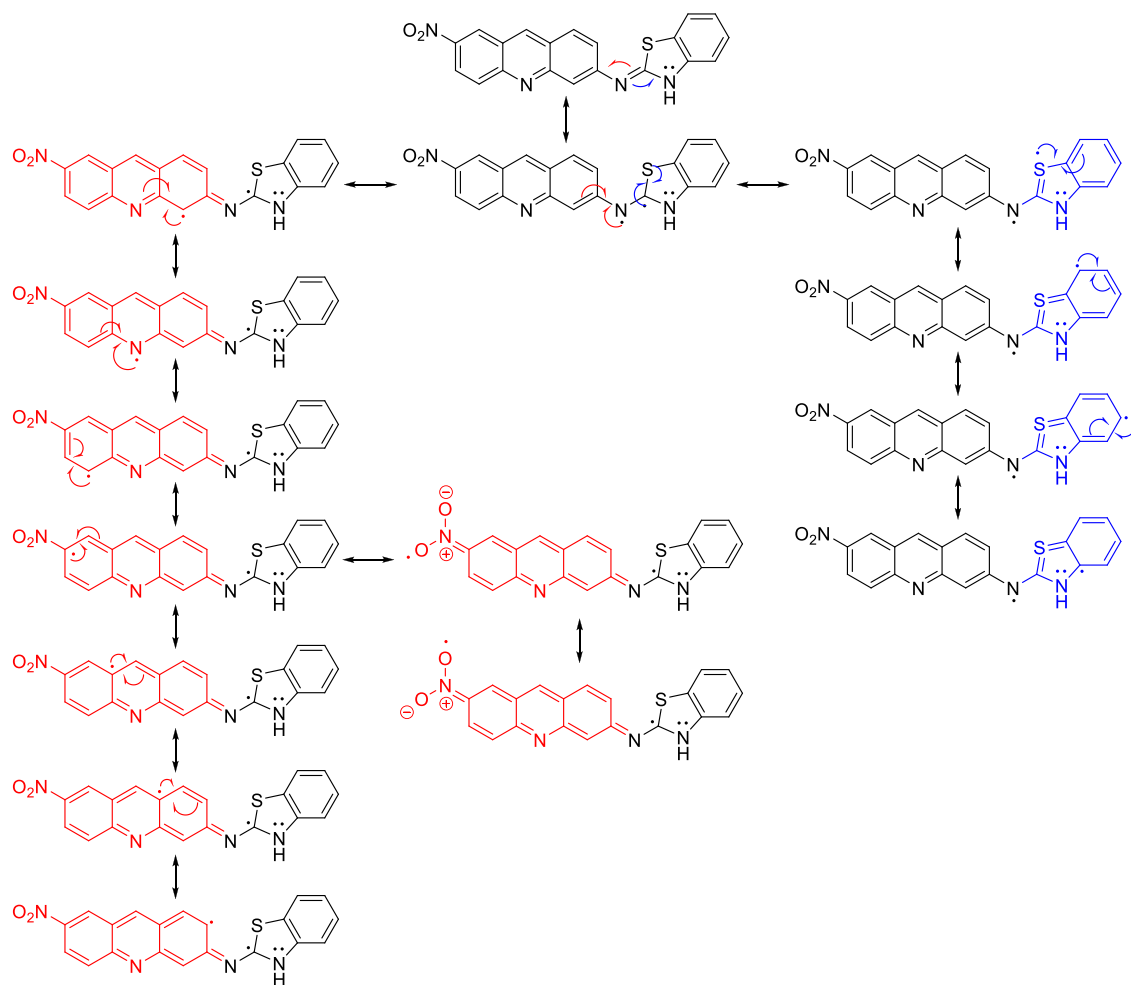


Figura I.5. Estructuras resonantes de la configuración electrónica birradicalaria. A la izquierda, deslocalización del electrón desapareado por el anillo de nitroacridina; a la derecha, deslocalización del electrón desapareado por el anillo de benzotiazol de la molécula *N*-(7-nitroacridin-3-il)benzotiazol-2-imina.

5) El equilibrio conformacional (y entre diferentes estados electrónicos) no se produce en estado sólido, ya que la respuesta de los sólidos orgánicos no depende del tiempo. Es decir, han mostrado una misma respuesta, constante e independiente del tiempo, al EPR y las curvas de histéresis magnética.

El estudio de la naturaleza birradicalaria de esta nueva familia de moléculas consistió principalmente en el análisis de los espectros de EPR (**Figura I.6**) y las curvas de

histéresis de las moléculas en estado sólido. En el estudio del EPR de estas moléculas se puede observar la señal típica de un electrón desapareado a los campos de aproximadamente 3400 Gauss. Además, esta señal se mantuvo en el intervalo de temperaturas entre 4 y 298 K. Se observó, aproximadamente a 1570 Gauss la señal propia del campo medio típica de los sistemas electrónicos del tipo triplete.

Las curvas de histéresis revelaron una respuesta similar a la de un ferro o ferrimagneto, teniendo una magnetización de saturación de aproximadamente 15 emu/mol. El estudio de la respuesta magnética frente a un campo aplicado reveló que cierto porcentaje de moléculas está en un estado electrónico de capas abiertas y responden a un campo aplicado y, además, éstas se asocian mostrando una pequeña histéresis, fruto de la cooperación de las moléculas en estado triplete. Este hecho se puede observar en la curva de histéresis en la **Figura I.7**, donde se aprecia una pequeña histéresis (así como, consecuentemente, una magnetización remanente y un campo coercitivo). El hecho de que esta nueva familia de moléculas puras muestre una clara respuesta frente a estas técnicas es un claro indicio de que en el sólido orgánico existe un cierto porcentaje de moléculas en estado birradicalario fruto del equilibrio conformacional explicado anteriormente.

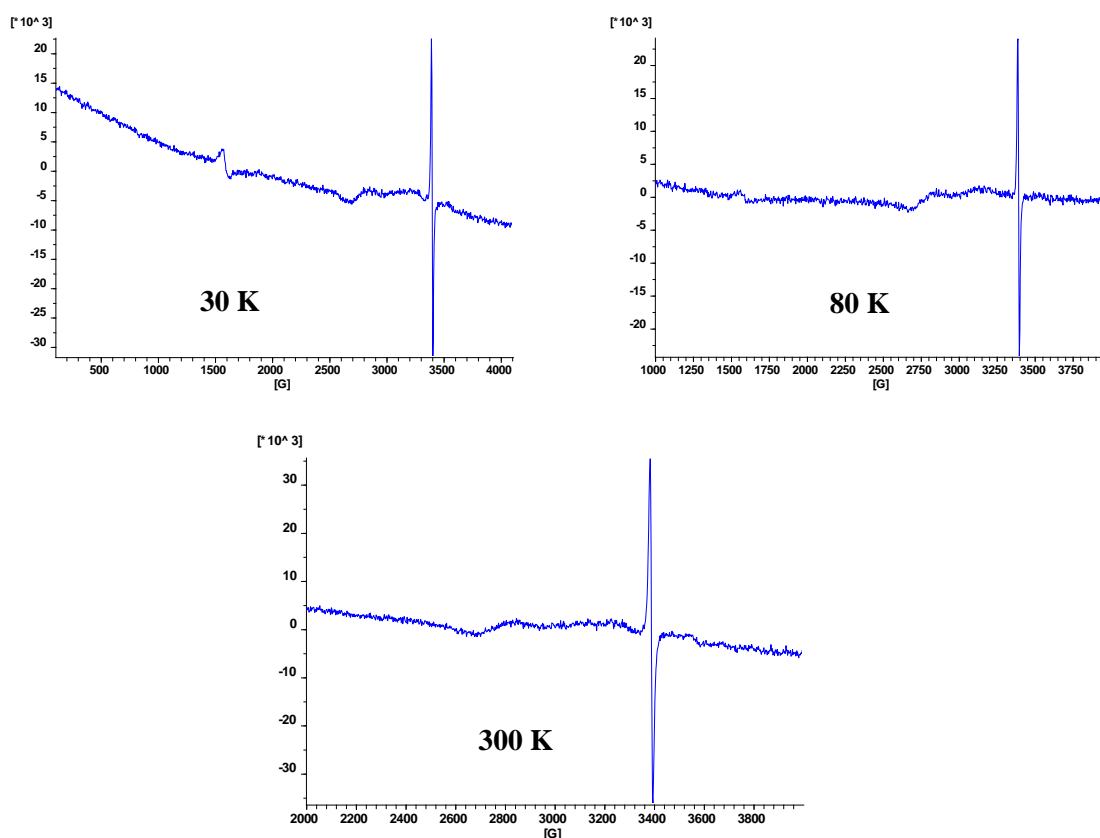


Figura I.6. Espectros EPR de la molécula *N*-(7-nitroacridin-3-il)benzotiazol-2-imina a las temperaturas de 30, 80 y 300 K en estado sólido, respectivamente.

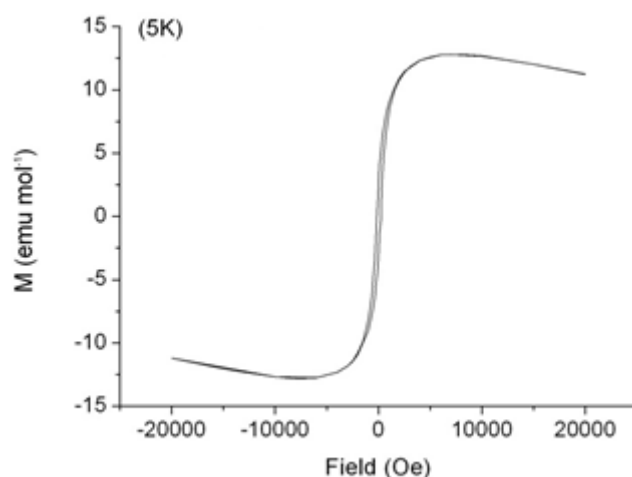


Figura I.7. Curva de histéresis a 5 K de la molécula *N*-(7-nitroacridin-3-il)benzotiazol-2-imina.

A partir de estos antecedentes nuestro grupo profundizó^{1.6} en el estudio del fenómeno y se sintetizaron más de 50 moléculas que presentan las mismas características electrónicas que las anteriores (**Figura I.8**).

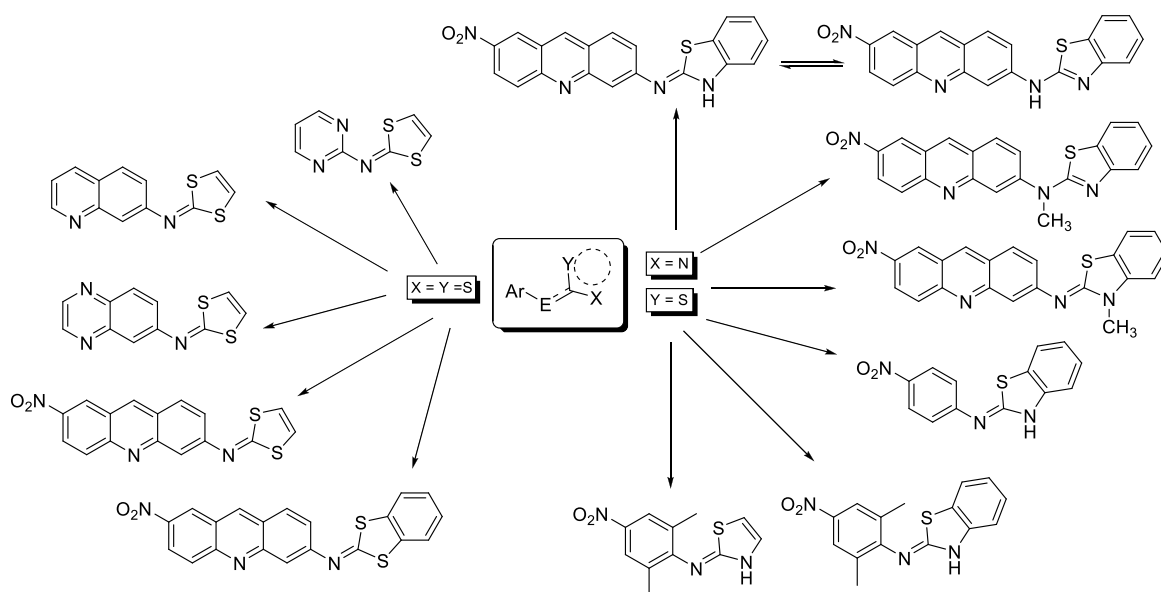


Figura I.8. Algunas de las estructuras sintetizadas por el grupo según el modelo molecular establecido y que presentan carácter birradicalario.

^{1.6} C. Heras Paniagua, 'Tautomería de valencia en moléculas con número par de electrones: transición térmica al estado electrónico triplete inducida por un cambio conformacional. Nuevos materiales con comportamientos ferromagnéticos', tesis doctoral, Universidad de Barcelona, **2015**.

En el centro de la figura se representa el modelo propuesto para este tipo de moléculas (**Figura I.9**).

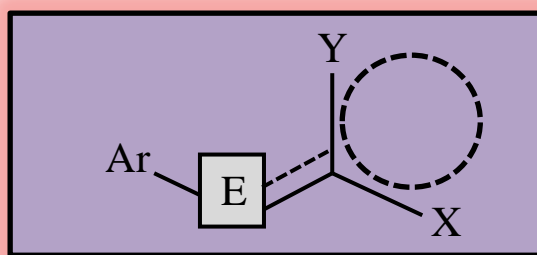


Figura I.9. Modelo molecular propuesto por nuestro grupo para la familia de moléculas con carácter birradicalario, donde *E* es un átomo enlazante entre la parte donadora (C, N) y aceptora de electrones, *Ar* es un anillo aromático o un heterociclo fuertemente electroattractivo (con impedimento estérico) y *X*, *Y* son átomos que forman el heterociclo de la parte electroaceptora, pudiendo ser iguales o diferentes entre sí, particularmente *Y* = N, S, C=O y *X* = N, S.

De entre las nuevas moléculas preparadas y estudiadas, las de la **Figura I.10** son las que presentan una mayor respuesta al EPR.

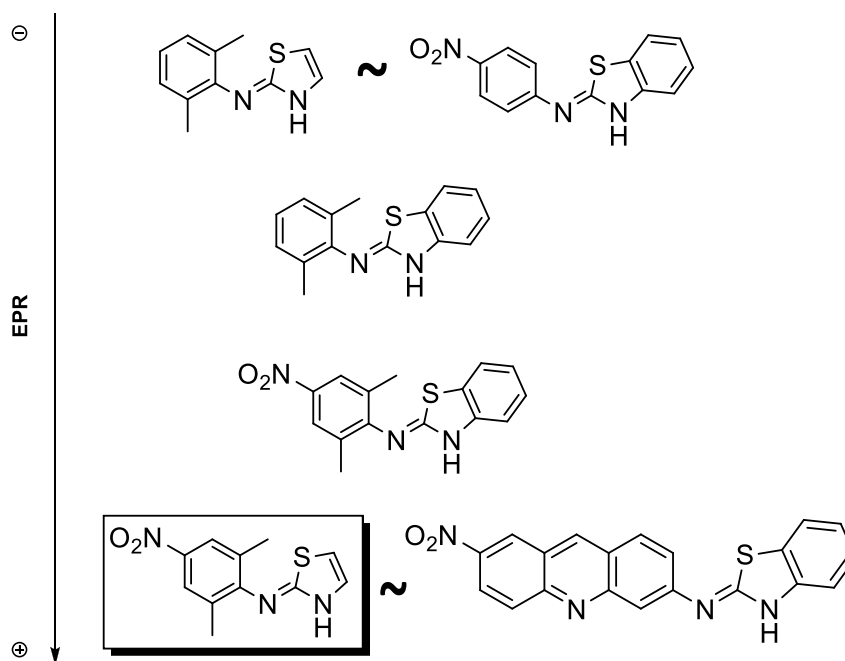


Figura I.10. Moléculas que presentaron mayor carácter birradical triplete térmicamente asequible.

A partir de los trabajos anteriores se pensó que esa unidad mínima necesaria para presentar carácter birradical triplete térmicamente asequible no era tan extraña, por lo que probablemente existían moléculas descritas a las que nadie había prestado atención desde nuestro punto de vista. Se hizo una búsqueda y se encontraron dos ejemplos de gran interés.

El primero es el Dasatinib (y sus análogos), molécula de segunda generación que se utiliza en el tratamiento de algunos tipos de cáncer en fases avanzadas^{17, 18} (**Figura I.11**). Dicho fármaco se compró y mostró la propiedad que nos ocupa. En la **Figura I.12** se presenta el espectro de EPR del Dasatinib.

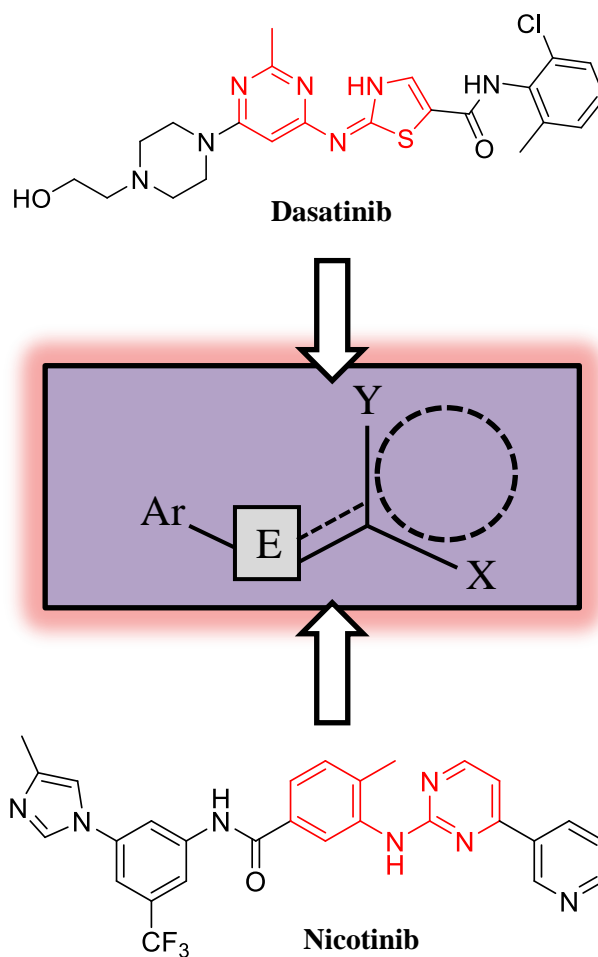


Figura I.11. Biomoléculas que presentan la misma propiedad estudiada por nuestro grupo.

¹⁷ S. Fajardo, F. Zook, E. Dotson, *American Journal of Health-System Pharmacy*, **2016**, 73 (11), 797 – 809.

¹⁸ G. M. Keating, *Drugs*, **2017**, 77 (1), 85 – 96.

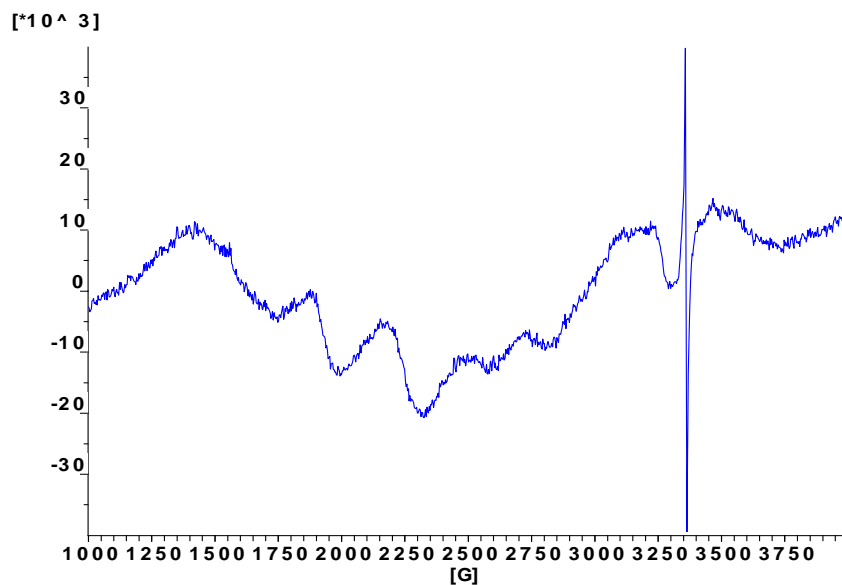


Figura I.12. Espectro de EPR del Dasatinib en estado sólido a 4 K.

Este hecho, además de que confirma nuestra hipótesis de trabajo, pudiera ser de gran importancia desde el punto de vista de su actividad antitumoral, pues pudiera deberse al carácter birradical inducido por la coordinación con el lugar activo de la bioestructura sobre la que actúa y el correspondiente cambio conformacional a la estructura no plana.

El segundo ejemplo es el cromóforo de la proteína verde fluorescente (GFP, ‘*Green Fluorescent Protein*’) o 4-(*p*-hidroxibenciliden)-imidazolidin-5-ona (**Figura I.13**).

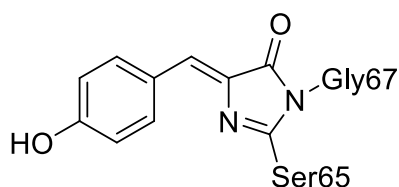


Figura I.13

La *Aequorea victoria*, también llamada *gelatina cristal*, es una medusa que se encuentra en la costa oeste de Norteamérica y presenta la propiedad de ser bioluminiscente. Osamu Shimomura¹⁹ aisló en 1962 por primera vez de esta especie las proteínas responsables de dicha luminiscencia, la *Aequorina* y la proteína verde fluorescente (GFP, ‘*Green Fluorescent Protein*’).

La proteína *Aequorina* emite una fluorescencia azul cuando se coordina con Ca^{2+} . Una vez se coordina, sufre un cambio conformacional del grupo prostético, la *coelenterazina*, que posteriormente se oxida para formar su derivado, la *coelenteramida*.

¹⁹ O. Shimomura, F. H. Jonhson, Y. Saiga, *J. Cell. Comp. Physiol.*, **1962**, 59 (3), 223 – 239.

En la reacción se rompe el anillo de imidazolona para formar una acetamida y el anillo de pirazina al que está unido gana aromaticidad, siendo el responsable de la fluorescencia. Dicha proteína ha sido usada ampliamente en biología molecular como medidor de iones Ca^{2+} intracelulares. En cambio, su uso como marcador genético en células se ha visto limitado a que en las células en las que se ha introducido ha proporcionado la expresión de la apoproteína, es decir, la proteína *Aequorina* sin su grupo prostético^{1.10}.

Por su parte, la GFP emite fluorescencia sin necesidad de coordinarse ni sufrir ningún proceso oxidativo. La proteína tiene, en su espectro de fluorescencia, un pico de absorción mayor a 395 nm y uno menor a 475 nm, con un rendimiento cuántico (*Quantum Yield*, QY) de 0,79 y emite a 509 nm, un color verde dentro del espectro visible.

Estas propiedades le han servido para ser ampliamente utilizada en biología molecular como biosensor^{1.11}.

Hasta la fecha, el gen GFP se ha utilizado, introducido y expresado en una amplia gama de organismos vivos, entre los que se encuentran bacterias, hongos, peces, plantas, moscas y células de mamíferos, incluidas las humanas^{1.12} (**Figura I.14**). Estos hallazgos han tenido tanta importancia y repercusión en biología molecular y en la química orgánica que en 2008, Martin Chalfie, Osamu Shinomura y Roger Y. Tsien fueron premiados con el Premio Nobel en Química por su descubrimiento y desarrollo.



Figura I.14. Ejemplos de organismos que han introducido y expresado el gen que codifica la GFP.

La proteína GFP es una proteína monomérica compuesta por 238 aminoácidos que forman 11 cadenas beta junto con 6 hélices alfa, y en conjunto generan una estructura terciaria de barril beta. Esta estructura tiene forma cilíndrica con una longitud de 42 Å y 24 Å de diámetro. En el centro de éste y a través de una de las hélices alfa se encuentra

^{1.10} O. Shimomura, F. H. Jonhson, *PNAS*, **1978**, 75 (6), 2611 – 2615.

^{1.11} T. Mistelli, D. L. Spector, *Nature Biotechnology*, **1997**, 15 (10), 961 – 964.

^{1.12} M. Ikawa, S. Yamada, T. Nakanishi, M. Okabe, *Current Topics in Developmental Biology*, **1999**, 44, 1 – 20.

enlazado covalentemente su cromóforo, el 4-(*p*-hidroxibenciliden)imidazolin-5-ona (*p*-HBDI) que se encuentra en el centro del barril beta y queda completamente encapsulado y aislado del exterior^{1.13}, **Figura I.15**.

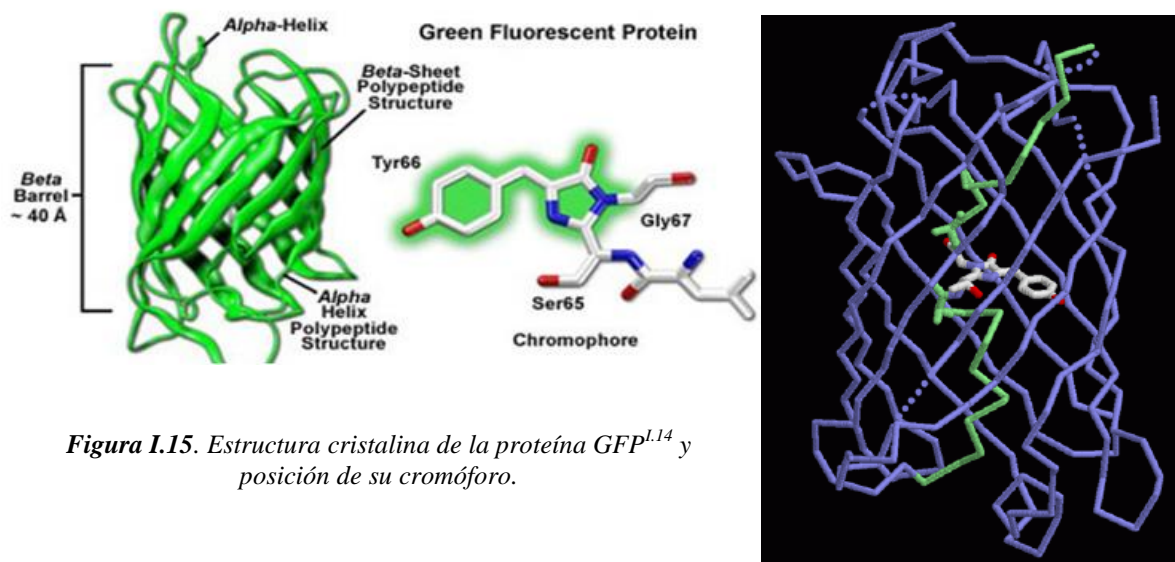


Figura I.15. Estructura cristalina de la proteína GFP^{1.14} y posición de su cromóforo.

En la **Figura I.16**, se compara la estructura de este cromóforo con nuestro modelo.

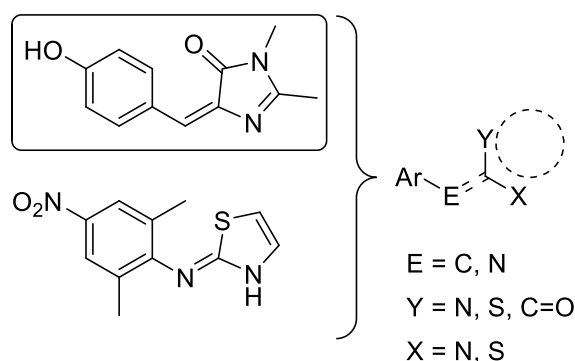


Figura I.16. Comparación estructural y con el modelo molecular propuesto del *p*-HBDI y la unidad mínima que presenta carácter birradical triplete asequible térmicamente.

1.2. El cromóforo *p*-HBDI

A pesar de su importancia biológica, nadie había estudiado este compuesto desde nuestro punto de vista porque nadie, hasta ahora, sabía que podría presentar un estado paramagnético estable. Como ocurre con nuestras moléculas, la variación en el ángulo diedro α entre ambos anillos se puede acceder térmicamente a un estado electrónico de capas abiertas. (**Figura I.17**).

^{1.13} V. K. Yata, S. S. Ghosh, *Material Letters*, **2012**, 73, 209 – 211.

^{1.14} R. Y. Tsien, *Annu. Rev. Biochem.*, **1998**, 67, 509 – 544.

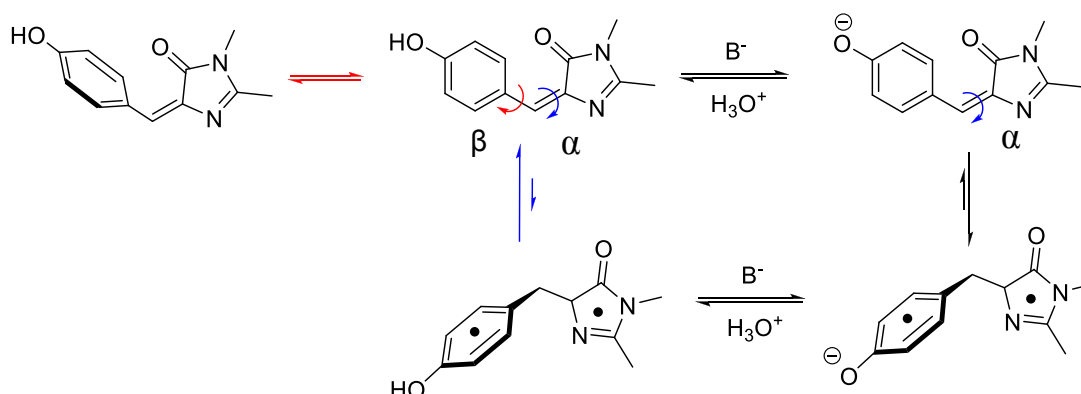


Figura I.17. Esquema de los diferentes equilibrios conformacionales, ácido-base y tautomerías de valencia del cromóforo *p*-HBDI.

La variación del ángulo diedro β nos conduce a un conformero de capas cerradas sin planaridad (pérdida de la conjugación π -electrónica y, por tanto, pérdida de su fluorescencia). La variación en el ángulo diedro α también conduce a un conformero con las mismas propiedades que el anterior, sin embargo, la estructura electrónica resultante es de capas abiertas de multiplicidad triplete, siendo el porcentaje de moléculas suficientemente alto como para ser detectado por EPR. Por lo tanto, una variación en el ángulo diedro α provoca la transición de un sistema de capas cerradas S_0 a un sistema birradicalario triplete asequible térmicamente de manera análoga a lo explicado para las anteriores moléculas y es de esperar que este equilibrio también se manifieste en la macromolécula de la que forma parte, la proteína GFP, ya que no se trata de un sistema rígido y se pueden dar estos equilibrios conformacionales, haciendo que un pequeño porcentaje de moléculas se encuentren en una conformación cuyo estado electrónico sea el de birradical triplete.

Con el objetivo de comprobar que el *p*-HBDI tenía el mismo comportamiento que las moléculas de nuestro estudio se registraron sus espectros EPR en estado sólido, confirmando que mostraba la respuesta típica de electrones desapareados (**Figura I.18**) y demostrando que el comportamiento exhibido por nuestras moléculas es general e incluye moléculas naturales de importancia biológica.

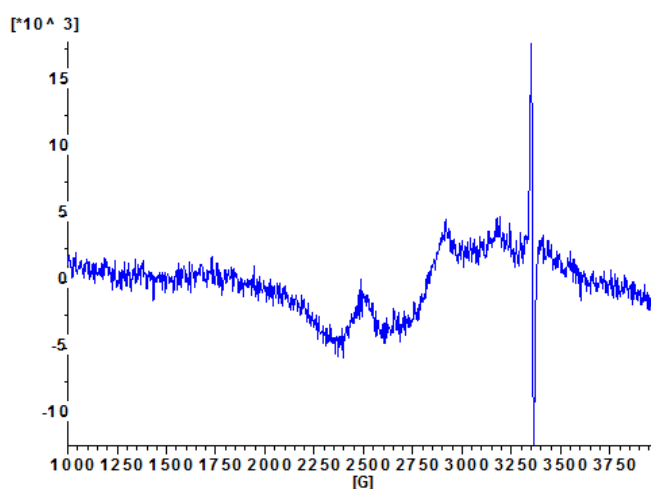


Figura I.18. Espectro EPR del *p*-HBDI a 300 K.

Con el objetivo de confirmar la importancia del papel del hidroxilo fenólico del *p*-HBDI bloqueándolo, se sintetizó su metil éter (**Figura I.19**).

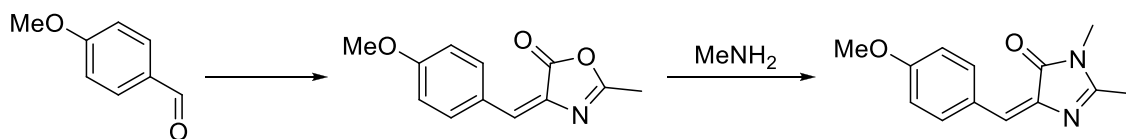


Figura I.19. Formación del derivado metoxi del cromóforo *p*-HBDI.

Su EPR registrado (**Figura I.20**) mostró una gran disminución de intensidad.

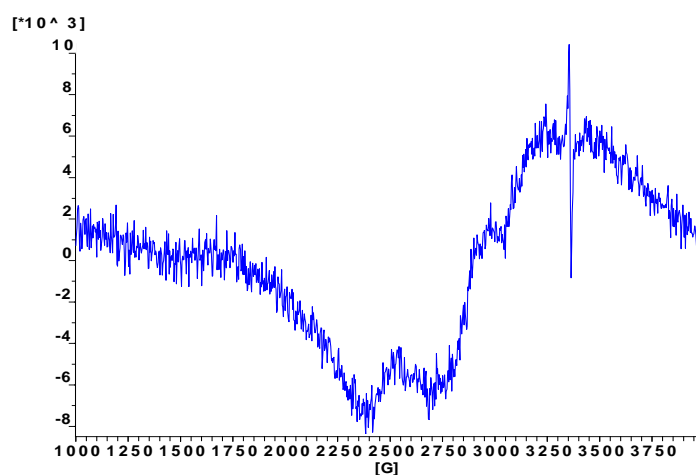


Figura I.20. EPR del derivado metoxi del cromóforo *p*-HBDI a 300 K.

En cambio, la forma aniónica del *p*-HBDI, el fenóxido^{1.15} (**Figura I.21**) muestra una respuesta al EPR de mucha mayor intensidad (**Figura I.22**).

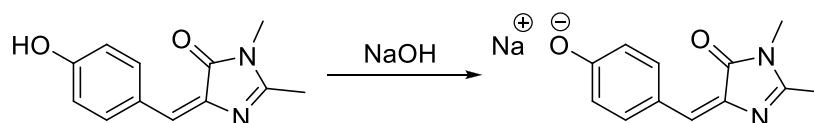


Figura I.21. Obtención del fenolato del cromóforo *p*-HBDI.

^{1.15} Q. Zhang, X. Chen, G. Cui, W. H. Fang, W. Thiel, *Angew. Chem.*, **2014**, 53 (33), 8649 – 8653.

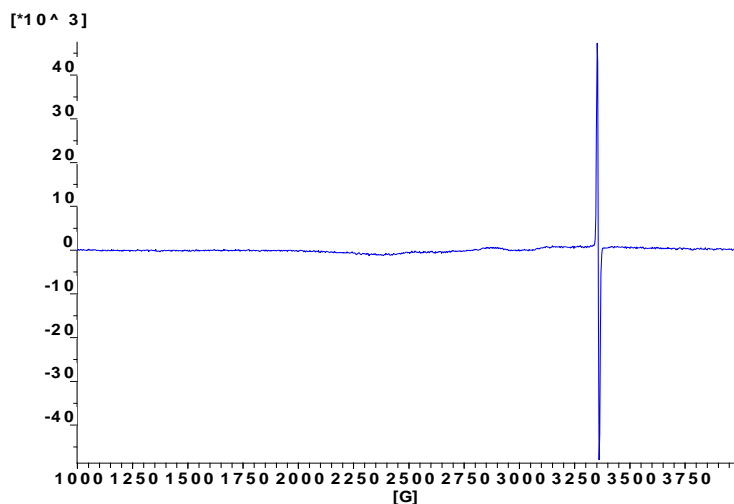


Figura I.22. EPR de la forma aniónica del cromóforo *p*-HBDI a 300 K.

Ello indica que la presencia de una carga negativa favorece o, incluso, determina la existencia del repetidamente citado estado birradical triplete asequible térmicamente sin necesidad de ningún proceso excitatorio fotoquímico.

Como se repetirá en el capítulo 7 de la presente Memoria, cálculos realizados en paralelo con esta Tesis han mostrado la importancia de esta forma aniónica. La explicación del por qué el *p*-HBDI en estado sólido muestra una cierta población en el estado triplete se justifica en la **Figura I.23**, donde se aprecia el carácter anfotérico de esta molécula (y la de otras muchas de las estudiadas anteriormente).

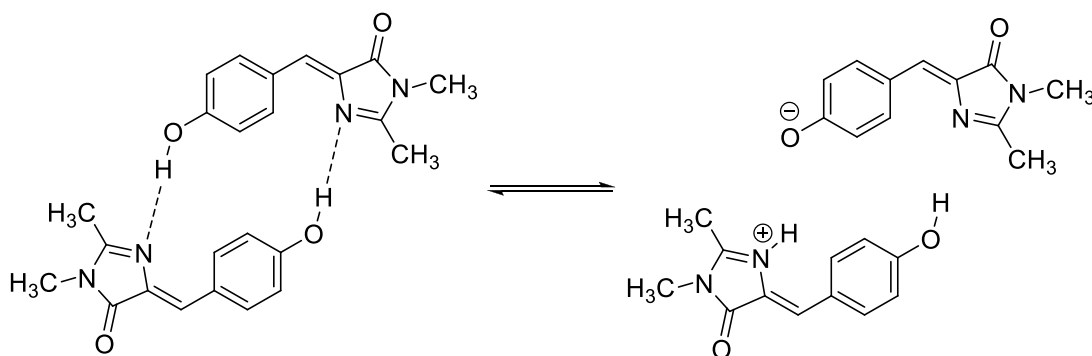


Figura I.23. Comportamiento anfotérico del *p*-HBDI y reacción ácido-base entre dos moléculas.

Así mismo, en la **Figura I.24** se presenta el porqué de la estabilización de esta forma aniónica: la rearomatización del anillo de fenóxido del sistema birradical.

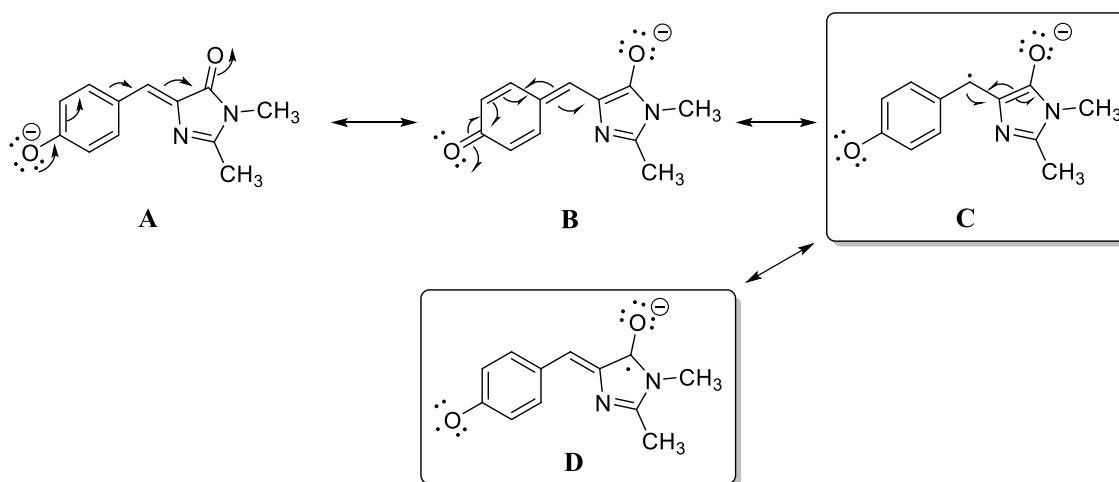


Figura I.24. Formas resonantes del anión del *p*-HBDI.

Un dato importante es que todas estas moléculas, las previas a esta Tesis y las propiamente desarrolladas en ella $\text{NO}^{1.16}$ presentan estado triplete en disolución y sólo lo hacen en estado sólido. Ello está a favor de que el cambio conformacional a la estructura no plana y/o el intercambio protónico entre dos unidades de moléculas activas tiene lugar concomitantemente en estado sólido, mientras que la solvatación con un disolvente favorece la estructura en su estado fundamental plano.

Ahora bien, esta interacción entre moléculas propias del estado sólido de las sustancias puras puede limitarse e incluso anularse anclándolas a una estructura polimérica. De acuerdo con el principio de ‘*site isolation*’^{1.17}, las moléculas ancladas a un soporte polimérico o no interaccionarían entre sí por estar alejadas o lo harían de una manera diferente en función del punto de anclaje de la molécula pequeña al polímero, lo que debería afectar a la interacción entre moléculas iguales como la descrita anteriormente. Además, la interacción, ya sea hidrofóbica, de Van der Waals o por puentes de hidrógeno, podría estabilizar, o desestabilizar, la forma no plana de estas moléculas necesaria para la rotura del doble enlace y generar la forma birradical.

Por tanto, para confirmar las ideas anteriores se decidió preparar sistemas macromoleculares derivados de moléculas de las que se sabía que presentaban o podían presentar una estructura birradical triplete estable mediante transición vibracional térmica y comprobar qué pasaba. Así mismo, se decidió llevar a cabo este estudio en sistemas macromoléculas de características diferentes para poder detectar comportamientos diferentes, si tuvieran lugar, y sacar las correspondientes conclusiones.

^{1.16} Solo hay la excepción de la *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)tiazol-2-imina, que presenta un espectro de EPR de cierta intensidad en sulfolano y en diclorometano, probablemente porque los dos metilos sobre el anillo bencénico fuerzan la no planaridad de la molécula, aún en disolución, por impedimento estérico.

^{1.17} M. A. Kraus, A. Patchoenik, *J. Polymer Sci. Macromolecular Reviews*, **1980**, *15*, 55 – 106.

2. OBJETIVOS

A partir de lo explicado en la introducción de la presente Memoria, los objetivos que nos propusimos al inicio de esta Tesis Doctoral fueron:

2.1. Preparación de moléculas convenientemente funcionalizadas para poder ser unidas a los diferentes soportes poliméricos.

Partiendo inicialmente de las unidades de menor tamaño que han presentado un mayor carácter birradical se pretende introducir un grupo funcional adecuado para la unión con los diferentes materiales supramoleculares sin que se modifiquen, de modo apreciable, sus características electrónicas. En el caso del *p*-HBDI, la propia síntesis estándar de esta familia de moléculas ya permite esta unión a partir de polímeros funcionalizados con grupos amino primarios.

2.2. Desarrollo de métodos para la unión de las moléculas anteriores a los soportes poliméricos elegidos.

2.3. Caracterización de los materiales macromoleculares obtenidos. Análisis e interpretación de sus EPR.

3. SÍNTESIS DE MOLÉCULAS DISCRETAS

Como ya se ha indicado, el objetivo principal de la presente Tesis es preparar sistemas de alto peso molecular, macromoleculares en sentido estricto o no, que soporten moléculas de las que se sabe, de acuerdo con trabajos previos en nuestro grupo, que tienen un estado triplete térmicamente asequible para estudiar como esa característica favorece o dificulta el estado triplete y da lugar o no a sistemas paramagnéticos.

En este capítulo se describe la síntesis de las moléculas discretas y sus precursores que posteriormente se aplicarán a la preparación de los materiales de alto peso molecular*.

Las moléculas en cuestión las clasificaremos de la siguiente manera**:

1. Compuestos que forman parte de una familia de moléculas orgánicas heterocíclicas, aparentemente de capas cerradas, que hemos sintetizado de acuerdo con nuestro modelo y que ya sabemos que presentan el citado estado birradical triplete térmicamente asequible.
2. Modificaciones estructurales de los compuestos anteriores con el fin de introducir una funcionalización adecuada para anclarlos a los sistemas macromoleculares.
3. Precursores y derivados del *p*-HBDI, la (*Z*)-4-(*p*-hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona, cromóforo de la proteína GFP (“*Green Fluorescent Protein*”), como se ha explicado en la Introducción.
4. Modelos auxiliares simples de sistemas macromoleculares complejos.

3.1. Síntesis de moléculas con carácter birradical triplete térmicamente asequible

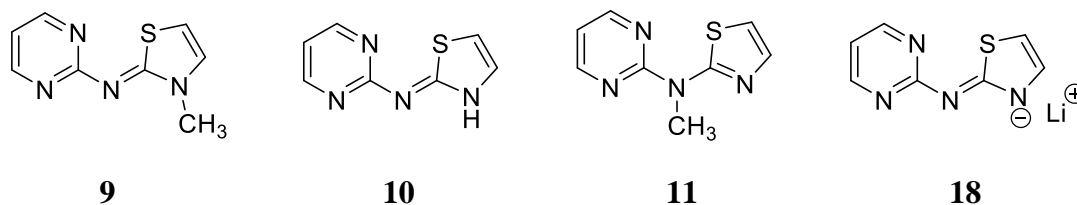
3.1.1. Síntesis de los compuestos **9**, **10**, **11** y **18**

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado más de cincuenta compuestos que presentan carácter birradical triplete térmicamente asequible. La modificación estructural para la posterior síntesis de sistemas macromoleculares de todos ellos sería un trabajo excesivamente extenso, así que nos hemos centrado en el estudio de las moléculas más simples que pudieran mostrar dicha propiedad. Dicha simplicidad permitió facilitar, en su momento, los estudios teóricos que se realizaron, así como su síntesis.

Inicialmente el trabajo se ha centrado en las moléculas que contienen pirimidina como grupo electroattractor y un anillo de tiazol como grupo electrodonador, unidos entre sí por un nitrógeno imínico (compuestos **9**, **10**, **11** y **18**):

* *La bibliografía correspondiente a la obtención de todos los compuestos de este capítulo y capítulos posteriores se halla en la parte experimental de la presente Memoria.*

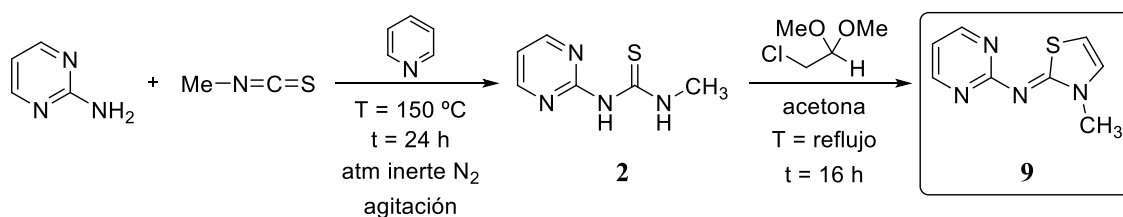
** *La numeración de las moléculas que se presentan en este capítulo y posteriores sigue el orden establecido en la parte experimental.*



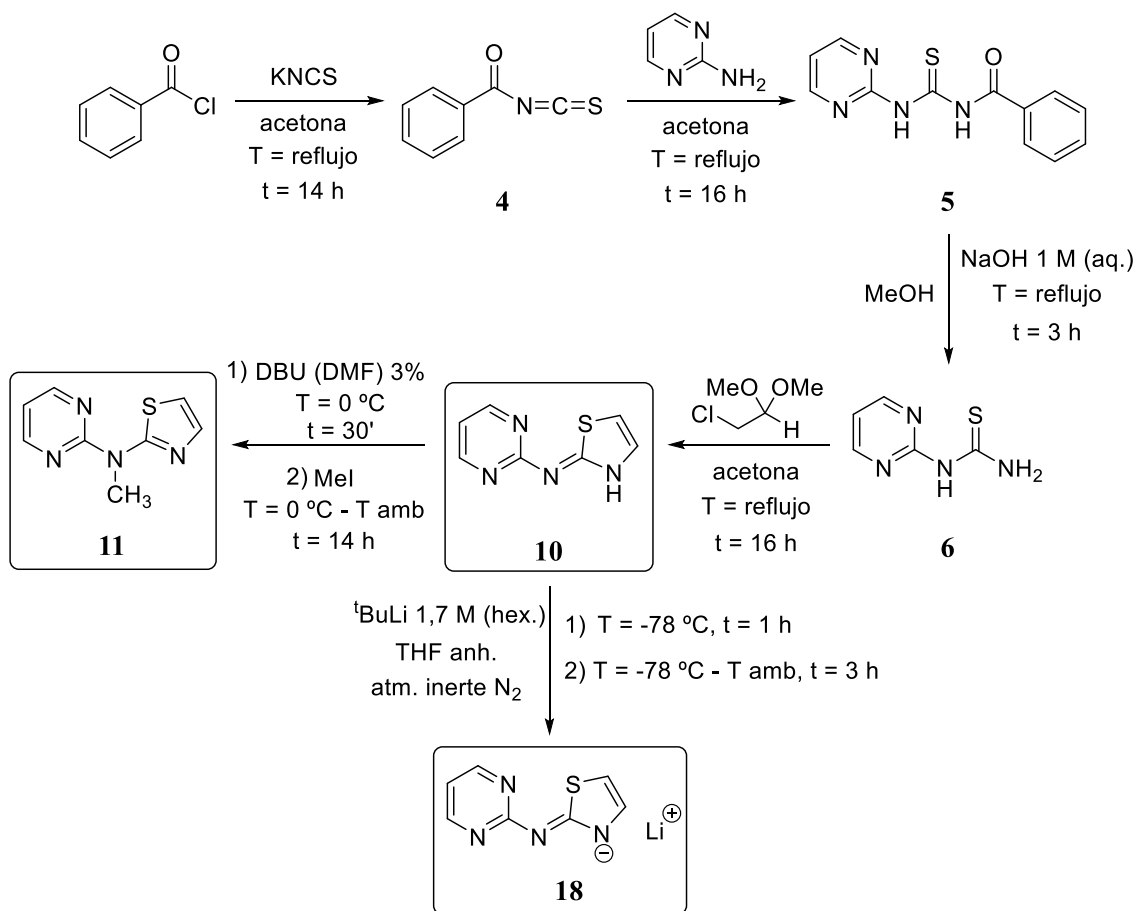
De acuerdo con los estudios teóricos previos realizados en la Tesis del Dr. Carlos Heras, ambos componentes son necesarios para la estabilización de la especie birradical triplete, formada por la rotura del sistema alílico del nitrógeno puente por variaciones conformacionales de este enlace.

El compuesto **10** es la estructura básica. Con la introducción de un grupo metilo en el átomo de nitrógeno del anillo de tiazol (**9**) se pretende congelar la tautomería amino/imino presente en **10** (forma imino), hacer más electrodonador el anillo de tiazol y, por posible impedimento estérico, inducir al giro conformacional para facilitar la formación de la especie birradicalaria. En la estructura **11**, en cambio, la introducción del metilo se realiza en el átomo de nitrógeno puente entre ambas partes para averiguar si se produce el mismo fenómeno cuando se tiene una estructura tipo amino. Además, como ya se ha visto en otras moléculas, la forma aniónica aumenta el carácter birradical triplete, por lo que se preparó la molécula **18**.

En los **Esquemas III.1a y III.1b** se representa la síntesis de los compuestos **9**, **10**, **11** y **18**:



3. Síntesis de moléculas discretas

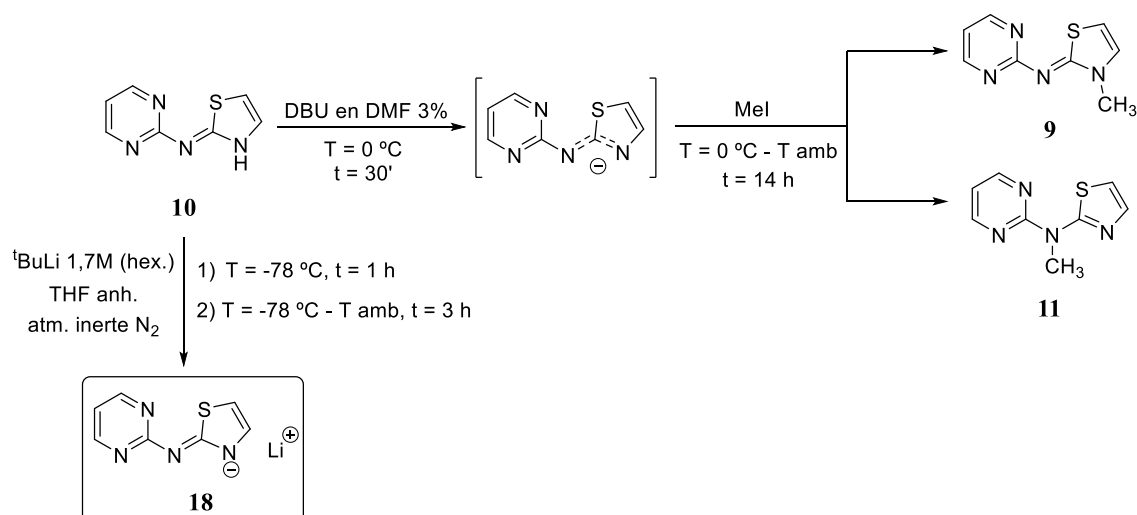


Esquema III.1b

La síntesis del compuesto **10** comienza haciendo reaccionar el cloruro de benzoílo con isotiocianato de potasio para formar **4** con un rendimiento cuantitativo. Cabe destacar que **4** puede ser aislado, purificado y caracterizado o bien puede ser tratado como un intermedio al que se le añade 2-aminopirimidina al medio de reacción para formar **5**. En cualquiera de los dos casos, el rendimiento de obtención de **5** es cuantitativo. La tiourea **6** se obtiene por hidrólisis básica en MeOH de **5**, siendo esta reacción la que presenta el rendimiento más bajo de toda la vía (55 %). Finalmente, el compuesto deseado **10** se obtiene mediante reacción de **6** con cloroacetaldehído dimetil acetal con un buen rendimiento (80 %). El rendimiento global del proceso es del 44 %.

A partir de **10** se sintetizó **11** y **18**. El compuesto **11** se obtuvo por reacción de **10** con DBU en DMF al 3 % a baja temperatura para formar el anión correspondiente, seguido de una metilación con MeI. Rendimiento global, 22 %.

Además, en este proceso, dado el carácter bidentado del anión formado es posible la obtención del compuesto **9** (**Esquema III.2**).



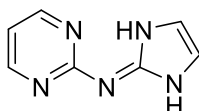
Esquema III.2

No obstante, el compuesto **9** se sintetizó principalmente haciendo reaccionar la 2-aminopirimidina con isotiocianato de potasio para generar **2** (90 %) y por reacción con cloroacetaldehído dimetil acetal bajo las mismas condiciones empleadas en la síntesis de **10**, se obtiene **9** con un rendimiento del 50 % en esta etapa y global del 45 %.

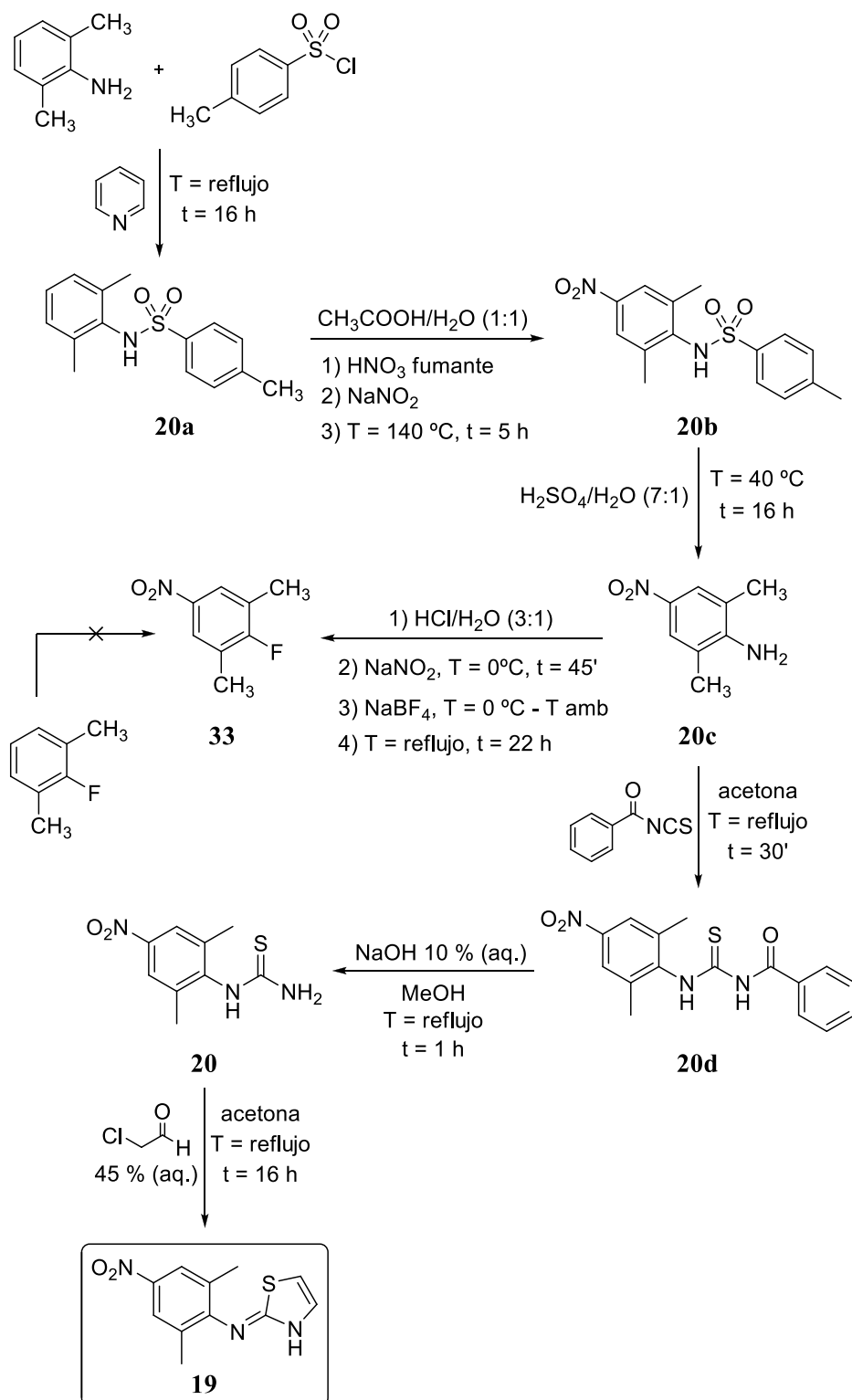
El compuesto **18** se obtiene por reacción con ^tBuLi, a T = -78 °C, en THF anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno.

3.1.2. Síntesis del compuesto **17**

Se trata de un compuesto análogo a **10** pero con un anillo de imidazol en lugar de tiazol:

**17**

Su síntesis se representa en el **Esquema III.3**:

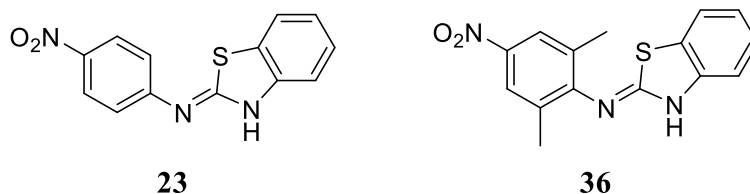


Esquema III.4

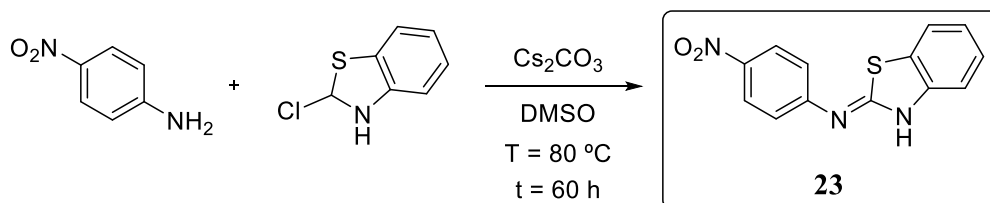
En primer lugar se protege la 2,6-dimetilanilina en forma de 2,6-dimetil-*p*-toluensulfonamida (**20a**) (rto., 99 %). La nitración de **20a** con HNO₃ fumante y nitrito de sodio, en un medio acuoso ácido, rinde **20b** (86 %). Este rendimiento baja considerablemente (≈ 20 %) para cantidades superiores a los 5 g. A continuación se

hidroliza la *p*-toluensulfonamida con una mezcla de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (7:1) para dar la amina **20c** (60 %). Por diazoación y reacción con tetrafluoroborato de sodio se obtiene el fluoro análogo **33** (94 %). **20c**, mediante las tres reacciones indicadas en el **Esquema III.4**, conduce al compuesto **19** con un rendimiento global de estas tres etapas del 49 % (99 %, 63 % y 78 % respectivamente). El rendimiento global de la preparación de **19** es del 24 %.

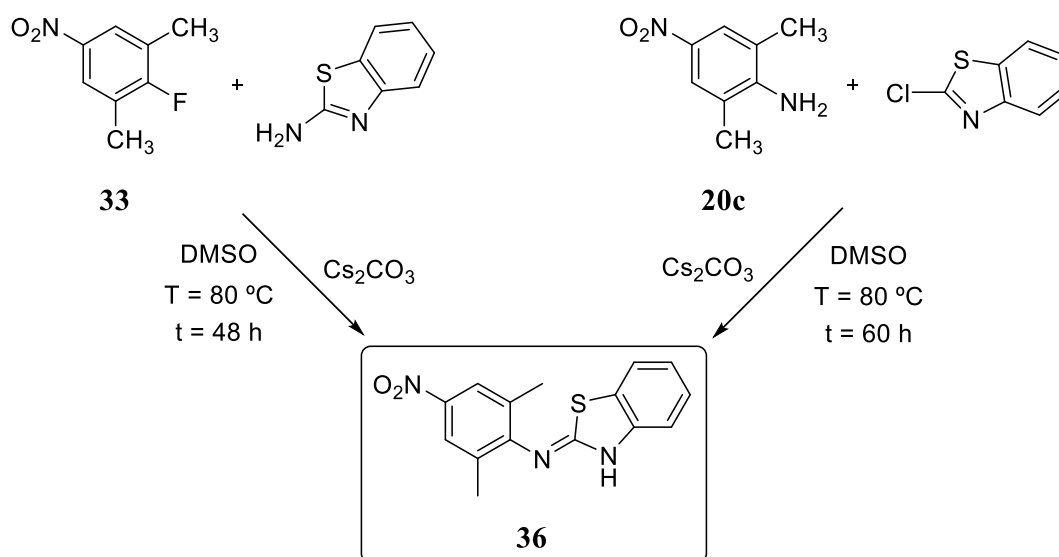
3.1.4. Síntesis de los compuestos **23** y **36**



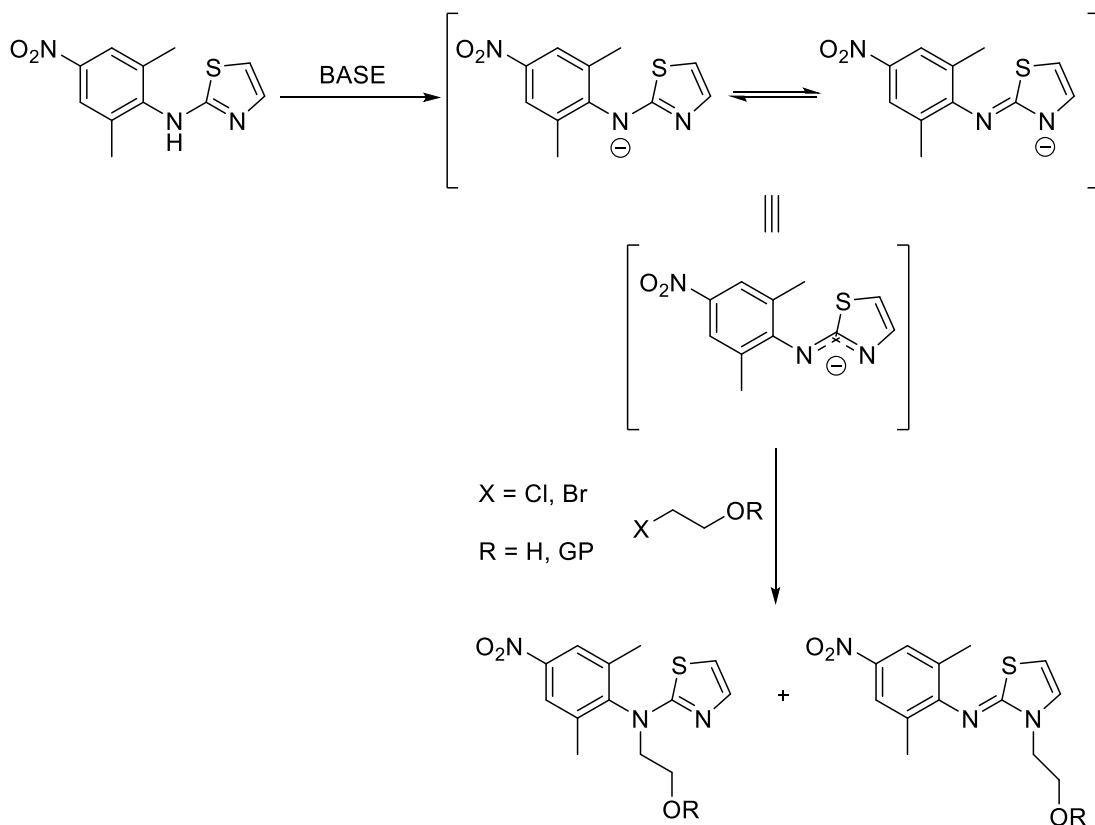
Estos compuestos derivan de **10** por sustitución de la pirimidina por nitrobenzeno y del anillo de tiazol por benzotiazol, con el añadido de los dos metilos de modo análogo y por las mismas razones que en **19**. La síntesis de **23** y **36** se muestra en el **Esquema III.5**:



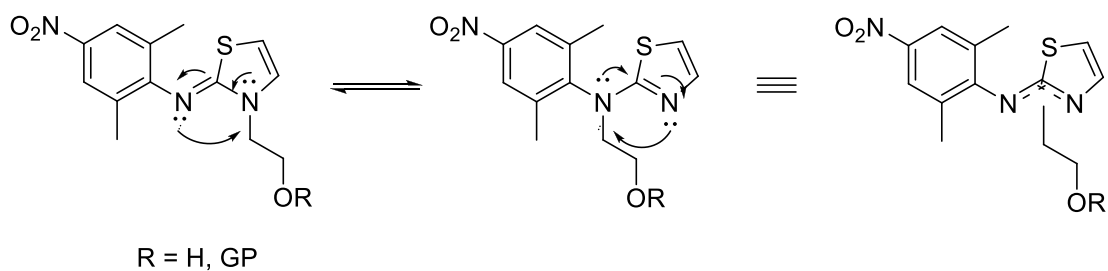
Esquema III.5



Esquema III.5

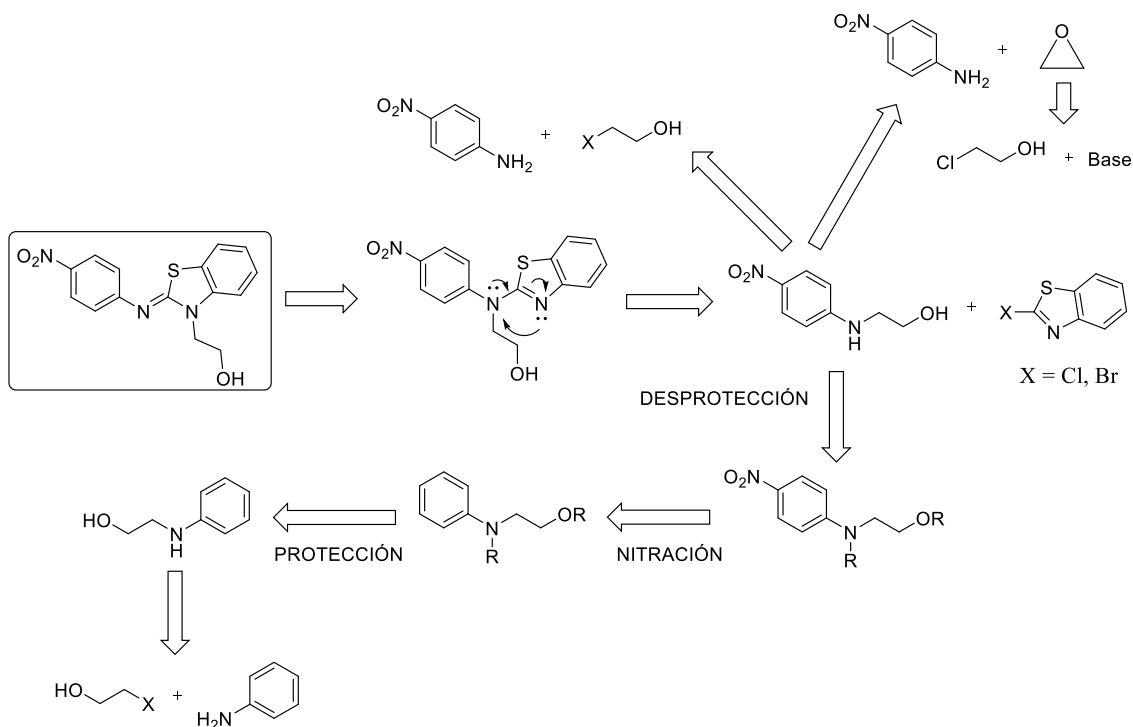
*Esquema III.7*

El proceso que se cree que tiene lugar es el siguiente (**Esquema III.8**):

*Esquema III.8*

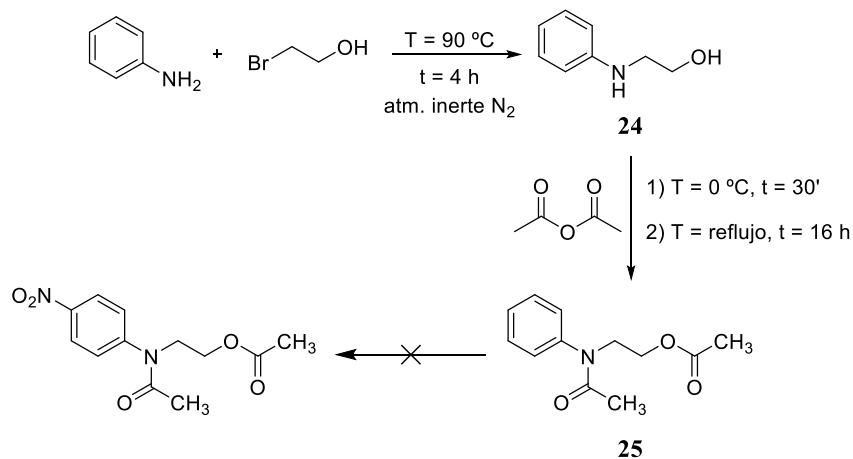
Se quiso aprovechar este hecho para sintetizar nuestras moléculas funcionalizadas en el átomo de nitrógeno del anillo de benzotiazol proponiendo la siguiente retrosíntesis (**Esquema III.9**):

3. Síntesis de moléculas discretas



Esquema III.9

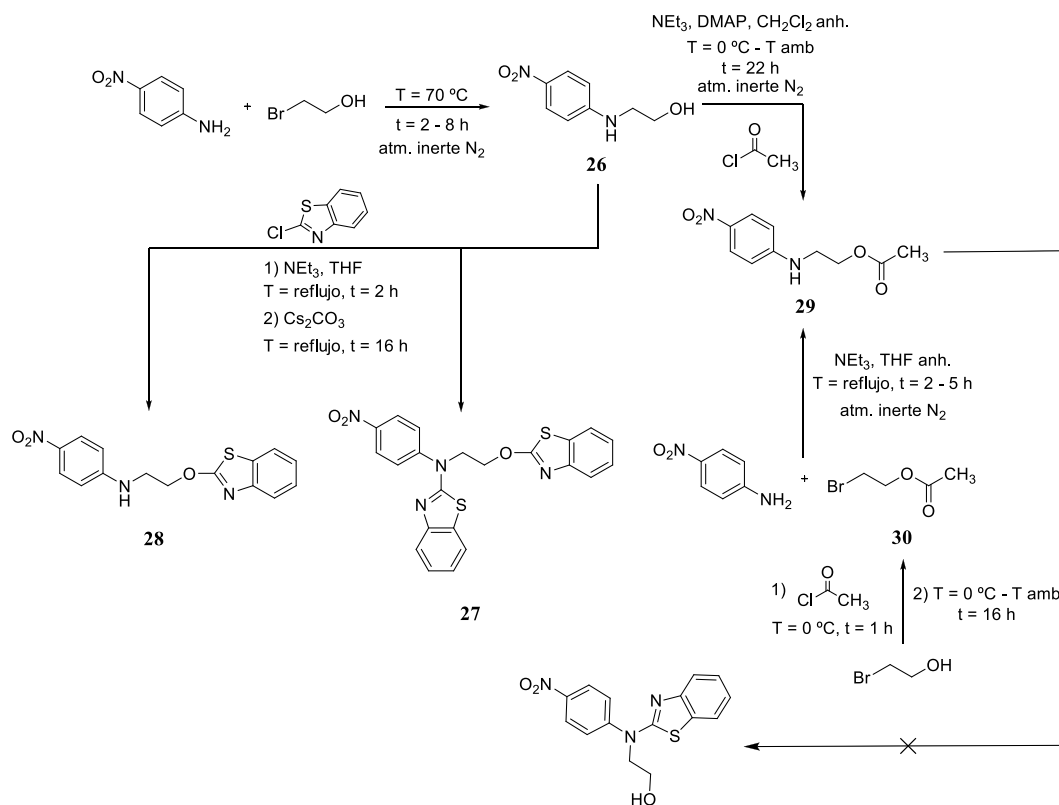
Los ensayos realizados se muestran en el **Esquema III.10**



Esquema III.10

Por reacción entre la anilina y el 2-bromoetanol se obtuvo **24** (70 %) y se protegió el hidroxilo y la amina con anhídrido acético (**25**, 94 %). La nitración de **25** no genera el producto deseado, sino que se forman mezclas de productos nitrados. Ante este resultado se creyó conveniente evitar la nitración partiendo de la 4-nitroanilina (**Esquema III.11**)

3. Síntesis de moléculas discretas

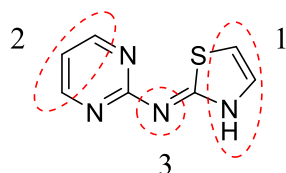



Esquema III.11

Se obtuvo **26** por reacción entre la 4-nitroanilina y el 2-bromoetanol (23 %), pero la reacción de entre éste y el 2-clorobenzotiazol no forma el producto esperado, sino que se obtienen **27** (35 %) y **28** (15 %). Se protege el grupo hidroxilo de **26** para evitar reacciones secundarias, obteniéndose así **29** (77 %) (también sintetizado mediante la reacción de **30** con la 4-nitroanilina). Ante estos resultados se decide abandonar la funcionalización de **23** en el átomo de nitrógeno en el anillo de benzotiazol.

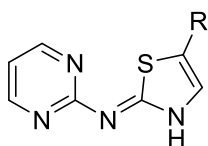
3.2 Modificación de las moléculas anteriores para su posterior anclaje a sistemas de alto peso molecular

Las moléculas anteriores, que mostraron una mayor respuesta al EPR, se modificaron de manera que se pudieran unir a los sistemas macromoleculares como se describirá en los capítulos siguientes. Tales modificaciones podrían afectar a la parte electrodonadora (1), la parte electroaceptora (2) o al átomo de nitrógeno puente entre ambos heterociclos (3) como se muestra en el **Figura III.12**:

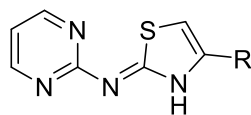


 Posibles puntos para introducir funcionalización

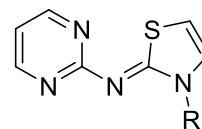
OPCIÓN 1



I

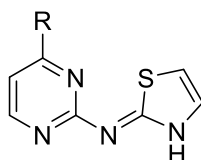


II

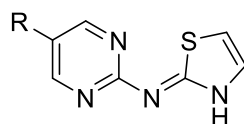


III

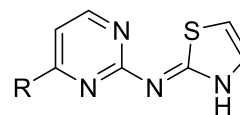
OPCIÓN 2



IV

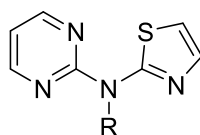


V



VI

OPCIÓN 3



VII

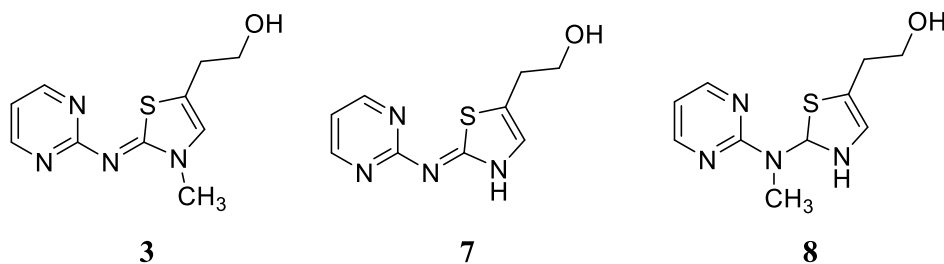
Figura III.12

Se pensó que la introducción de una cadena carbonada con un grupo hidroxilo terminal ($R = -(CH_2)_n-OH$) sería la funcionalización más adecuada y versátil sintéticamente, permitiendo una gran variedad de transformaciones químicas. La longitud de la misma podía ser muy variable, aunque por razón de facilidad sintética se escogió $n = 2$. Un grupo hidroxietilo en la molécula posibilita la formación de ésteres, ya sea para formar acrilatos *a priori* fácilmente polimerizables o con cadenas poliméricas funcionalizadas con ácidos carboxílicos. Esta ha sido la modificación estructural principal ensayada en el presente trabajo, aunque no ha sido la única. También se ha probado la introducción de un grupo alilo ($R = -(CH_2)-CH=CH_2$) como unidad susceptible de polimerización radicalaria como se verá posteriormente.

Respecto a la posición más idónea para introducir la funcionalización se creyó que la mejor opción podría ser la 1 por su mayor simplicidad sintética.

La opción 2 se pensó que era la de más difícil materialización práctica y la 3 congela la tautomería amino-imino con la consiguiente modificación del comportamiento electrónico de este grupo de moléculas.

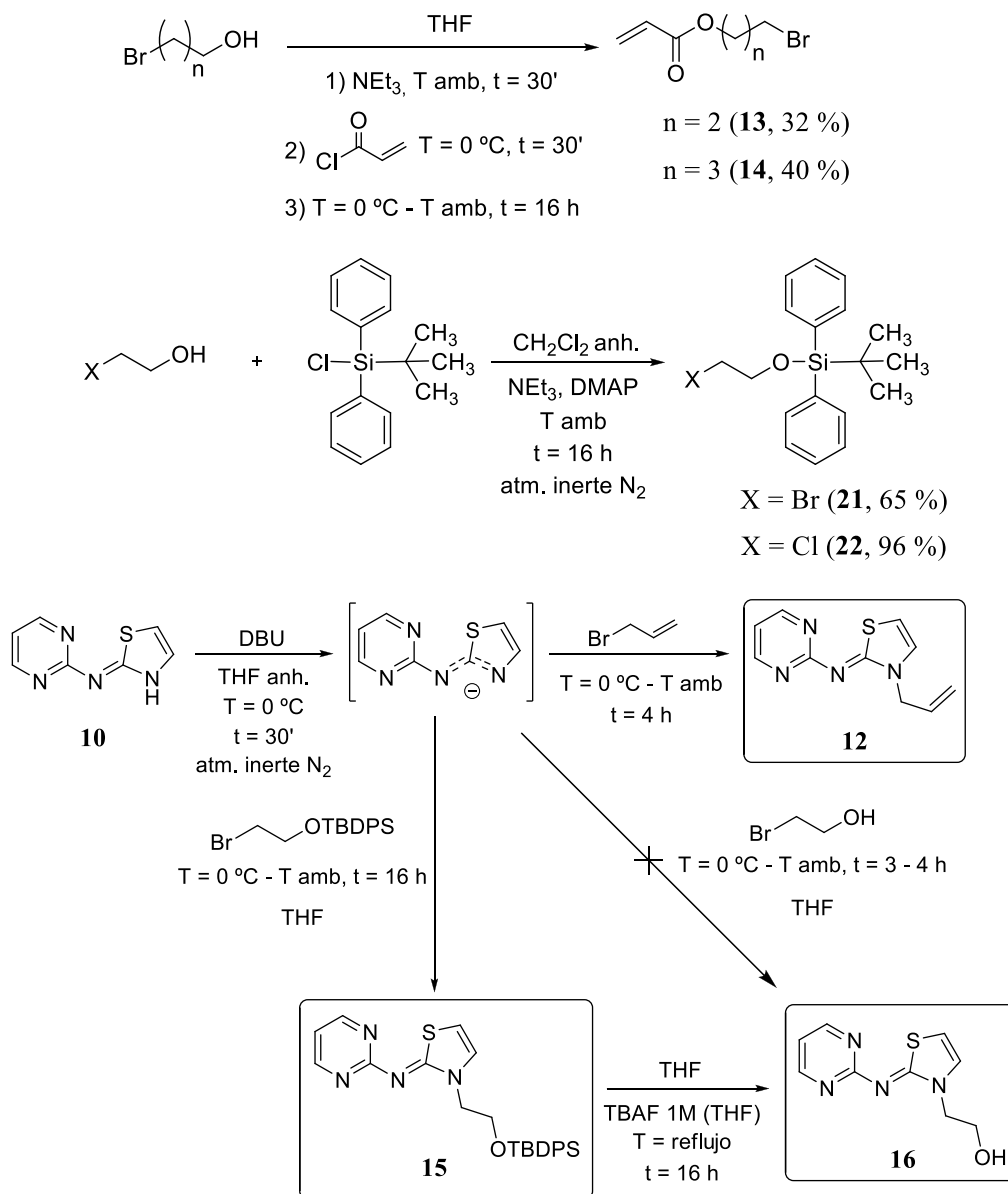
3.2.1. Síntesis de los compuestos **3**, **7** y **8**



Estas moléculas son las análogas a **9**, **10** y **11** con un grupo hidroxietilo en la posición 5 del anillo tiazólico. Su síntesis se representa en el **Esquema III.13**:

3. Síntesis de moléculas discretas

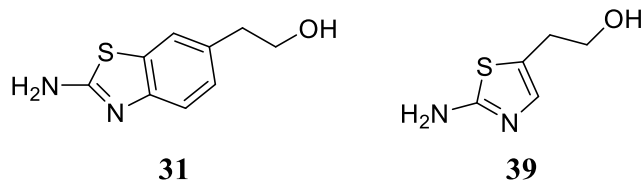
En el **Esquema III.14** se representa la síntesis de estas moléculas, así como de los fragmentos necesarios **13**, **14**, **21** y **22**:



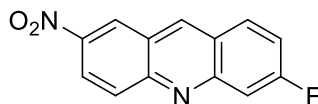
Esquema III.14

3.2.3. Síntesis de los compuestos **31**, **37**, **39** precursores de **34**, **45**, **46**, **47** y **48**

Los compuestos **31** y **39** son necesarios para la formación de moléculas con un grupo hidroxietilo en la posición 5 del anillo de tiazol o en la 6 del benzotiazol respectivamente.



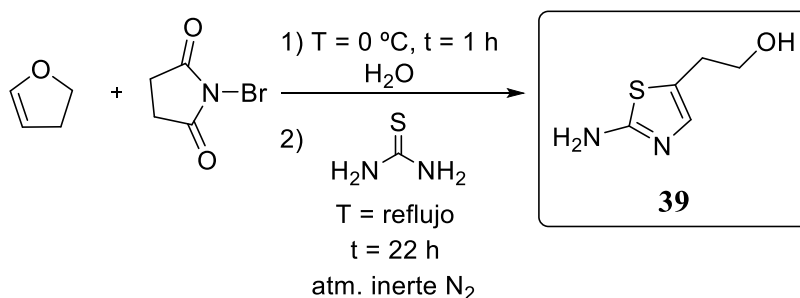
Por su parte, el compuesto **37** es el precursor de **38**, análogo con el grupo hidroxietilo de la primera molécula en la que nuestro grupo detectó la posibilidad de la existencia de un estado triplete asequible térmicamente.



37

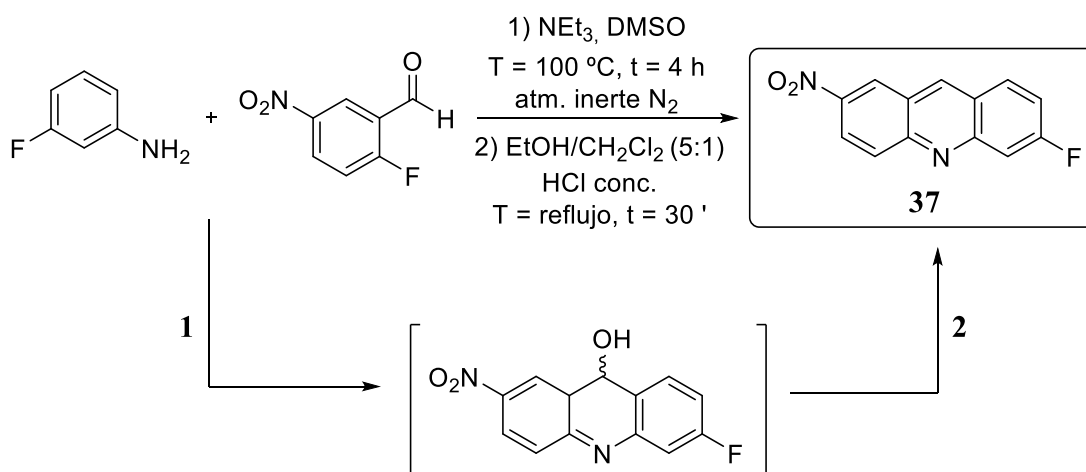
El compuesto **31** se obtiene por reacción del 4-aminofenetil alcohol con isotiocianato de potasio para formar la tiourea intermedia, seguido de una bromación en *orto* al grupo amino inicial y posterior ciclación intramolecular (91 %). Sintetizado **31**, se llevaron a cabo diversas protecciones selectivas tanto del grupo amino como del grupo hidroxilo terminal. Así, por reacción con cloruro de *tert*-butildifenilsililo se obtiene **34** (96 %) con el grupo hidroxilo protegido en forma de éter de silicio. De la misma manera, mediante reacción entre **31** y dicarbonato de di-*tert*-butilo se protegió el grupo amino en forma de carbamato de *tert*-butilo **48** (52 %). Por protección simultánea de ambos grupos, amino e hidroxilo, e hidrólisis del carbonato en medio básico en MeOH generó el compuesto **46** con un rendimiento cuantitativo en el que, a su vez, se transformó el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente, mesilato **47** (75 %). La síntesis de todos ellos se presenta en el **Esquema III.15**.

El compuesto **39** se obtuvo por reacción entre **1**, el 3-bromotetrahidrofuran-2-ol y tiourea (rto., 95 %), **Esquema III.16**:



Esquema III.16

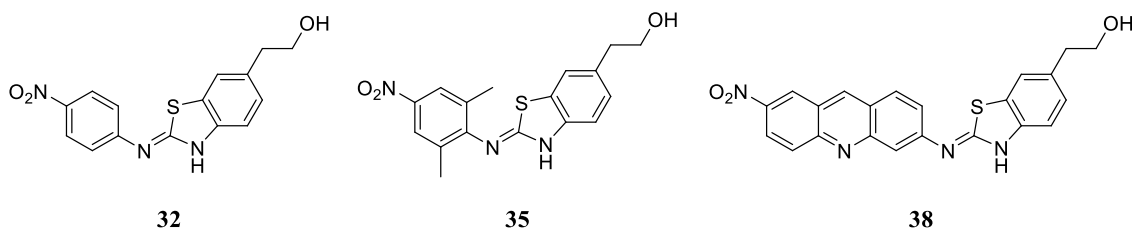
La 6-fluoro-2-nitroacridina (**37**) se obtuvo en dos etapas por reacción entre el 2-fluoro-5-nitrobenzaldeído y la 3-fluoroanilina, que forman un intermedio hidroxilado que deshidrata a **37**. El rendimiento global fue del 48 % (**Esquema III.17**).



Esquema III.17

3.2.4. Síntesis de **32**, **35**, **38** y los derivados **42** y **49**

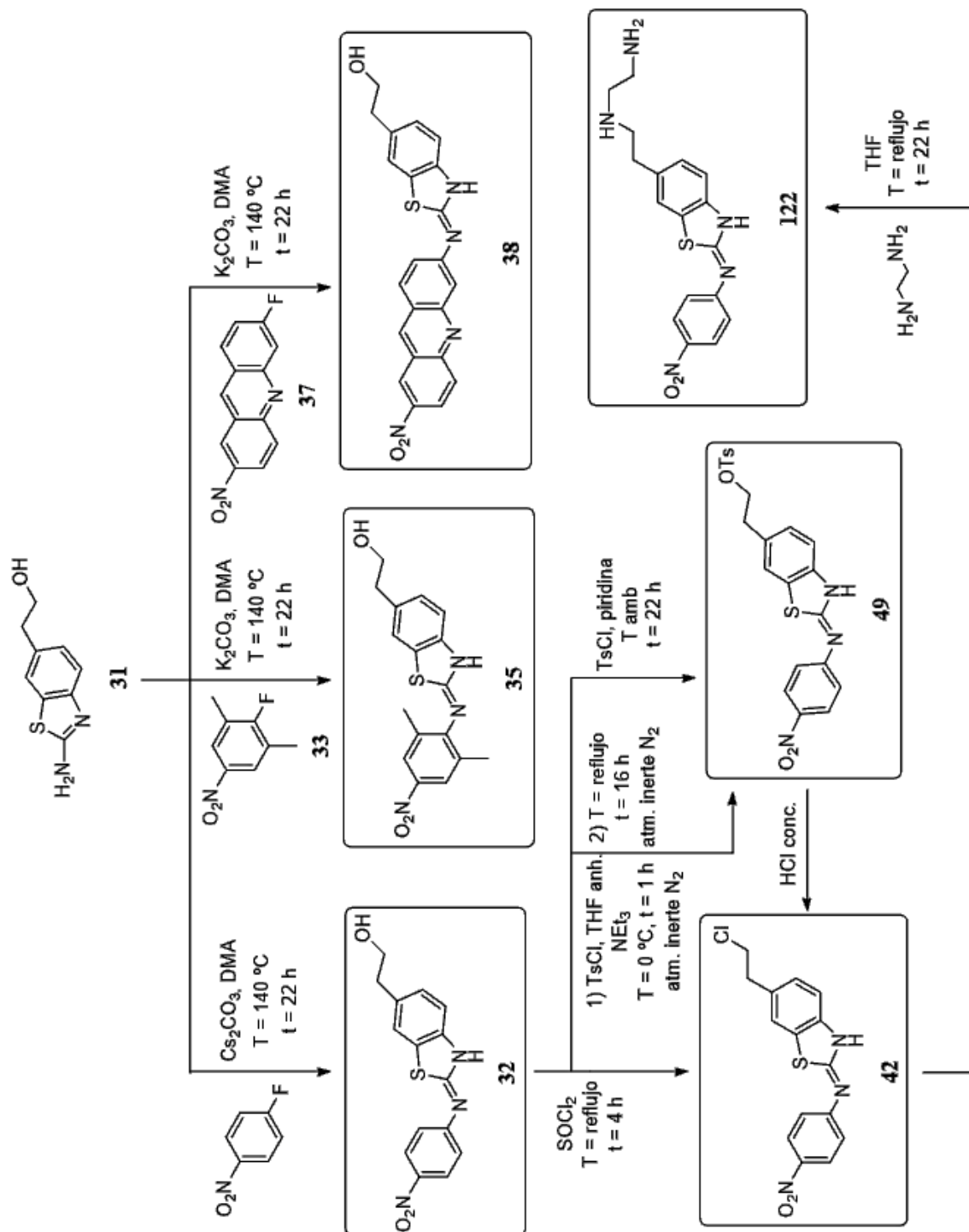
Los compuestos **32**, **35** y **38** derivan de otros previamente preparados en nuestro grupo, pero las presentes moléculas tienen una cadena hidroxietilo en la posición 6 del anillo de benzotiazol.



Como ya se ha explicado anteriormente, la diferencia entre **32** y **35** radica en la presencia de dos metilos en posición 2 y 6 del anillo bencénico que favorecen la torsión del enlace C-N por el impedimento estérico que generan, lo que debería favorecer la formación de la especie birradicalaria.

Los compuestos **32**, **35** y **38** se obtienen haciendo reaccionar el compuesto **31** y el 1-fluoro-4-nitrobenceno (56 %), el 2-fluoro-1,3-dimetil-5-nitrobenceno (**33**) (25 %) y la 6-fluoro-2-nitroacridina (**37**) (6 %) respectivamente.

Del compuesto **32** se derivaron **42** (63 %) y **49** (18 %), ambos con un buen grupo saliente para facilitar la unión a los soportes macromoleculares. A su vez, **42** se transformó en **122** por reacción con etilendiamina (44 %), por analogía a lo que más adelante sería la reacción con la polietilenimina ramificada (PEI) o los sistemas dendríticos. El **Esquema III.18** representa estas preparaciones.

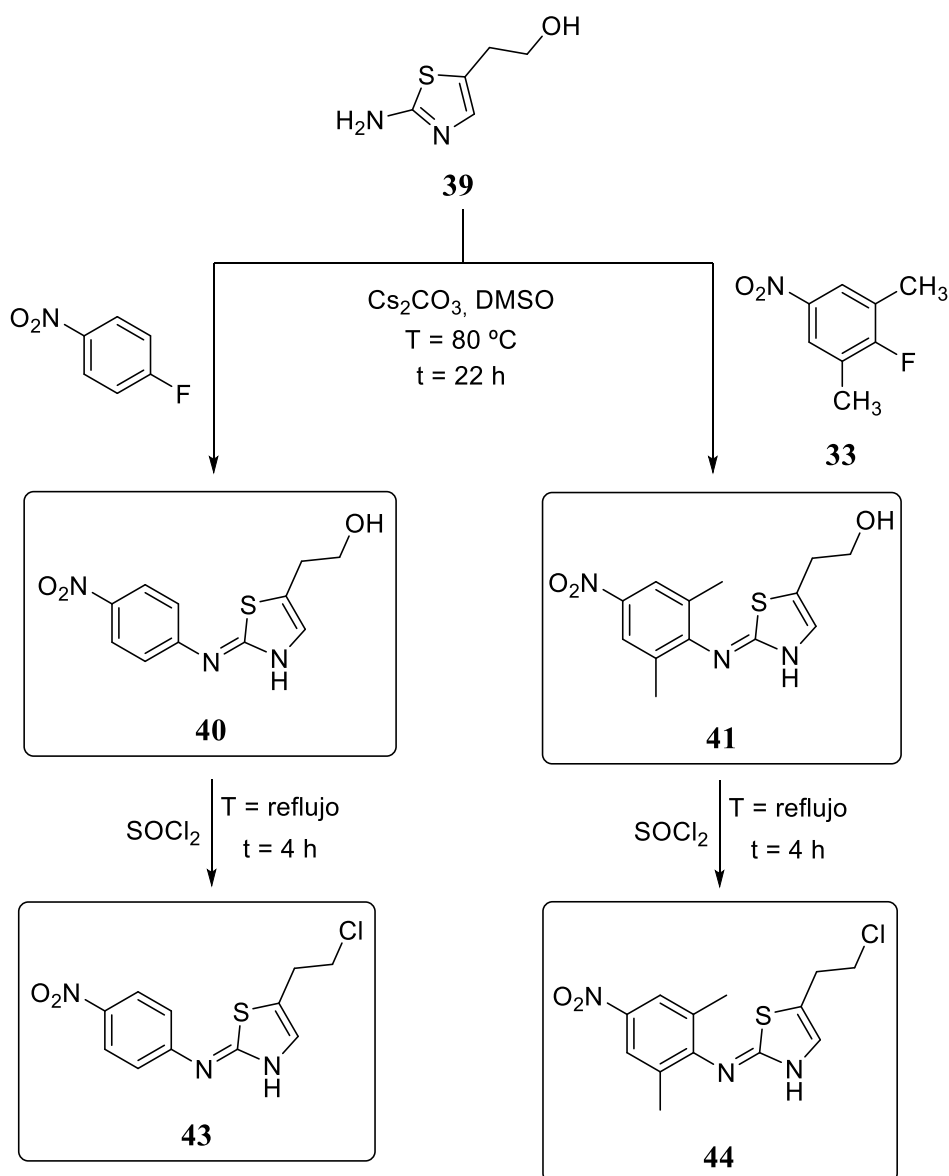


Esquema III.18

3.2.5. Síntesis de **40** y **41** y sus derivados **43** y **44**

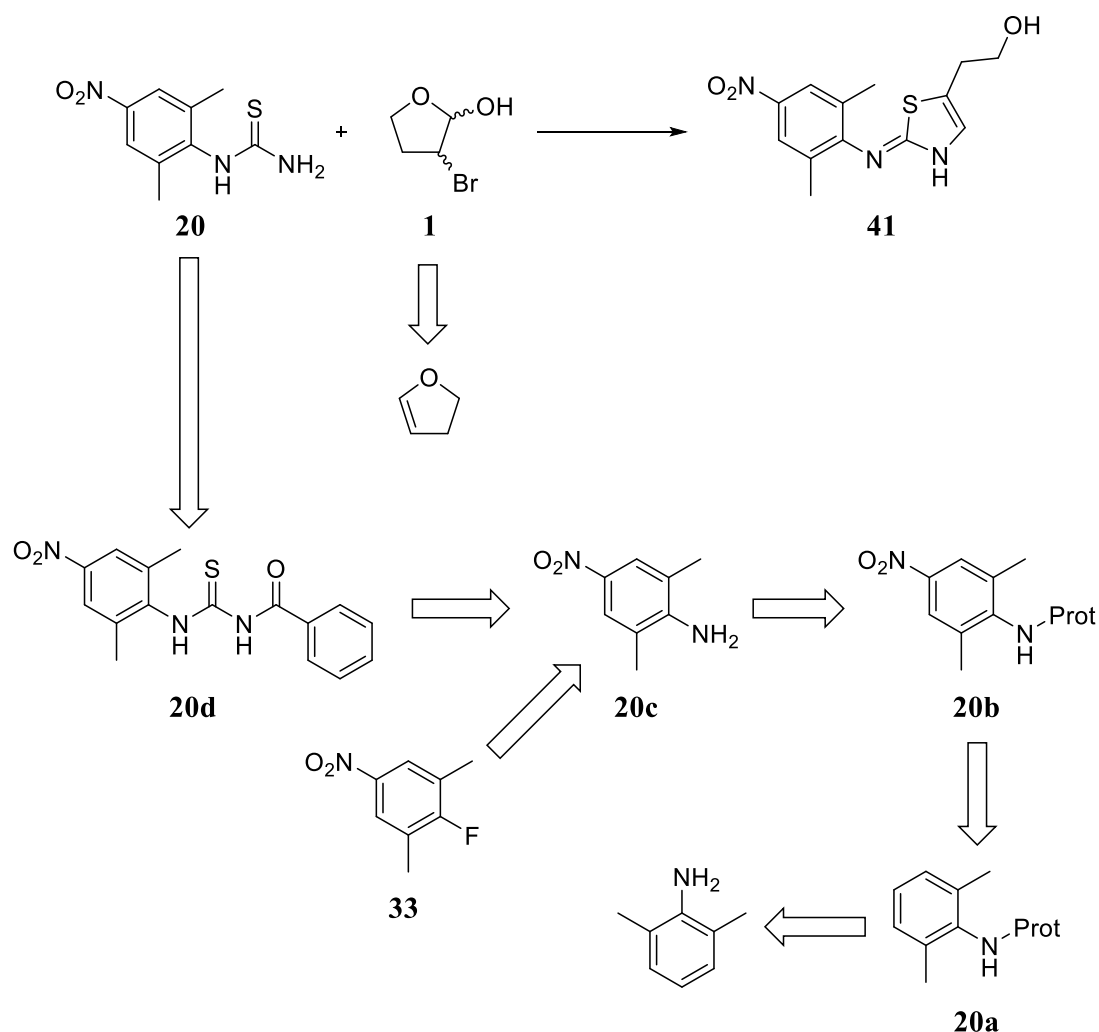
Los compuestos **40** y **41** contienen un anillo de tiazol funcionalizado con una cadena hidroxietilo. Se obtienen por reacción entre **39** y el 1-fluoro-4-nitrobenzenceno (12 %) y el compuesto **33** (28 %) respectivamente.

Sus derivados **43** y **44**, se obtienen por reacción con cloruro de tionilo (71 %, 44 %), **Esquema III.19**.



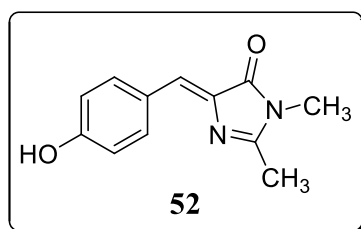
Esquema III.19

Además de la síntesis anterior, por la cual se obtuvieron los productos deseados, se propone otra ruta paralela en la que se construye el anillo de tiazol por reacción entre **20** y el compuesto **1**, de manera análoga a la obtención de los compuestos **3**, **7** y **8**. La síntesis propuesta se muestra en el **Esquema III.20**:



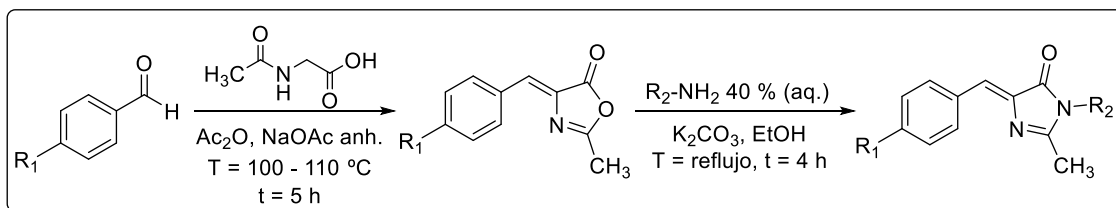
Esquema III.20

3.3. Síntesis de precursores y derivados del cromóforo *p*-HBDI, la (*Z*)-4-(*p*-hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona (**52**)



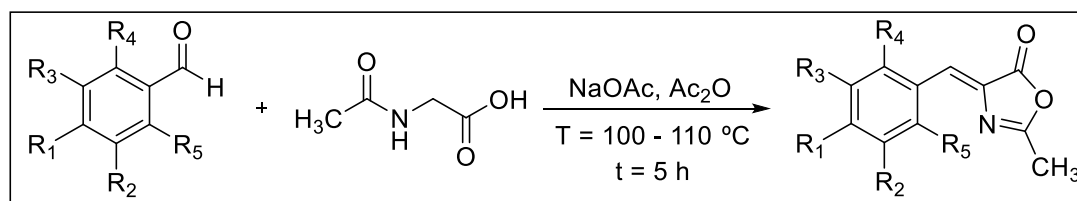
Como ya se ha explicado previamente el cromóforo de la proteína GFP (“*Green Fluorescent Protein*”), la (*Z*)-4-(*p*-hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona (*p*-HBDI), (**52**), de la que preparamos análogos funcionalizados para posibilitar su unión a los soportes macromoleculares previstos.

La reacción general para la obtención del *p*-HBDI (**52**), sus precursores ((*Z*)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4*H*)-onas sustituidas) y derivados ((*Z*)-4-benciliden-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas sustituidas) se muestra en el **Esquema III.21**.



Esquema III.21

3.3.1. Síntesis de (*Z*)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4*H*)-onas sustituidas, **Esquema III.22**^{III.1, III.2, III.3}



Esquema III.22

Por el método indicado se han preparado las siguientes moléculas:

$R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	50 ($R_{1\text{final}} = -\text{COOCH}_3$) ($\eta = 73 - 80 \%$)
$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	51 ($\eta = 16 \%$)
$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	60 ($\eta = 99 \%$)
$R_1 = \text{OTBDPS}, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (65)	66 ($\eta = 53 \%$)
$R_1 = \text{NO}_2, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	74 ($\eta = 97 \%$)
$R_1 = \text{Br}, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	75 ($\eta = 75 \%$)
$R_1 = \text{NHCOCH}_3, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	76 ($\eta = 67 \%$)
$R_1 = \text{NMe}_2, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	77 ($\eta = 31 \%$)
$R_1 = \text{Cl}, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	78 ($\eta = 81 \%$)
$R_1 = \text{CN}, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$	79 ($\eta = 84 \%$)

^{III.1} F. Bailly, C. Queffélec, G. Mbemba, J. Mouscadet, N. Pommery, J. Pommery, J. Hénichart, P. Cotelle, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1222 – 1229.

^{III.2} C-Y. Lee, Y-C. Chen, H-C. Lin, Y. Jhong, C-W. Chang, C-H. Tsai, C-L. Kao, T-C. Chien, *Tetrahedron*, **2012**, *68* (29), 5898 – 5907.

^{III.3} Wong, Xu, Chang, Lee, *Synthesis*, **1992**, *8*, 793 – 797.

También se intentó preparar la (Z)-4-(4-aminobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona, pero no fue posible (**Esquema III.23**).

De modo análogo se prepararon las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas *orto*-sustituidas:

$R_5 = F, R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ **80** ($\eta = 78 \%$)

$R_5 = Cl, R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ **81** ($\eta = 92 \%$)

(Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas *meta*-sustituidas:

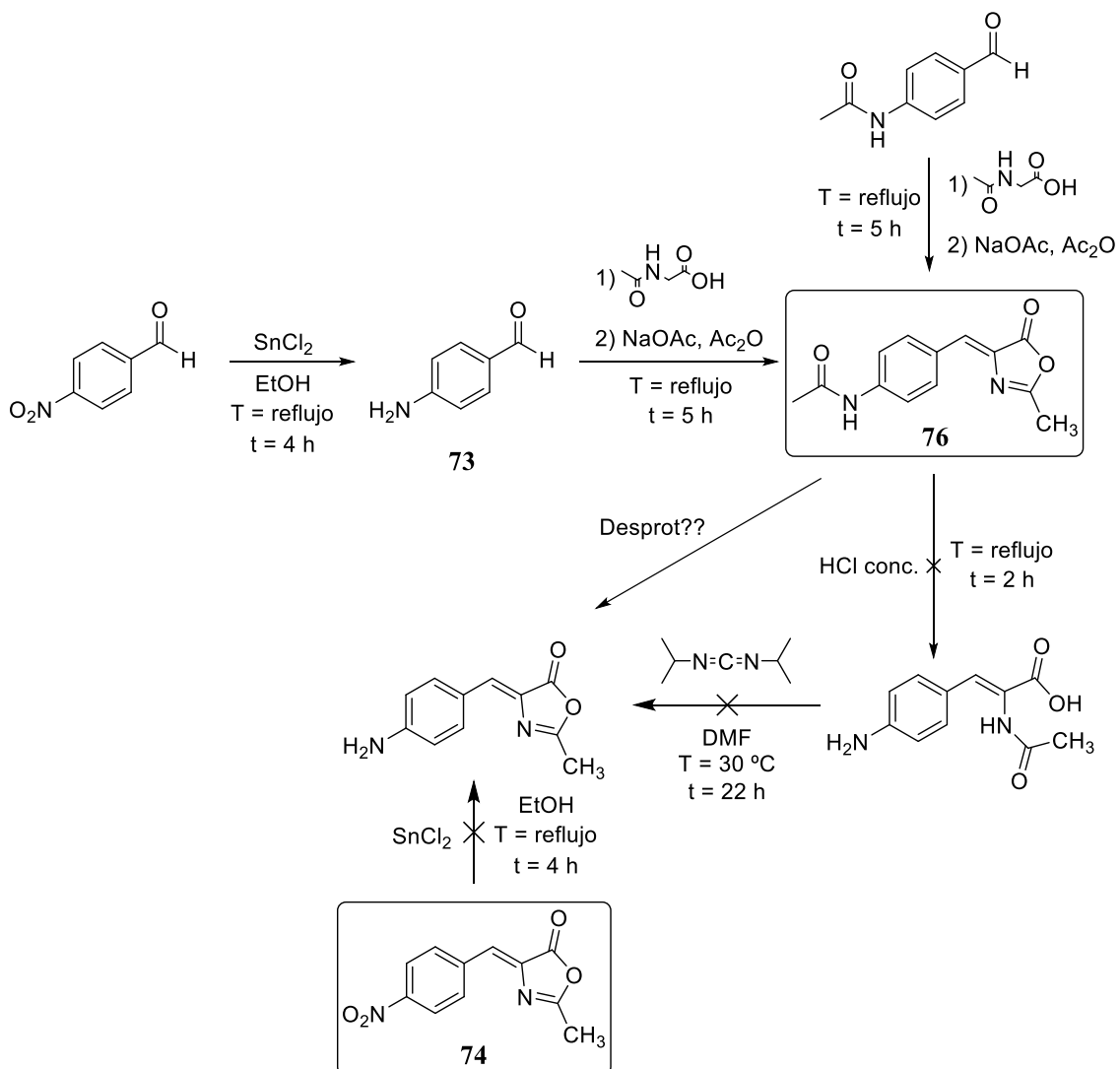
$R_2 = F, R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$ **82** ($\eta = 90 \%$)

Y las (E)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas *di*-sustituidas:

$R_3 = R_5 = CH_3, R_1 = R_2 = R_4 = H$ **83** ($\eta = 33 \%$)

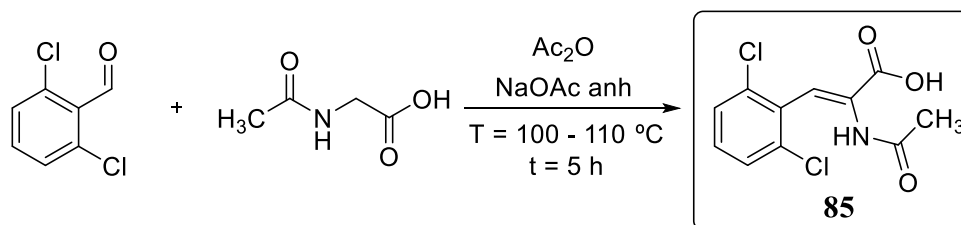
$R_3 = COOCH_3, R_5 = OH, R_1 = R_2 = R_4 = H$ **84** ($\eta = 35 \%$)

$R_4 = R_5 = Cl, R_1 = R_2 = R_3 = H$ -



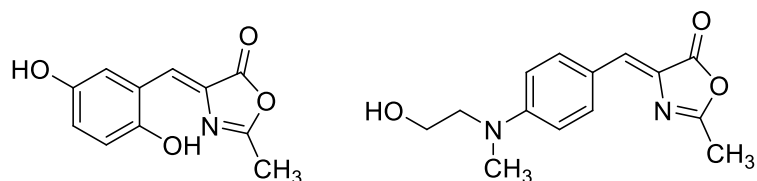
Esquema III.23

Cuando los sustituyentes son dos átomos de cloro en posición 2 y 6 del anillo aromático se obtuvo **85** (10 %) y no la 1,3-oxazol-5(4H)-ona deseada como en los casos anteriores (Esquema III.24).



Esquema III.24

Se intentó sintetizar las 1,3-oxazol-5(4*H*)-onas *mono-/di*-sustituidas siguientes:



La primera de ellas, con dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 5 del anillo aromático, se intentó sintetizar para corroborar si su señal de EPR es inferior a las demás, ya que se pensaba que el grupo hidroxilo ubicado en la posición 2 podía crear enlaces por puentes de hidrógeno con el átomo de nitrógeno del heterociclo adyacente, haciendo así la molécula plana y disminuyendo el carácter birradical triplete térmicamente asequible. No se obtuvo el diol deseado, sin embargo, se consiguió sintetizar el producto, **84**, (**Figuras III.25 a y b**).

Compuesto 84 (isómeros Z)

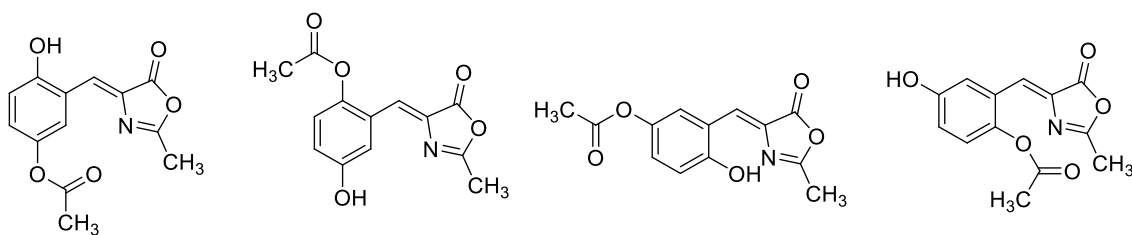


Figura III.25a

Compuesto 84 (isómeros E)

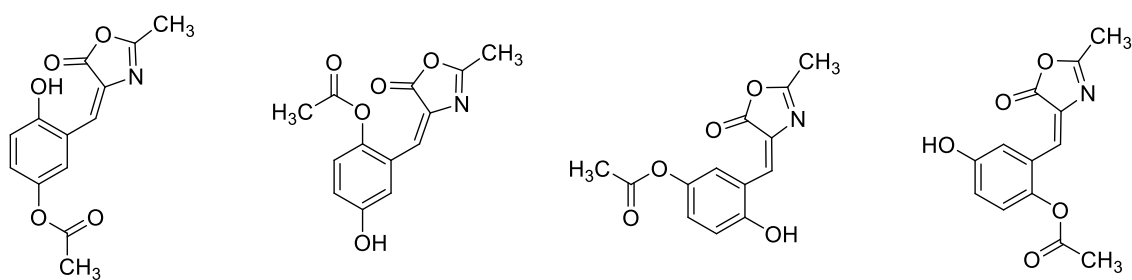
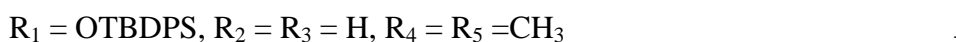
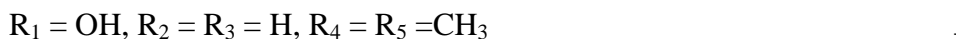


Figura III.25b

Se realizaron ensayos para tratar de obtener (*E*)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4*H*)-onas *tri*-sustituidas:



$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3, R_5 = \text{OH}$ -

$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3, R_5 = \text{OTMS}$ -

$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3, R_5 = \text{OTIPS}$ -

La obtención de los productos *tri*-sustituídos deseados mediante la formación de 1,3-oxazol-5(4*H*)-onas no tuvo éxito.

3.3.2. Método alternativo para la obtención de (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4*H*)-onas sustituidas: síntesis de **67**

Se planteó una vía alternativa para la síntesis de precursores del *p*-HBDI basada en la condensación entre un aldehído y la 2-metiloxazol-5(4*H*)-ona (**67**), **Figura III.26**.

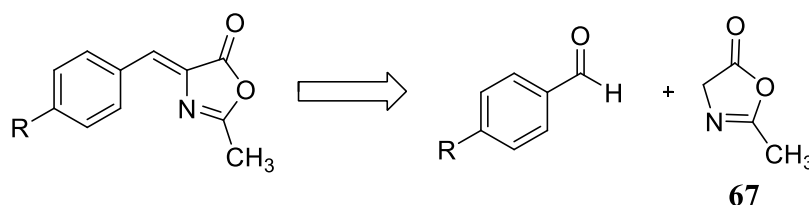
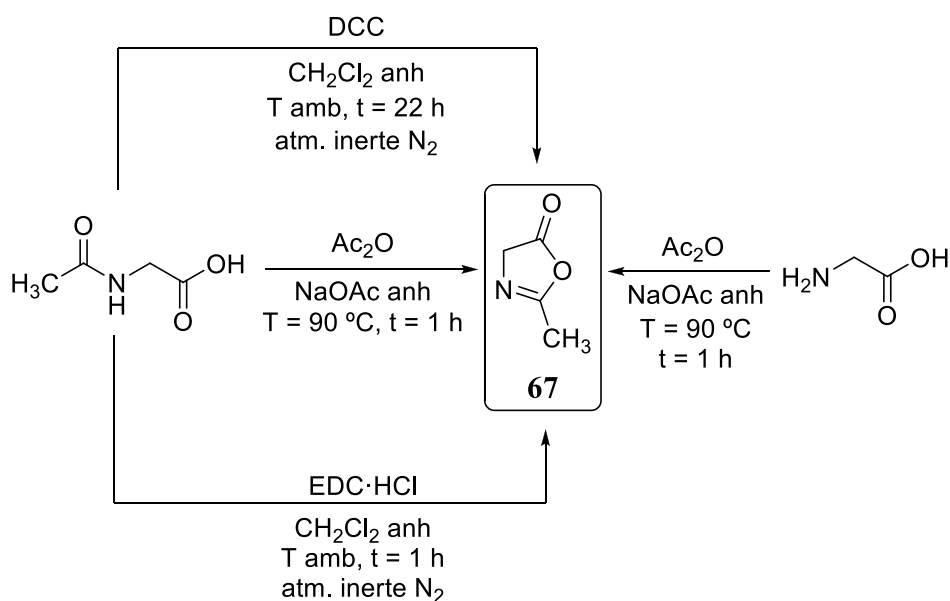


Figura III.26

El compuesto **67** se puede obtener por reacción de la *N*-acetilglicina con Ac_2O y NaOAc anhidro (15 %), por una ciclación intramolecular catalizada por DCC (8 %) o $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (4 %) o directamente a partir de la glicina, como se muestra en el **Esquema III.27**.



Esquema III.27

El problema que se presentó fue que la 2-metiloxazol-5(4*H*)-ona **67** es un producto muy inestable y volátil, por lo que, aunque en la literatura^{75, 76, 77, 78} se aconseja utilizarlo inmediatamente después de ser sintetizado, se ha comprobado que en condiciones ordinarias de trabajo el equilibrio está desplazado hacia su forma abierta, es decir, la *N*-acetilglicina. Además, las trazas ácidas del gel de sílice empleado en la purificación mediante cromatografía en columna también desplazan el equilibrio hacia la formación de *N*-acetilglicina. Se cree que los rendimientos son tan bajos por los motivos expuestos, **Figura III.28**.

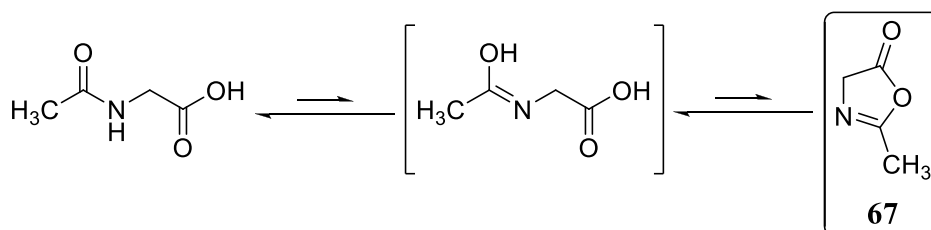


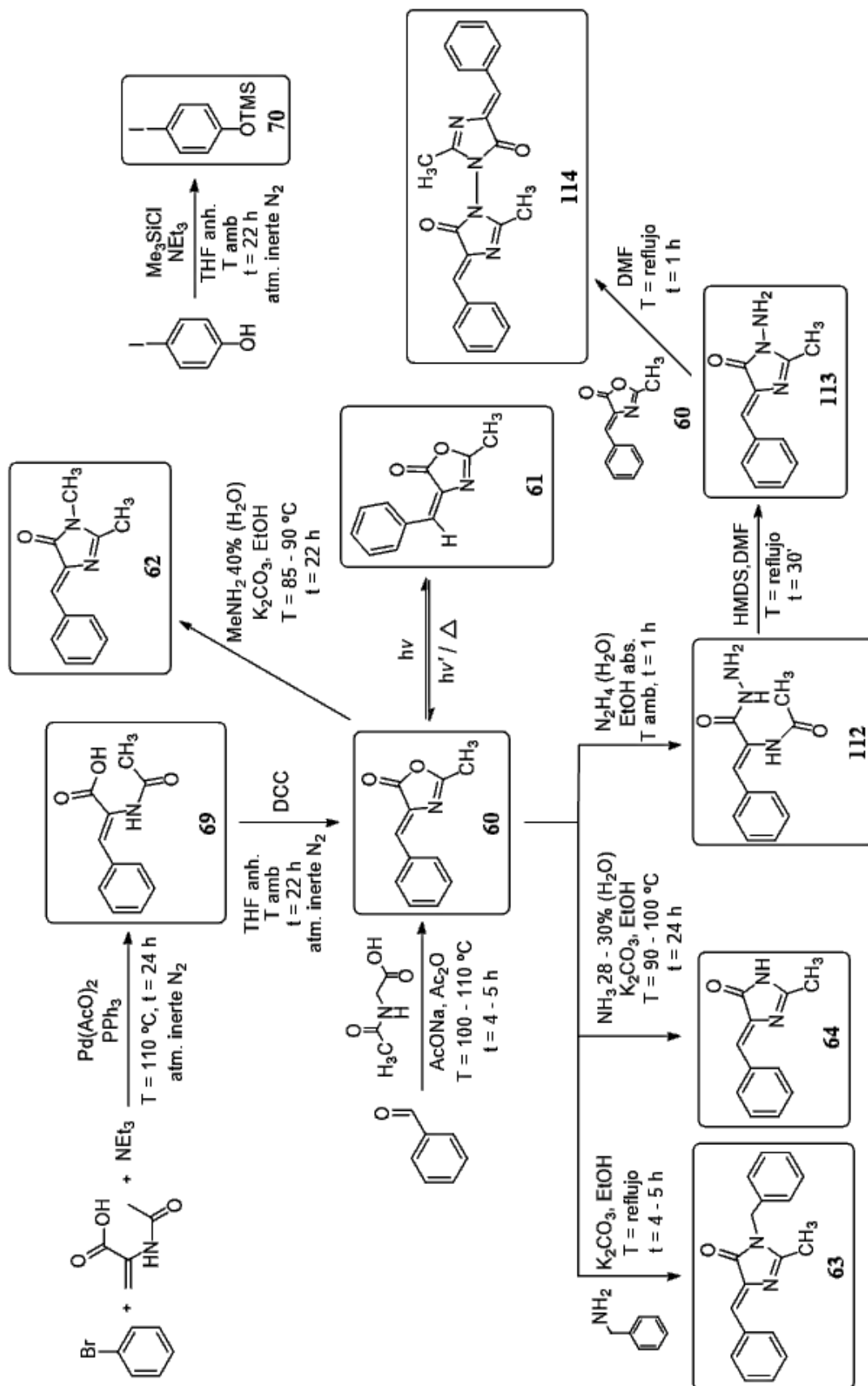
Figura III.28

En la bibliografía **67** es tratado siempre como un intermedio de reacción, no se aísla ni se purifica y en el presente trabajo se ha tratado de la misma manera.

3.3.3. Síntesis de derivados del cromóforo *p*-HBDI (**52**)

3.3.3.1. Derivados de **60**

Inicialmente se decidió estudiar la síntesis de este grupo de moléculas a partir de **60**, ya que no contiene ningún sustituyente en el anillo aromático, como se muestra en el **Esquema III.29**.



Esquema III.29

60 se puede obtener de dos maneras diferentes: aplicando la reacción general del apartado 3.3.1 empleando benzaldehído como sustrato con un rendimiento cuantitativo o por ciclación intramolecular del compuesto **69** catalizada por DCC (47 %). El compuesto **69**, a su vez, se forma por una reacción de Heck entre el bromobenceno y el ácido 2-acetamidoacrílico, usando PPh₃, NEt₃ como base y Pd(AcO)₂ como catalizador (21 %). Se ha probado a realizar la misma reacción de Heck con el 4-yodofenol para obtener el compuesto **71**, análogo a **69** con un grupo hidroxilo en posición *para*, sin éxito. Pensamos que el fenol libre podría interferir en la reacción; por ello se protegió el 4-yodofenol en forma de éter de silicio (TMS), **70** (83 %), y se probó la reacción de Heck con el fenol protegido obtenido. Los resultados tampoco fueron positivos, no pudiendo obtenerse así **71**, que se preparó mediante otra ruta alternativa explicada más adelante.

60 se irradió con luz monocromática con diferentes longitudes de onda ($\lambda = 260, 330$ y 370 nm) para comprobar si el isómero que se generaba en cada reacción era el que se pensaba (*Z*), su estabilidad y las condiciones para la isomerización del doble enlace. Se obtuvo **61**.

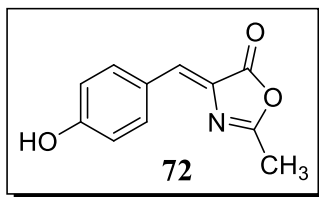
También se hizo reaccionar **60** con diferentes aminas para explorar la versatilidad y el alcance de la reacción general para la obtención de (*Z*)-4-benciliden-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas sustituidas. De este modo se obtuvieron **62** por reacción con MeNH₂ al 40 % (aq.) (77 %), **63** con BnNH₂ (67 %), **64** con NH₃ 28 – 30 % (aq.) (20 %) y **112** con N₂H₄ (aq.) (31 %). **112** se cicló con HMDS (1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano) para formar **113** con un rendimiento del 46 %. Éste último, por reacción con otra molécula de **60**, forma el dímero **114** (49 %), estructura muy interesante para nuestro estudio porque podría formar una especie birradical triplete asequible térmicamente compuesta por 4 electrones deslocalizados, aumentando la propiedad estudiada y su magnetismo intrínseco.

3.3.3.2. Derivados del compuesto **50**

Las moléculas derivadas de **50** son todas aquellas con un fenol (libre o protegido) en su estructura (**Esquema III.30**).

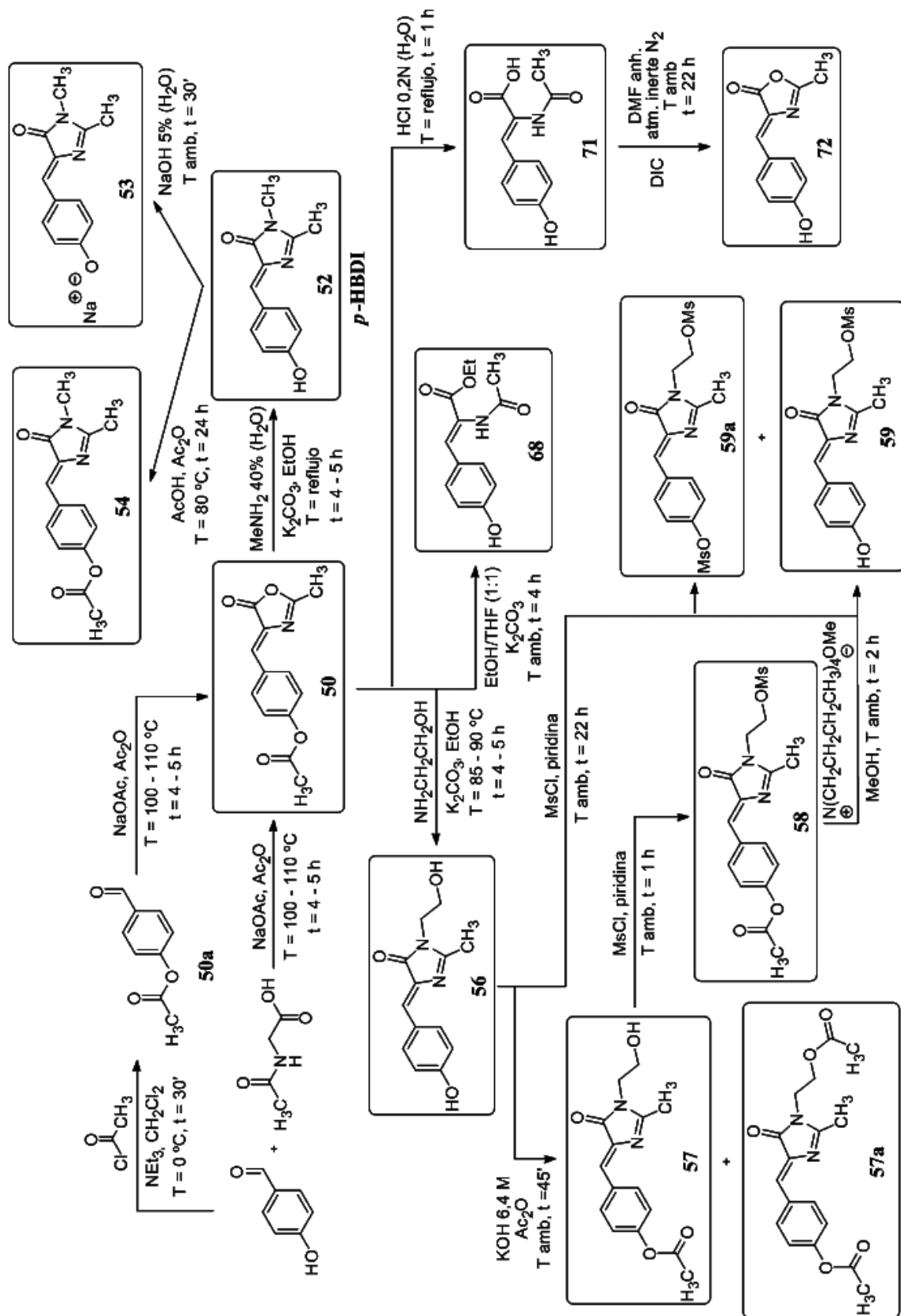
El compuesto **50** se puede obtener en las condiciones del apartado 3.3.1 empleando dos sustratos diferentes: el 4-hidroxibenzaldehído (80 %) o el 4-acetoxibenzaldehído, **50a**, (73 %). Independientemente del sustrato utilizado, el producto siempre es el mismo, el compuesto **50**, en el que el grupo hidroxilo se acetila en las condiciones de reacción empleadas. El compuesto **50** reacciona con un exceso de MeNH₂ 40 % (aq.) para, desproteger el fenol y formar la 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona rindiendo el *p*-HBDI (57 %), compuesto **52**, cromóforo de la proteína GFP. Una reacción ácido-base entre **52** y NaOH 5 % (aq.) produce la sal sódica **53**, fenolato del cromóforo *p*-HBDI, con un rendimiento del 93 %. Se puede volver a proteger el fenol del *p*-HBDI (**52**) para formar **54** por reacción con Ac₂O en AcOH (50 %).

Uno de los compuestos clave en el presente trabajo es la molécula **72** (**Esquema III.30**)



Esta molécula, por reacción con las diferentes poliaminas, permite obtener análogos poliméricos del cromóforo *p*-HBDI, uno de los objetivos buscados. No obstante, su síntesis no es tan sencilla. Como ya se ha comentado anteriormente no se ha podido obtener mediante una reacción de Heck a partir del 4-yodofenol y del 4-yodofenol protegido en forma de éter de silicio, con lo que se tuvo que buscar otra alternativa. Así, tratando el compuesto **50** con HCl 0,2 N (aq.) se consigue hidrolizar el acetato liberando el fenol, pero fragmenta la 2-metil-oxazol-5(4*H*)-ona, dando lugar al ácido acrílico **71** (64 %). La solución a este problema es realizar una ciclación intramolecular de **71** utilizando DIC en DMF anhidra para formar **72** con un rendimiento bastante aceptable (60 %). De la misma manera, el compuesto **68** se forma por ataque del disolvente en exceso, en este caso EtOH, sobre el compuesto **50** (85 %).

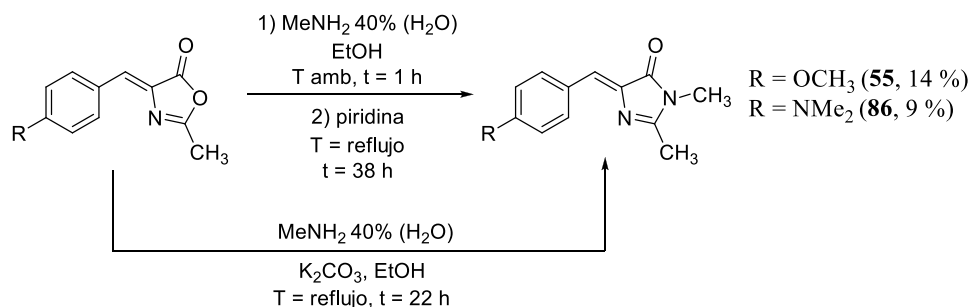
Se modificó al *p*-HBDI con un grupo hidroxietilo, **56**, por reacción entre la etanolamina y **50** (46 %), tras lo que se convirtió el hidroxilo en un buen grupo saliente. Así, **56** reaccionó con cloruro de mesilo para formar los mesilatos **59** y **59a**, en los que se obtiene el producto monoprotectado deseado y el subproducto biprotectado con unos rendimientos del 93 % y 90 %, respectivamente. Del mismo modo, por reacción con Ac₂O en medio básico, el compuesto **56** forma los compuestos **57** y **57a** (47 % y 50 %), que son el producto monoacetilado en el fenol y el producto diacetilado respectivamente. Al compuesto monoacetilado **57** se puede mesilar el alcohol terminal para generar **58** (87 %), que en presencia de metóxido de tetrabutilamonio en MeOH, es capaz de hidrolizar el grupo acetilo y liberar nuevamente el fenol de **59** (73 %), **Esquema III.30**.



Esquema III.30

3.3.3.3. Otros derivados de interés (**55** y **86**)

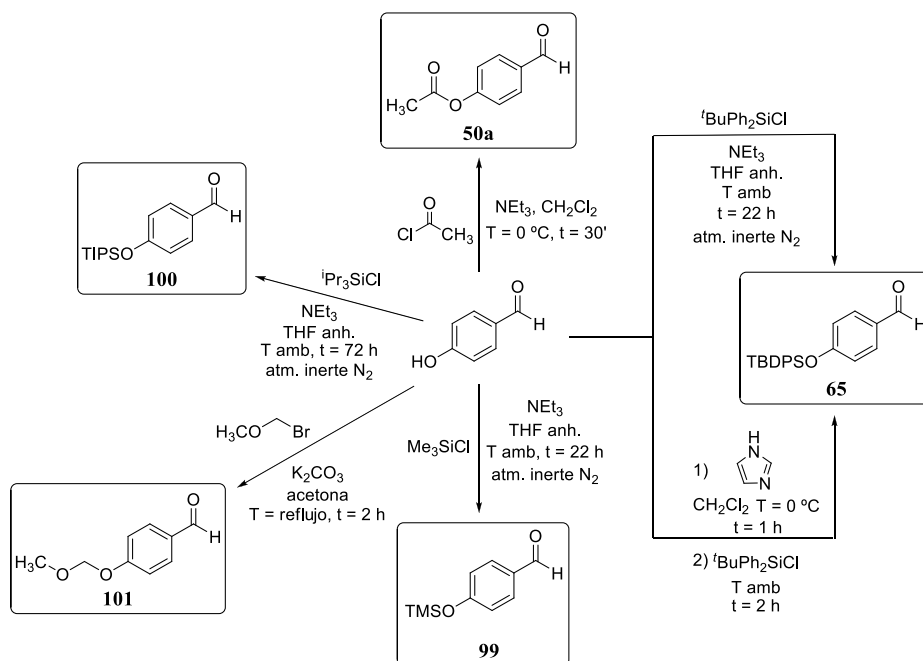
Se han sintetizado **55** y **86** (**Esquema III.31**), también derivados del cromóforo *p*-HBDI:

**Esquema III.31**

3.3.4. Síntesis de aldehídos protegidos y otros aldehídos de interés

3.3.4.1. Protección del 4-hidroxibenzaldehído. Síntesis de **50a**, **65**, **99**, **100** y **101**

El 4-hidroxibenzaldehído se ha protegido en forma de acetato (**50a**, (97 %)), éter de silicio (TBDPS (**65**, 26 %), TMS (**99**, 8 %), TIPS (**100**, 94 %)) y éter de oxígeno (MOM (**101**, 94 %)), **Esquema III.32**.

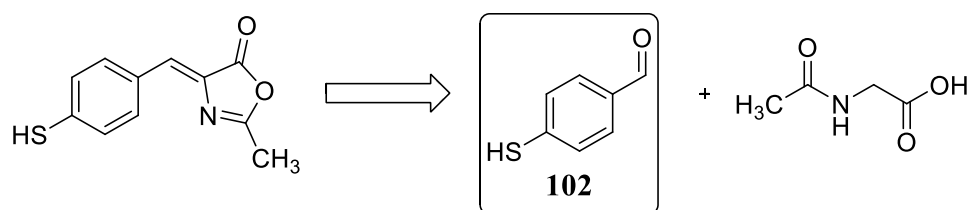
**Esquema III.32**

3.3.4.2. Otros benzaldehídos de interés. Síntesis de **102**, **103**, **104**, **105**, **106**, **107** y **108**

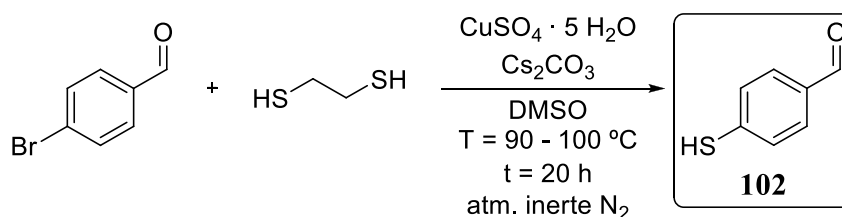
Se han sintetizado diferentes aldehídos aromáticos que presentan cierto interés estructural con el objetivo de formar sus correspondientes 1,3-oxazol-5(4*H*)-onas y poder ser unidos a los soportes poliméricos empleados en el transcurso de este trabajo.

3.3.4.2.1. Síntesis de **102**

El compuesto **102** se ha sintetizado con el propósito de estudiar el comportamiento que podría presentar un análogo del *p*-HBDI dónde se varía un grupo fenol por un tiofenol:



La síntesis del compuesto **102** se muestra en el **Esquema III.33**¹²⁹.



Esquema III.33

Desafortunadamente no hemos sido capaces de sintetizar la (Z)-4-(4-mercaptobenciliden)-2-metiloxazol-5(4*H*)-ona por ninguna de las vías exploradas.

3.3.4.2.2. Síntesis de **103**, **104** y sus formas protegidas **105**, **106**, **107** y **108**

Con la síntesis del compuesto **103** lo que se pretende es la creación de un derivado del *p*-HBDI en la que se han introducido dos metilos sobre el benceno con la intención de inducir un giro conformacional de la molécula como lo ya visto en el caso de **19** y **35**, **Figura III.34**.

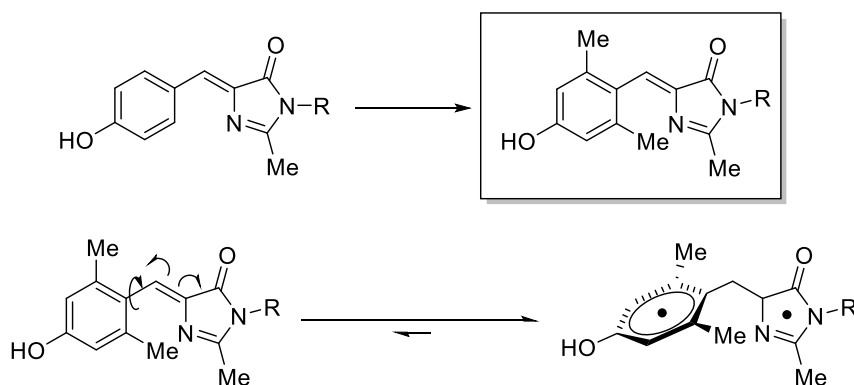
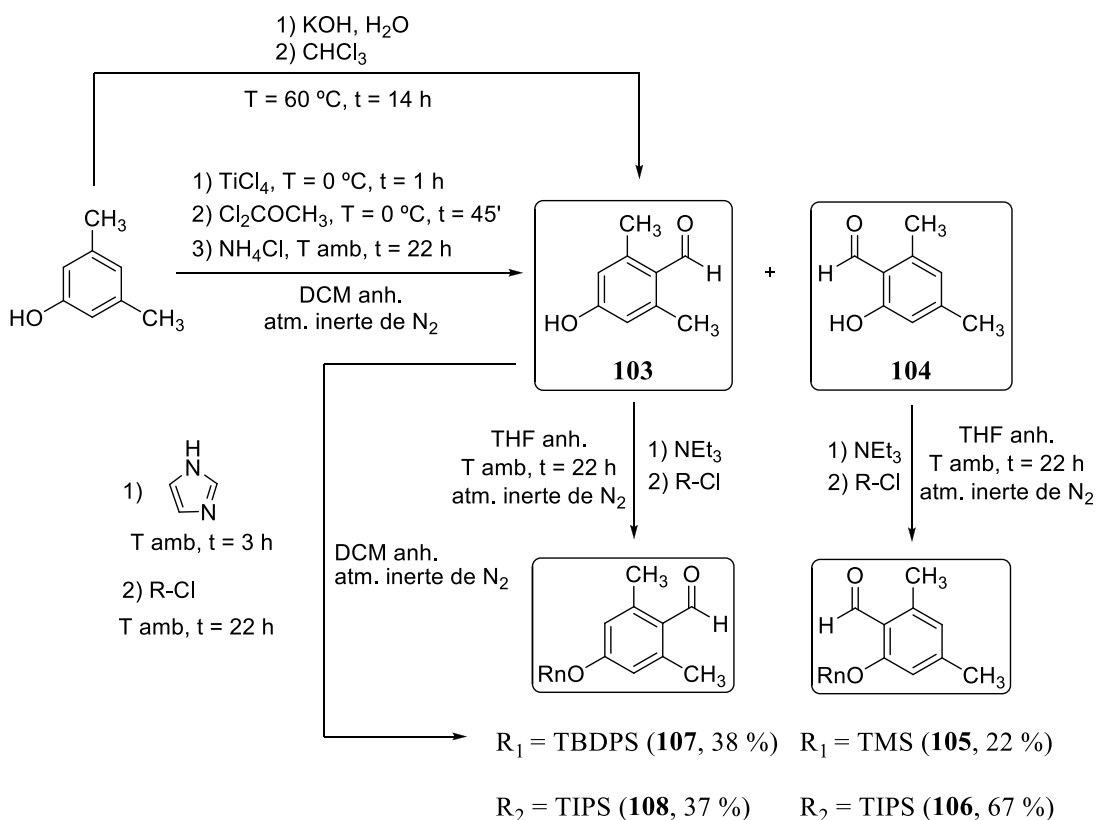


Figura III.34

En la reacción de obtención de **103** (13 %) se produce también el aldehído mayoritario **104** (65 %), que no se ha descartado, sino que también se ha incluido en los estudios llevados a cabo.

Se han protegido ambos aldehídos **103** y **104** en forma de éter de silicio (TIPS, TMS y TBDPS), **Esquema III.35**.



Esquema III.35

La síntesis de los aldehídos **103** y **104** produce principalmente el aldehído en posición *orto* (**104**), debido al complejo que se forma entre el oxígeno del fenol y el Ti del TiCl_4 , mientras que el aldehído en *para* (**103**) se obtiene con rendimientos bajos, ya que no se puede formar dicho intermedio de reacción, como se muestra en el **Figura III.36**.

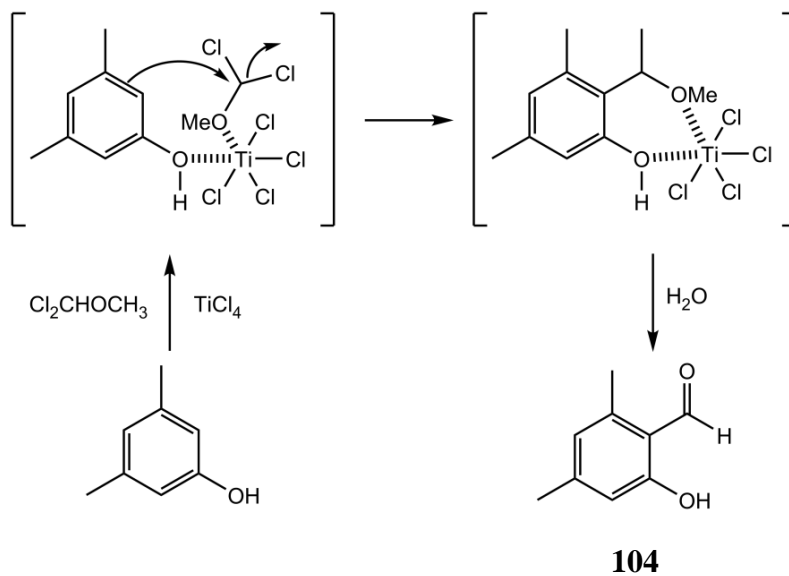


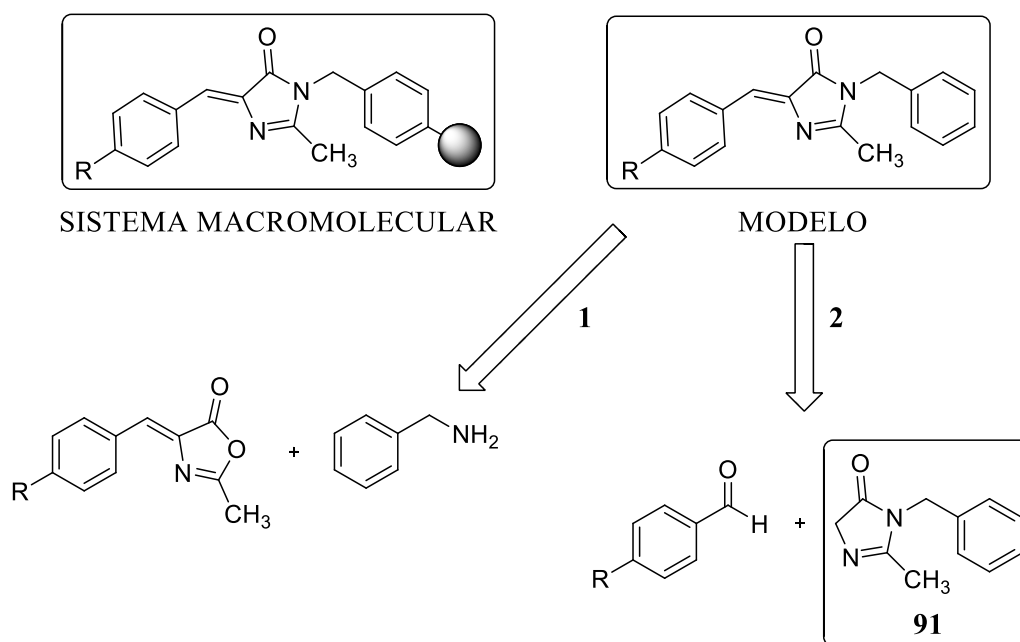
Figura III.36. Especies intermedias en la formación del aldehído mayoritario **104**.

3.4. Síntesis de modelos auxiliares simples de sistemas macromoleculares complejos

Una vez dispusimos de las moléculas con las características necesarias para presentar el estado birradicalario triplete asequible térmicamente tantas veces indicado y antes de anclar tales moléculas a los sistemas macromoleculares, objetivo último de este trabajo, estudiamos la preparación de modelos sencillos de tales sistemas con el objeto de prever los problemas sintéticos que pudieran presentarse ya que, al trabajar sobre macromoléculas, a los problemas estrictamente químicos se suman los propios de purificación y caracterización en los sistemas de alto peso molecular. Los modelos estudiados corresponden principalmente a los análogos del cromóforo *p*-HBDI como moléculas discretas y a análogos simples del (aminometil)poliestireno reticulado (resina tipo Merrifield), a la polietilenimina con ramificaciones de etilendiamina y a sistemas dendriméricos que eran los sistemas macromoleculares previstos.

3.4.1. Síntesis de modelos del (aminometil)poliestireno reticulado

Se han propuesto dos rutas sintéticas (1 y 2) para la obtención de esta familia de compuestos, que se muestran en el **Esquema III.37**.



Esquema III.37

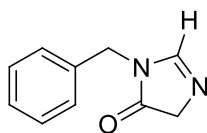
3.4.1.1 Síntesis del precursor **91** y sus derivados

Para llevar a cabo la obtención de los modelos derivados del *p*-HBDI y unión al (aminometil)poliestireno aplicando el método 2, es necesario previamente la obtención de **91**.

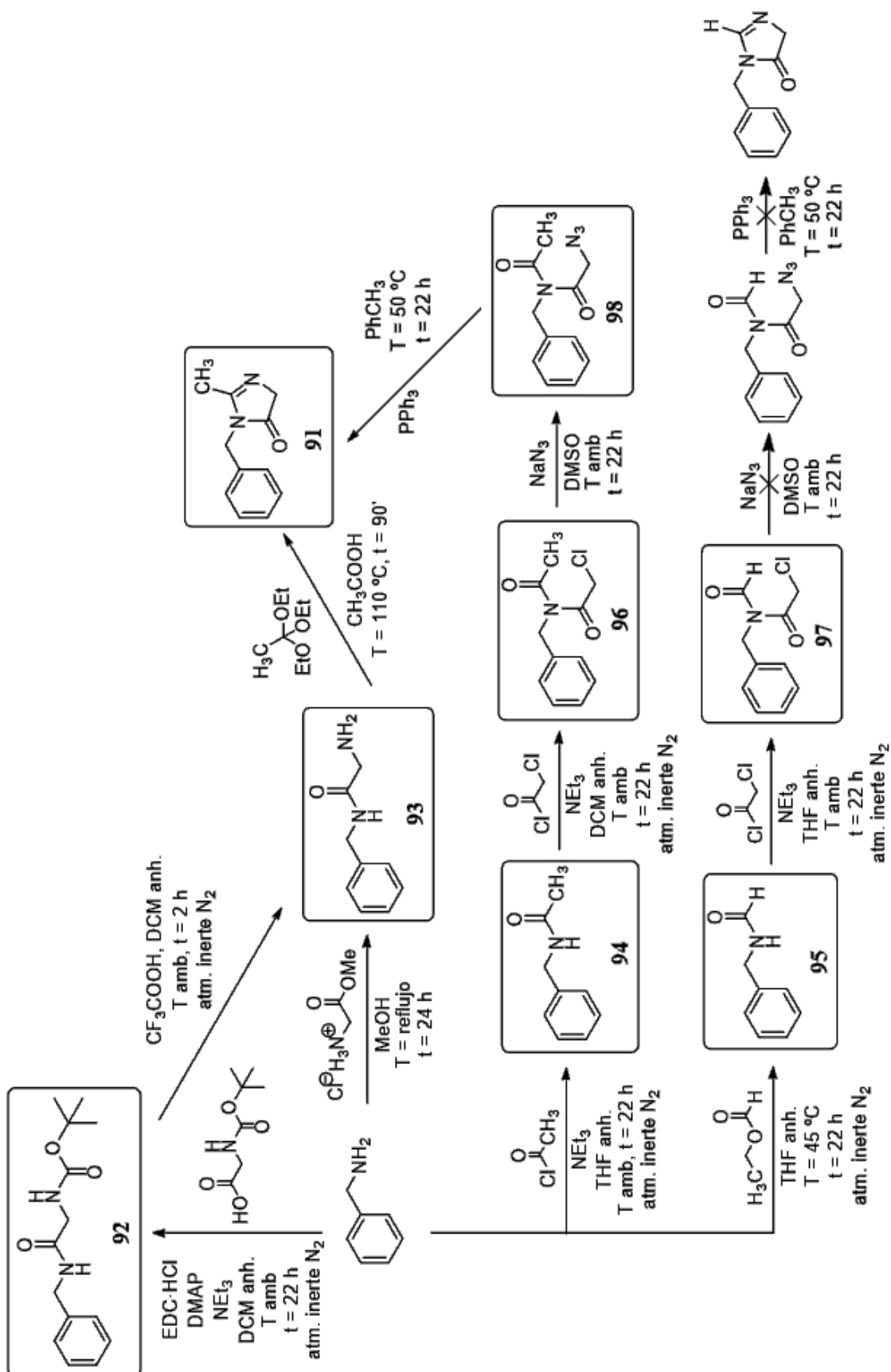
Éste se obtuvo por dos rutas diferentes, **Esquema III.38**, con la bencilamina como reactivo de partida. En la primera de ellas, por reacción con la *N*-Boc-glicina-OH usando EDC·HCl y catálisis de DMAP se obtuvo el amino-ácido protegido **92** (49 %), que por desprotección con ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ anhidro rinde **93** (21 %). Éste también se obtuvo por reacción entre la bencilamina y el hidrocloreto del éster métilico de la glicina en MeOH, siendo su rendimiento superior al de la reacción anterior (82 %). Por último se hace reaccionar el compuesto **93** con ortoacetato de trietilo con catálisis ácida y dándose una ciclación intramolecular se genera el compuesto deseado **91** (80 %).

La segunda ruta sintética comienza con una acetilación del grupo amino de la bencilamina con cloruro de acetilo para dar **94** (77 %). Este reaccionó con el cloruro de cloroacetilo para dar **96** con un rendimiento del 76 %. Por reacción con NaN₃ se pasa del halógeno terminal de la molécula anterior a un grupo azida (**98**, 37 %) y, mediante una reacción aza-Wittig, con PPh₃ en tolueno, **98** cicla intramolecularmente para generar **91** (12 %), **Esquema III.38**.

Paralelamente se lleva a cabo una síntesis similar, pero para obtener **91** no sustituido en la posición 2 de la 1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona (**Esquema III.38**).



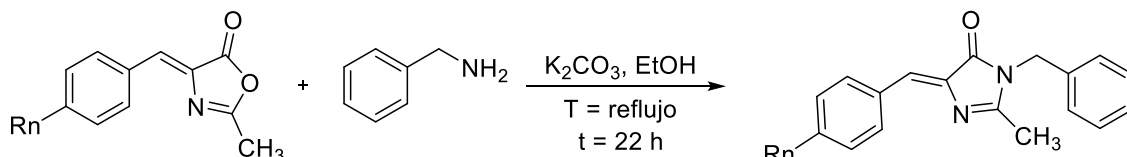
La síntesis es idéntica a la anterior, salvo que en la primera reacción la bencilamina se hace reaccionar con el formiato de etilo para dar la formamida sustituida **95** (95 %). A continuación se introduce una cadena de 1-cloroetan-2-ona empleando cloruro de cloroacetilo, compuesto **97**, (52 %). A diferencia de la ruta anterior, el compuesto **97** no reacciona con azida de sodio para introducir el grupo azida en posición terminal y, por lo tanto, tampoco se puede llevar a cabo la reacción aza-Wittig posterior. El compuesto análogo a **91** sin ningún sustituyente en la posición 2 de la 1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona no se obtiene. Es más, en toda la bibliografía consultada no se ha hallado ninguna 1,3-oxazol-5(4*H*)-ona ni 1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona no sustituida en 2. Tampoco se ha encontrado ninguna justificación para ello al margen de la ausencia de referencias. Probablemente se deba a que estas estructuras necesitan de algún sustituyente en esta posición para estabilizar los heterociclos formados, ya que de otra manera tenderían hacia la formación de las formas abiertas de los mismos.



Esquema III.38

3.4.1.2. Síntesis de modelos del *p*-HBDI y sus derivados unidos al (aminometil)poliestireno reticulado siguiendo el **método 1**

Siguiendo este método se han sintetizado los compuestos **63**, **87**, **88**, **89** y **90** según se muestra en el **Esquema III.39**.



R₁ = H (**60**)

R₂ = NMe₂ (**77**)

R₃ = NO₂ (**74**)

R₄ = Br (**75**)

R₅ = Cl (**78**)

R₆ = SH (**102**)

R₁ = H (**63**, 67 %)

R₂ = NMe₂ (**87**, 17 %)

R₃ = NO₂ (**88**, 10 %)

R₄ = Br (**89**, 14 %)

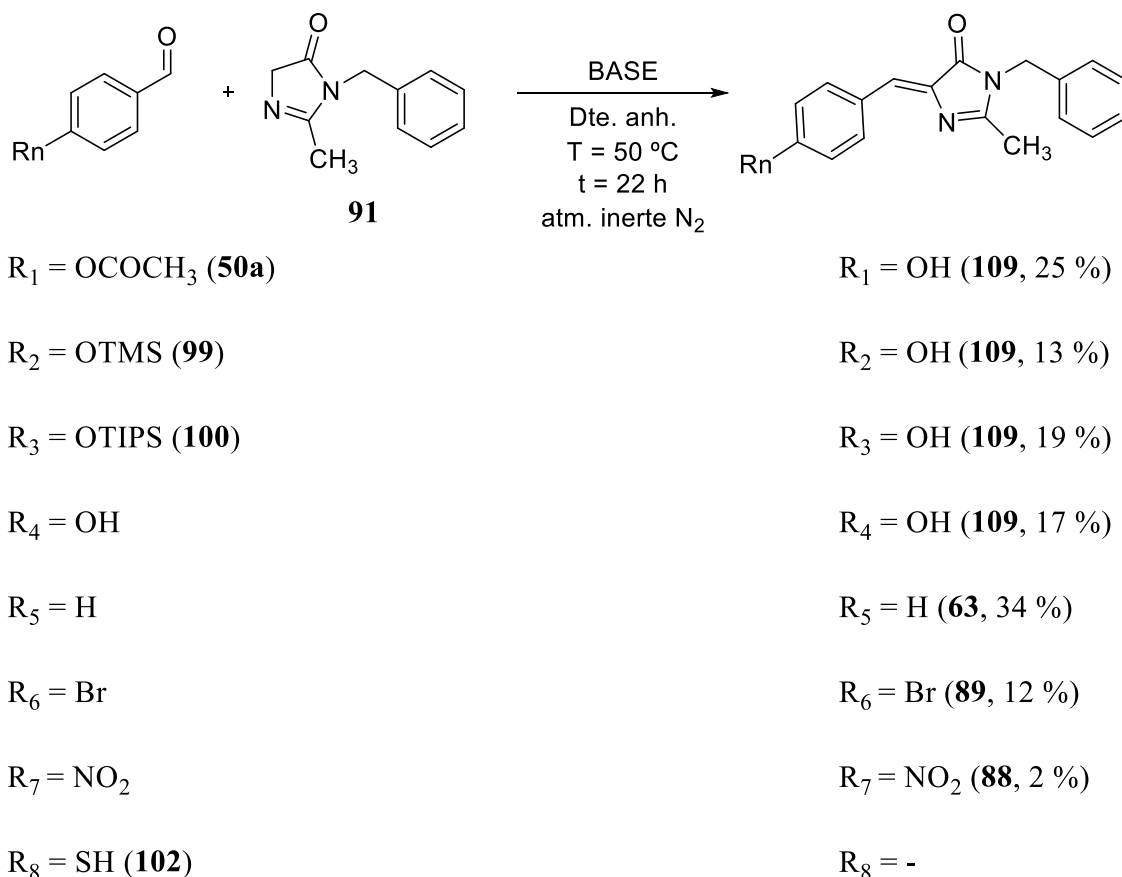
R₅ = Cl (**90**, 12 %)

R₆ = -

Esquema III.39

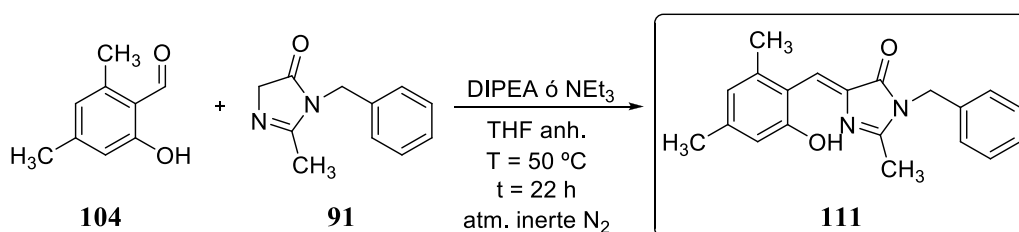
3.4.1.3. Síntesis de modelos del *p*-HBDI y sus derivados unidos al (aminometil)poliestireno reticulado siguiendo el **método 2**

Siguiendo el método 2 se han sintetizado los compuestos **63**, **88**, **89** y los modelos **109** y **111** (**Esquema III.40**).



Esquema III.40

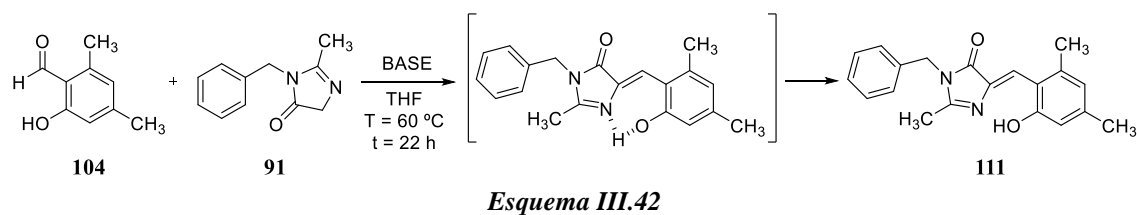
Utilizando el aldehído **104** como sustrato en la reacción anterior se obtuvo el compuesto **111** (28 %), **Esquema III.41**. Se ha probado también a utilizar el aldehído **103** como reactivo de partida, pero no se obtuvo el producto esperado.



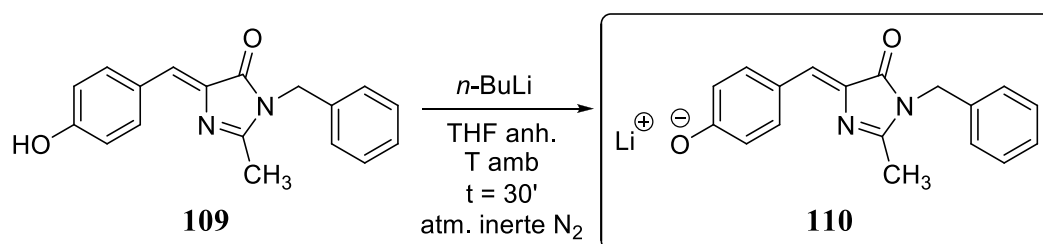
Esquema III.41

La condensación del aldehído **103** con el compuesto **91** no ha tenido lugar, debido, seguramente, al impedimento estérico que ofrecen los metilos introducidos. Era un resultado predecible, aunque inicialmente se creía que dicho producto podría llegar a ser más estable.

La posición del fenol en **111** puede ayudar a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular que estabiliza el producto obtenido. Este hecho podría explicar la condensación del aldehído *orto* (**104**) y no el *para* (**103**), **Esquema III.42**.

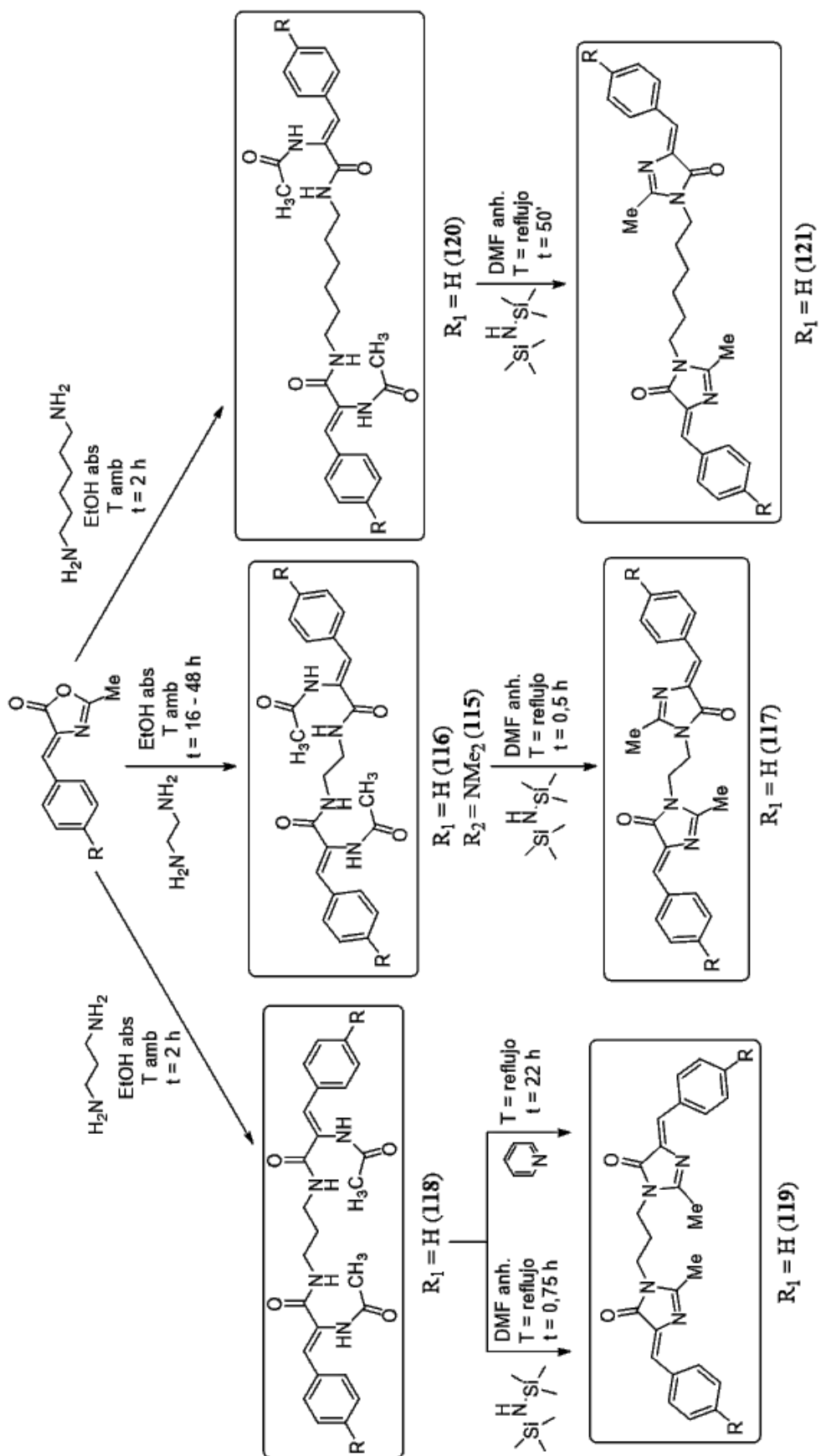


Tratando el compuesto **109** con una base fuerte (*n*-BuLi) se consigue formar la sal lítica del modelo del *p*-HBDI unido al (aminometil)poliestireno reticulado **110** (40 %), **Esquema III.43**.



3.4.2. Síntesis de modelos de la polietilenimina ramificada y sistemas dendriméricos

Los modelos de la polietilenimina ramificada y los sistemas dendriméricos son análogos, ya que estos soportes comparten la misma estructura funcional, es decir, cadenas de 2-aminoetilo. Por ello se estudió la reacción de las 1,3-oxazol-5(4*H*)-onas con etilendiamina, con 1,3-diaminopropano y 1,6-diaminohexano. El esquema sintético para la formación de estos modelos se muestra en el **Esquema III.44**.

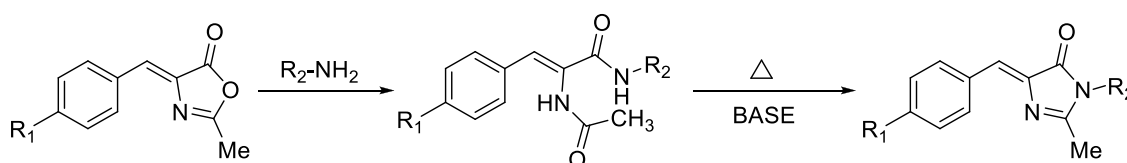


Esquema III.44

Las síntesis de los modelos **117**, **119** y **121** se diferencian en la amina utilizada. Así, partiendo del compuesto **60**, éste se hace reaccionar con etilendiamina, 1,3-diaminopropano y 1,6-diaminohexano a temperatura ambiente para dar las formas abiertas **116** (10 %), **118** (17 %) y **120** (16 %) respectivamente. Estas mismas reacciones se han probado aumentando la temperatura para intentar producir la posterior ciclación, pero se obtienen crudos más impuros, mezclas de productos y rendimientos más bajos. La primera prueba realizada se hizo con el compuesto **77** y etilendiamina, con lo que se obtuvo **115** satisfactoriamente (8 %).

Estas formas abiertas son capaces de ciclar en presencia de HMDS en DMF a temperatura alta y tiempos de reacción relativamente cortos (30 – 50'). De esta manera se obtienen los productos deseados **117** (59 %), **119** (56 %) y **121** (57 %). Esta metodología se utilizó posteriormente cuando se trabajó con los soportes poliméricos correspondientes.

Un método alternativo de ciclación de las formas abiertas, utilizado con resultados positivos, fue calentar en piridina a reflujo durante 22 horas, **Esquema III.45**.



Esquema III.45

**4. POLIACRILATOS
FUNCIONALIZADOS CON
MOLÉCULAS CON ESTADO
TRIPLETE TÉRMICAMENTE
ASEQUIBLE**

4.1. Introducción

Como ya se ha dicho, el objetivo primordial de este trabajo es la preparación de sistemas poliméricos o de alto peso molecular funcionalizados con nuestras moléculas discretas que presentan la característica estructural repetidamente indicada: la asequibilidad de la configuración electrónica del estado excitado triplete en condiciones térmicas. Y ello para determinar la influencia de la estructura polimérica en el carácter paramagnético del sólido resultante.

El primer soporte polimérico elegido fue el ácido poliacrílico o PAA^{IV.1} (**Figura IV.1**) por su asequibilidad comercial, su elevada funcionalización en grupos carboxilo que nos permitiría introducir nuestras moléculas previamente modificadas como se ha explicado en el capítulo anterior y, en caso necesario, su fácil preparación a partir del ácido acrílico o sus ésteres y/o amidas en condiciones radicalarias.

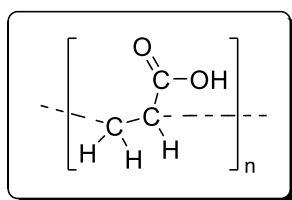


Figura IV.1

En primer lugar se partió de un ácido poliacrílico industrial en disolución acuosa al 40 % (p/p). La ventaja era su precio extremadamente bajo (de hecho, las primeras cantidades fueron proporcionadas por una industria con la que se colaboraba). El inconveniente fue que para llevar a cabo las reacciones de esterificación era preciso eliminar el agua y ello se hizo como se explica en la parte experimental de esta Memoria.

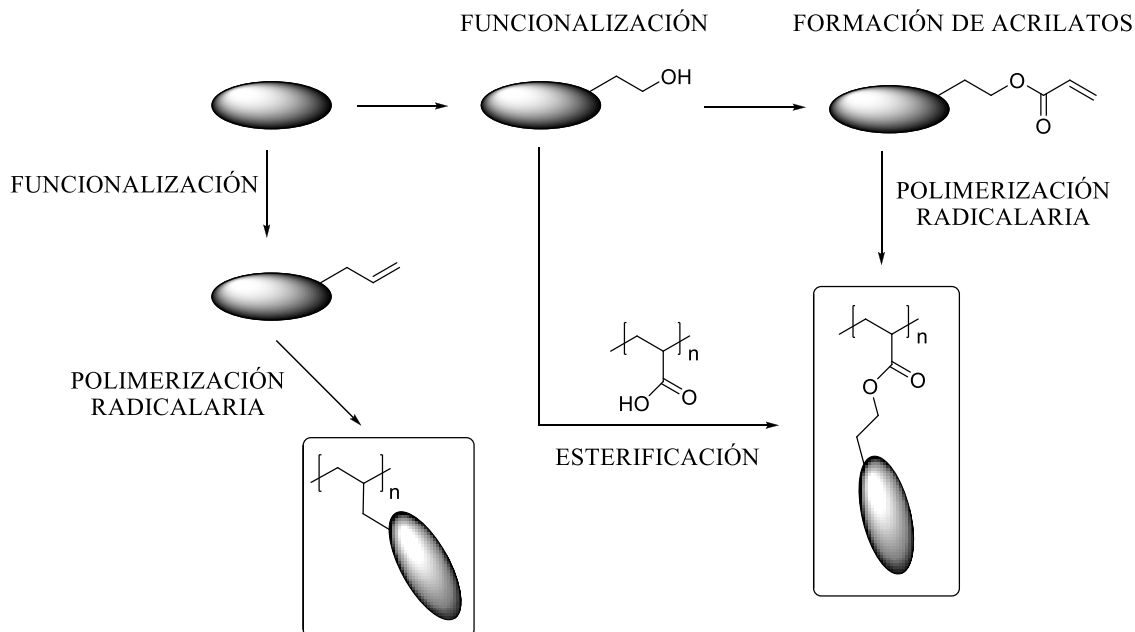
A pesar de que la eliminación de agua se podía llevar a cabo sin mayores problemas, el proceso necesario era largo y farragoso, por lo que se decidió emplear el ácido poliacrílico puro también comercial. Su ventaja era, además de que no hacía falta secarlo, que sus características venían perfectamente determinadas por el proveedor, cosa que no ocurría con el industrial en agua. Este ácido es un sólido blanco, de peso molecular en peso medio, Mw, 1800 g/mol y su temperatura de transición vítrea, Tg, 106 °C.

4.2. Síntesis de derivados del PAA. Resultados obtenidos

Como se describe en el capítulo anterior, hemos funcionalizado numerosas moléculas con una cadena 2-hidroxietilo, de tal manera que nos permita formar los acrilatos de

^{IV.1}F. L. Buchholz, *Industrial Polymers Handbook*, 2001, 1, 565 – 585.

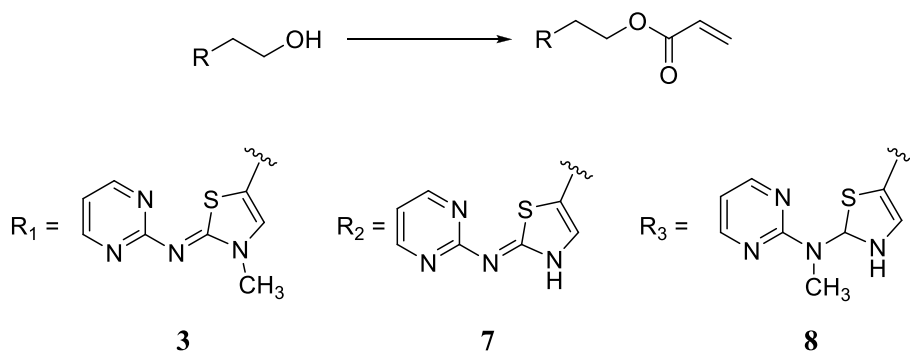
esos derivados y llevar a cabo polymerizaciones radicalarias^{IV.2} o unirlos directamente al ácido poliacrílico (**Esquema IV.2**).



Esquema IV.2

4.2.1. Intento de formación de los acrilatos de **3**, **7** y **8**

Los primeros ensayos se centraron en las moléculas **3**, **7** y **8** derivadas de **9**, **10** y **11**. Para ello se intentaron formar sus acrilatos con la idea de ser polimerizados.



Se probaron una gran variedad de métodos, pero no pudimos obtener los acrilatos deseados. Los métodos ensayados fueron:

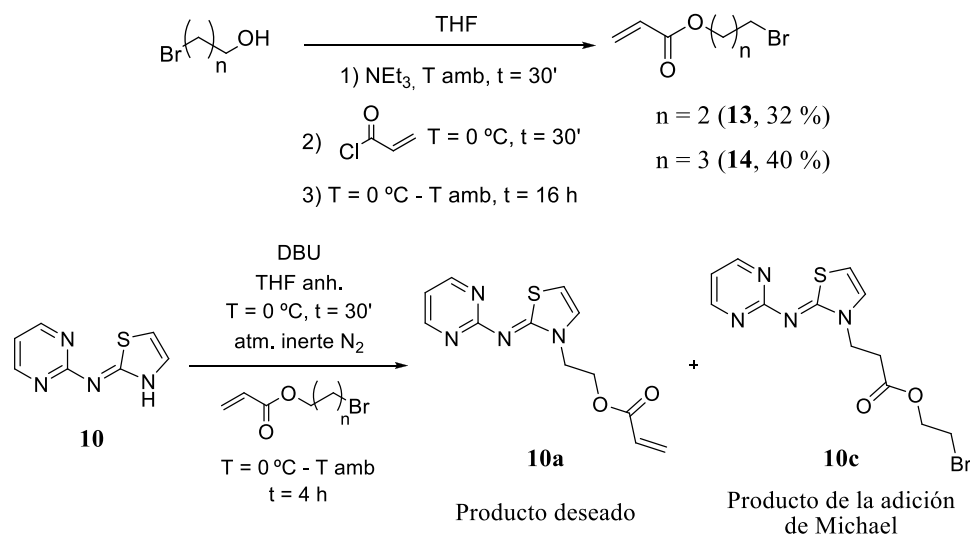


^{IV.2} H. Guenaydin, S. Salman, N. S. Tuezuen, D. Avci, V. Aviyente, *International Journal of Quantum Chemistry*, **2005**, 103 (2), 176 – 189.

- Cloruro de acrilóilo con catálisis de DCC y DMAP.
- Cloruro de acrilóilo empleando por separado DBU, NaOH y K₂CO₃ como base.
- Ácido acrílico con catálisis de DCC y DMAP.
- Ácido metacrílico con catálisis de DCC y DMAP.
- Ácido acrílico/metacrílico con catálisis de EDC y DMAP
- Anhídrido acrílico
- Anhídrido tríflico y ácido acrílico
- Reacción de esterificación de Mitsunobu^{IV.3}.

4.2.2. Preparación de los *N*-etil acrilato (**10a**) y *N*-propil acrilato (**10b**) derivados de **10**

Esta síntesis está representada en el **Esquema IV.3**, junto con la de sus precursores **13** y **14** (ver capítulo 3, apartado 3.2.2., **Esquema III.14**):



Esquema IV.3

Como se indica en el esquema, junto con el producto deseado **10a** se obtiene el de la adición conjugada del anión de **10** al acrilato. Además de este hecho, **10a** polimeriza en el medio de reacción dando lugar a polímeros de grado diverso, como se aprecia en su espectro de RMN ¹H, y que ha sido imposible purificar. En el espectro de RMN ¹H de **10** (**Figura IV.4**) se observan señales bien definidas de sus protones entre 7 y 9 ppm, mientras que en el del crudo de la reacción se puede apreciar claramente que las señales de H_A, H_B, H_C y H_D no son tan definidas como el producto de partida **10**, sino que aparecen como bandas anchas debido a la superposición de señales con un desplazamiento químico casi idéntico como es típico de los sistemas poliméricos (**Figura IV.5**).

^{IV.3} A. Bacher, P. G. Bentley, P. A. Glarvey, M. Grell, K. S. Whitehead, D. D. C. Bradley, M. L. Turner, *Synthetic Metals*, **2000**, 111 – 112, 413 – 415.

4. Poliacrilatos funcionalizados con moléculas con estado triplete térmicamente asequible

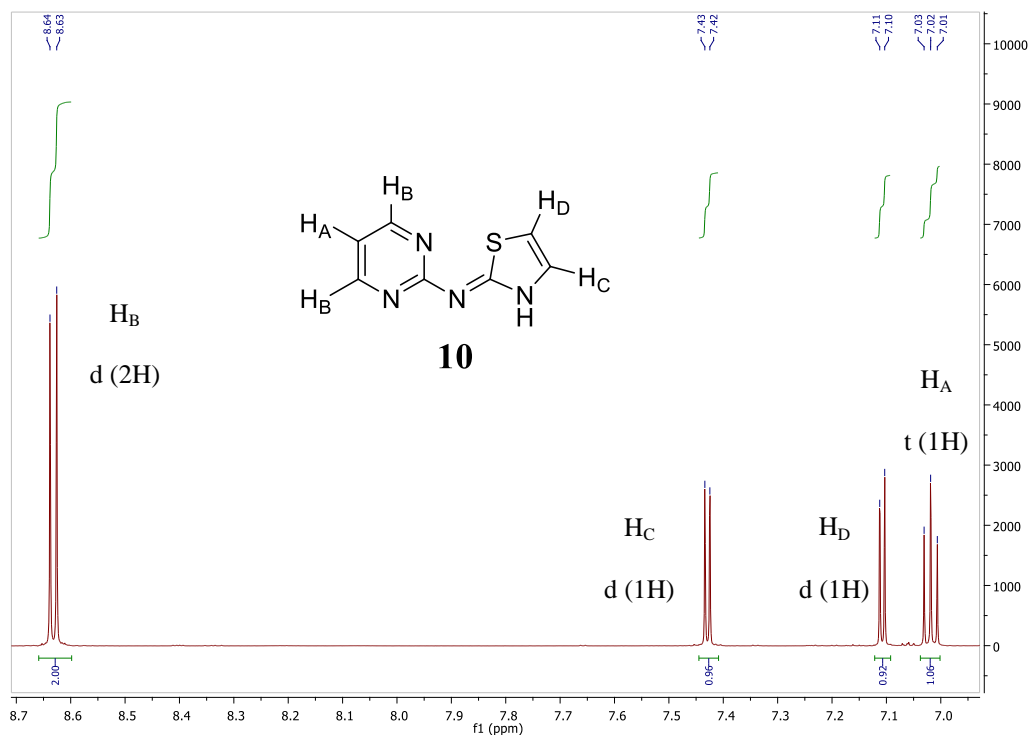


Figura IV.4. RMN ^1H del 2-(pirimidin-2-ilimino)tiazol (**10**) en $\text{DMSO-}d_6$. Se pueden observar señales aromáticas bien definidas.

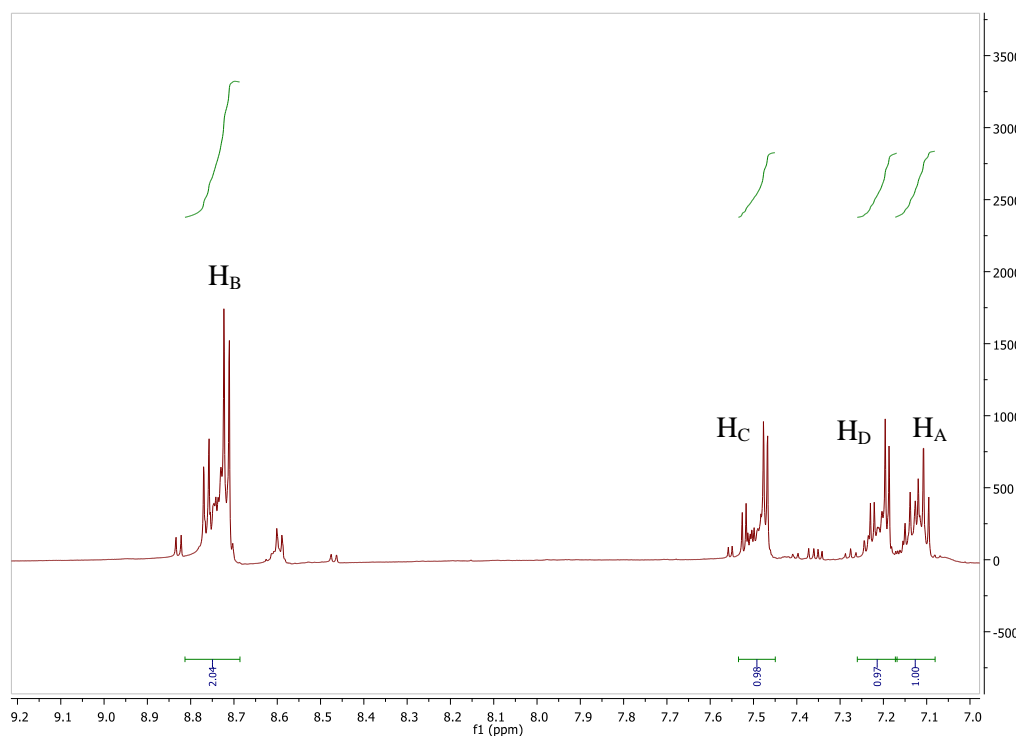


Figura IV.5. RMN ^1H del crudo obtenido en la preparación del *N*-etil acrilato **10a**. Espectro realizado en $\text{DMSO-}d_6$.

A la vista de los resultados obtenidos se decidió abandonar la síntesis de estos compuestos al formarse los polímeros de **10** de manera descontrolada e imposibles de separar, purificar y caracterizar.

4.2.3. Ensayos de polimerizaciones radicalarias con el compuesto **12**

El compuesto **10** se funcionalizó con un grupo alilo (**12**) y se realizaron varios intentos de polimerización usando diferentes iniciadores radicalarios^{IV.4, IV.5, IV.6}. Los más empleados han sido AIBN, peróxido de benzoílo y persulfato sódico. Las reacciones más relevantes fueron las siguientes (**Figura IV.6**).

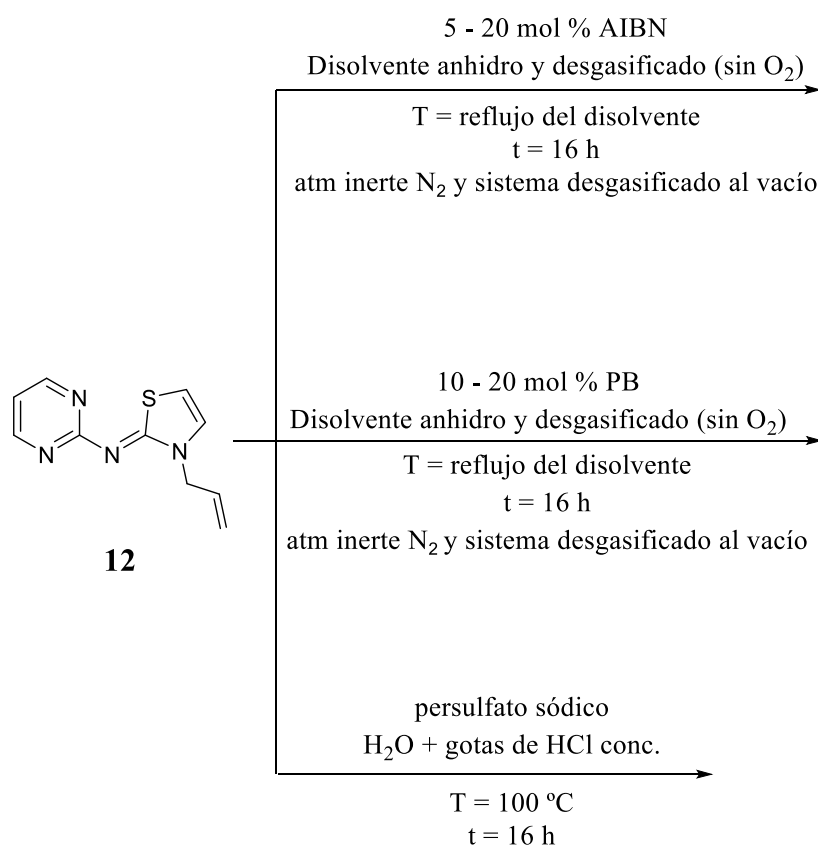


Figura IV.6

Ninguna de estas reacciones tuvo éxito y no se obtuvieron los polímeros deseados.

^{IV.4} A. Madl, S. Spange, *Macromol. Symp.*, **2000**, *161*, 149 – 157.

^{IV.5} K. Matsubara, S. Ando, M. Yamanaka, E. Murakami, Y. Onishi, *Macromolecules*, **2005**, *35*, 25 – 31.

^{IV.6} Y. Gu, J. He, C. Li, C. Zhou, S. Song, Y. Yang, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 4500 – 4510.

4.2.4. Reacciones de esterificación del PAA

Ante la dificultad de formar los acrilatos de **3**, **7** y **8**, ya sea intentando transformar el grupo hidroxilo terminal o por introducción directa de las cadenas de acrilato de etilo o de propilo, además de los resultados negativos obtenidos en las polimerizaciones radicalarias del compuesto **12**, se estudió la esterificación de los grupos carboxilo del PAA con nuestras moléculas (**Figura IV.7**).

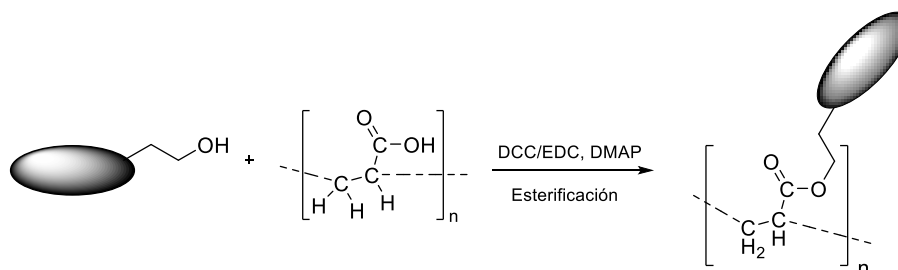
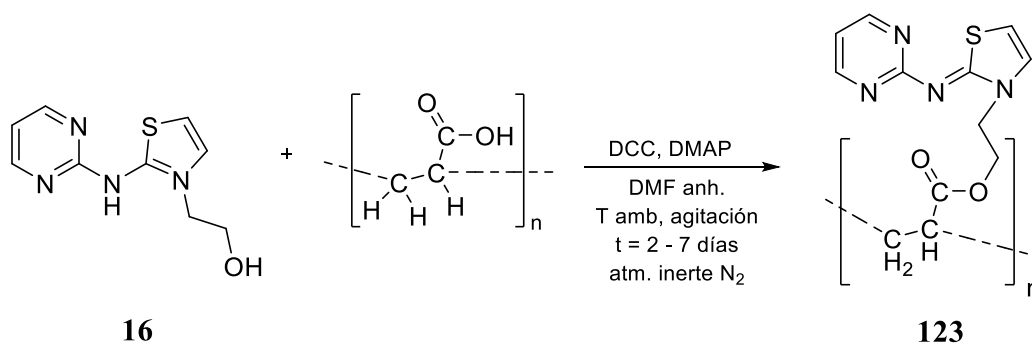


Figura IV.7

4.2.4.1. Esterificación de PAA y **16** empleando DCC y DMAP (**Esquema IV.8**)

Esquema IV.8

Por esta vía se obtuvo el poliacrilato de 2-(N-(hidroxiethyl)-N-(2-pirimidin-2-il)imino)tiazol (**123**). El espectro de RMN ^1H del producto obtenido concuerda perfectamente con lo que se esperaba obtener (**Figuras IV.9**, **IV.10** y **IV.11**).

4. Poliacrilatos funcionalizados con moléculas con estado triplete térmicamente asequible

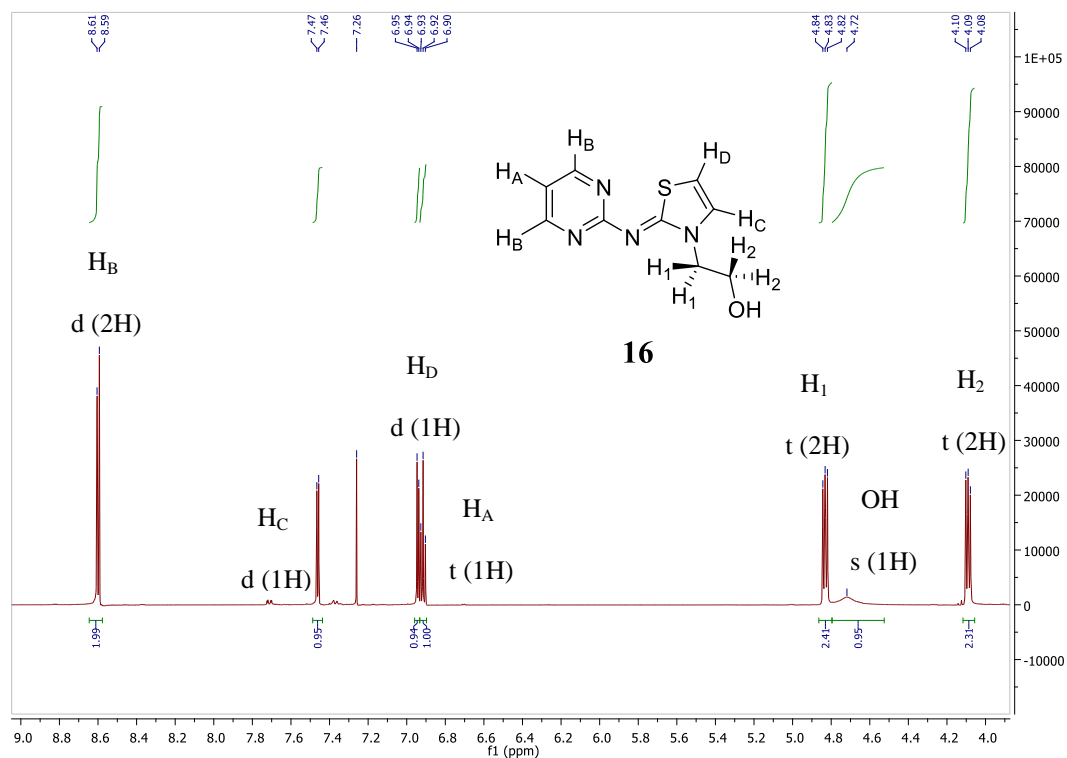


Figura IV.9. Espectro RMN 1H del reactivo de partida (*N*-3-(hidroxietil)-2-(pirimidin-2-il-imino)tiazol (**16**) realizado en $CDCl_3$.

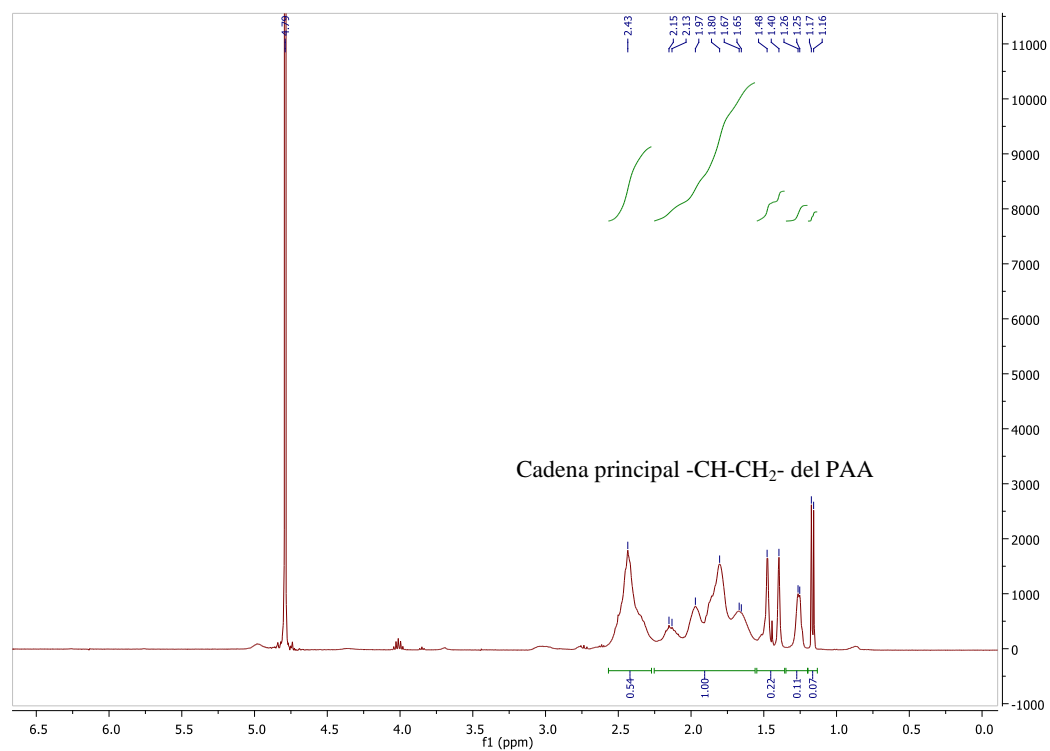


Figura IV.10. RMN 1H del PAA comercial realizado en D_2O .

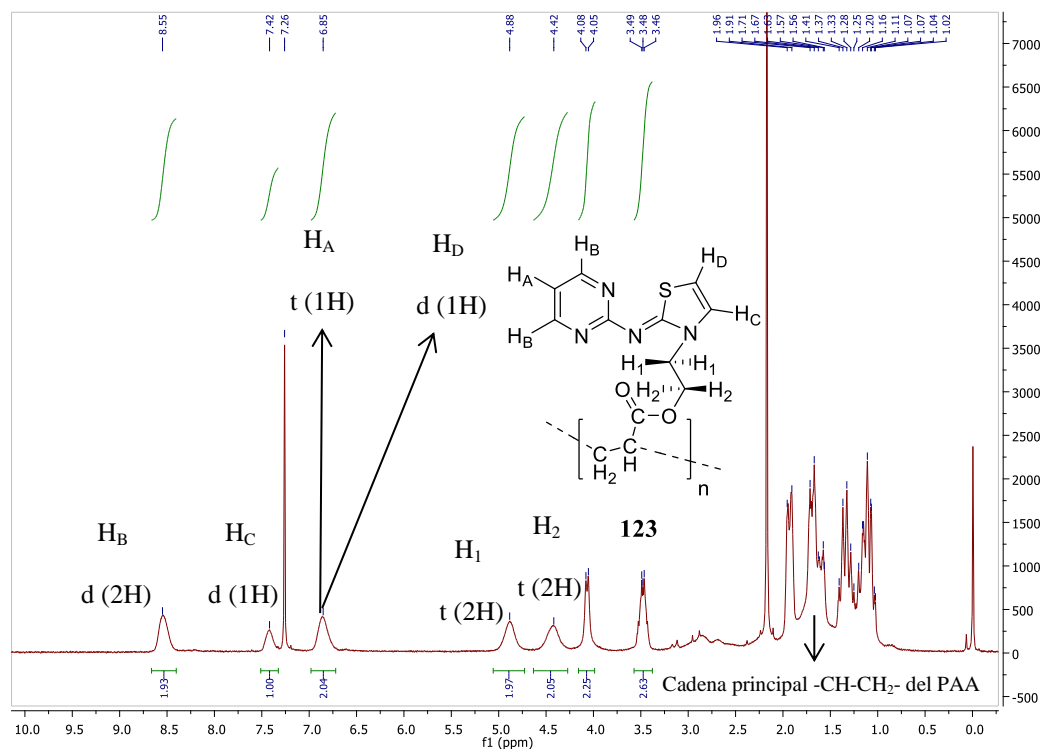


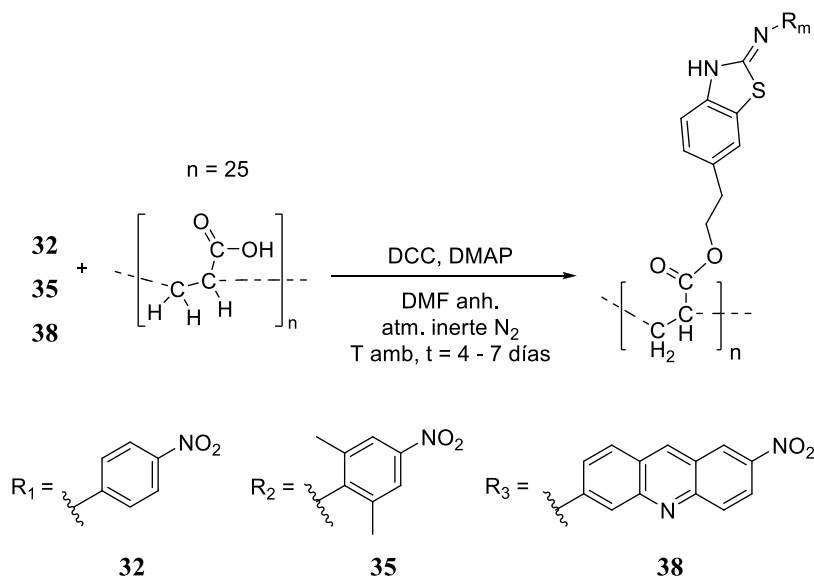
Figura IV.11. Espectro RMN ^1H de **123** en la reacción de esterificación entre el (*N*-3-(hidroxietil)-2-(pirimidin-2-il-imino)tiazol (**16**) y el PAA, realizado en CDCl_3 .

Se pueden observar bandas muy anchas, que integran según lo previsto, debidas a la acumulación de señales con un mismo desplazamiento químico análogo, típico de los polímeros.

En el IR del producto anterior se observan las bandas de COOH libre a 2927 cm^{-1} , lo que indica que no todos los grupos ácidos se han esterificado, y la banda de C=O ancha (perteneciente a los ésteres formados) a 1735 cm^{-1} , como consecuencia de la acumulación de señales.

Sin embargo, la aplicación de este método a **3**, **7** y **8** no tuvo éxito y no se tiene una explicación razonable a este hecho.

Los datos espectroscópicos indican que la reacción de esterificación ha tenido lugar, pero el producto obtenido presentó serios problemas de purificación y caracterización. Se obtuvo un crudo en el que se detectó la presencia de DCU y DMAP, muy difíciles de eliminar. Aun así, se han obtenido 15 mg de polímero de una pureza dudosa.

4.2.4.2. Esterificación entre **32**, **35** y **38** y PAA (**Esquema IV.12**)

Se probó la esterificación anterior con **32**, **35** y **38**, obteniéndose los polímeros **124** y **125**, derivados de **32** y **35** respectivamente. No se pudo obtener el polímero derivado de **38**. La preparación de **124** y **125** tuvo lugar con unos rendimientos bajos y fueron difíciles de caracterizar por su baja solubilidad (**Figuras IV.13** y **IV.14**).

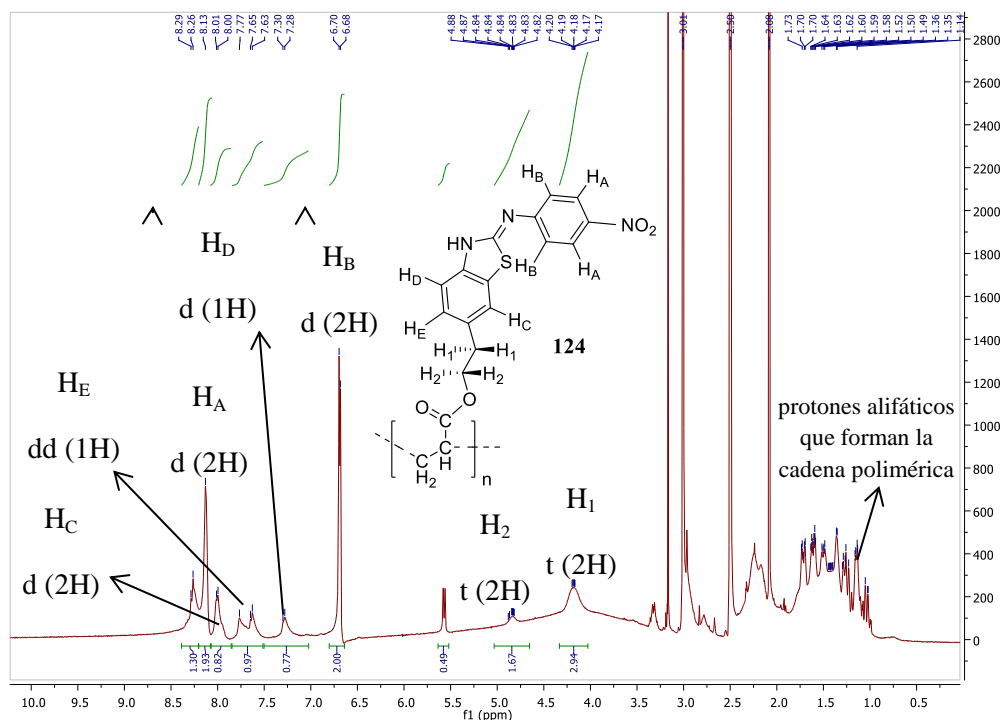


Figura IV.13. Espectro RMN ^1H de **124** en la reacción de esterificación entre el *N*-(4-nitrofenil)-6-(2-hidroxietil)benzo[d]tiazol-2-imina (**32**) y el PAA, empleando $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente deuterado.

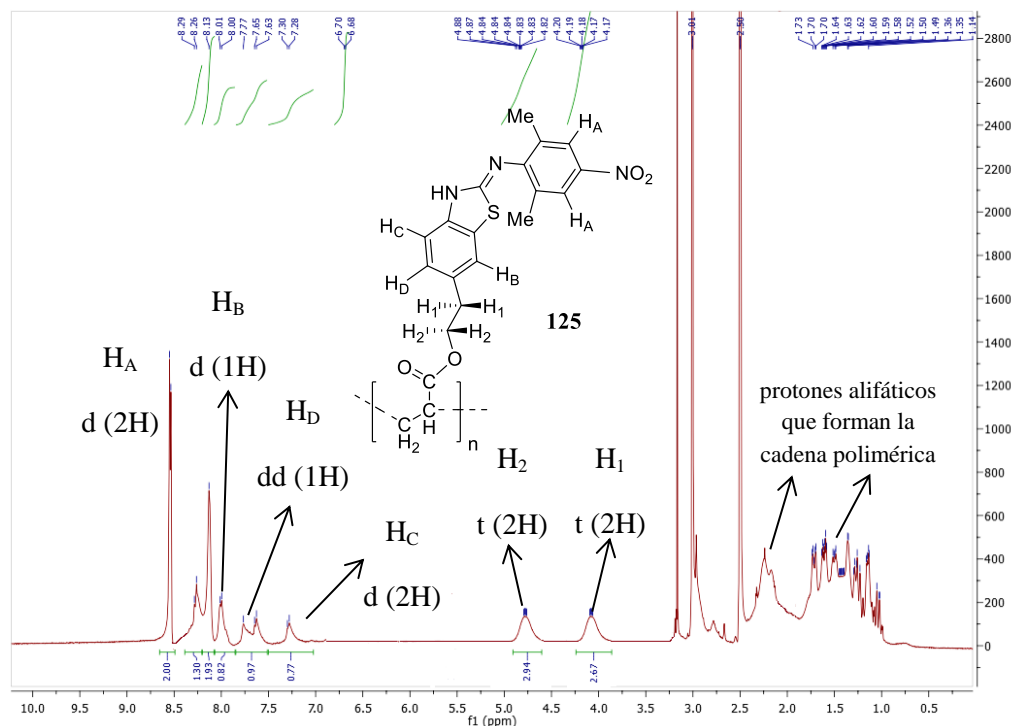
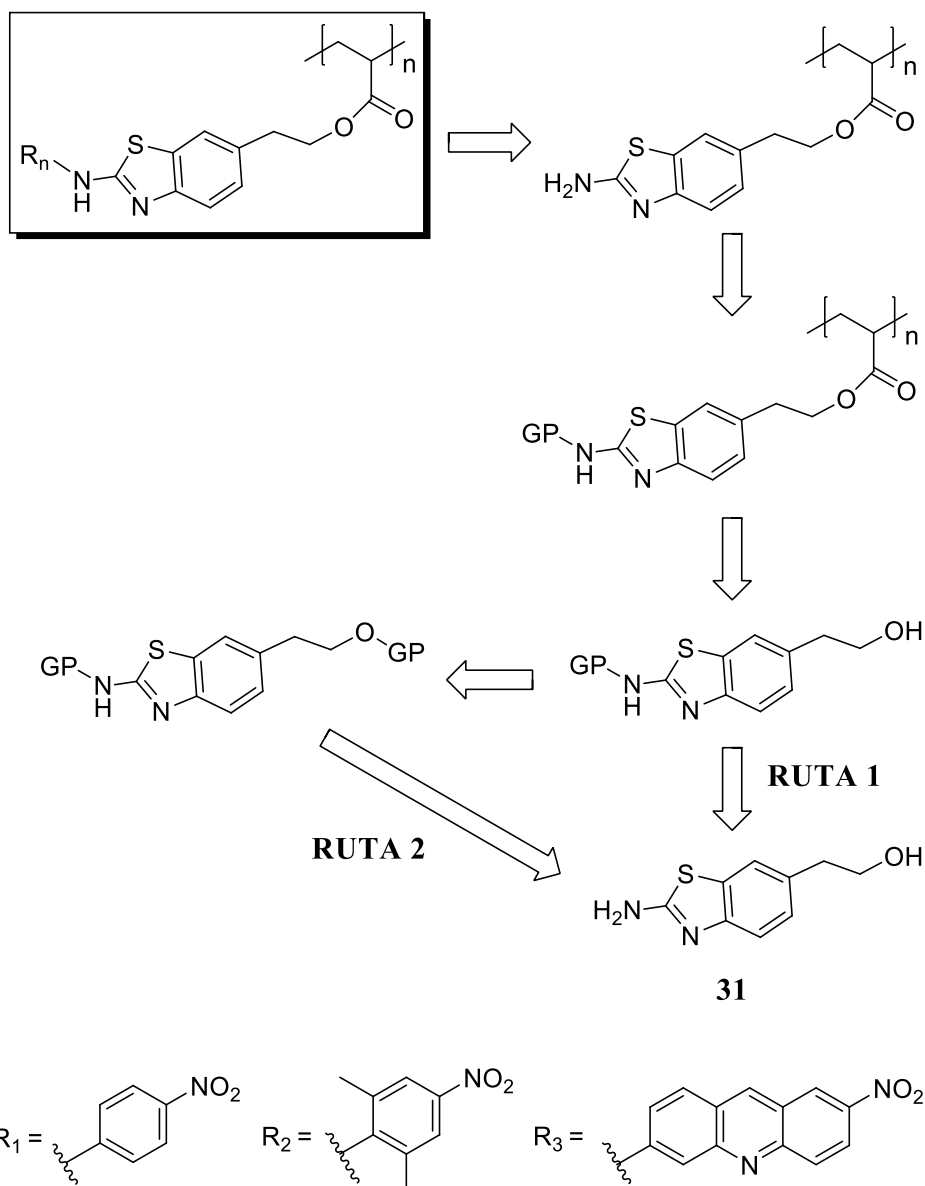


Figura IV.14. Espectro RMN ^1H de **125** en la reacción de esterificación entre el *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-(2-hidroxietil)benzo[d]tiazol-2-imina (**35**) y el PAA, realizado en $\text{DMSO-}d_6$.

4.2.4.3. Otras reacciones de esterificación del PAA

Como acabamos de ver, la esterificación directa entre el alcohol primario de las moléculas funcionalizadas y los grupos ácidos del PAA, tiene lugar pero presenta problemas graves como el bajo rendimiento, tiempos de reacción elevados y una purificación extremadamente compleja que dificulta en gran medida su posterior caracterización. Es por todo ello que se varió el método de estas esterificaciones sobre el PAA. Estos métodos se presentan en el **Esquema IV.15**.



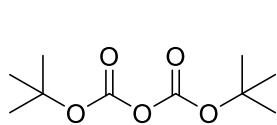
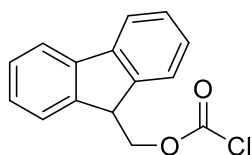
Esquema IV.15

La idea fue construir nuestras moléculas directamente sobre el PAA. Uniendo **31** protegido al PAA y, posteriormente, (previa desprotección) hacerlo reaccionar con los correspondientes fragmentos.

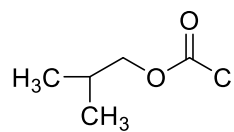
La ruta sintética 1 comenzaría con una protección selectiva del grupo amino frente al alcohol, seguida de una esterificación con el PAA. A continuación se desprotegería el grupo amino, obteniéndose el polímero unido a **31**, que se puede hacer reaccionar con los fragmentos necesarios para obtener **124** (R_1) y **125** (R_2).

En la ruta sintética 2, en cambio, inicialmente se protegen ambos grupos funcionales, amina y alcohol. Seguidamente se desprotege selectivamente el grupo hidroxilo terminal y se lleva a cabo una esterificación, en las mismas condiciones que antes, con el PAA. Finalmente, una vez unido el compuesto **31** al PAA, se desprotege el grupo amino y se sigue como antes.

4.2.4.3.1. Grupos Protectores utilizados

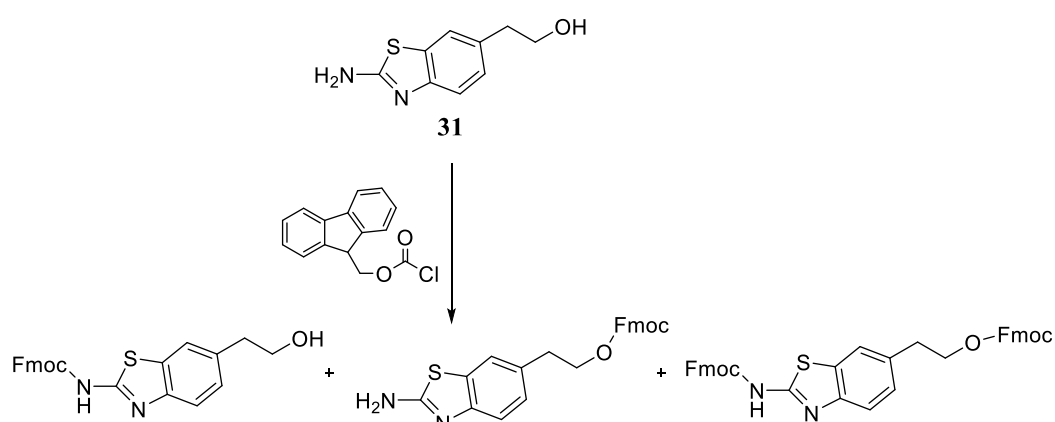
Boc₂O

Cloruro de Fmoc

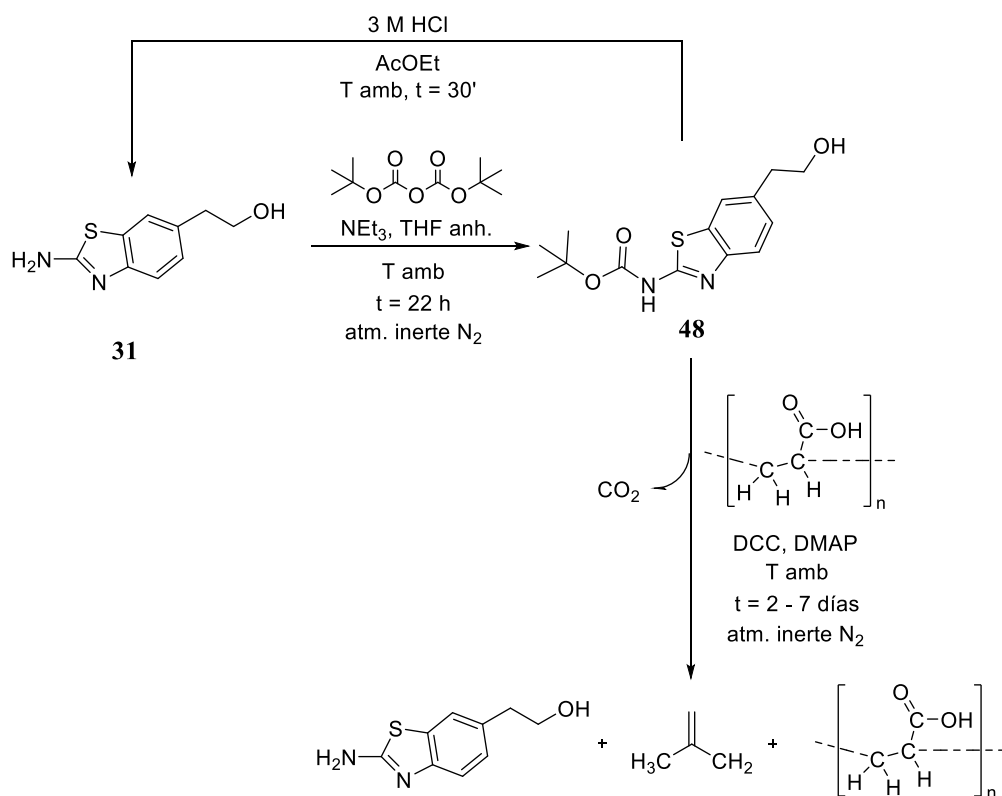


Cloroformiato de isobutilo

Inicialmente se intentó la ruta 1 empleando el grupo protector Fmoc, elegido por su estabilidad en condiciones ácidas. No se consiguió obtener una protección quimioselectiva de la amina frente al alcohol. En las pruebas realizadas se obtuvieron mezclas de productos monoprottegidos (carbamatos y carbonatos) y diprottegidos, (**Esquema IV.16**). Ante estas dificultades se decidió abandonar dicho grupo protector.

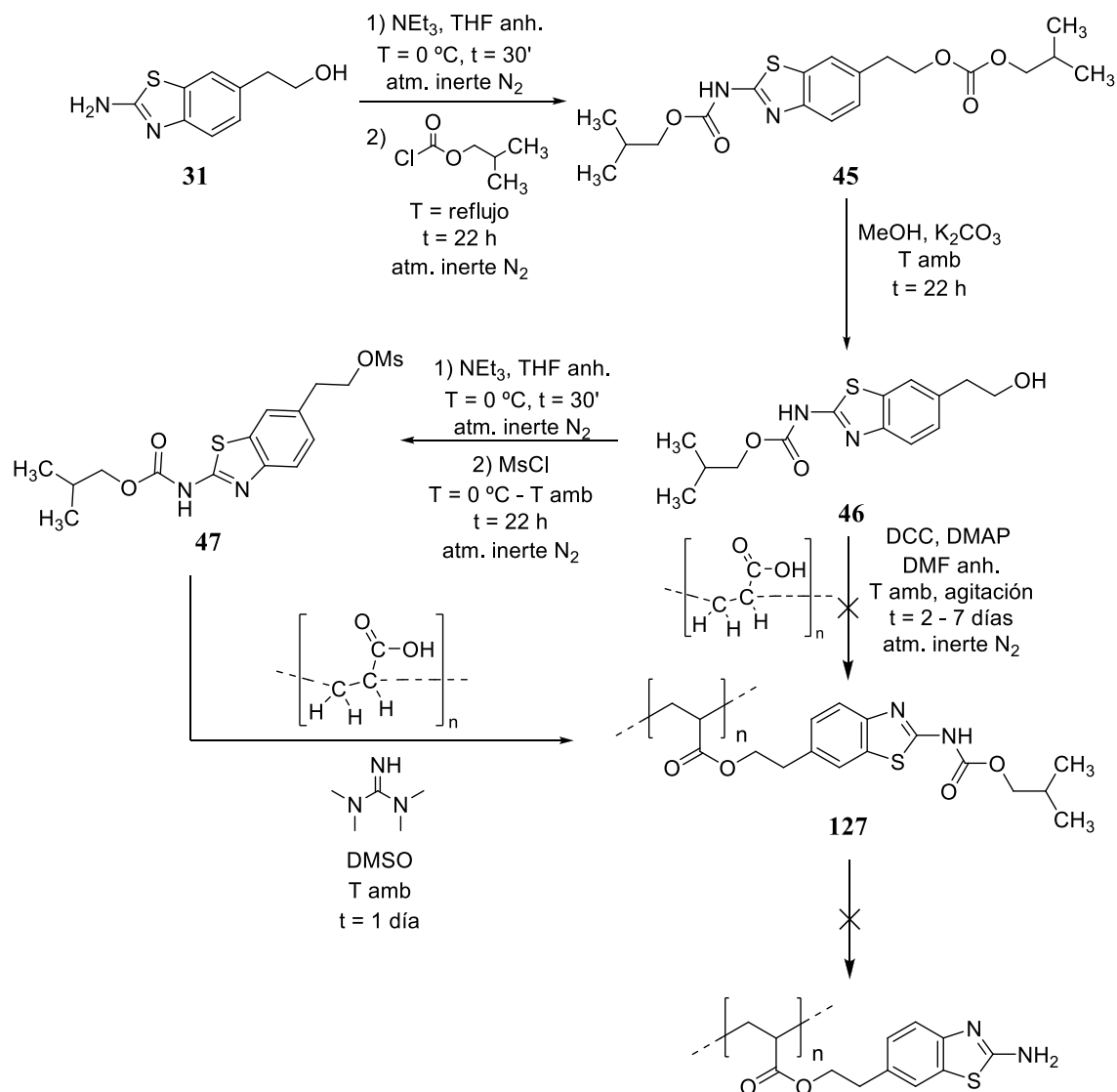
**Esquema IV.16**

El segundo grupo protector de aminas empleado fue el Boc, que a diferencia del grupo Fmoc es estable en condiciones básicas y lábil frente ácidos fuertes. Se consiguió proteger selectivamente la amina frente al alcohol dando **48**, pero al intentar esterificar **48** con el PAA, probablemente debido a la acidez intrínseca de este último, el grupo Boc se eliminó, impidiendo así su unión al soporte polimérico (**Esquema IV.17**).



Esquema IV.17

A causa de estos problemas se ensayó la ruta 2 utilizando cloroformiato de isobutilo como reactivo de protección. Se protegieron ambos grupos funcionales, **45**, en forma de carbamato y carbonato de isobutilo y se desprotegió selectivamente el alcohol frente a la amina, **46**, ambas reacciones con rendimientos cuantitativos (**Esquema IV.18**).

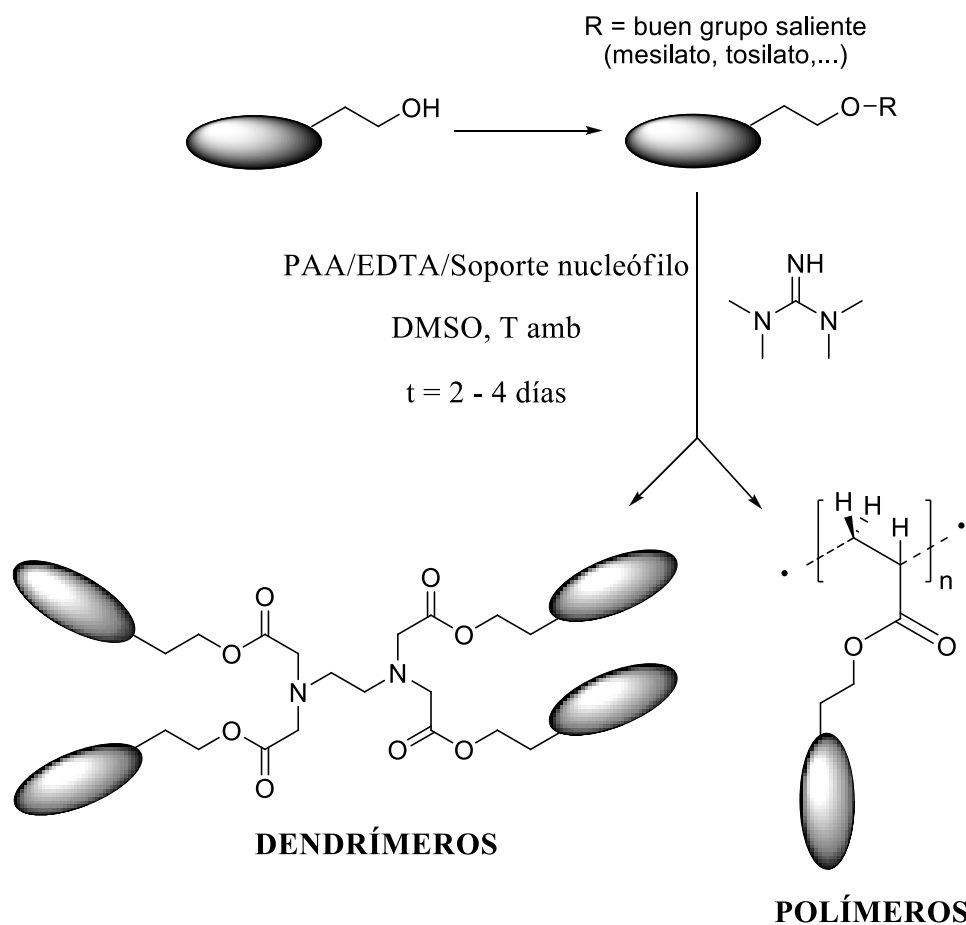


Esquema IV.18

El compuesto **46** se hizo reaccionar con el PAA, pero no tuvo lugar la esterificación. Por ello, se convirtió el hidroxilo de **46** en su mesilato **47**, el cual es objeto de un ataque nucleófilo de los grupos carboxilato del PAA. Así, el compuesto **127** se sintetizó aplicando esta nueva metodología que se explica con más detalle en el siguiente apartado de este capítulo (4.2.5). Finalmente se intentó desproteger el carbamato de isobutilo del compuesto **127**, siendo estos ensayos infructuosos. El carbamato formado es inusualmente estable.

4.2.5. Ataque nucleófilo del anión carboxilato sobre alcoholes activados

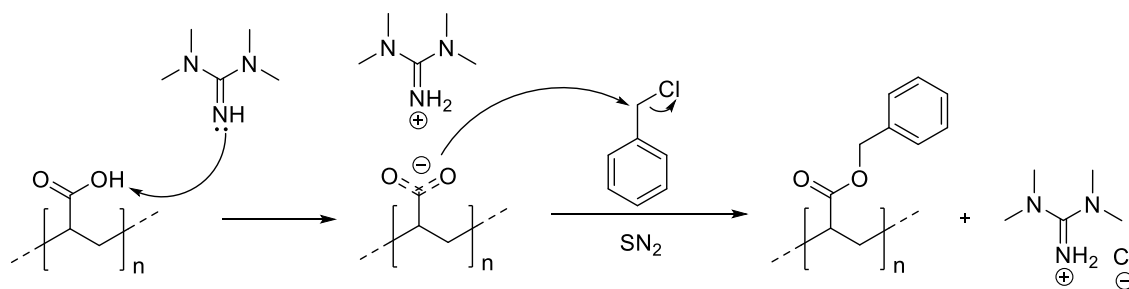
Ante los pobres resultados anteriores se estudió la reacción entre nuestras moléculas en forma de alcoholes activados (mesilatos, tosilatos, haluros...) y los aniones carboxilato formados en el PAA por reacción con TMG (1,1,3,3-tetrametilguanidina)¹⁴⁴, **Esquema IV.19**.



Esquema IV.19

4.2.5.1. Reacción modelo con cloruro de bencilo

Para poner a punto el método propuesto probamos primero la reacción con cloruro de bencilo (**Esquema IV.20**).



Esquema IV.20

Obteniéndose satisfactoriamente el poliacrílato de bencilo, **126** (**Figura IV.21**).

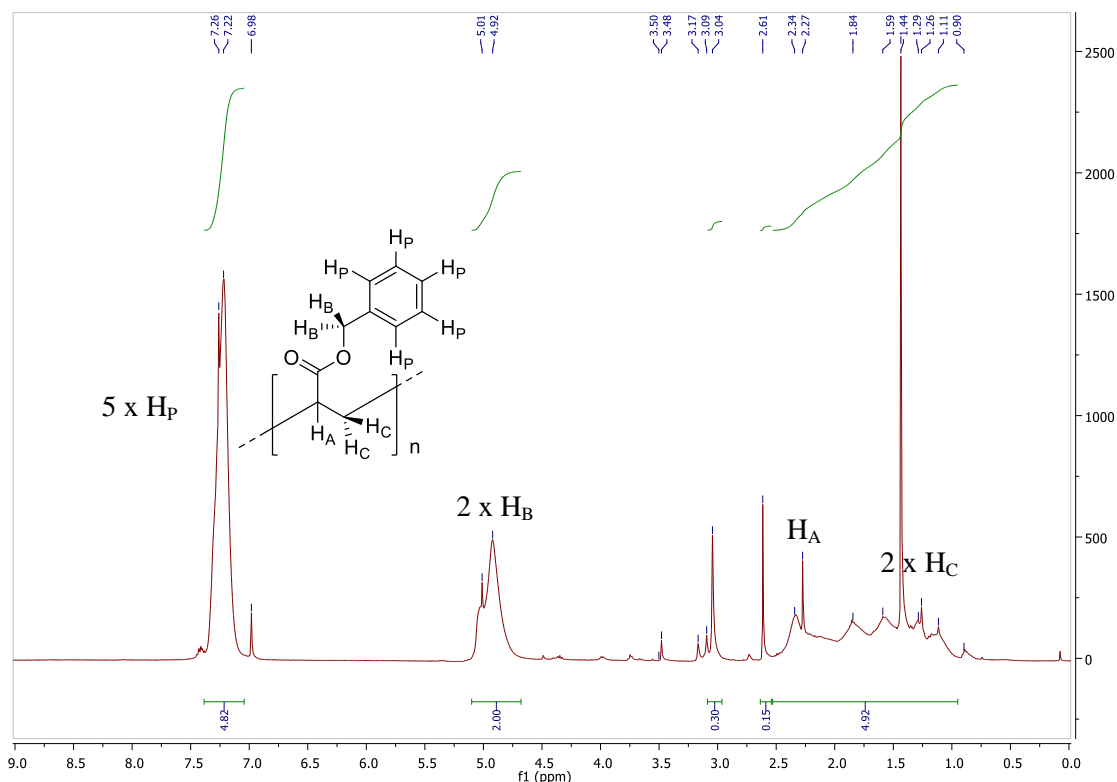


Figura IV.21. RMN ^1H del compuesto **126**, poliacrilato de bencilo en CDCl_3 .

El grado de funcionalización obtenido, que se puede asimilar al rendimiento de la reacción, se puede calcular a partir del espectro de la **Figura IV.21**, mediante la relación de integraciones:

$$GF = n = \frac{2 H_a}{H_b} \times 100$$

En dónde H_a y H_b son las integraciones correspondientes a las señales de los protones A, del soporte polimérico, y B, protones bencílicos, respectivamente. En nuestro caso, el grado de funcionalización para esta reacción sería:

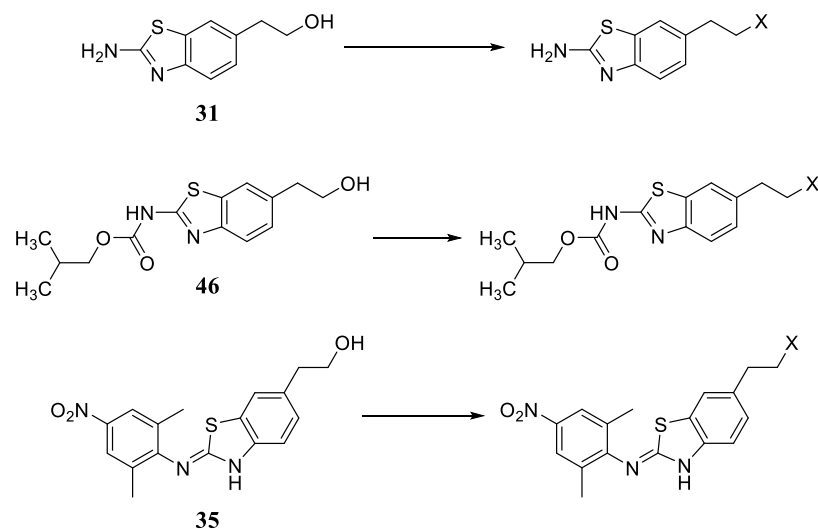
$$GF = n = \frac{2 \times 0,93}{2,06} \times 100 = 90 \%$$

Demostrando así la posible utilidad del método.

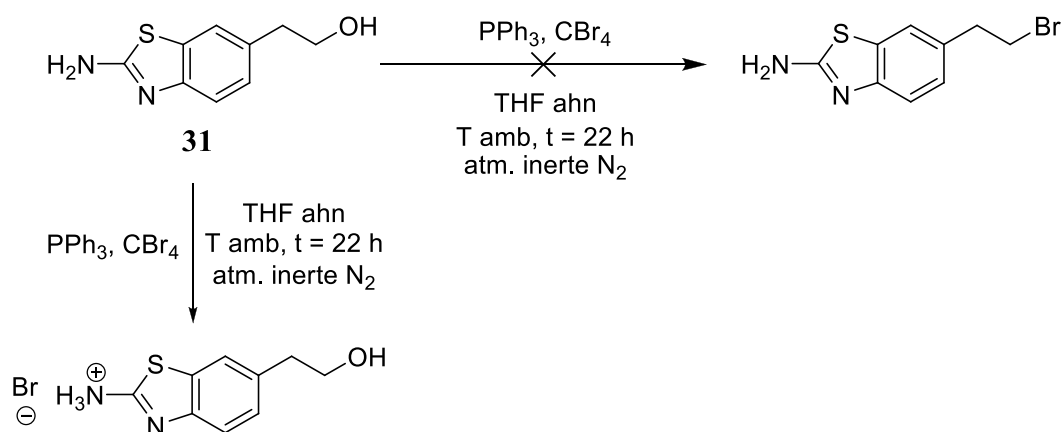
4.2.5.2. Estudio de posibles grupos salientes

4.2.5.2.1. Conversión del grupo hidroxilo en bromuro

Inicialmente se pensó en transformar el grupo hidroxilo terminal en un haluro (**Esquema IV.22**).



Esquema IV.22

1) Compuesto **31** (Esquema IV.23)

Esquema IV.23

Se intentó transformar el hidroxilo de **31** en un bromuro mediante la reacción de Appel^{IV.7, IV.8} (Esquema IV.23 y Figura IV.24). Se trata de una reacción en condiciones suaves y su mecanismo se muestra en el Esquema IV.25a y IV.25b.

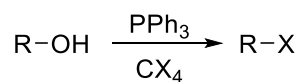
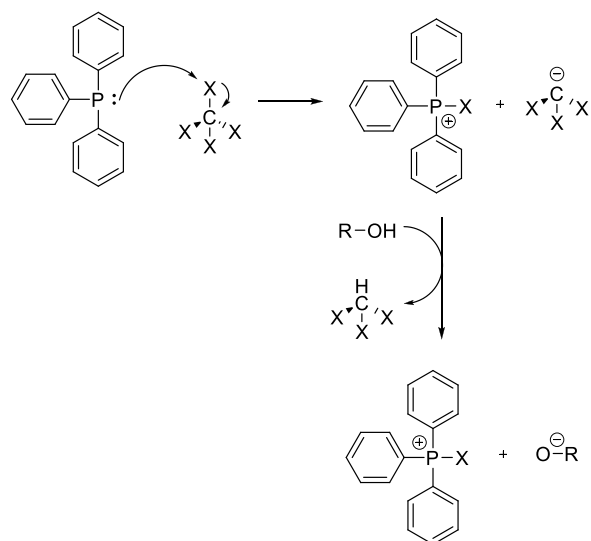


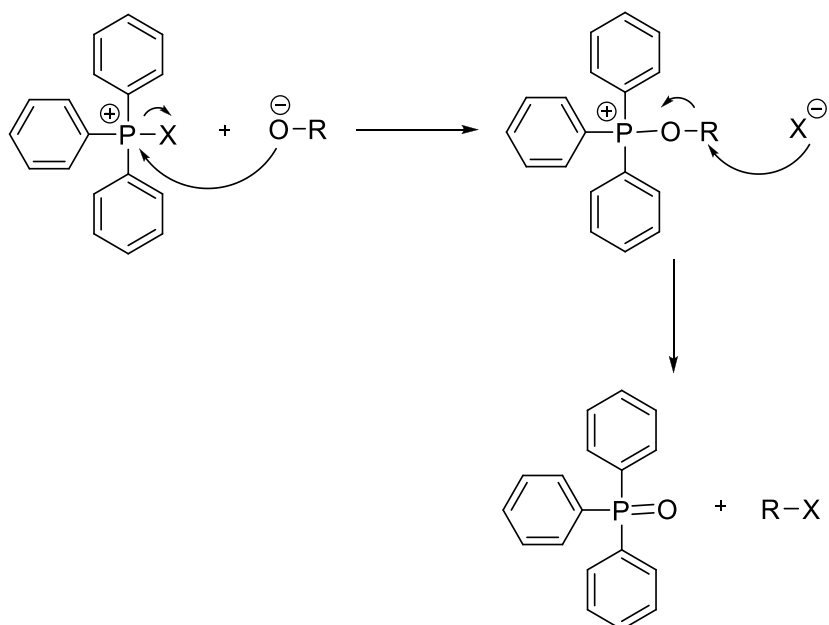
Figura IV.24

^{IV.7} P. H. Toy, *Pure and Applied Chemistry*, **2014**, 86 (11), 16651 – 16661.

^{IV.8} H. A. van Kalker, S. H. A. M. Leenders, C. R. A. Hommersom, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chemistry – A European Journal*, **2011**, 17 (40), 11290 – 11295.

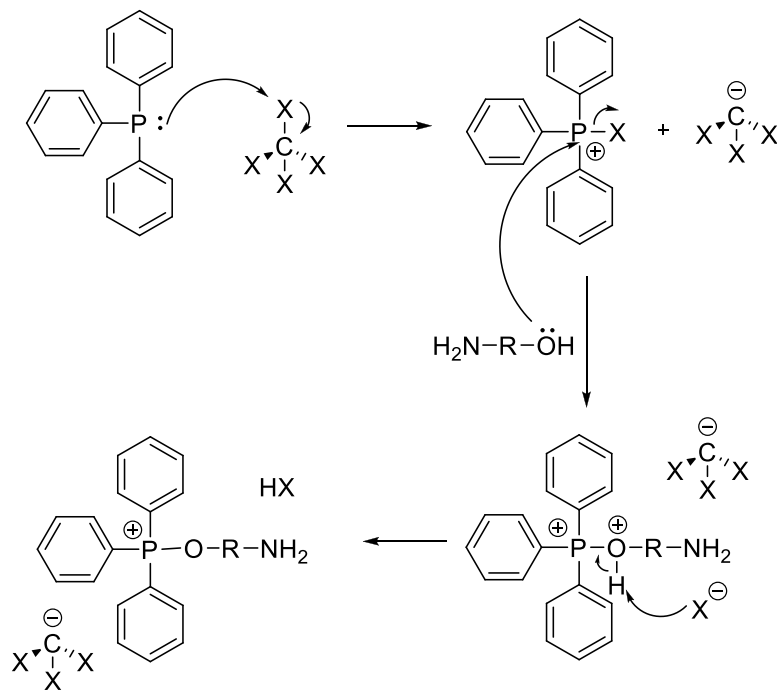


Esquema IV.25a

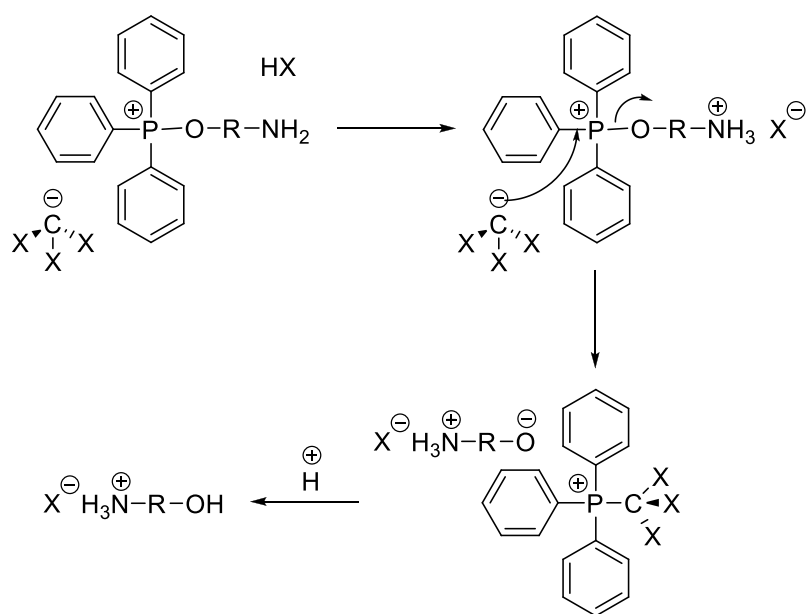


Esquema IV.25b

Sin embargo, **31** no evolucionó según ese mecanismo obteniéndose su hidrobromuro, probablemente de acuerdo con lo indicado en el **Esquema IV.26a** y **IV.26b**.

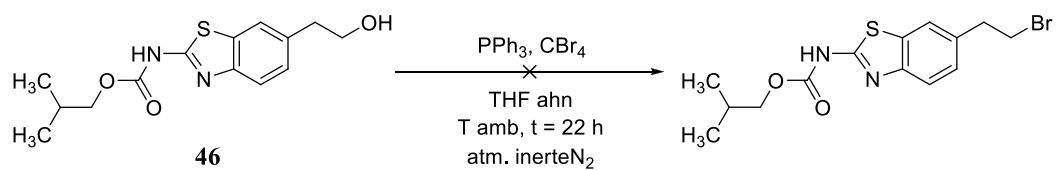


Esquema IV.26a



Esquema IV.26b

2) Compuesto 46 (Esquema IV.27)



Esquema IV.27

Aunque **46** tenía el grupo amino protegido, tampoco en este caso se obtuvo el bromuro deseado.

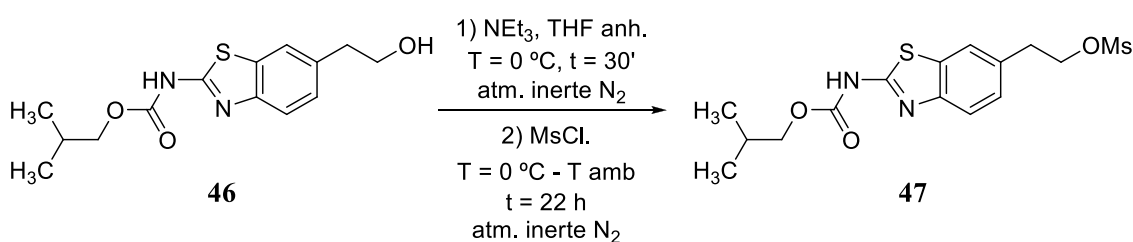
3) Ante los resultados anteriores, se piensa que la mejor opción es activar el grupo hidroxilo directamente en las moléculas del grupo. Así, se sintetizaron **42**, **43** y **44**.

4.2.5.2.2. Conversión del hidroxilo en mesilato

El mesilato presenta la ventaja de ser un excelente grupo saliente y de un volumen relativamente pequeño. Como en el caso anterior, el grupo mesilo podía ser introducido en tres moléculas, **31**, **46** y directamente en las moléculas del grupo funcionalizadas. **31** no era una molécula adecuada para el uso de mesilato como saliente por la presencia del grupo amino que podría dar lugar a reacciones intermoleculares y consiguiente polimerización.

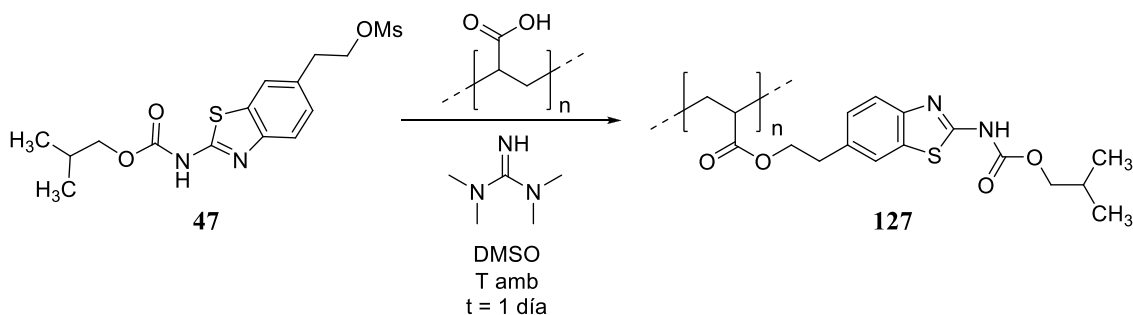
1) Compuesto **46**

El grupo hidroxilo de **46** se transformó en su mesilato **47** satisfactoriamente, **Esquema IV.28**.



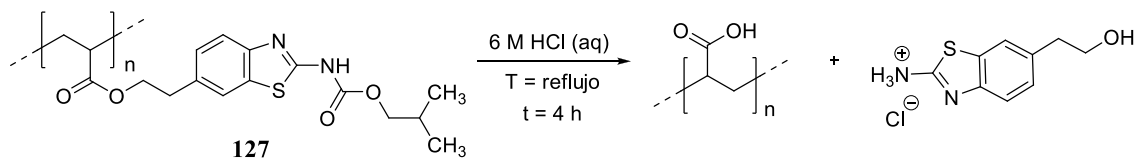
Esquema IV.28

47 reaccionó con el PAA en las condiciones ya vistas obteniéndose el polímero **127** con grado de funcionalización del 70 %, **Esquema IV.29**.



Esquema IV.29

Tras ello se debía desproteger el grupo amino que en **127** estaba en forma de isobutilcarbamato. Se probaron condiciones básicas, sin éxito, y ácidas, que si bien eliminaban el carbamato, también rompían los grupos éster del PAA con nuestra molécula (**Esquema IV.30**).



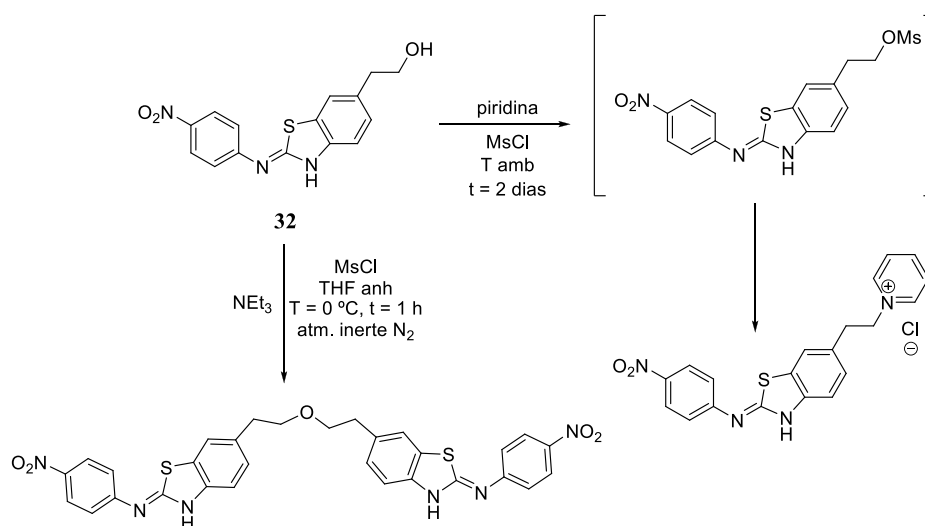
Esquema IV.30

Fue imposible obtener el sistema polimérico deseado debido a estos problemas de desprotección.

2) Moléculas de nuestro grupo

2.1) Compuesto **32**

Los intentos de preparar el mesilato de **32** no tuvieron éxito porque predominaban los productos secundarios que se representan en el **Esquema IV.31**.



Esquema IV.31

3) Compuesto **56**

Se consiguió mesilar el grupo hidroxilo de **56**, un derivado del cromóforo de la proteína GFP, obteniendo **59**, un producto de aceptable estabilidad (**Figura IV.32**)

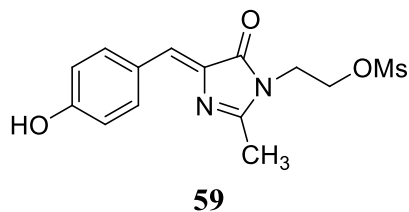


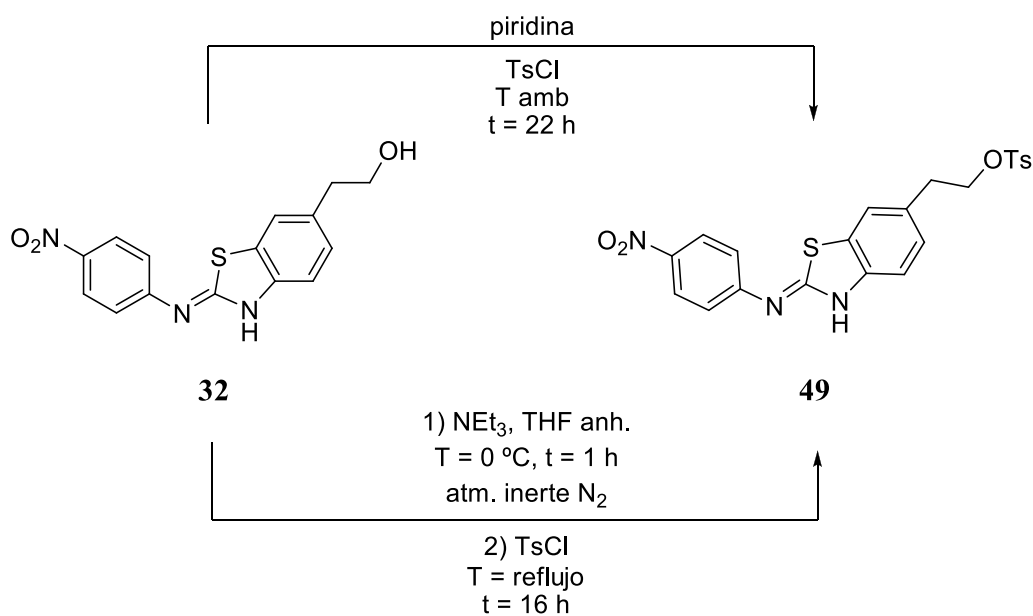
Figura IV.32

4.2.5.2.3. Conversión del hidroxilo en tosilato

También se probó el grupo tosilato como buen saliente.

1) Compuesto **32**

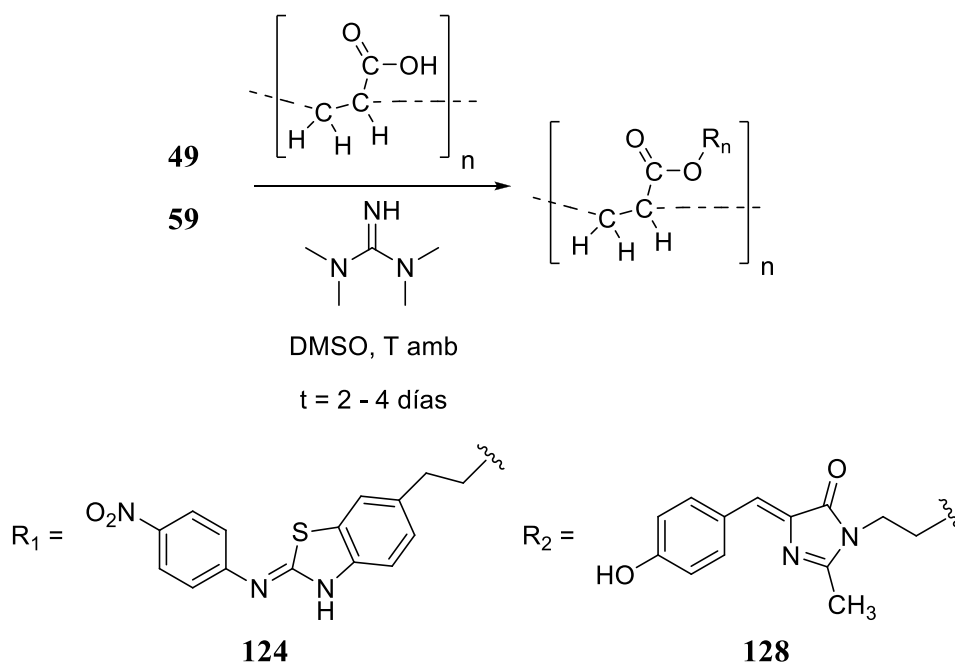
Se obtuvo con facilidad **49**, tosil derivado de **32** (**Esquema IV.33**).



Esquema IV.33

4.2.5.2.4. Funcionalización del PAA en forma de policarboxilato con **49** y **59**

Una vez se dispuso del tosilato **49** (derivado de **32**) y del mesilato **59** (derivado de **56**) se aplicó el método probado previamente con el cloruro de bencilo y descrito en el apartado 4.2.5.1 (**Esquema IV.34**).



Esquema IV.34

Obteniéndose así los polímeros funcionalizados **124** y **128** (Figura IV.35).

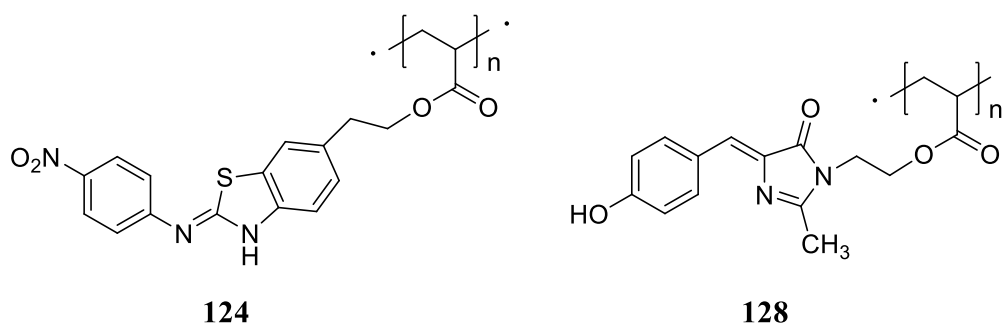


Figura IV.35

La caracterización de ambos polímeros presentó grandes dificultades, en especial por su prácticamente nula solubilidad en todos los disolventes ordinarios. No se pudieron registrar ni sus espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ni EM (MALDI-TOF), de manera que sólo fue posible registrar sus espectros de IR y llevar a cabo su análisis elemental.

El análisis elemental de **124** y **128** proporcionó información relevante. En el caso de **124** se pudo concluir que, aproximadamente, se había unido una molécula por cada 10 grupos ácidos y para **128** una molécula por cada 6 grupos ácidos. Si se extrapola a los 25 grupos ácidos de media que forman las cadenas del PAA utilizado, habría entre 2 y 3 unidades de **32** y entre 4 y 5 unidades de **59** unidas aprox. por cada 25 grupos carboxilo.

En el caso de **128** se encontró una gran cantidad de nitrógeno en el análisis elemental que se podría deber a la presencia de TMG protonada en el polímero; ésta podría estar de cuatro maneras:

1) Como contraión de los grupos carboxilato que no han reaccionado (**Figura IV.36**).

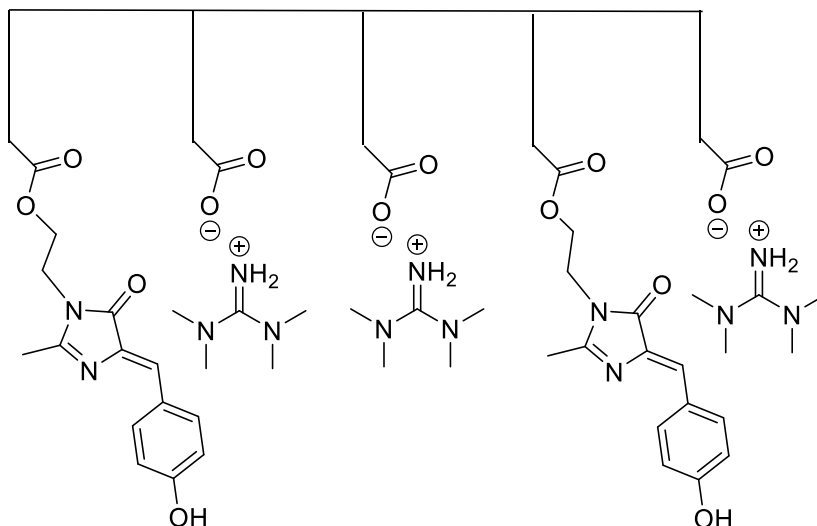


Figura IV.36

2) Como contraión del fenóxido de **59** (**Figura IV.37**)

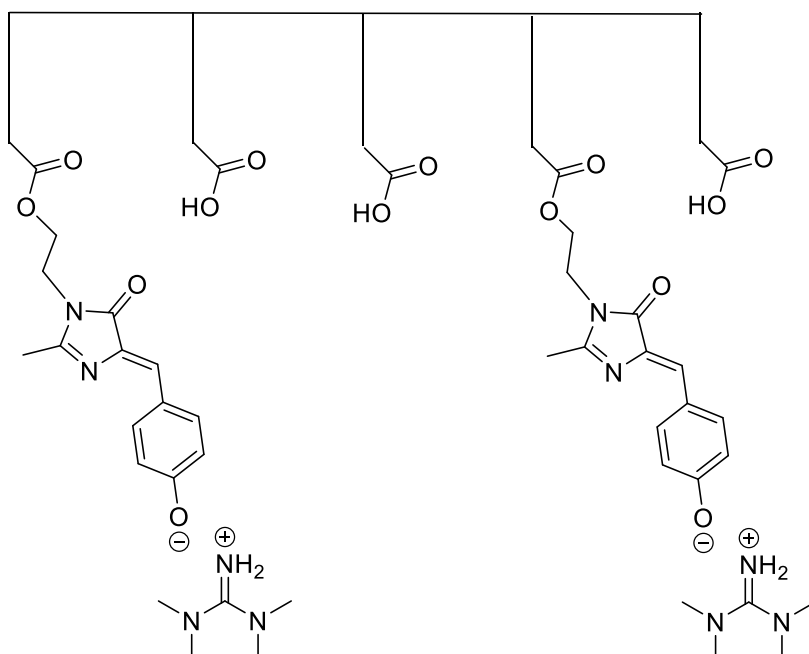


Figura IV.37

3) Ambas cosas a la vez (**Figura IV.38**)

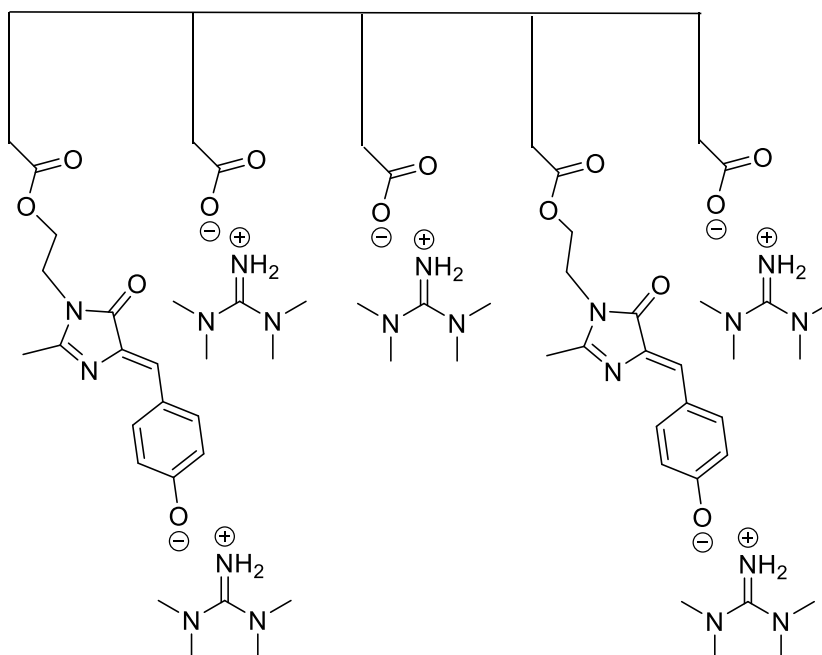


Figura IV.38

4) En caso de no haber habido reacción tendríamos poliacrilato de tetrametilguanidinio sin moléculas ancladas (**Figura IV.39**)

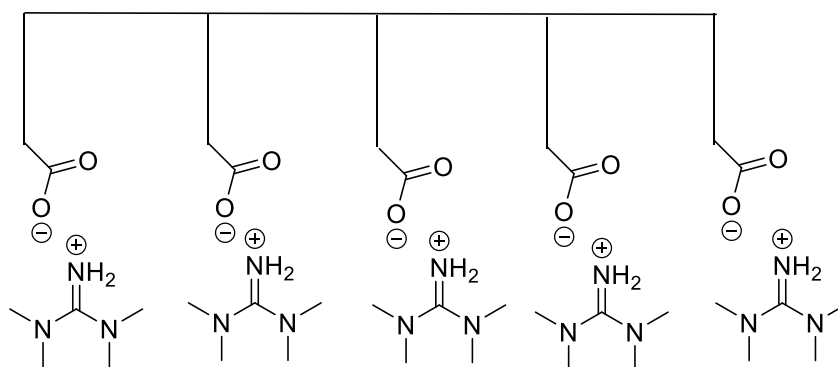


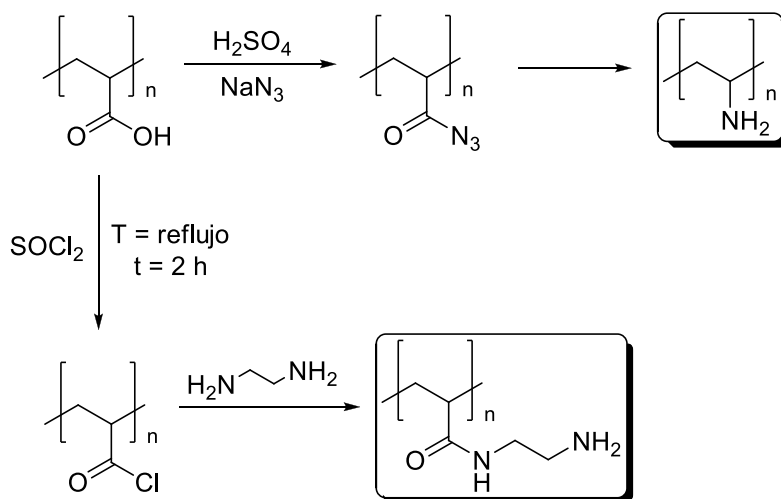
Figura IV.39

El espectro IR fue poco o nada concluyente. En cambio, el contenido en nitrógeno determinado por análisis elemental cuadra con el contenido de entre 4 y 5 unidades de **59**, que a su vez están en forma de fenóxido de TMG.

Este polímero se lavó con HCl 10 % (aq.) para eliminar la TMG presente y protonar el fenol. A continuación se intentó aumentar el grado de funcionalización en el caso de **128**. Las pruebas fueron usar un gran exceso de mesilato y, alternativamente, un gran exceso de TMG para estar seguros de que todos los grupos ácidos se encontraban en forma de carboxilato. Los análisis elementales correspondientes a esos ensayos mostraron que no sólo no se mejoraban los resultados anteriores sino que empeoraban.

4.2.6. Intento de modificación del PAA

Los resultados anteriores eran solo medianamente satisfactorios por la baja funcionalización conseguida y por la difícil purificación y caracterización de los sistemas poliméricos obtenidos. Por ello se pensó en modificar la funcionalidad del PAA de partida introduciendo grupos amino; obviamente, el grupo amino es mucho mejor nucleófilo que el carboxilato y ello podría facilitar la introducción de nuestras moléculas. Ello se podría intentar, al menos, de dos maneras diferentes, como se muestra en el **Esquema IV.40**.



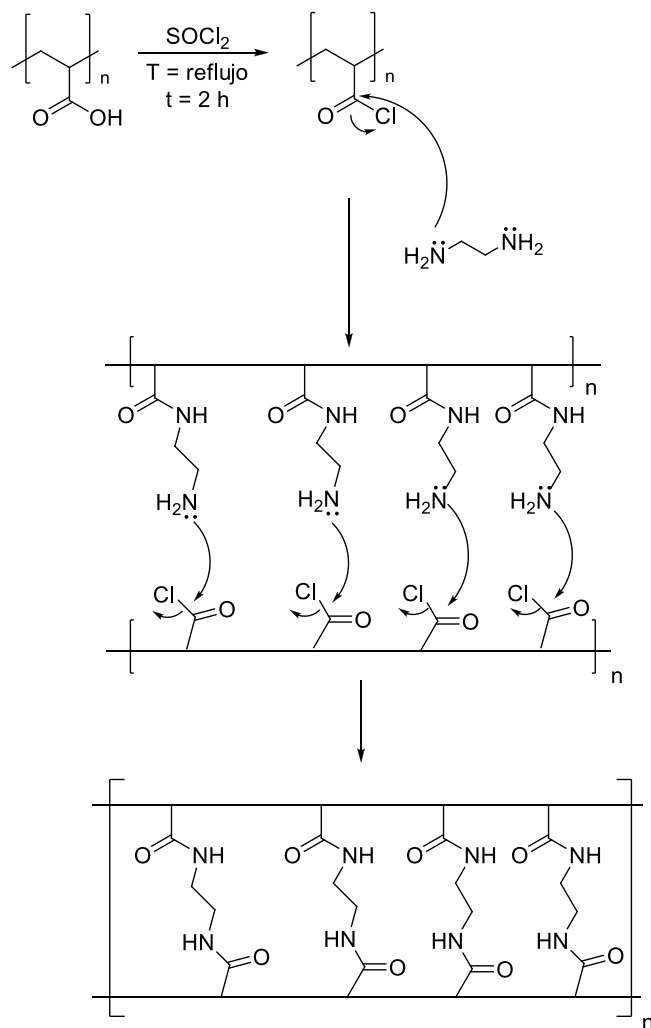
Esquema IV.40

La vía de la acil azida no se probó debido al conocido carácter explosivo de estos compuestos. El segundo procedimiento consiste en la preparación del policloruro de acilo por reacción con SOCl_2 y reacción de éste con etilendiamina. La primera etapa tuvo lugar con facilidad, pero la posterior reacción con etilendiamina generó un sólido amarillo insoluble en cualquier disolvente, por tanto, de imposible manipulación para la introducción de nuestras moléculas.

La razón de esa insolubilidad es que se produce una elevada reticulación del polímero por reacción intramolecular entre cadenas, como se muestra en el **Esquema IV.41**.

En este punto se abandonaron los polímeros funcionalizados derivados del PAA y se pasó a otros soportes como se verá a lo largo de los siguientes capítulos.

4. Poliacrilatos funcionalizados con moléculas con estado triplete térmicamente asequible



Esquema IV.41

**5. SISTEMAS DERIVADOS DE
LA POLIETILENIMINA
RAMIFICADA (PEI)**

5.1. Introducción

En el capítulo anterior se describen los intentos de preparar un polímero con grupos amino libres a partir del PPA y que ese intento demostró dificultades considerables para conseguirlo. Por ello se decidió partir directamente de sistemas macromoleculares comerciales con esa funcionalización.

El primero de ellos, sobre el que trata este capítulo, fue la polietilenimina ramificada (PEI, Poli-NH₂), **Figura V.1**.

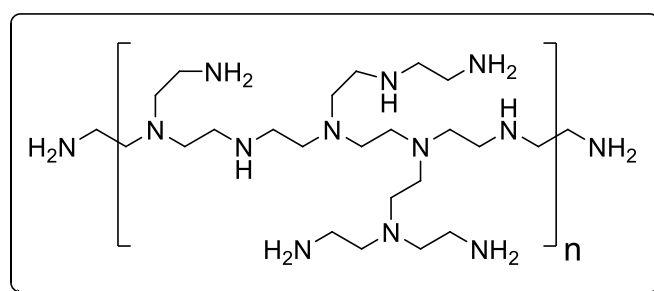


Figura V.1

La polietilenimina (PEI) ó poliaziridina es un polímero obtenido a partir de etilenimina ó aziridina mediante polimerización por condensación^{V.1}. Este compuesto puede ser lineal o ramificado. La PEI ramificada contiene una gran cantidad de grupos amino, que pueden ser primarios, secundarios o terciarios. En cambio, la PEI lineal sólo presenta grupos amino secundarios y dos grupos amino primarios terminales en cada cadena.

Las polietileniminas lineales son sólidos a temperatura ambiente, mientras que las ramificadas son líquidos de alta densidad. Además, las polietileniminas lineales son solubles en agua caliente a bajo pH, en metanol, etanol y cloroformo, pero insolubles en agua fría, benceno, éter etílico y acetona. Tienen un punto de fusión entre 73 y 75 °C y se pueden almacenar a temperatura ambiente^{V.2}.

En este trabajo se ha utilizado PEI ramificada comercial, (NHCH₂CH₂)_nNH₂ (Sigma-Aldrich), con un peso molecular medio en peso de 800 g/mol (M_w) y un peso molecular promedio en número de 600 (M_N). Es un líquido incoloro viscoso, altamente higroscópico y con un fuerte olor que recuerda al amoníaco. Orientativamente, el número de unidades mínimas de etilendiamina que forman las cadenas de compuesto es de 14, teniendo en cuenta que no todas las aminas presentes son primarias, sino que hay aminas secundarias y terciarias.

La preparación de sistemas macromoleculares y moléculas discretas convenientemente funcionalizadas se desarrolló en paralelo, de manera que los resultados de una parte del

^{V.1} W. Roedl, D. Schaffert, E. Wagner, M. Ogris, *Methods in Molecular Biology*, **2013**, 948, 105 – 120.

^{V.2} I. C. Bellettini, L. G. Nandi, R. Eising, J. B. Domingos, V. G. Machado, E. Minatti, *Journal of Colloid and Interface Science*, **2012**, 370 (1), 94 – 101.

trabajo influyeron sobre otras. En la Tesis del Dr. Carlos Heras se describió que el cromóforo de la proteína GFP era una molécula de gran interés en el contexto de nuestra investigación. Por ello hemos preparado varios análogos de tal cromóforo y hemos comprobado que su respuesta al EPR es intensa. Teniendo en cuenta esto y que el método de preparación de tal familia de compuestos pasa a través de la reacción de una amina con una 2-metil-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona convenientemente funcionalizada, consideramos que una buena alternativa podría ser la reacción entre la PEI y las 2-metil-1,3-oxazol-5(4*H*)-onas en cuestión, lo que conduciría a estructuras del tipo de las representadas en la **Figura V.2**.

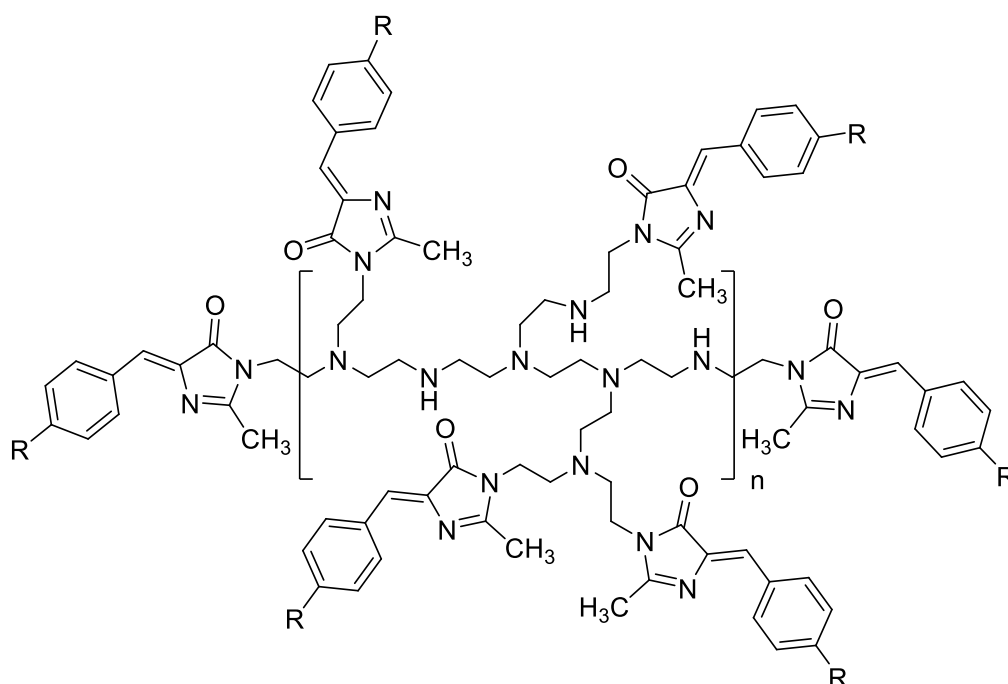


Figura V.2

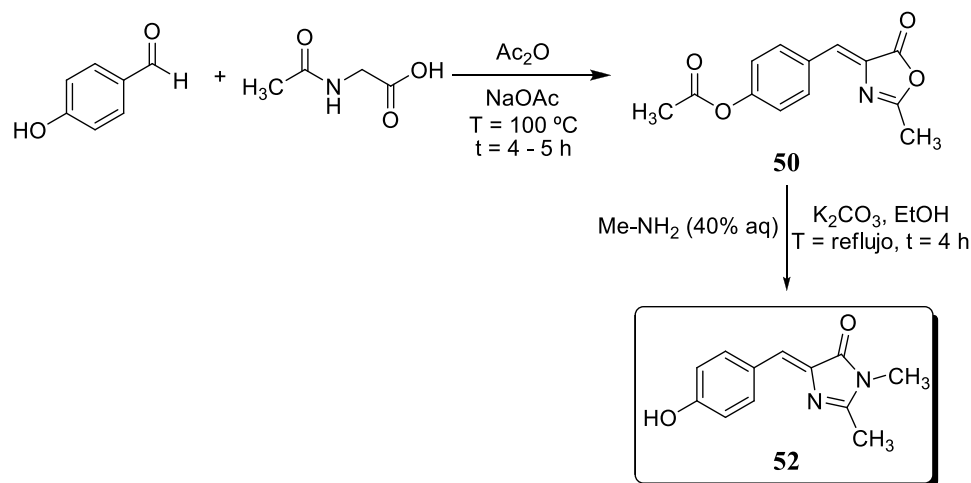
5.2. Funcionalización de la PEI

Los dos métodos estudiados han sido reacción entre la PEI y 1,3-oxazol-5(4*H*)-onas sustituidas precursoras de análogos del *p*-HBDI^{52, 53, 54} y construcción de los mismos productos directamente sobre la PEI¹²³.

5.2.1. Reacción con 1,3-oxazol-5(4*H*)-onas sustituidas

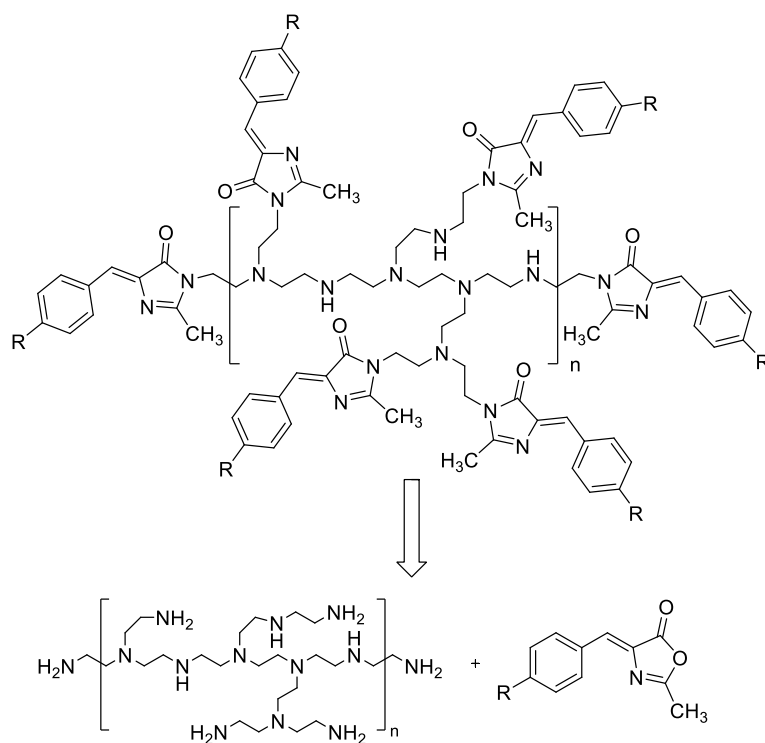
La síntesis del análogo al cromóforo de la proteína GFP, *p*-HBDI, **52**, está descrita^{59, 60, 61} (ver parte experimental) como se describe en el **Esquema V.3**.

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)



Esquema V.3

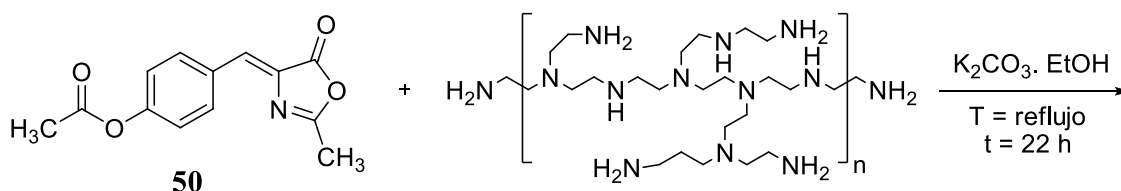
De manera que haciendo reaccionar análogos de **50** con un grupo amino se pueden obtener análogos de **52**. Si esos grupos amino están sobre un soporte polimérico tendremos análogos poliméricos de **52** (**Esquema V.4**).



Esquema V.4

5.3. Resultados obtenidos

En primer lugar se hizo reaccionar **50** con la PEI ramificada comercial para intentar obtener el *p*-HBDI unido a la PEI (**Esquema V.5**)



Esquema V.5

El principal inconveniente que presenta esta reacción es que en el compuesto **50** el fenol se encuentra en forma acetilada y es de esperar que al menos algunos de los grupos amino del soporte reaccionen por este punto de la molécula, acetilándose; eso mismo pasaba en la síntesis de **52**, pero lo que allí era una ventaja aquí era un inconveniente. Por otro lado, algunos NH₂ del soporte pueden generar el producto deseado, dependiendo de la orientación con la que reaccione la PEI con **50**. El resultado de esta reacción serían cadenas poliméricas formadas por mezclas de grupos amino acetilados y unidades de *p*-HBDI con el fenol acetilado unidos a la estructura polimérica, como se muestra en el **Esquema V.6**.

La solución podría ser la preparación de **72** (**Figura V.7**), que al reaccionar con soportes poliaminados generarían derivados poliméricos del *p*-HBDI, como se estudia en este capítulo y en los siguientes.

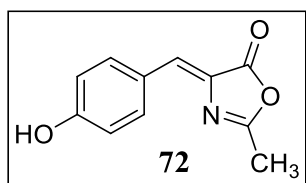
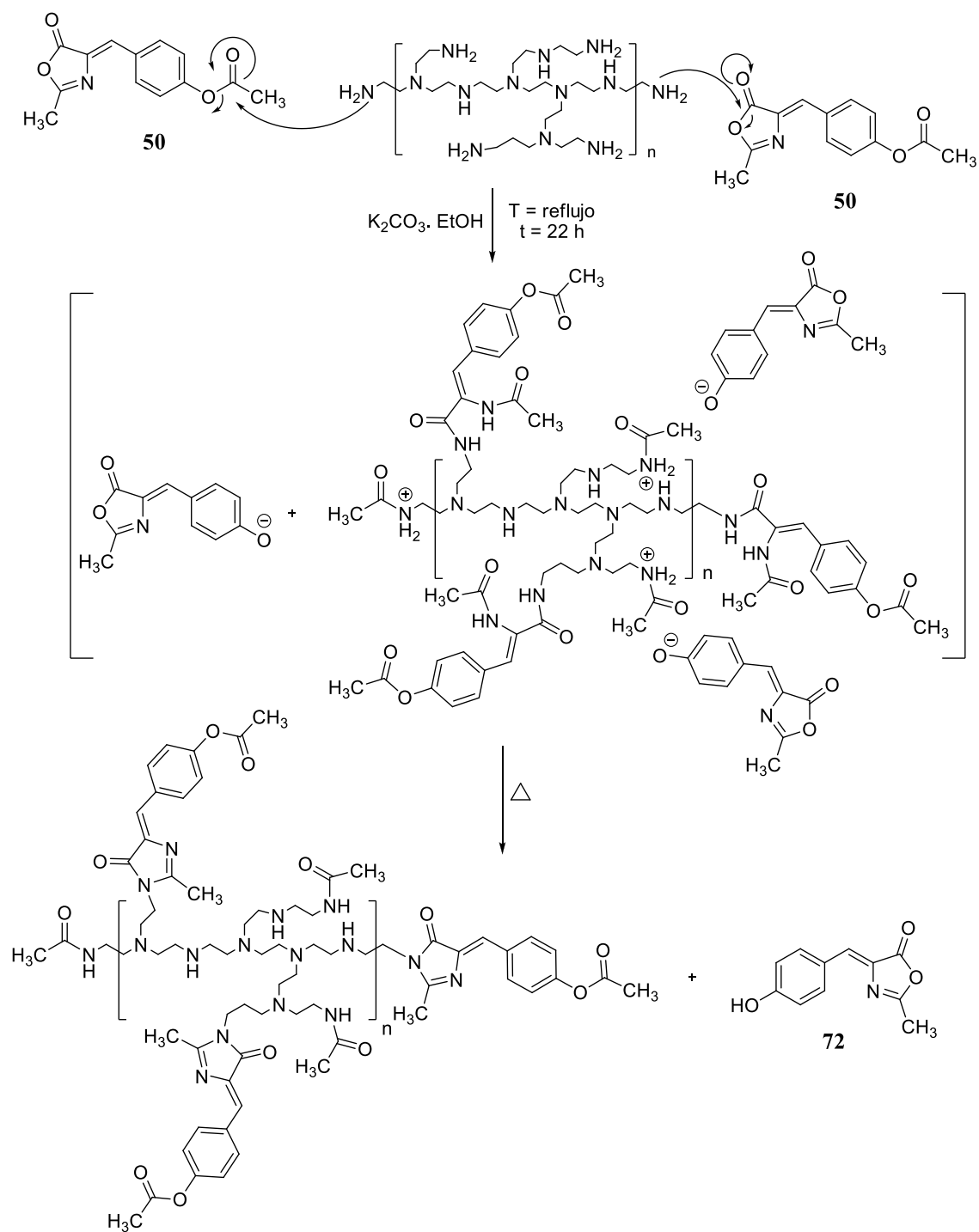


Figura V.7

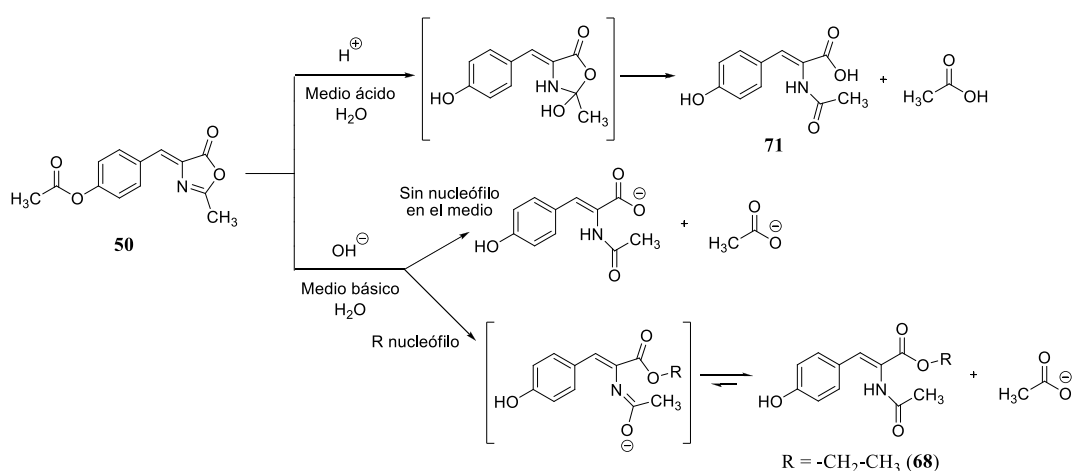
5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)



Esquema V.6

5.3.1. Síntesis de **72**5.3.1.1. Hidrólisis del grupo acetilo del compuesto **50**

Como hemos visto, la síntesis de **72** pasa por la de **50**, de manera que al reaccionar este con metilamina, tienen lugar dos reacciones simultáneas: la formación de la imidazolona y la desacetilación del fenol. Acabamos de ver que ello no es adecuado en nuestro caso. Por este motivo se llevaron a cabo a intentos de hidrólisis del acetilo de **50**, tanto en medio ácido como básico. En todos los ensayos realizados se produce la hidrólisis de dicho grupo, pero también se produce la obertura de la 2-metiloxazol-5(4*H*)-ona, dando los ácidos acrílicos sustituidos correspondientes, como se representa en el **Esquema V.8**.



Esquema V.8

Los resultados de estos ensayos se representan en la **Tabla V.9**.

<i>Entrada</i>	<i>Medio</i>	<i>Disolvente</i>	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	<i>Producto final</i>
1 ^{V.3}	HCl 2M	THF	25	48	71
2 ^{V.4}	H ₂ SO ₄ /H ₂ O (5:1)	H ₂ O	0	0,6	-
3 ^{V.5, V.6}	K ₂ CO ₃	EtOH/THF (1:1)	25	2	68
4	K ₂ CO ₃	H ₂ O/THF (1:1)	25	22	-
5 ^{V.7}	NaOH 5M	THF	25	4	-

^{V.3} Argade, P. Narshinha, Deore, S. Prashant, Batwal, U. Ramesh, *Synthesis*, **2015**, 47 (4), 485-488.

^{V.4} *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69, 1028 – 1037.

^{V.5} Patent WO2007/126733, (A2), **2007**.

^{V.6} *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 3062.

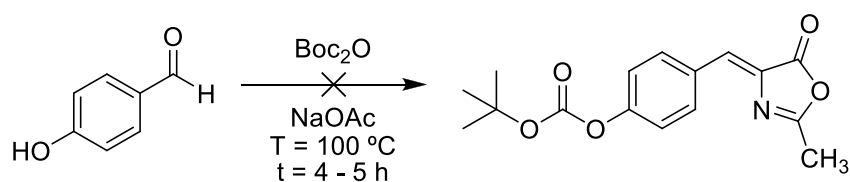
^{V.7} *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 13949 – 13951.

6	piperidina	THF	25	2	-
---	------------	-----	----	---	---

Tabla V.9. Ensayos para la hidrólisis del grupo acetilo del compuesto **50**.

5.3.1.2. Uso del dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) en lugar de anhídrido acético

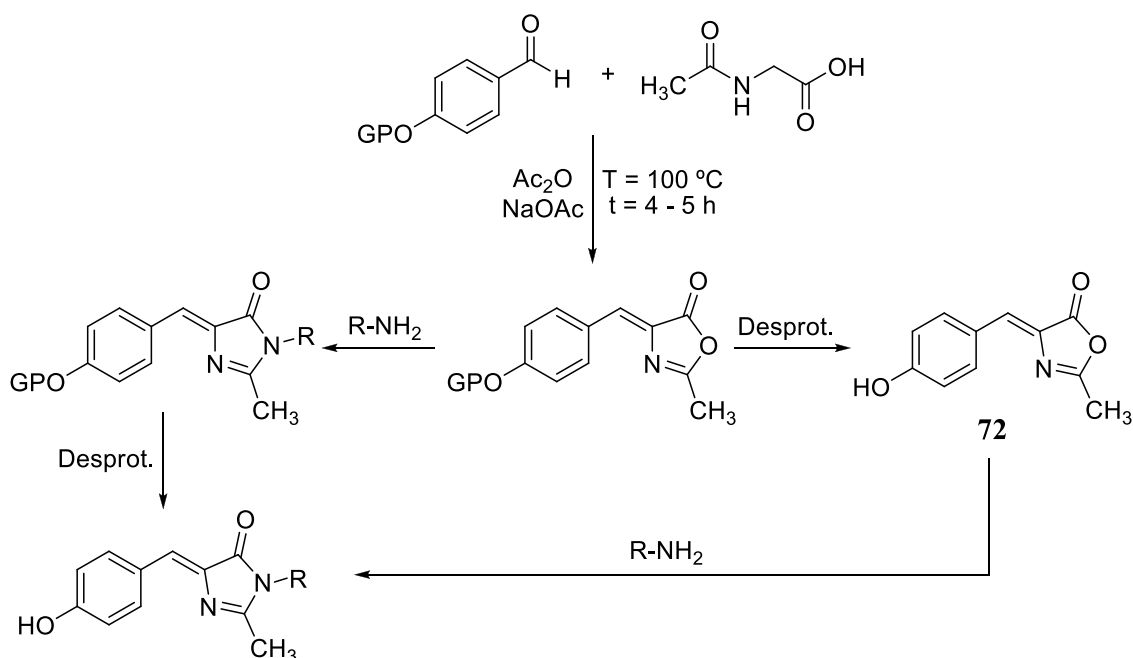
Se ensayó usar Boc_2O en lugar del Ac_2O usado en la preparación de **50**, con el objetivo de facilitar su posterior hidrólisis a **72** (**Esquema V.10**). No se obtuvieron los resultados deseados.



Esquema V.10

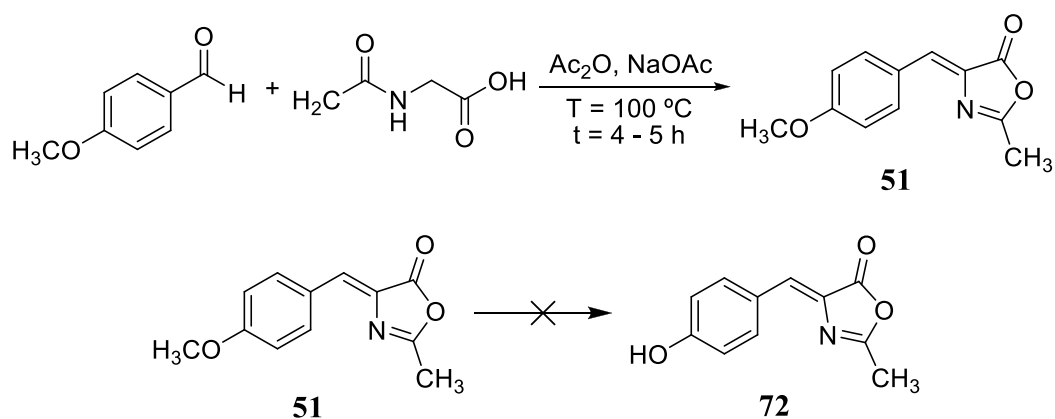
5.3.1.3. Síntesis de 2-metiloxazol-5(4*H*)-onas sustituidas protegidas en el grupo hidroxilo fenólico

En lugar de obtener el fenol libre **72** se optó por intentar protegerlo para evitar su acetilación. El método propuesto se representa en el **Esquema V.11**.

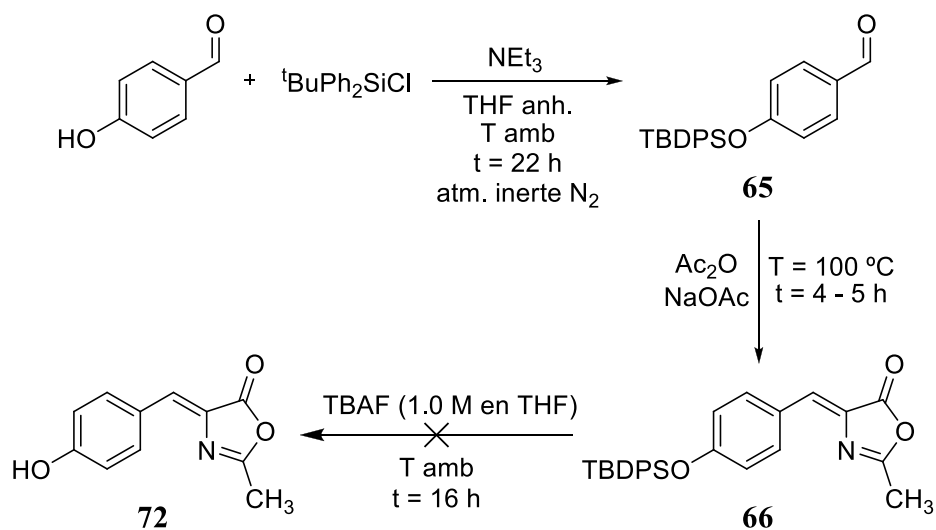


Esquema V.11

Los grupos protectores ensayados fueron:

1) $R = CH_3$ (Esquema V.12)

Esquema V.12

2) $R = TBDPS$ (Esquema V.13)

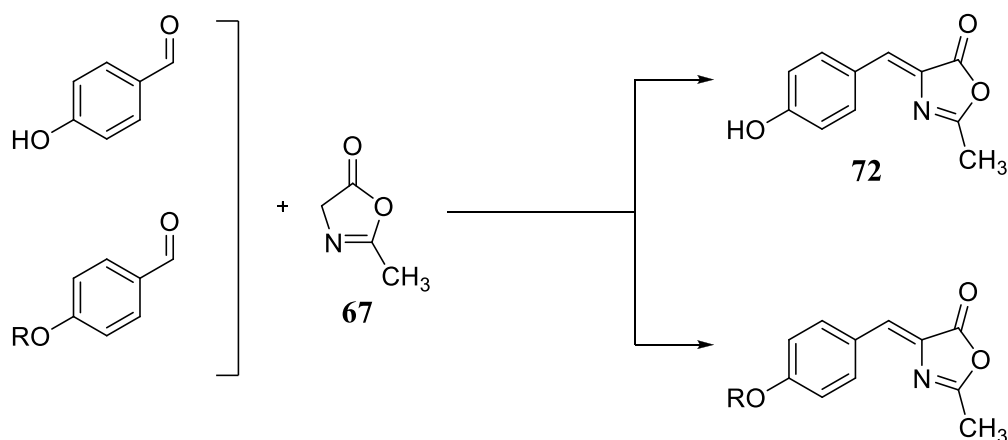
Esquema V.13

En ambos casos se obtuvo la 1,3-oxazol-5(4H)-ona protegida en el hidroxilo fenólico, pero en ninguno de los dos casos se pudo eliminar el grupo protector.

5.3.1.4. Síntesis alternativa de 72: síntesis de 67 y condensación con benzaldehídos sustituidos

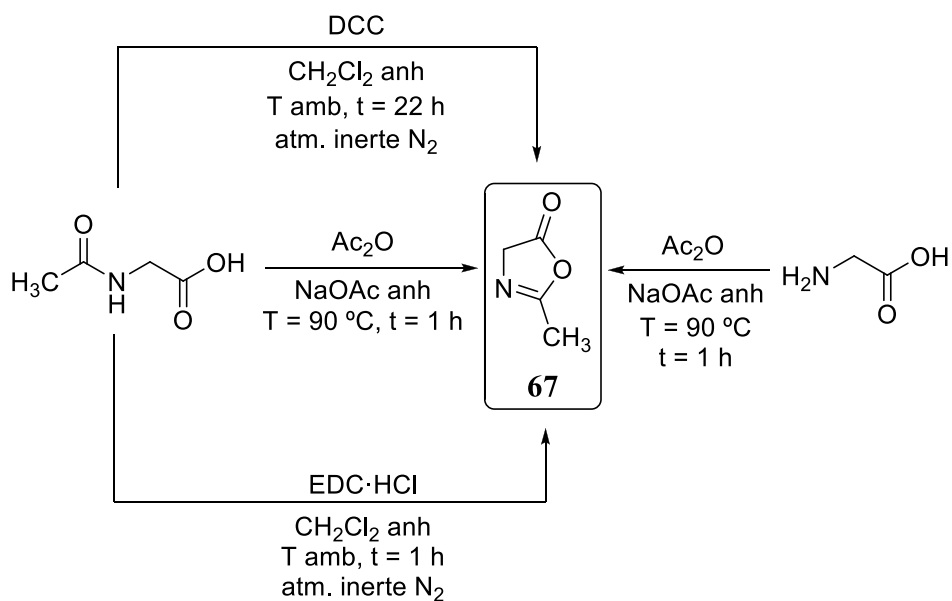
Vistos los resultados nos propusimos otra estrategia sintética. La síntesis estándar de 52 transcurre con la formación de la 2-metiloxazol-5-(4H)-ona 67, que condensa en una

reacción análoga a la aldólica con el benzaldehído en un proceso ‘one pot’. Así, pues, una alternativa podría ser sintetizar ambas partes por separado para luego condensarlas (**Esquema V.14**).



Esquema V.14

El compuesto **67** se ha preparado como se presenta en el **Esquema V.15**:



Esquema V.15

El problema es que **67** es un producto altamente inestable y volátil. En condiciones ordinarias **67** está en equilibrio con su forma abierta, la *N*-acetilglicina, desplazado hacia ésta (**Figura V.16**).

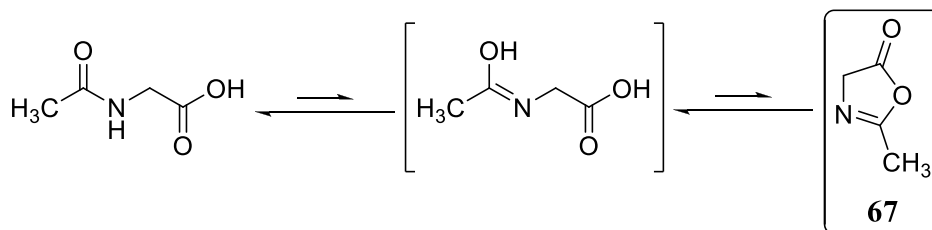
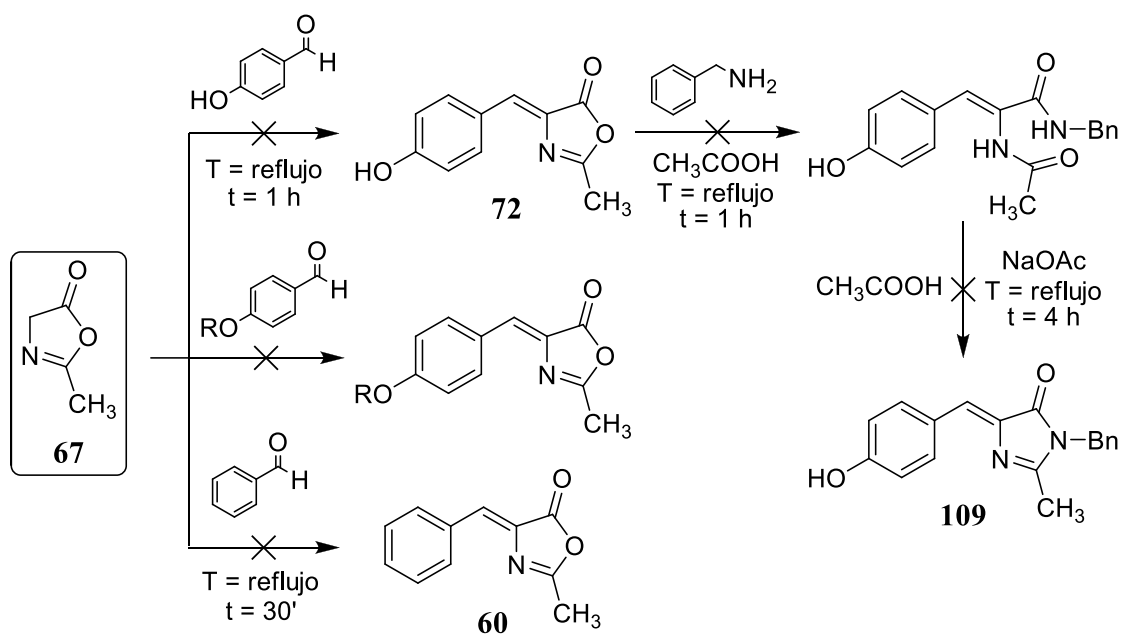


Figura V.16

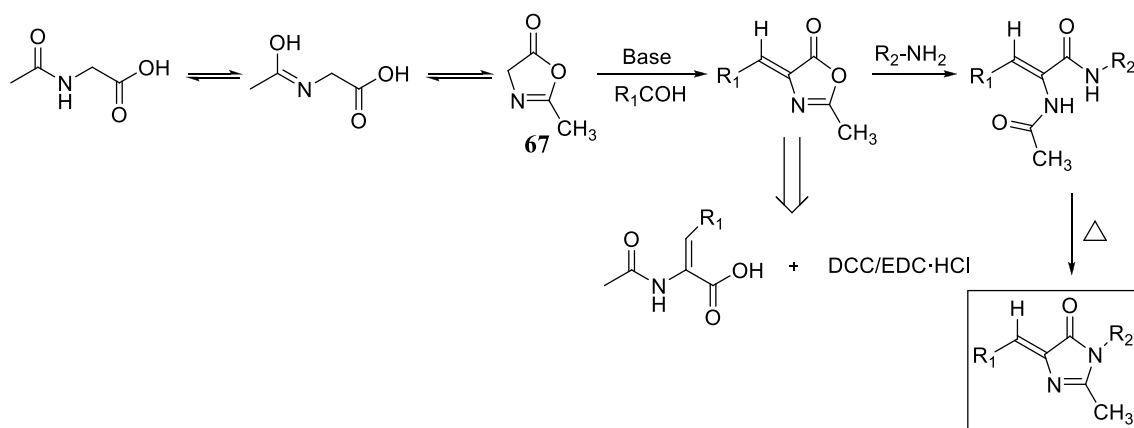
Por lo tanto no es de extrañar que las reacciones de condensación que se han intentado con **67** no hayan dado el resultado deseado (**Esquema V.17**).



Esquema V.17

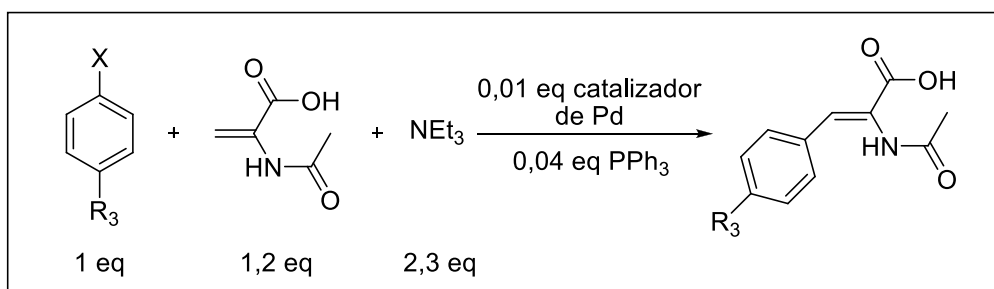
5.3.1.5. Reacción de Heck y ciclaciones intramoleculares

Observando el mecanismo de reacción de la formación de las 1,3-oxazol-5(4H)-onas sustituidas se plantea otra forma de conseguir el producto **72** (**Esquemas V.18** y **V.19**).



Esquema V.18

Es decir, obtener los ácidos 2-acetamidoacrílicos sustituidos adecuados para, mediante una reacción de Heck^{V.8}, obtener los correspondientes benciliden derivados que puedan ciclar intramolecularmente para dar el compuesto **72** y análogos (**Esquema V.19**).

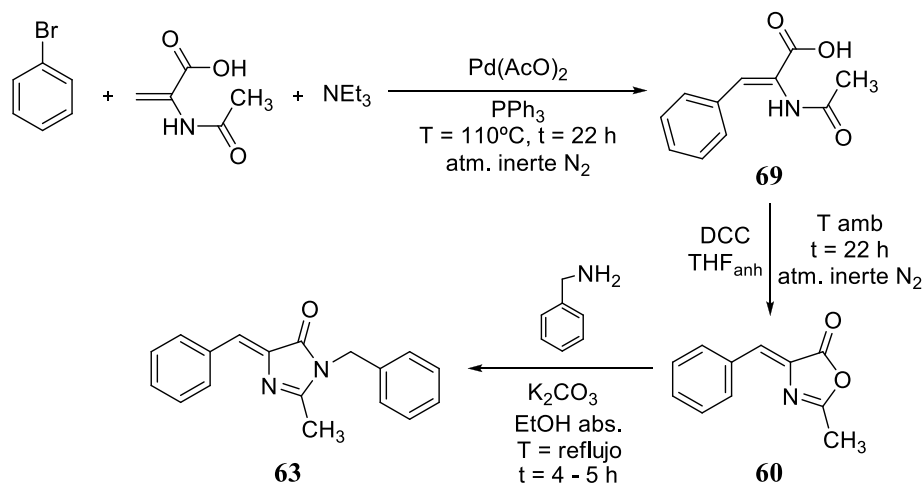


Esquema V.19

Inicialmente (**Esquema V.20**) se trabajó con $R_3 = H$ (bromobenceno) para obtener el análogo más sencillo, **69**, y explorar esta ruta. Se probaron diferentes catalizadores de Pd, como el $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(CF_3COO)_2$ o $Pd(AcO)_2$, siendo este último el único con el que la reacción ha funcionado.

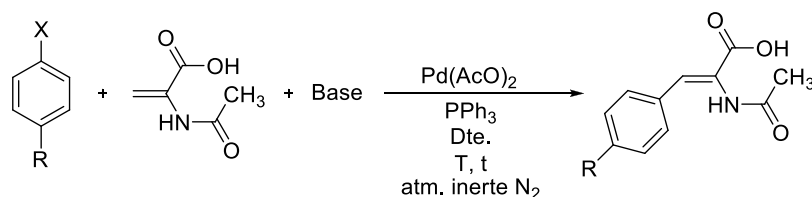
En lo que a la reacción de ciclación se refiere, se realizaron diferentes pruebas. Se ensayó con $SOCl_2$ como agente deshidratante, pero no funcionó. En cambio, si se tuvo éxito empleando carbodiimidias, EDC · HCl, DCC y DIC, todas ellas satisfactoriamente (**Esquema V.20**).

^{V.8} S. Kotha, V. B. Bandarugattu, N. G. Krishna, *Tetrahedron*, **2014**, 70 (35), 5361 – 5384.



Esquema V.20

Tras ello se hizo reaccionar la la imidazolona **60** con bencilamina, obteniéndose **63**, análogo de **52** sin el grupo hidroxilo. A continuación se probaron diferentes *p*-halobencenos con el grupo hidroxilo libre o protegido para obtener la 1,3-oxazol-5(4*H*)-ona **72**, **Tabla V.21**.

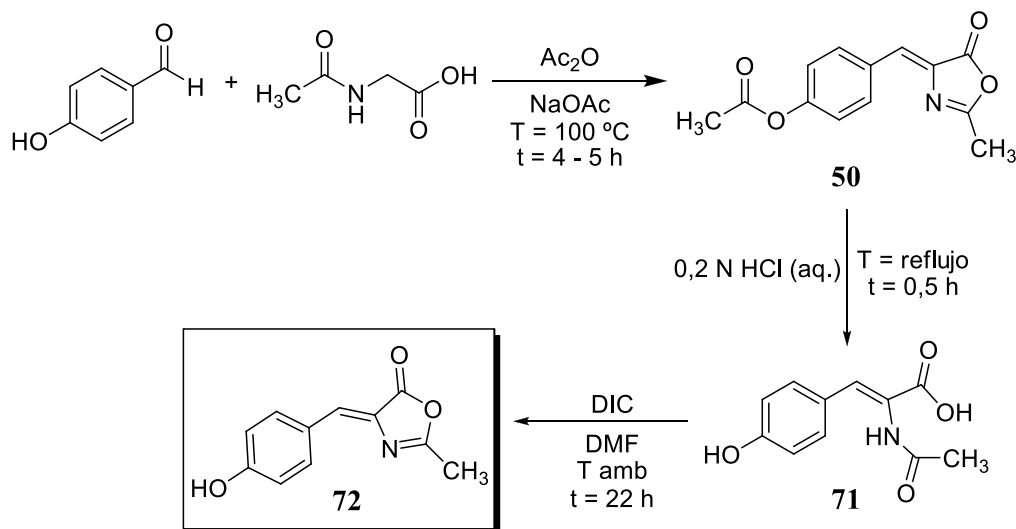


<i>Entrada</i>	<i>X</i>	<i>R</i>	<i>Base</i>	<i>Dte.</i>	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	<i>Producto final</i>
1	Br	OH	NEt ₃	-	110	22	-
2	I	OH	NEt ₃	-	110	22	-
3	I	OH	<i>n</i> -Bu ₄ NF/NaHCO ₃	DMF	85	17	-
4	I	OH	<i>n</i> -Bu ₄ NCl/NaHCO ₃	DMF	85	22	-
5	I	OTMS (70)	NEt ₃	-	110	22	-
6	I	OTMS (70)	<i>n</i> -Bu ₄ NCl/NaHCO ₃	DMF	85	16	-

Tabla V.21

Desgraciadamente, la reacción de Heck no funcionó con estos sustratos aunque se demostró que es posible obtener las 2-metiloxazol-5(4*H*)-onas por ciclación intramolecular catalizada por carbodiimidas.

Aunque no se pudo preparar **71** por el camino que acabamos de ver, dicho compuesto ya se preparó de manera involuntaria en la hidrólisis de **50** para eliminar el grupo acetilo y, como se acaba de ver, se puede volver a ciclar por reacción con una carbodiimida (**Esquema V.22**).



Esquema V.22

En la **Tabla V.23** se presentan los diversos ensayos llevados a cabo para preparar **72** a partir de **71**.

<i>Entrada</i>	<i>Carbodiimida</i>	<i>Dte.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Producto final</i>	<i>atm. N₂</i>
1 ^{V.9, V.10}	-	SOCl_2	85	1	-	No
2	-	SOCl_2	85	0,5 - 0,75	-	No
3	$\text{EDC} \cdot \text{HCl}$	H_2O	25	22	72	Sí
4	DCC	DMF anh.	25	22	72	Sí
5	DCC	THF anh.	25	22	72	Sí
6	DIC	THF anh.	25	4	72	Sí
7	DIC	THF anh.	25	48 - 72	72	No
8	DIC	DMF anh.	25	22	72	No

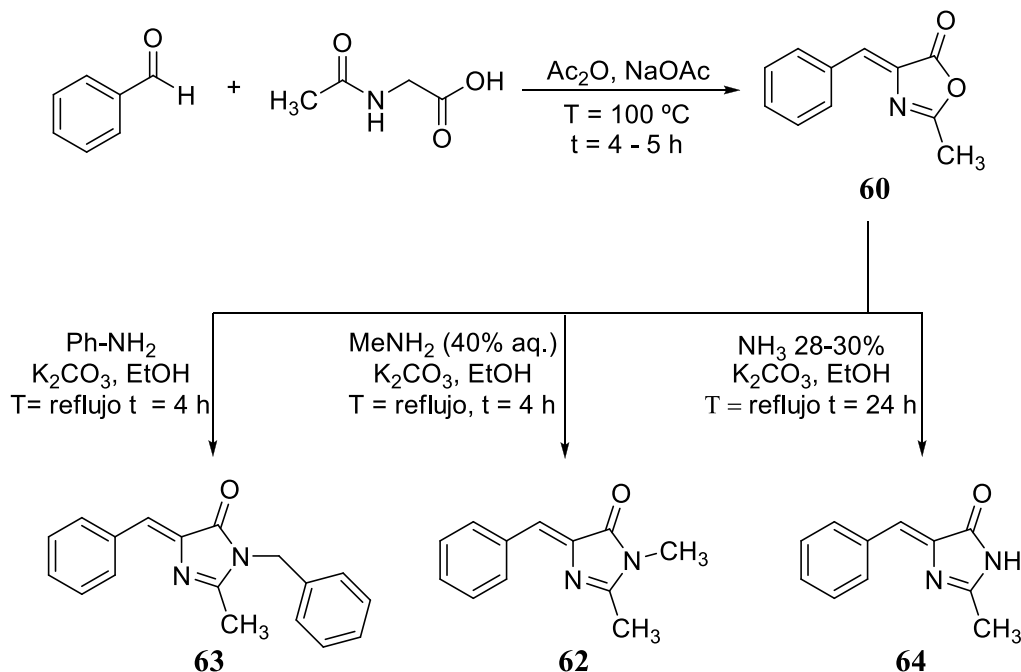
Tabla V.23

^{V.9} M. H. Hubascher, S. Doernberg, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1964**, 53, 1067 – 1072.

^{V.10} Marrian et al., *Biochemical Journal*, **1949**, 45, 533 – 536.

5.3.2. Reacciones modelo con **60**

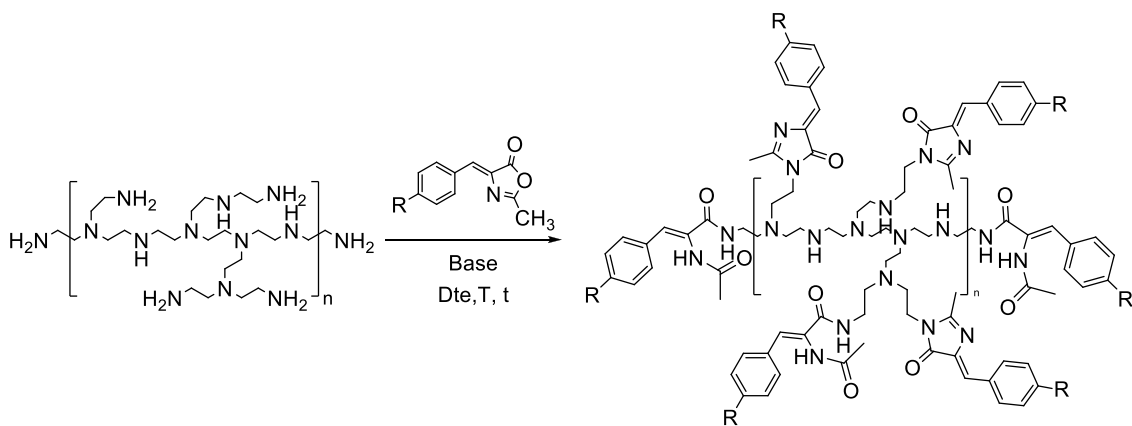
El compuesto **60** se usó para preparar imidazolonas por reacción con bencilamina, metilamina y amoníaco en unas reacciones que se pueden considerar modelos convencionales de la reacción sobre polietilenimina (**Esquema V.24**).



Esquema V.24

5.3.3. Síntesis de análogos poliméricos del *p*-HBDI unidos a PEI por reacción directa con 2-metiloxazol-5(4H)-onas sustituidas

Se realizaron numerosos ensayos de reacciones entre las 2-metiloxazol-5(4H)-onas sustituidas sintetizadas previamente y la PEI ramificada comercial, intentando emular la reacción de formación del *p*-HBDI, como ya se ha comentado en el apartado 5.2.1 (**Esquema V.3**). En la **Tabla V.25** se resumen todas las reacciones llevadas a cabo sobre este soporte y los resultados obtenidos, así como las condiciones de reacción empleadas en cada caso.



5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

<i>Entrada</i>	<i>PEI (eq.)</i>	<i>R (eq.)</i>	<i>Base (eq.)</i>	<i>Dte.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Producto</i>
1	1	OH (30)	K ₂ CO ₃ (30)	EtOH	reflujo	5	132
2	1	NO ₂ (20)	K ₂ CO ₃ (20)	DMF	reflujo 25	4 22	-
3	1	NO ₂ (30)	K ₂ CO ₃ (2)	EtOH	reflujo 25	4 24	-
4	1	NO ₂ (30)	K ₂ CO ₃ (4)	EtOH	reflujo	5	-
5	1	CN (30)	K ₂ CO ₃ (30)	EtOH	reflujo	5	133
6	1	NO ₂ (30)	K ₂ CO ₃ (30)	EtOH	reflujo	5	134
7	1	NMe ₂ (30)	K ₂ CO ₃ (30)	EtOH	reflujo	5	135
8	1	H (30)	K ₂ CO ₃ (30)	EtOH	reflujo	5	-
9	1	Br (30)	K ₂ CO ₃ (30)	EtOH	reflujo	5	136

Tabla V.25

Los compuestos obtenidos en las reacciones anteriores se representan en la **Figura V.26**:

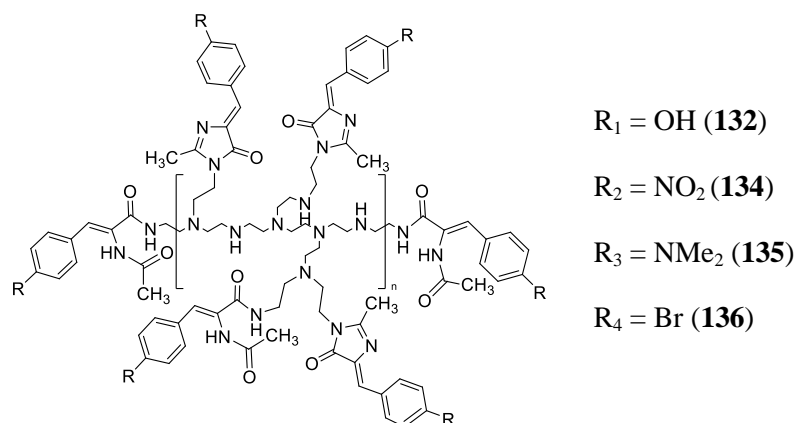


Figura V.26

Se obtuvieron los compuestos **132**, **134**, **135** y **136**, siendo **132** el análogo al cromóforo de la GFP aunque creemos que la mayoría de los compuestos obtenidos de esta manera son mezclas de formas abiertas (en forma de diamida o ácido acrílico sustituido) y formas cicladas (imidazolona), como se representa en la figura anterior. A continuación se muestran los espectros IR de los compuestos obtenidos (**Figuras V.27**, **V.28**, **V.29** y **V.30**).

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

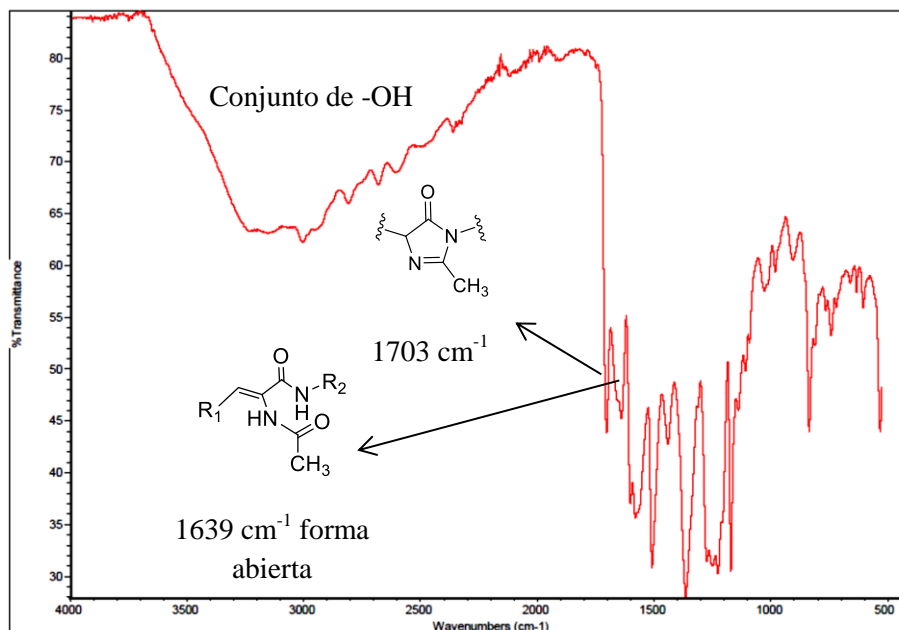


Figura V.27. Espectro IR del compuesto 132.

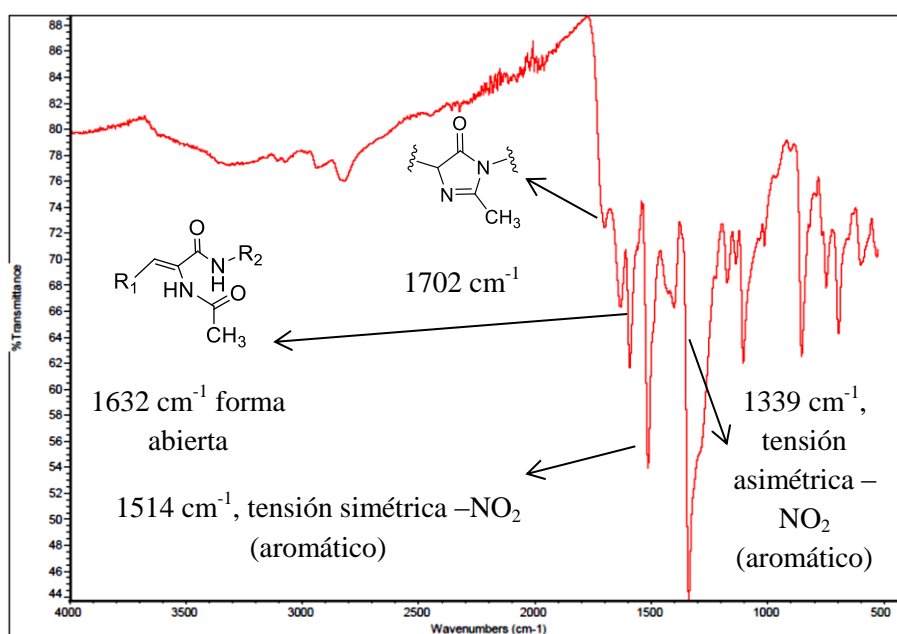


Figura V.28. Espectro IR del compuesto 134.

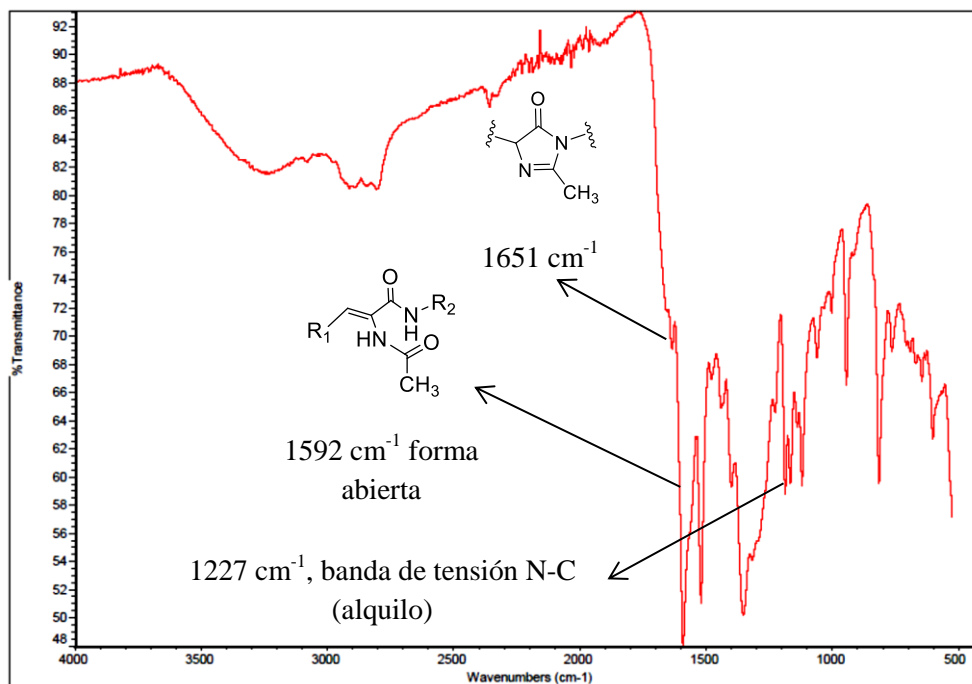


Figura V.29. Espectro IR del compuesto 135.

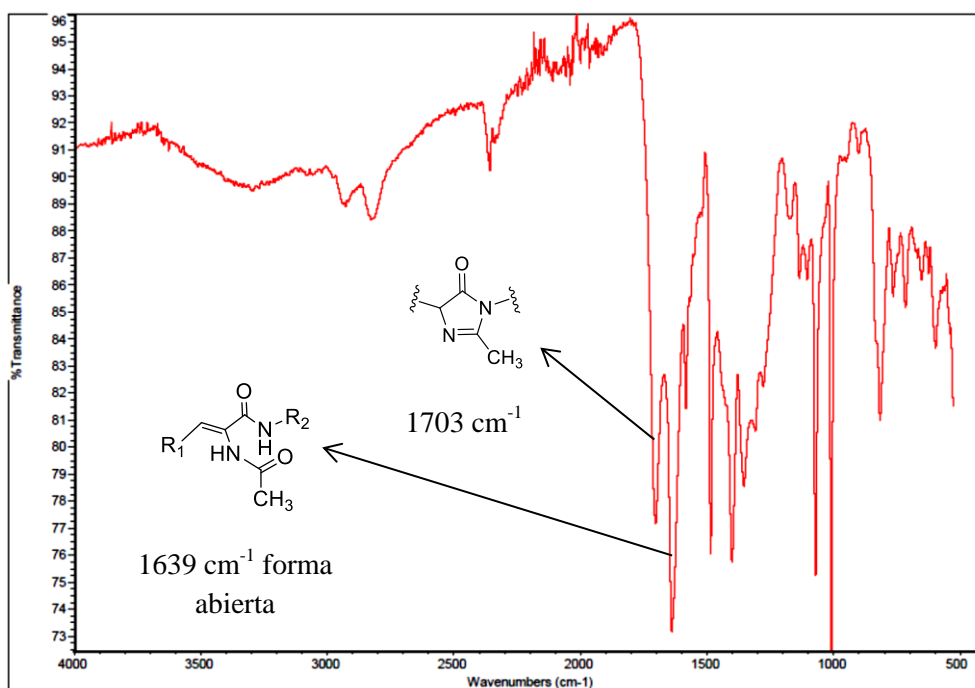


Figura V.30. Espectro IR del compuesto 136.

Se hizo reaccionar **79** con la PEI para corroborar si las moléculas se unen al soporte polimérico. Gracias a **79**, el cual posee un grupo CN en su estructura, y analizando por IR el producto obtenido en la reacción, se puede saber con seguridad si **79** se une al soporte, ya que se debe apreciar una banda sobre 2100 cm^{-1} correspondiente inequívocamente al grupo CN.

El problema que nos hemos encontrado es que dicho grupo puede interactuar con los grupos amino presentes en la estructura polimérica formando amidinas sustituidas ($R_1\text{-NH-C=NH-R}_2$) (**Figura V.31**).

Este hecho se repitió en todos los soportes en los que se ha utilizado **79** como molécula de control. En el IR de **133** se observan la banda del grupo ciano (2226 cm^{-1}), la banda de amidina sustituida (1604 cm^{-1}) y las bandas correspondientes al grupo C=O, tanto de la 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona (1704 cm^{-1}) como de las formas abiertas que no han ciclado formando diamidas (1627 cm^{-1}), **Figura V.32**.

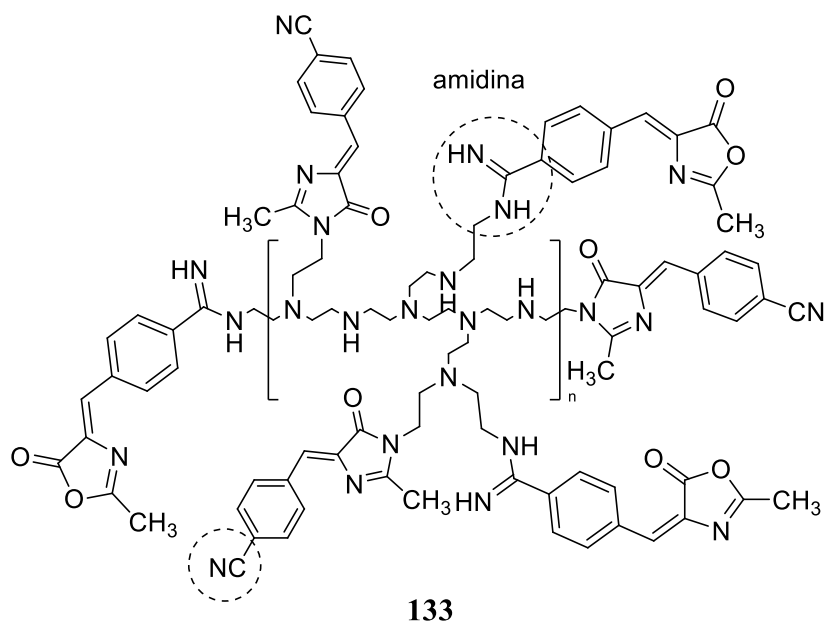


Figura V.31

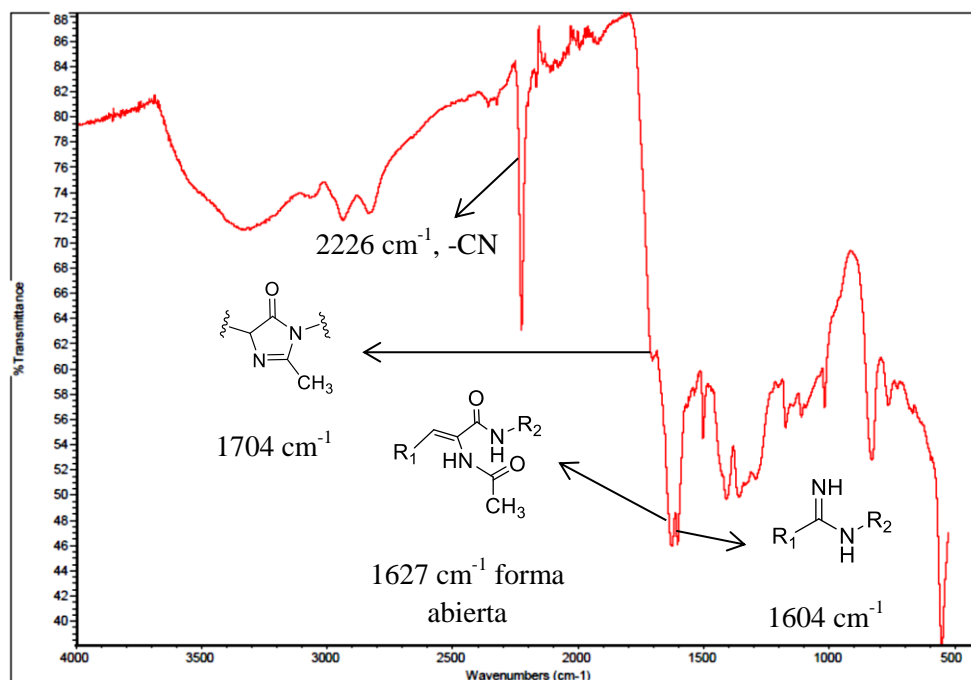
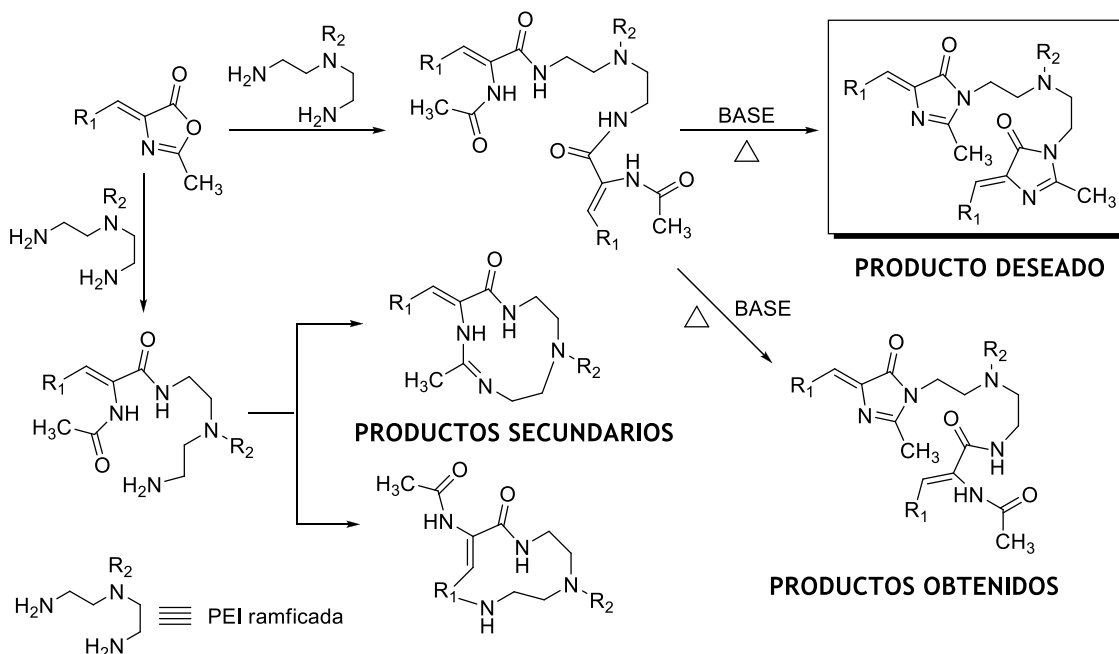


Figura V.32. Espectro IR del compuesto 133.

Ello hizo dudar de la idoneidad de la PEI para el objetivo planteado debido a la variedad de productos secundarios que se formaban (**Esquema V.33**).



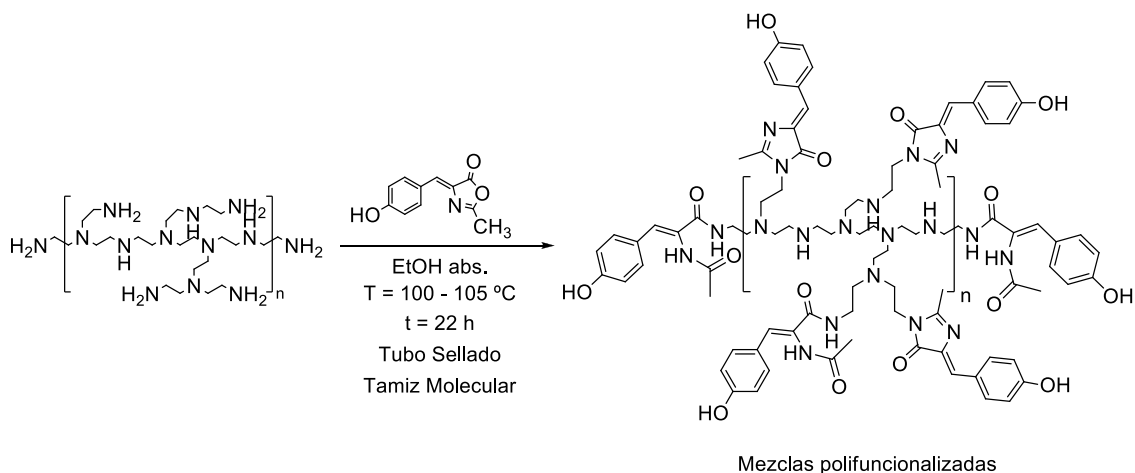
Esquema V.33

5.3.3.1. Síntesis alternativa del compuesto **132**: análogo polimérico del *p*-HBDI (**52**) unido a PEI

Los resultados de los ensayos anteriores pusieron de manifiesto que funcionalizar todos los grupos amino de la estructura polimérica y formar todas las 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas por ciclación de los grupos introducidos es muy dificultoso.

Creemos que en las reacciones anteriores algunos grupos amino del soporte polimérico reaccionan con las 2-metiloxazol-5(4*H*)-onas para dar diamidas (formas abiertas), que o ciclán intramolecularmente para formar las 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas correspondientes, o permanecen como diamidas sin ciclar. Otros grupos amino, por su parte, no reaccionan o se dan reacciones secundarias como las que se han representado en el **Esquema V.33**. Así, los productos obtenidos eran cadenas polifuncionalizadas de maneras muy diversas. No obstante, se decidió estudiar este tipo de compuestos.

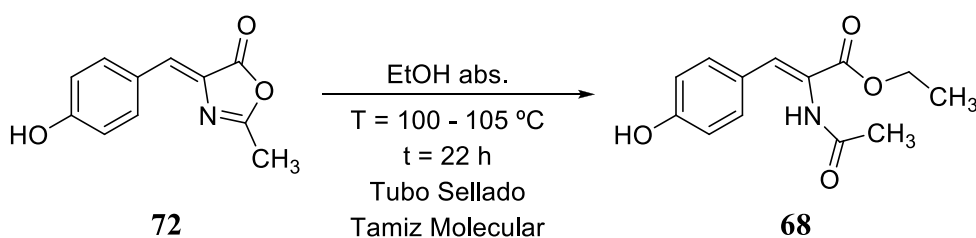
El objetivo que se pretende alcanzar es la formación del compuesto **132** con el mayor número posible de grupos introducidos ciclados. Para ello se aplicó sobre la PEI toda la información recopilada sobre otros soportes, ya que a lo largo de la presente Tesis doctoral se ha trabajado con distintos soportes poliméricos simultáneamente. De este modo se han extrapolado a la PEI las condiciones para la formación de análogos dendrímicos del *p*-HBDI, explicado con más detenimiento en el capítulo dedicado a este tipo de estructuras. Las nuevas condiciones de reacción que se probaron se visualizan en el **Esquema V.34**.



Esquema V.34

Las condiciones ensayadas han sido más drásticas que las empleadas anteriormente. La reacción se realizó en un tubo sellado, para trabajar a una temperatura (100 – 105 °C) por encima de la temperatura de reflujo del EtOH. Se empleó un gran exceso del compuesto **72** (30 eq.) sin base auxiliar alguna, durante una noche y con tamiz molecular para captar el agua que se forma al generarse el heterociclo y desplazar el equilibrio hacia la formación de productos.

Un problema es que el etanol reacciona con **72** dando **68**, que se pierde en la purificación, lo que hizo que el rendimiento de la reacción disminuyera (**Esquema V.35**).



Esquema V.35

El resultado de la reacción anterior fue un sólido amarillo intenso que se caracterizó por RMN ^1H , IR y HPLC-EM.

A) RMN ^1H

Todas las señales son bandas anchas, observándose señales aromáticas de **72** y también señales alifáticas correspondientes al soporte poliaminado (**Figura V.36**).

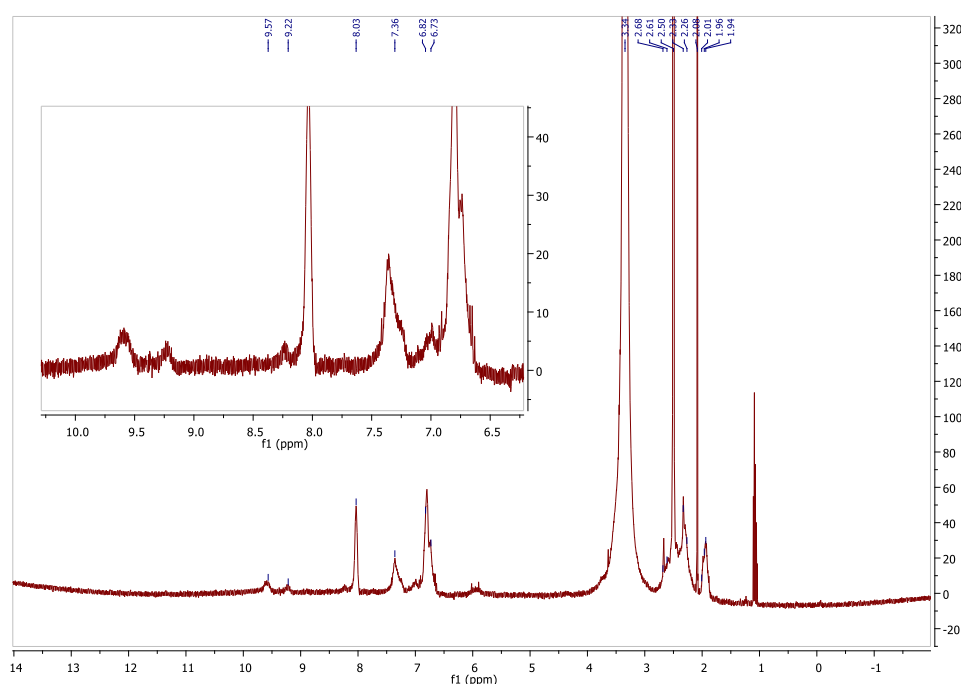


Figura V.36. RMN ^1H del compuesto **132** realizado en DMSO-d_6 utilizando las condiciones de reacción descritas en este apartado.

B) IR

Espectro totalmente diferente al de la PEI ramificada de partida (**Figura V.37**). Se aprecia una banda ancha a $3200 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a los fenoles de la muestra, bandas de $\text{C}=\text{O}$ a 1674 y 1634 cm^{-1} , hecho que demuestra la unión del precursor del *p*-HBDI al soporte polimérico. La presencia de dos tipos de carbonilo diferentes seguramente es debido a la existencia de diamidas que, aun forzando las

condiciones de reacción, no ciclaron. Este espectro IR es ligeramente diferente al obtenido para el compuesto **132** en el apartado anterior (**Figura V.38**).

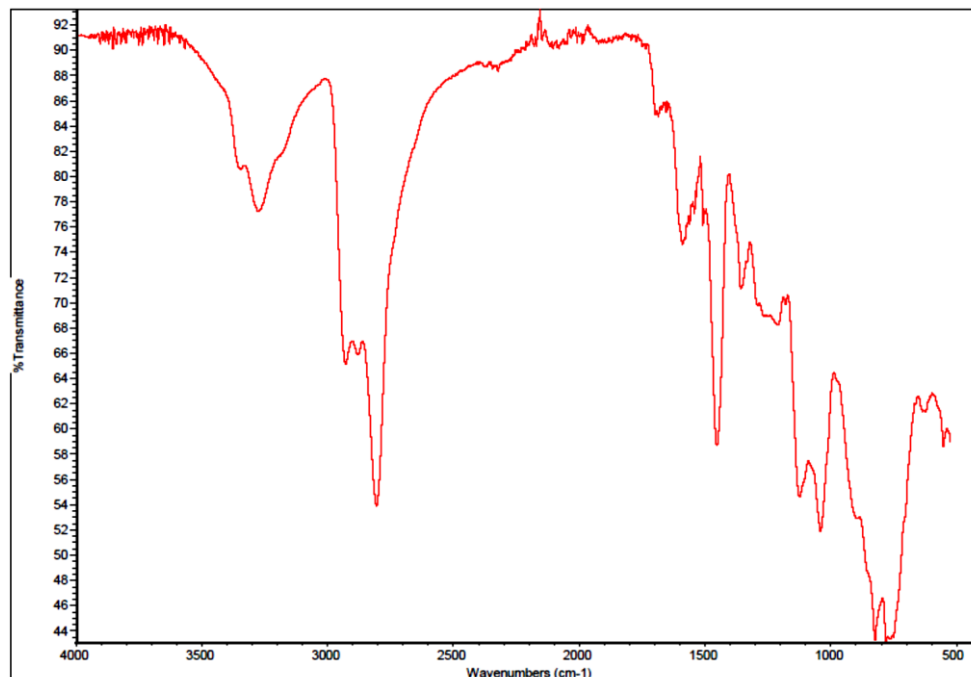


Figura V.37. Espectro IR de la PEI comercial.

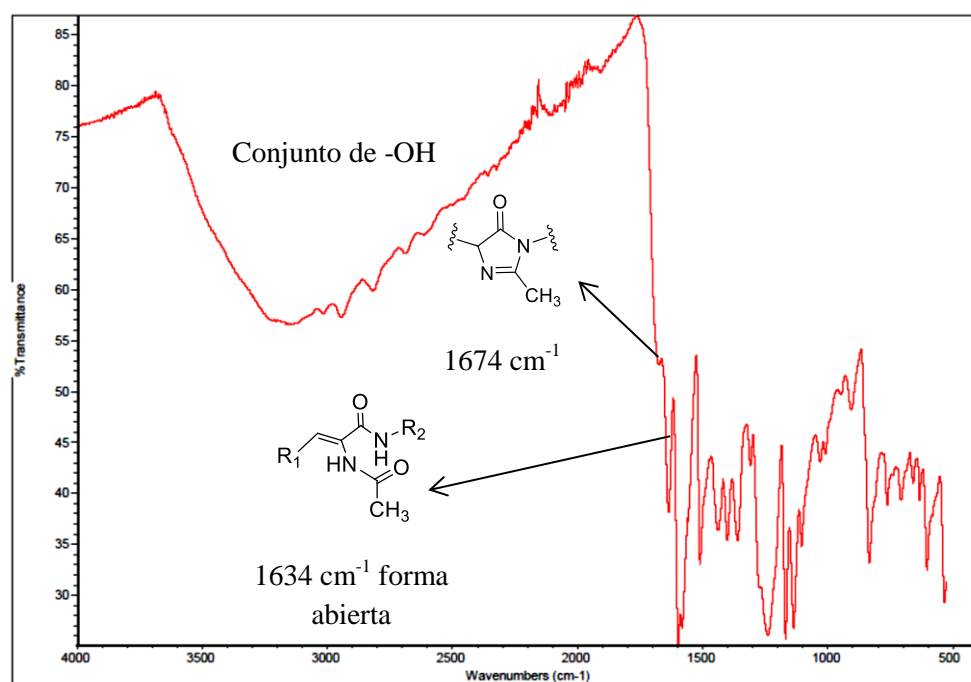


Figura V.38. Espectro IR del compuesto 132 obtenido empleando las nuevas condiciones experimentales.

C) HPLC-EM

Ha sido muy difícil de caracterizar el producto mediante esta técnica. Solamente se pudo hacer de manera cualitativa. El cromatograma del compuesto **132** (Figura V.39) difiere del de la PEI ramificada, con picos a diferentes tiempos de retención y, además, con señal intensa del díodo, lo que significa la presencia de grupos aromáticos en la muestra. El gradiente utilizado fue 95 % H₂O - 5 % ACN durante 2 minutos, de 95 % H₂O - 5 % ACN a 100 % ACN durante 8 minutos, 100 % ACN durante 5 minutos y de 100 % ACN a 95 % H₂O - 5 % ACN en 5 minutos.

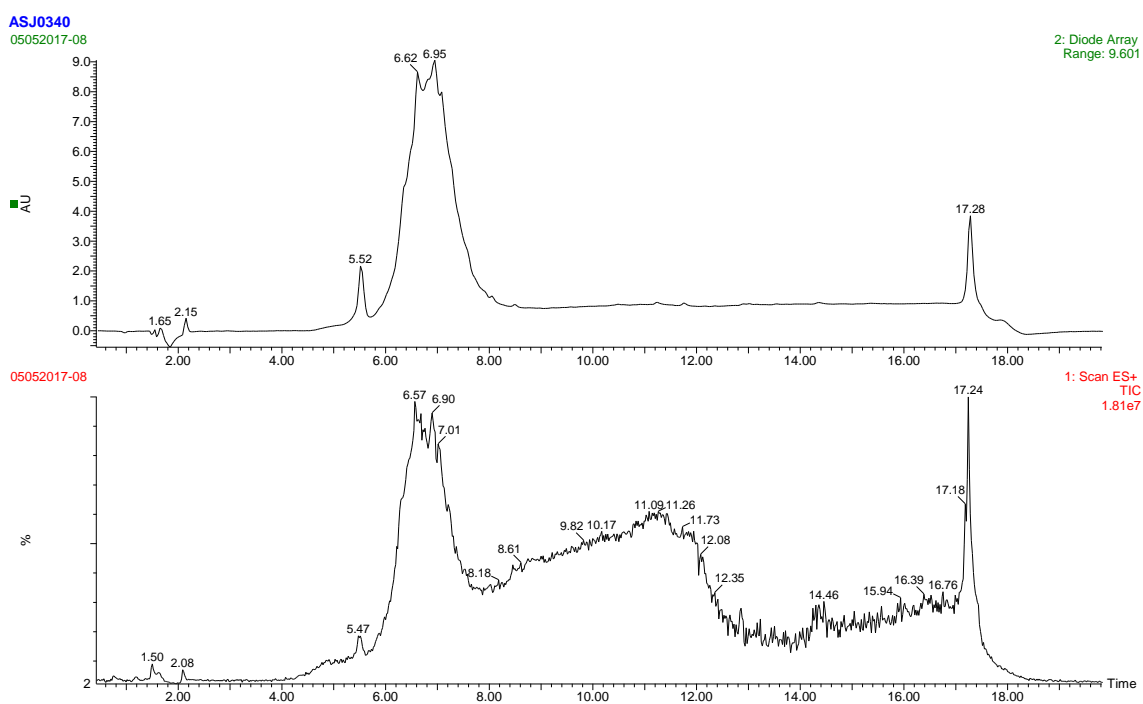


Figura V.39. Cromatograma y señal de díodo resultante para la mezcla de reacción de la obtención de **132**.

A continuación se muestran los EM correspondientes a los picos más significativos del cromatograma del compuesto **132** (Figuras V.40, V.41, V.42, V.43, V.44, V.45 y V.46).

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

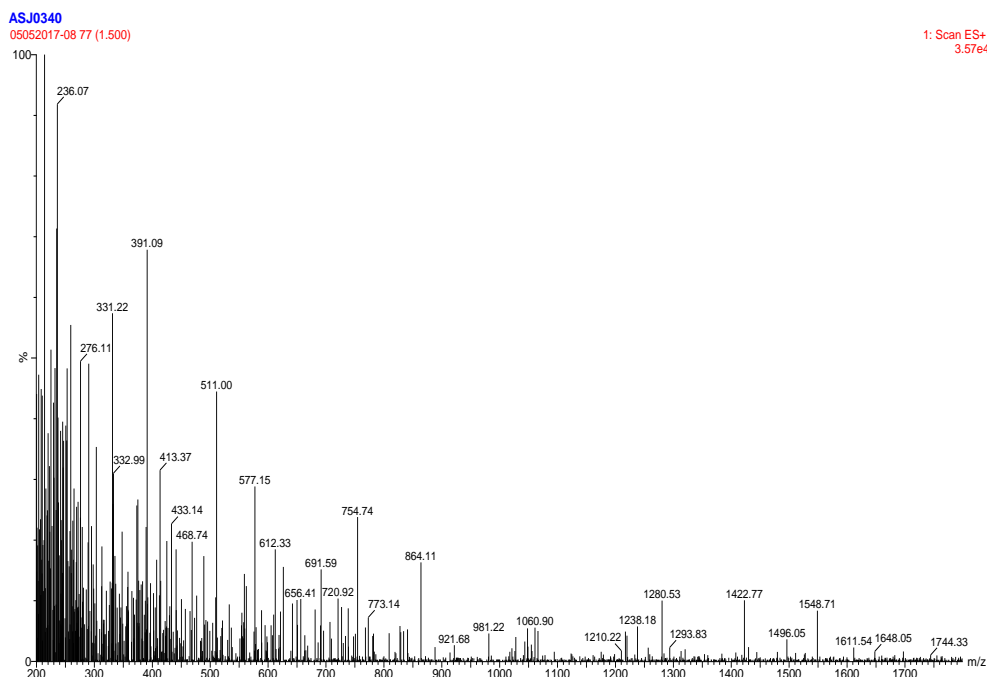


Figura V.40. EM del pico a $t_r = 1,500$ min, compuesto 132.

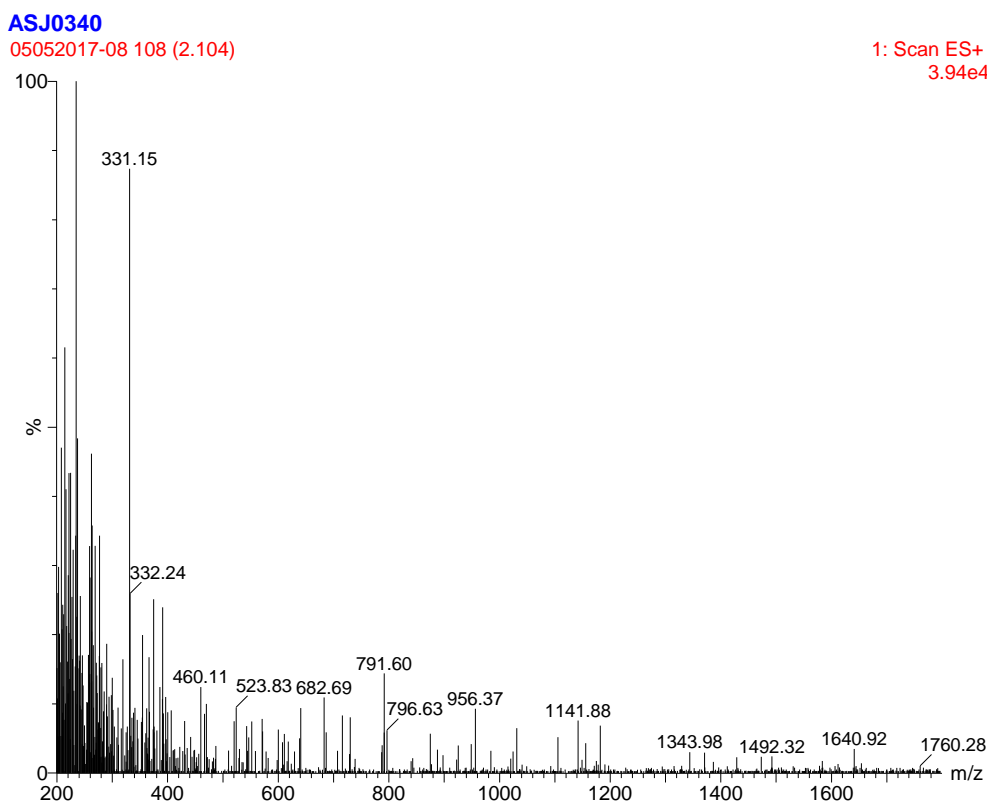


Figura V.41. EM del pico a $t_r = 2,104$ min, compuesto 132.

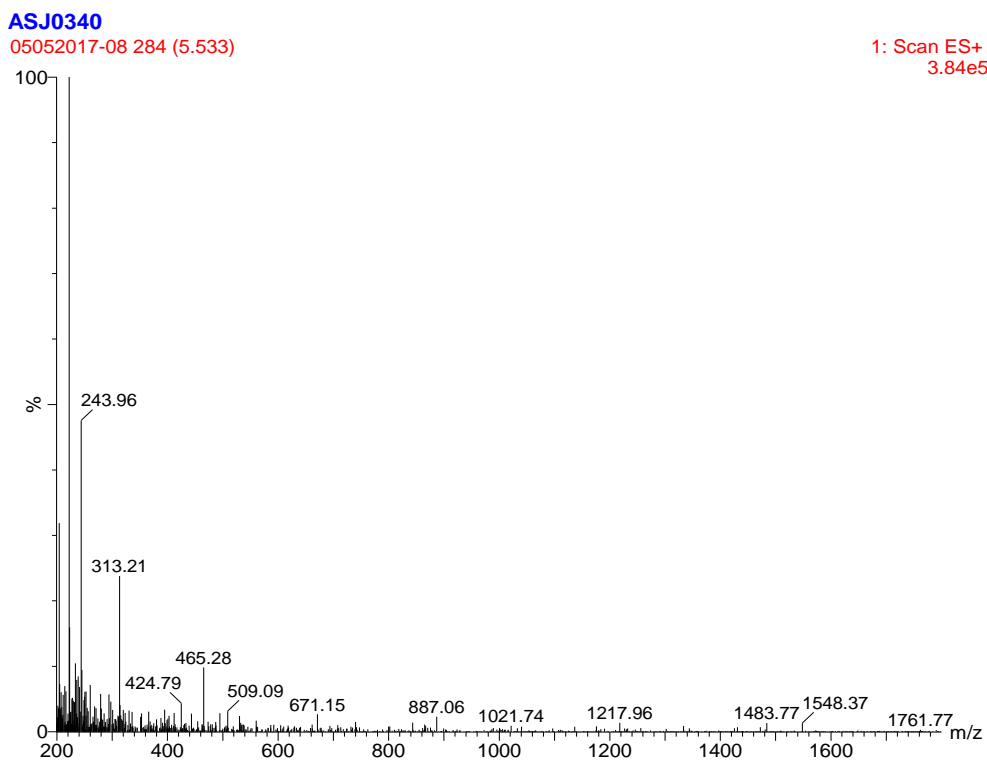


Figura V.42. EM del pico a $t_r = 5,533$ min, compuesto 132.

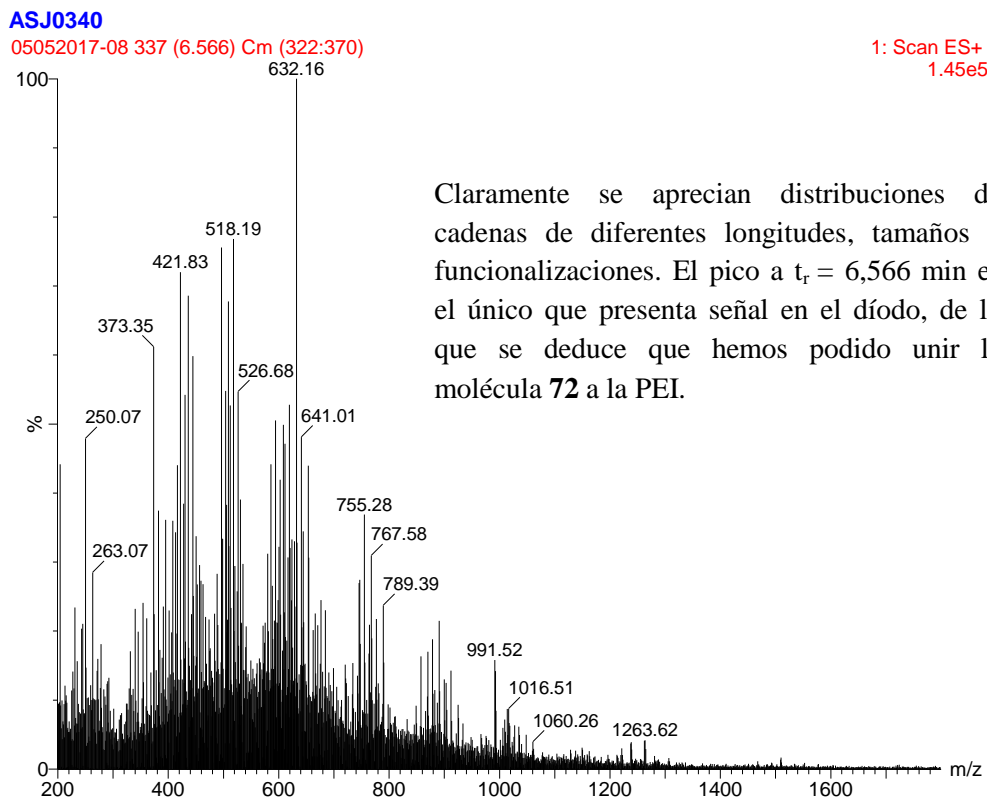


Figura V.43. EM del pico a $t_r = 6,566$ min, compuesto 132.

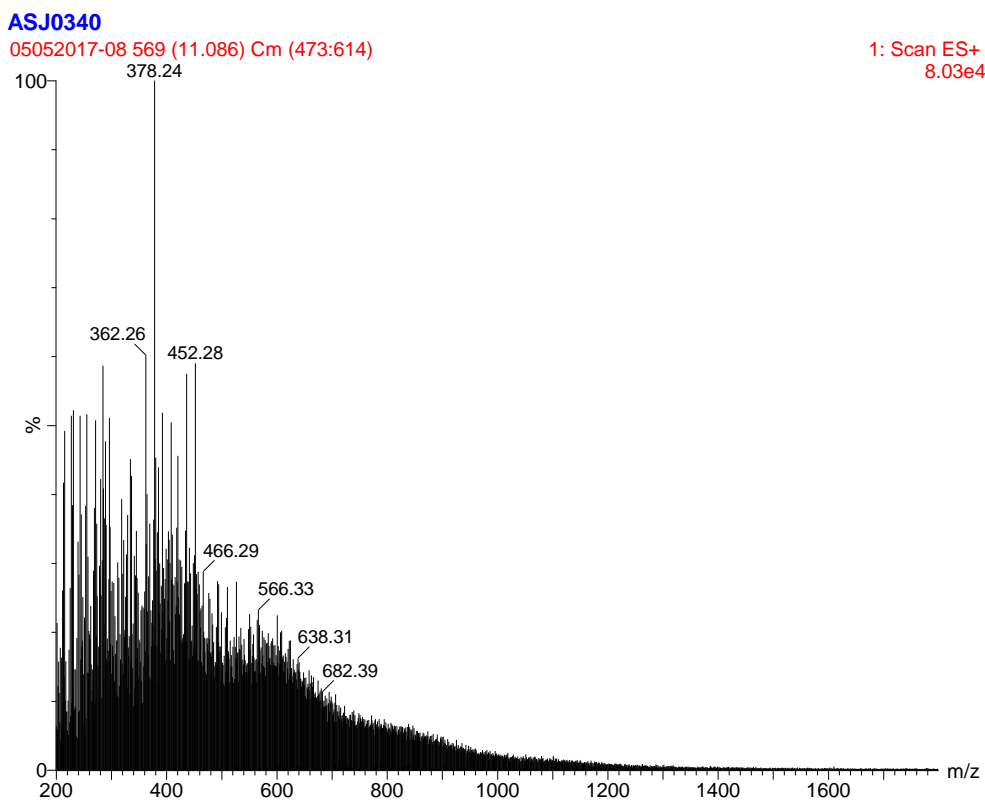


Figura V.44. EM del pico a $t_r = 11,086$ min, compuesto 132.

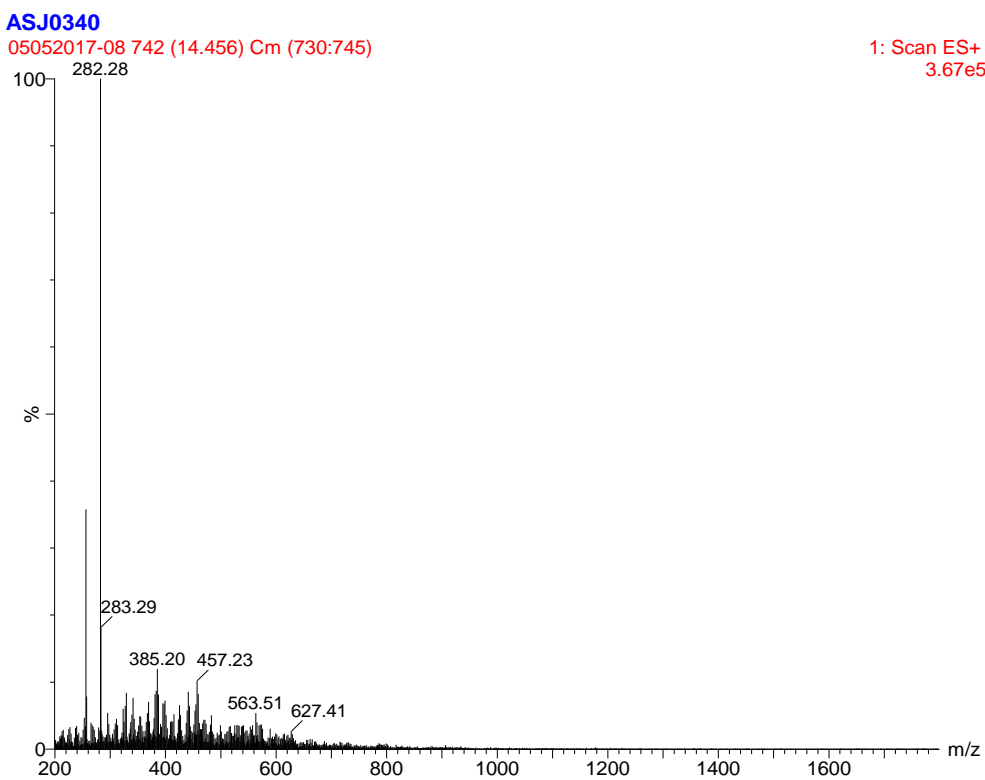


Figura V.45. EM del pico a $t_r = 14,456$ min, compuesto 132.

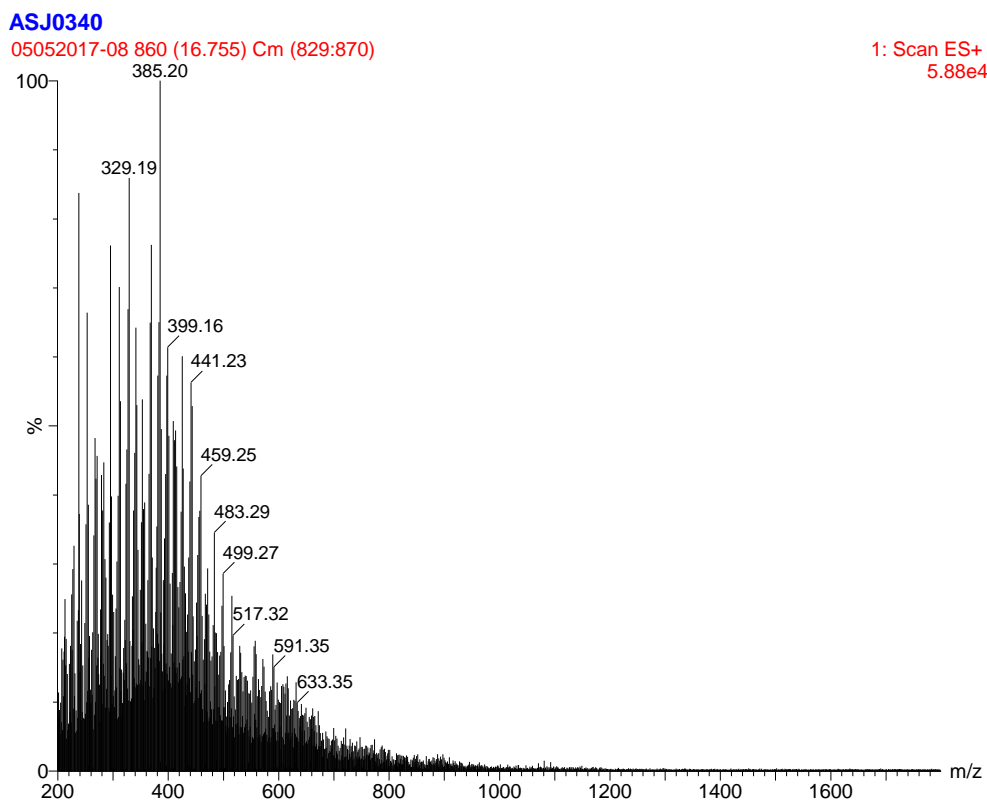


Figura V.46. EM del pico a $t_r = 16,755\text{min}$, compuesto **132**.

Se puede afirmar que la reacción funcionó al menos en parte, ya que se observó la unión de unidades de **72** al soporte polimérico, aunque no se pudo calcular cuántos grupos se unen al soporte ni cuántos ciclan posteriormente. Se piensa en dos posibles soluciones para esta problemática:

1) RMN^{15}N

Las dos posibles estructuras presentes son (**Figura V.47**):

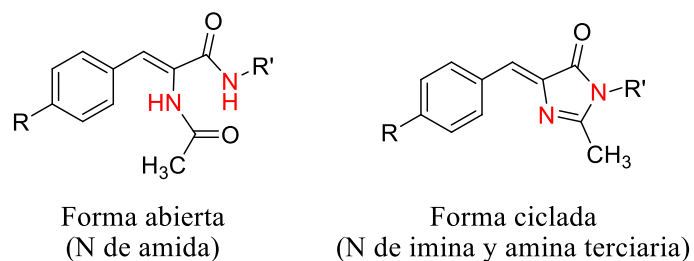


Figura V.47

Con tipos de nitrógeno diferentes por lo que, en el espectro de RMN ^{15}N , deberían tener desplazamientos químicos diferentes, pudiendo así diferenciarlos. En teoría, se podría incluso llevar a cabo una cuantificación aproximada de los grupos funcionales mayoritarios en el soporte.

2) RMN ^1H + D_2O

Se sabe que los protones lábiles no tienen un desplazamiento químico definido en RMN ^1H en medio prótico y son capaces de intercambiarse por deuterio en presencia de D_2O , haciendo que sus señales desaparezcan, disminuyan o se desplacen.

Por ello se registraron espectros con y sin D_2O . Ello pudiera permitir distinguir entre formas abiertas y cicladas (**Figura V.48**). Incluso, la relación de integración entre picos pudiera indicar, aproximadamente, la cantidad de amidas e $1H$ -imidazol-5(4*H*)-onas presentes en la muestra.

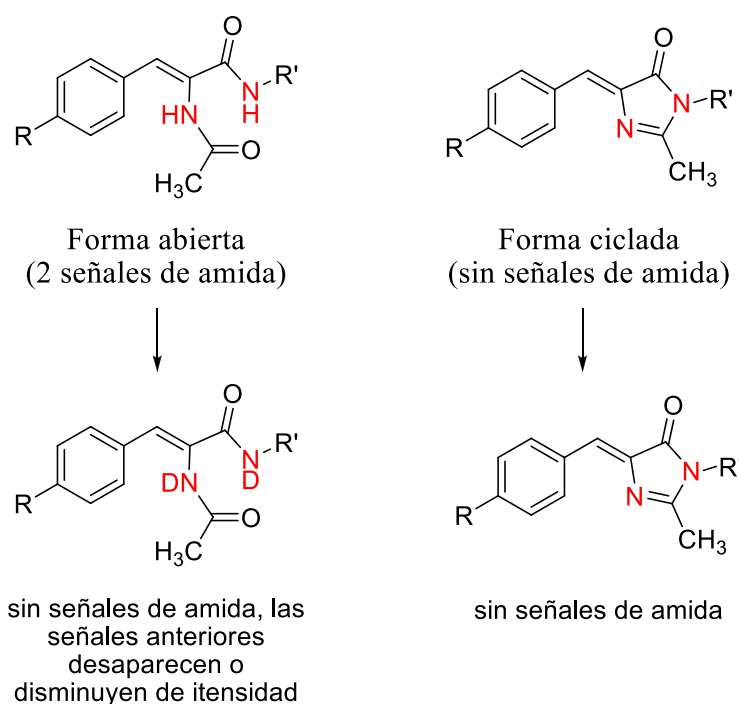


Figura V.48

Para que el registro de los espectros de RMN ^{15}N pudiera dar información útil, se debería marcar isotópicamente la muestra con ^{15}N . Para ello se hubiera tenido que repetir la síntesis marcando los reactivos iniciales (PEI y *N*-acetilglicina) con este isótopo, lo que resulta inviable.

Además, no hay mucha diferencia entre el desplazamiento químico de los nitrógenos de aminas, enaminas y amidas, lo que puede hacer difícil su diferenciación.

Por todo ello se descartó la idea de registrar espectros de RMN ^{15}N , pero sí se registraron los espectros de estos sistemas con D_2O . En estos espectros se observó que

la señal que correspondería a las amidas de las formas abiertas disminuye de intensidad, pero sin claridad suficiente. Seguramente existían formas abiertas, pero la interpretación es insegura (**Figura V.49**).

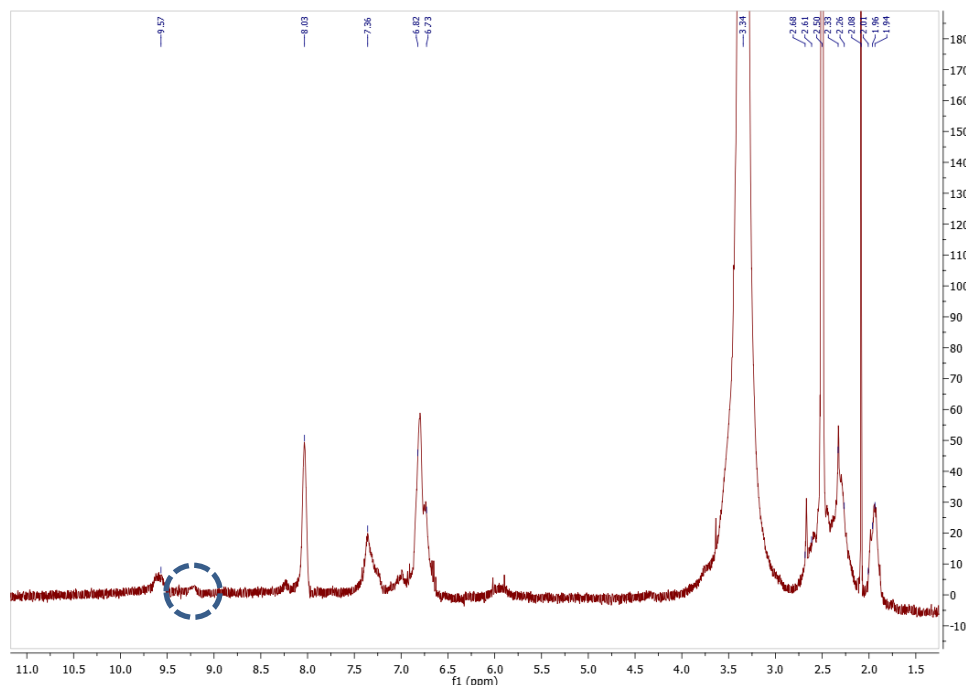


Figura V.49. RMN ^1H del compuesto 132 al que se le ha adicionado D_2O y se ha realizado en $\text{DMSO-}d_6$.

5.3.4. Ensayos de transamidación

A la vista de los resultados anteriores se pensó en una alternativa para la obtención de los productos deseados que consistía en una reacción análoga a una transamidación sobre las imidazolonas objetivo, es decir, si se produce reacción entre las 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas y una amina primaria cualquiera para generar la 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona de ésta última (**Figura V.50**).

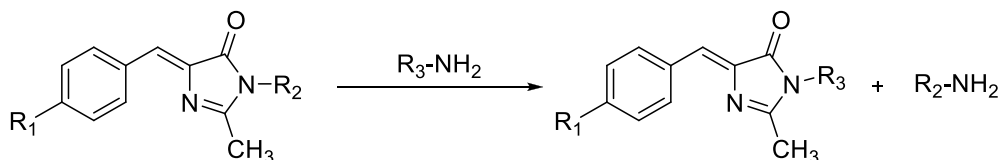


Figura V.50

5.3.4.1. Transamidación: pruebas con moléculas discretas

La idea se probó con **62** y **64** y un exceso de BnNH_2 , como se representa en el **Esquema V.51**:

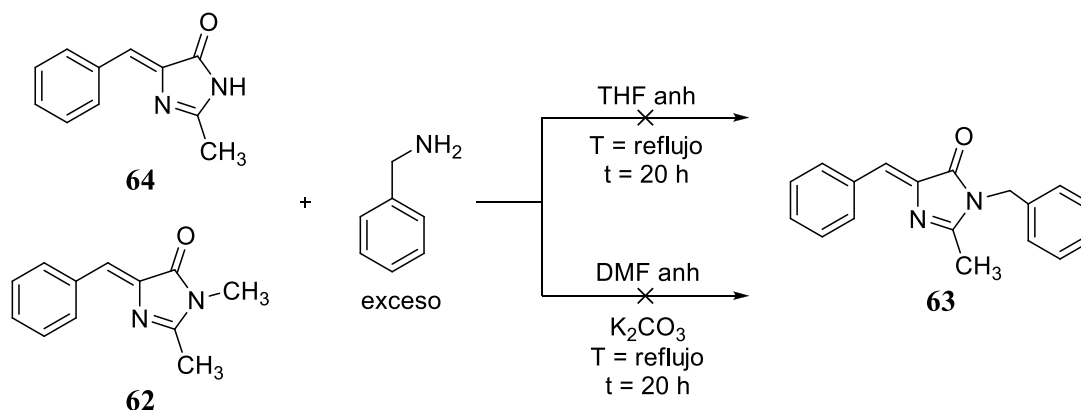


Figura V.51

El espectro de masas **no** muestra la masa correspondiente al producto deseado **63**, sino más bien una mezcla de productos, hallándose como producto mayoritario el que se genera al producirse el ataque nucleófilo de la bencilamina sobre el carbonilo del heterociclo, con posterior apertura de éste y sin volver a ciclar de nuevo eliminando MeNH₂ (**Figura V.52**).

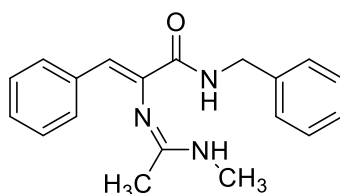


Figura V.52

5.3.4.2. Transamidación: pruebas con soporte polimérico

Ensayos análogos al anterior con **62** y **63** con PEI dieron los mismos resultados negativos.

5.3.5. Aproximación a la síntesis de análogos poliméricos del *p*-HBDI unidos a PEI por construcción directa sobre el soporte

A diferencia de la ruta sintética convergente descrita en los apartados anteriores, este método requiere de 5 etapas de síntesis sobre la PEI. En primer lugar se trató de construir las imidazolonas poliméricas representadas (**Esquema V.53**) para después llevar a cabo la condensación con los benzaldehídos adecuados. El seguimiento de las reacciones se realizó por espectroscopía IR y RMN ¹H.

La ruta sintética comenzó con una primera etapa de acetilación de todos los grupos amino del soporte polimérico mediante la reacción de Schotten-Baumann, dando el producto **129** (**Figuras V.54, V.55 y V.56**).

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

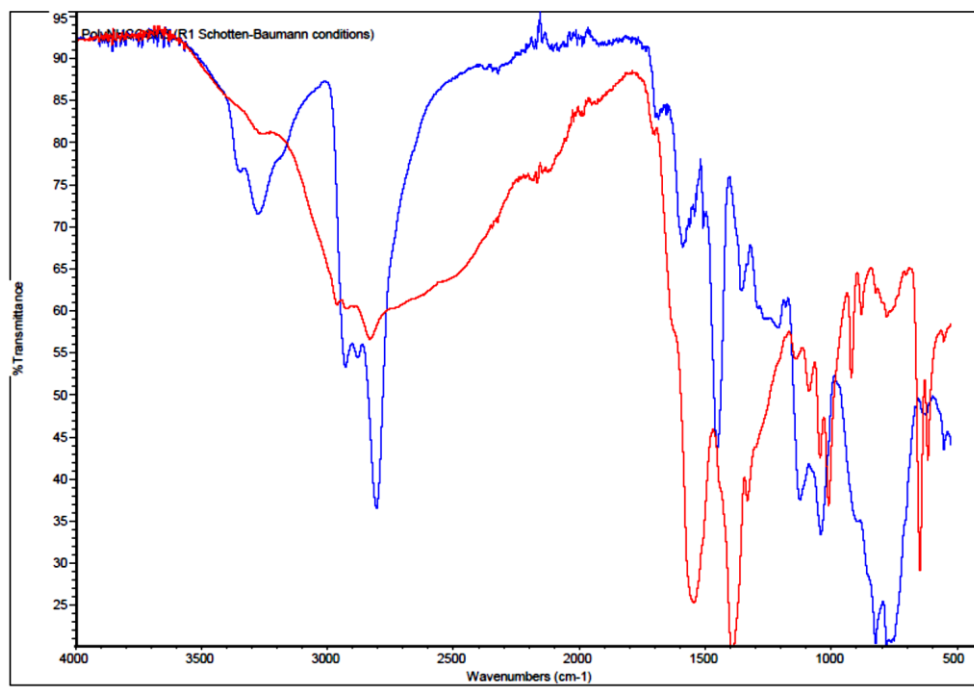
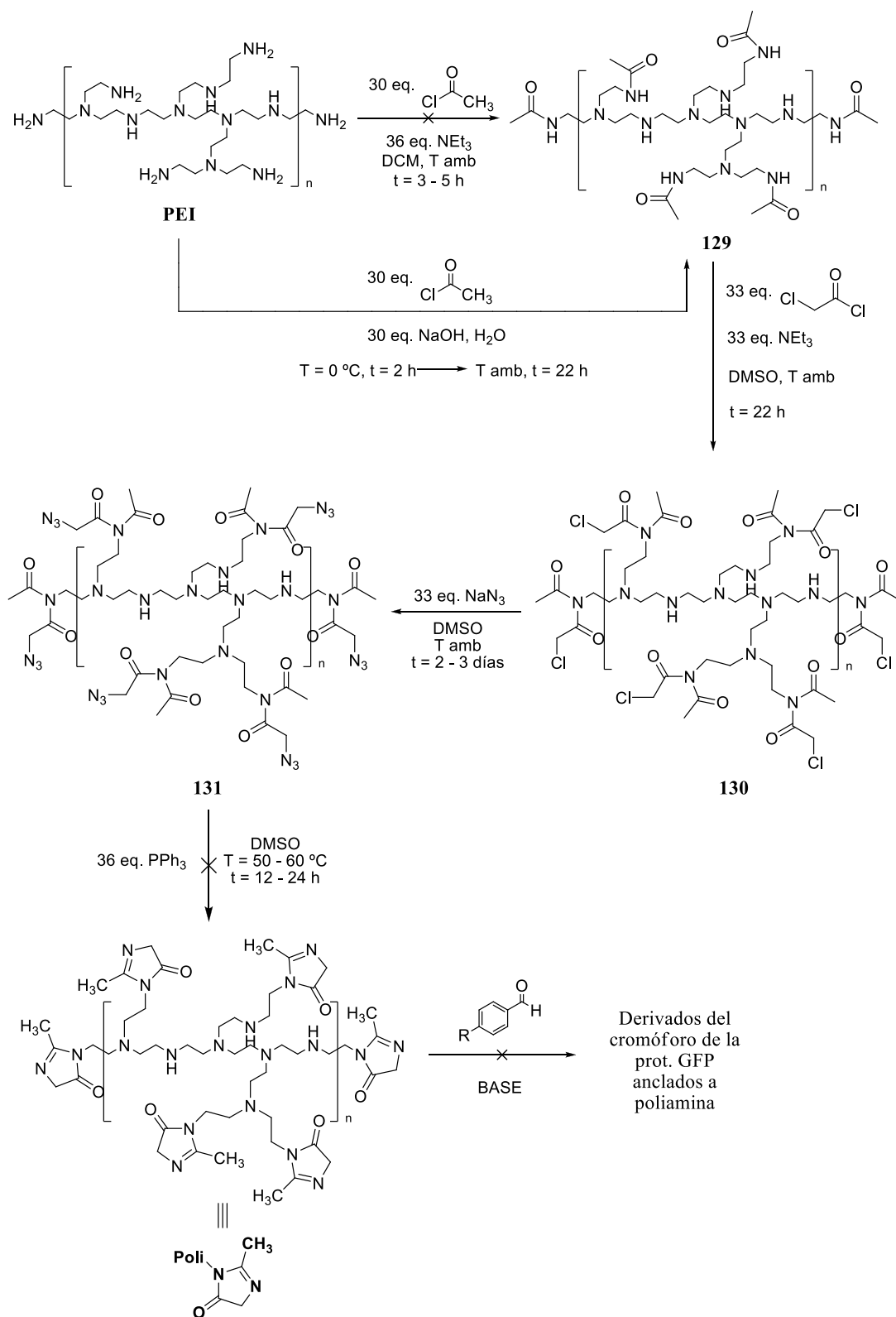


Figura V.54. Comparación de los espectros IR de la PEI comercial (azul) y el compuesto 129 (rojo).

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)



Esquema V.53

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

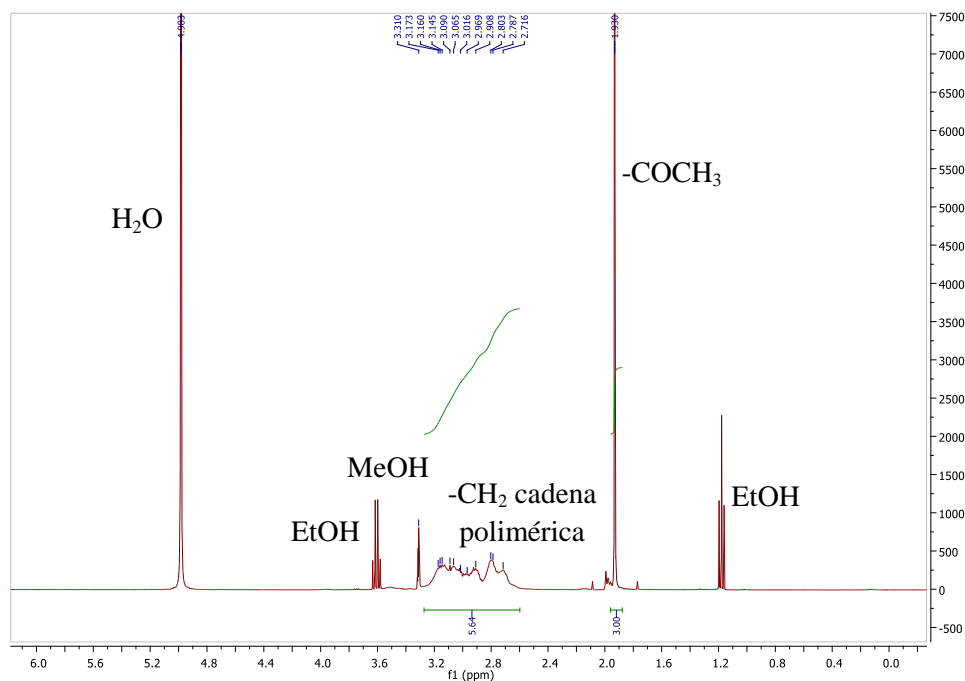


Figura V.55. Espectro de RMN ^1H del compuesto **129** en CD_3OD .

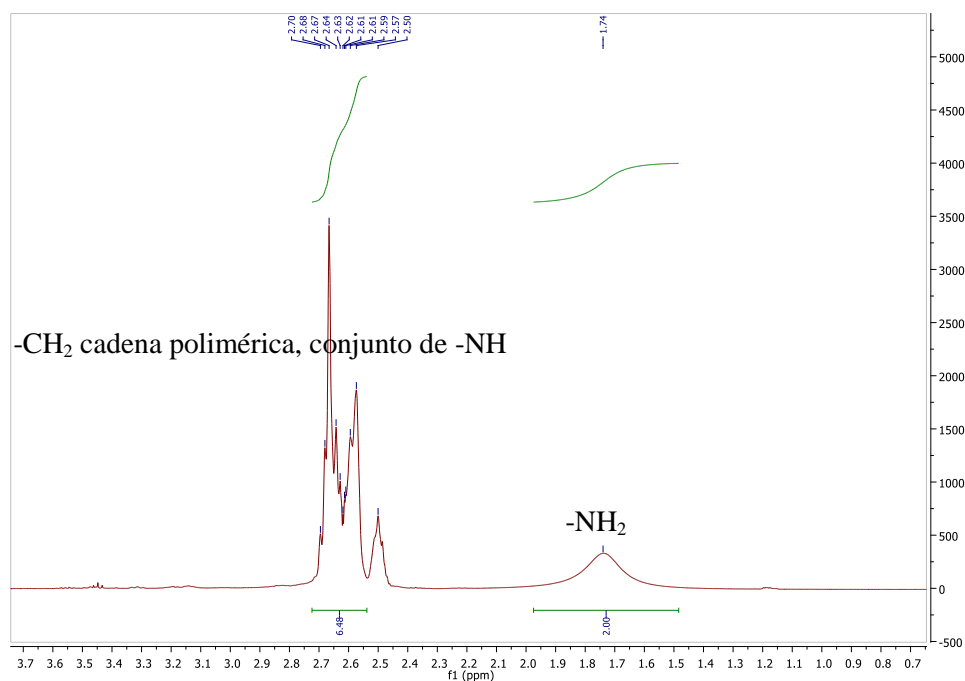


Figura V.56. Espectro de RMN ^1H de la PEI ramificada comercial en DMSO-d_6 .

Comparando los espectros IR de ambos compuestos se puede apreciar la aparición de una banda ancha entre $1600 - 1544 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente al grupo C=O de los grupos amida. Además se distinguen las bandas de tensión N-H, tanto simétrica como asimétrica, entre $3000 - 2400 \text{ cm}^{-1}$. También se observan las bandas de flexión N-H, coexistiendo tanto aminas primarias como secundarias y observándose a 1640 cm^{-1} y 1560 cm^{-1} para las aminas primarias y sobre 1500 cm^{-1} las secundarias.

En el RMN ^1H se puede ver la señal del metilo de los grupos acetamida y la variación en el desplazamiento químico que sufren los metilenos de la cadena polimérica.

Una vez sintetizado el compuesto **129** se hizo reaccionar con un exceso de cloruro de cloroacetilo y NEt_3 a temperatura ambiente durante toda una noche en dos disolventes diferentes, en DMSO y en DMF. Se obtuvo **130**. El crudo obtenido, disuelto en DMSO, se utiliza sin más purificación en la siguiente etapa de la síntesis, sin caracterizar.

No obstante, posteriores caracterizaciones llevadas a cabo han puesto de manifiesto que el compuesto **130**, una vez formado, puede convertirse en una sal de amonio cuaternaria, resultado del ataque de la NEt_3 a los grupos cloruro terminales (**Figuras V.57, V.58 y V.59**). Ello no es un problema ya que, tanto el cloruro como las sales de amonio cuaternarias, son buenos grupos salientes, que es la idea básica de este paso en la ruta sintética. Por lo tanto, tenemos un sistema con cloruros y con amonios simultáneamente.

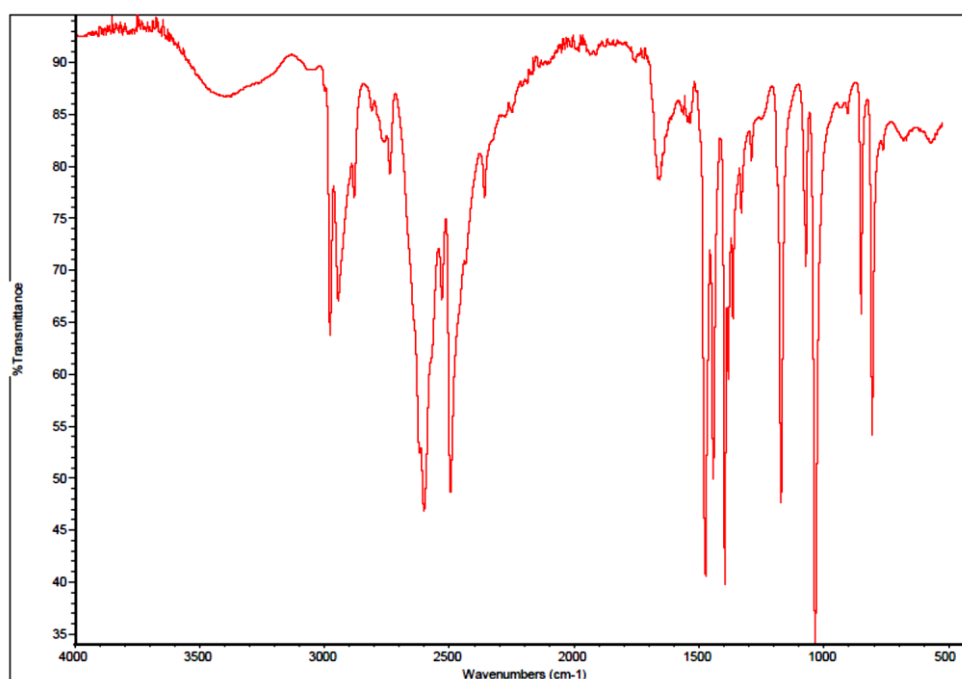


Figura V.57. Espectro IR de la poli sal de amonio cuaternaria de 130.

5. Sistemas derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

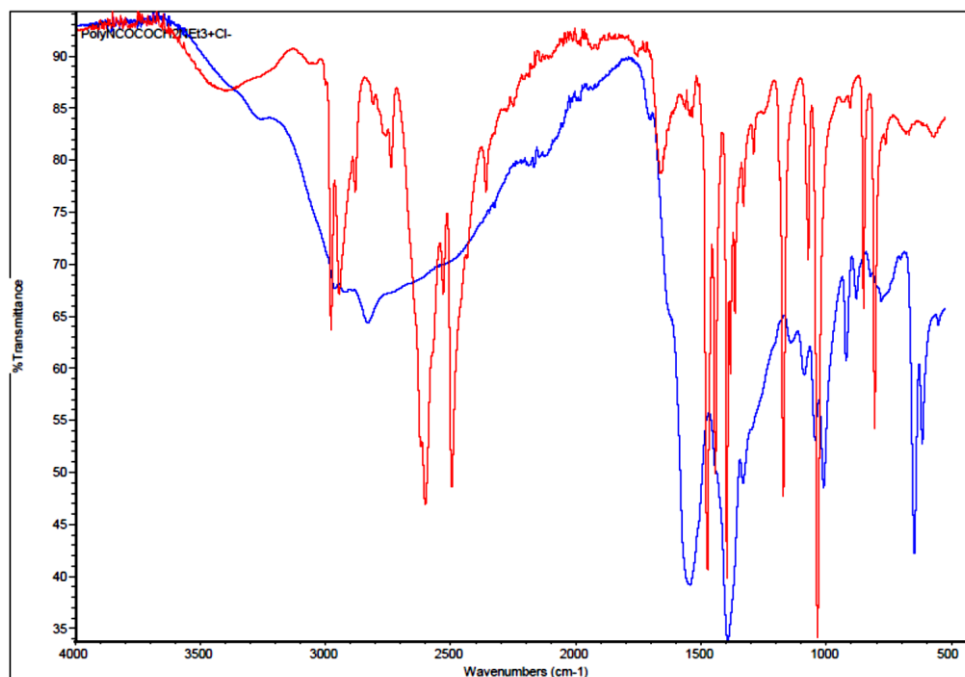


Figura V.58. Comparación de espectros IR de los compuestos **129** (azul) y la poli sal de amonio cuaternaria (rojo).

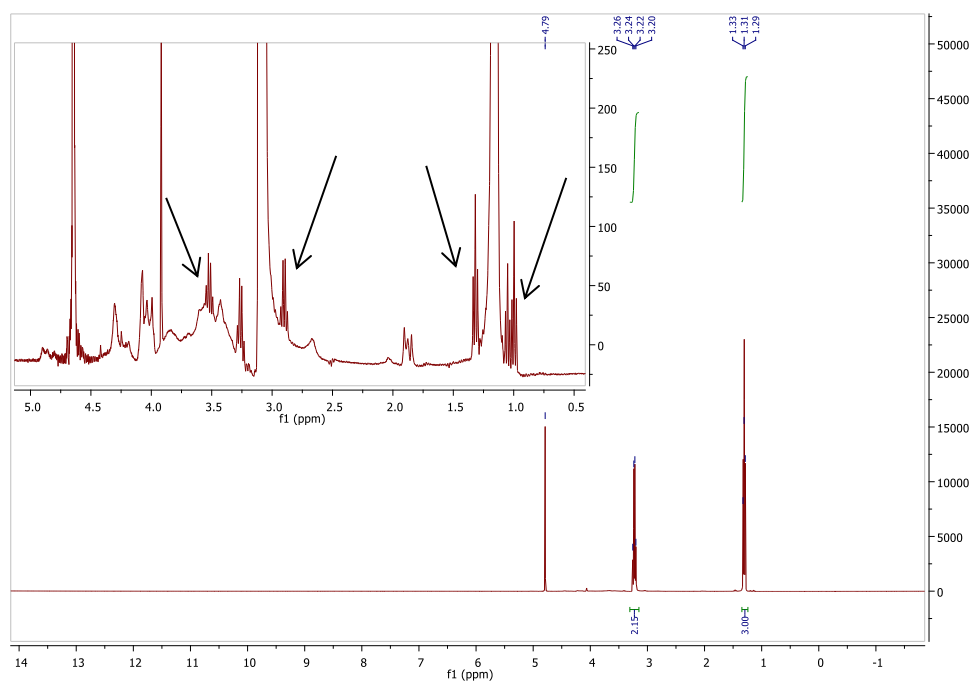


Figura V.59. Ampliación de la zona alifática del espectro RMN ¹H de la poli sal de amonio cuaternaria anterior, hecho en D₂O. Se pueden apreciar perfectamente conjuntos de tripletes y cuadrupletes.

La siguiente reacción consistió en tratar el compuesto **130** con un exceso de NaN_3 en DMSO, a temperatura ambiente, durante dos días para formar **131**, observándose la introducción del grupo azida sobre nuestro soporte por la presencia de una banda a 2100 cm^{-1} en el espectro IR, como se ve en la **Figura V.60**. También se observan cambios congruentes con la reacción en el espectro de RMN ^1H (**Figura V.61**).

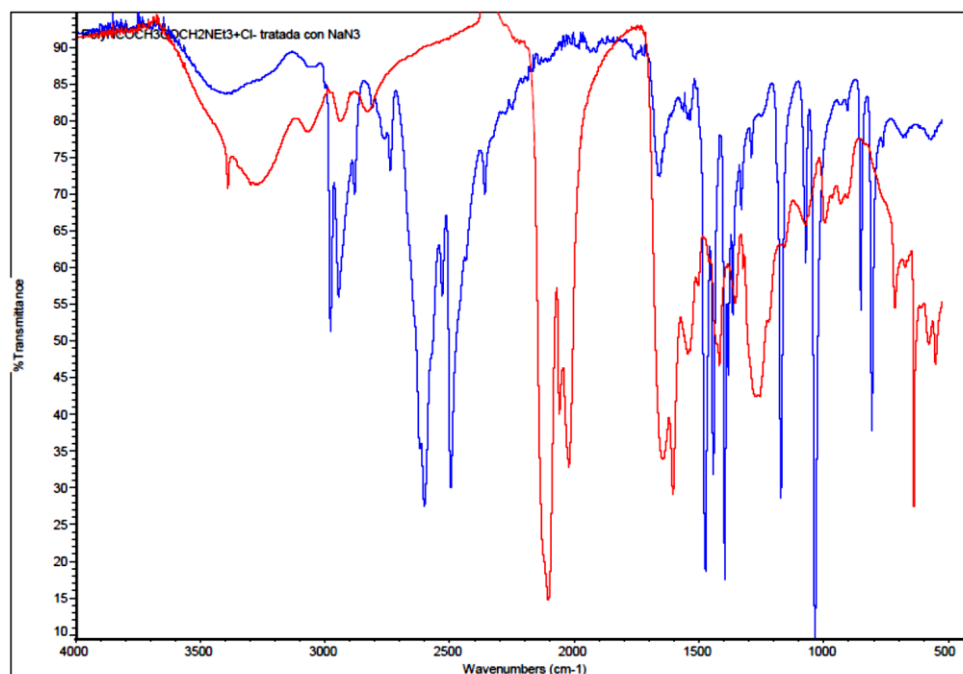


Figura V.60. Comparación de los espectros IR de la poli sal de amonio cuaternaria (azul) y **131** (rojo).

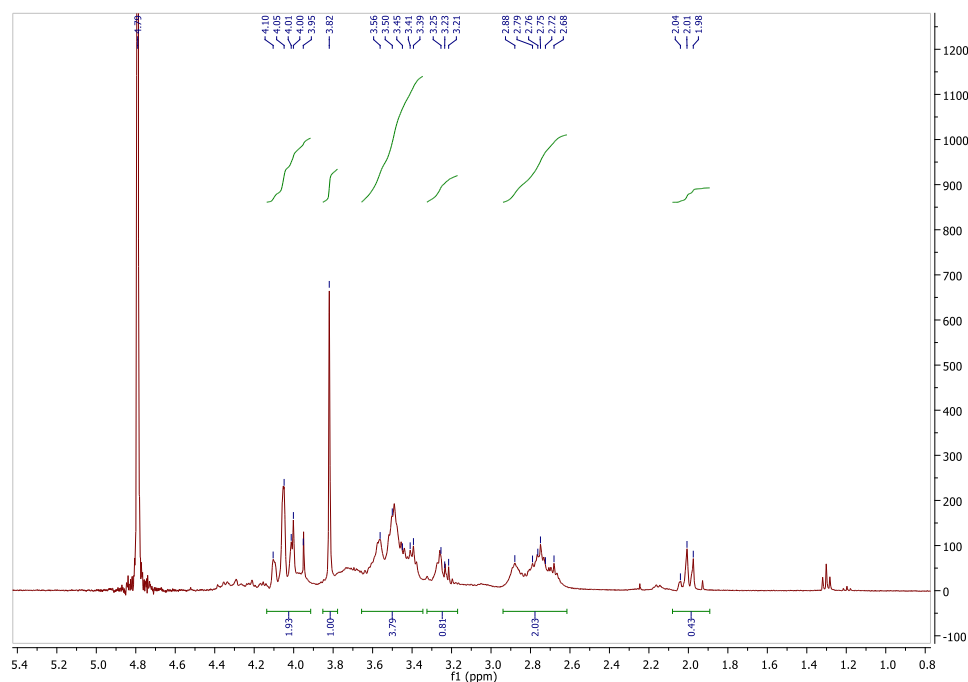
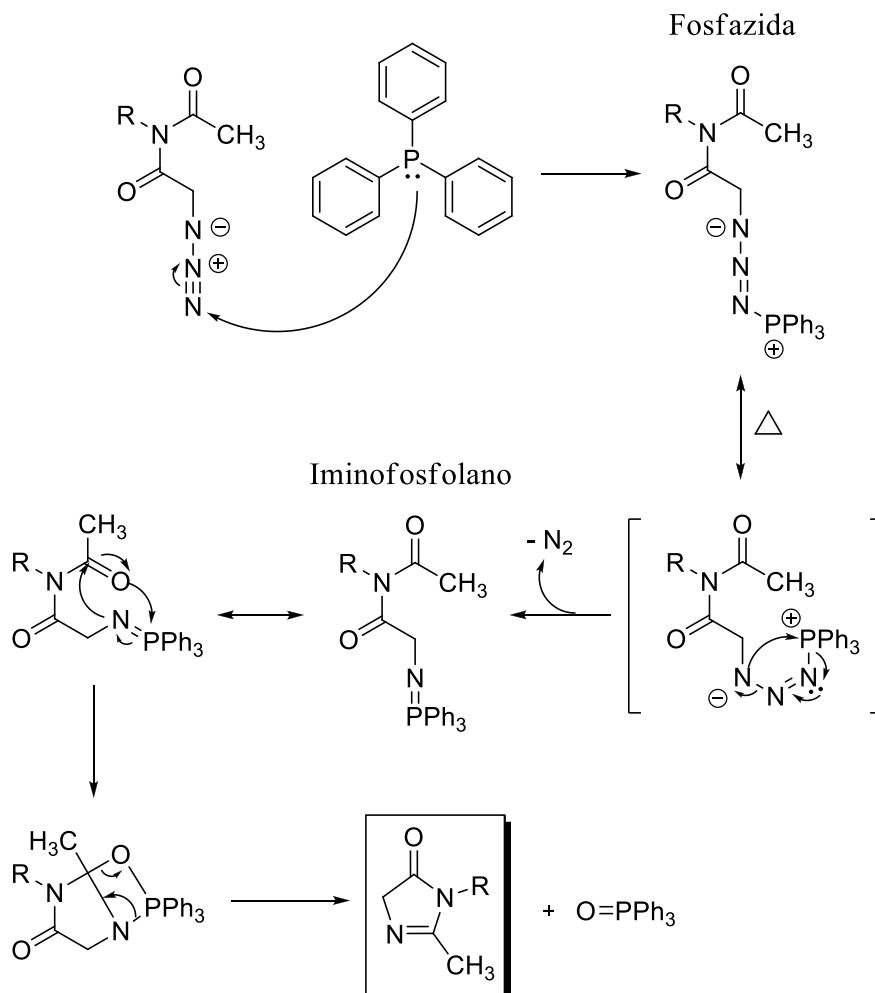


Figura V.61. Espectro de RMN ^1H del compuesto **131** realizado en D_2O .

Con **131** se probaron reacciones de ciclación intramolecular para la formación de la 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona, tanto en DMSO como en DMF, con un exceso de PPh₃ a 50 – 60 °C durante aproximadamente un día. El mecanismo de esta reacción se representa en el **Esquema V.62**.



Esquema V.62

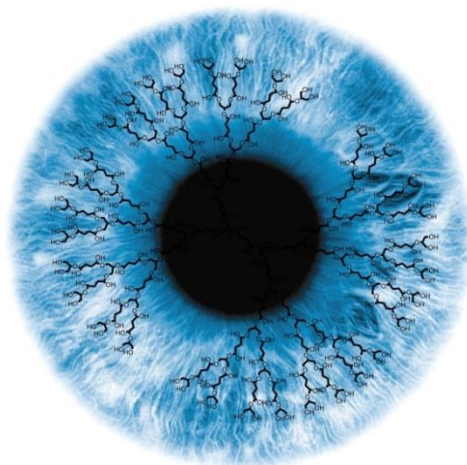
Estas reacciones han presentado muchos problemas de purificación, en la eliminación de los disolventes empleados y, especialmente, en la separación de la PPh₃ utilizada y el O=PPh₃ formado, siendo imposible obtener los productos deseados puros. Reacciones posteriores no han funcionado y, en consecuencia, no se han podido obtener los análogos del *p*-HBDI unidos a PEI mediante esta metodología.

Por lo tanto, y como conclusión, se puede afirmar que de los dos métodos sintéticos estudiados, la reacción directa entre **72** (y sus análogos) y la PEI es el más conveniente a pesar de las dificultades, ya que en una sola reacción se puede unir la molécula activa al soporte polimérico. Además, este método permite preparar cantidades considerables del polímero funcionalizado en caso de ser necesario.

**6. DENDRÍMEROS
FUNCIONALIZADOS CON EL
CROMÓFORO DE LA
PROTEÍNA GFP**

6.1. Introducción a los sistemas dendriméricos

Tras los estudios realizados sobre la unión de moléculas que presentan carácter birradical triplete térmicamente asequible al ácido poliacrílico y la polietilenimina ramificada, se estudió la posibilidad de dendrímeros como alternativa a los sistemas anteriores. De nuevo nos centramos en la unión del cromóforo de la proteína GFP, el *p*-HBDI, **52**, sobre estas estructuras.



La razón fue la necesidad de trabajar con un soporte polimérico de estructura química definida, a diferencia de los soportes anteriores, en los que la distribución funcional es aleatoria, lo que dificulta la caracterización de los sistemas finales. Un inconveniente práctico es el precio de los dendrímeros comerciales; no obstante, son fácilmente sintetizables con la funcionalización necesaria^{VI.1, VI.2}.

En primer lugar se trabajó con el EDTA como modelo sencillo de los dendrímeros y se siguió con dendrímeros tipo PAMAM (poliaminoamida) por poseer múltiples grupos amino como en el caso de la PEI.

6.2. Síntesis de análogos dendriméricos del *p*-HBDI

6.2.1. Aproximación a la síntesis de dendrímeros de G₀ derivados del EDTA y funcionalizados con el *p*-HBDI (**52**)

Como modelo de este grupo de sistemas se escogió el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, **Figura VI.1**).

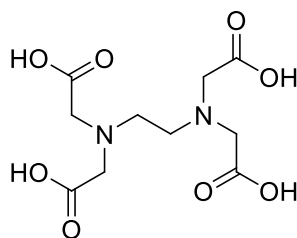


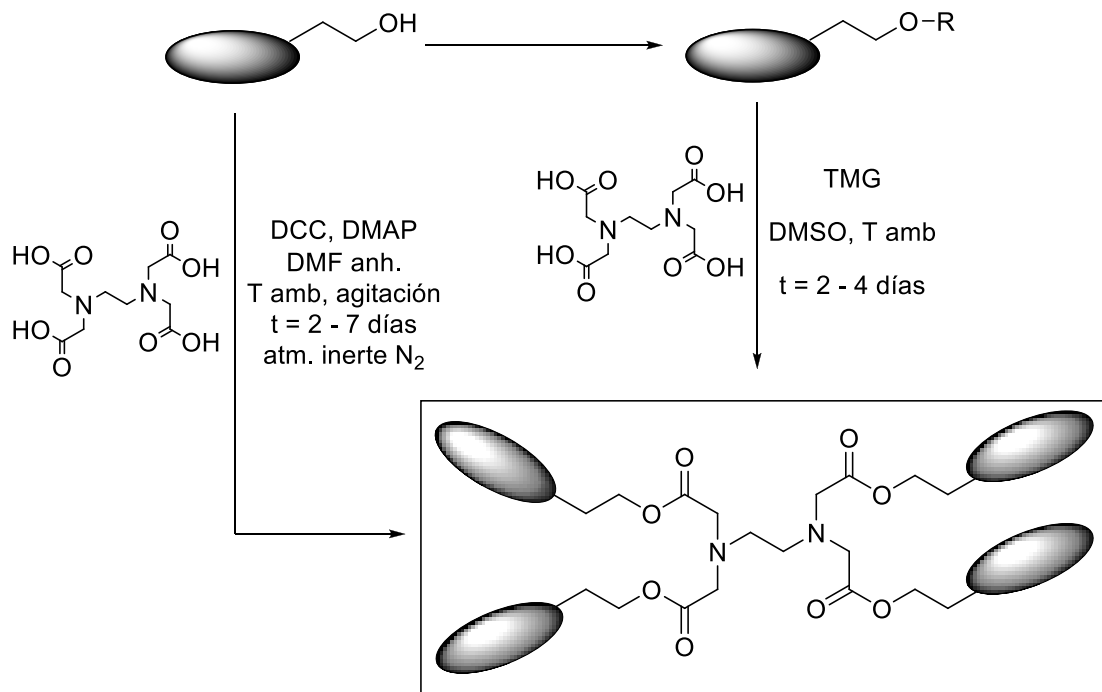
Figura VI.1

^{VI.1} T. Baig, J. Nayak, V. Dwibedi, A. Singh, A. Srivastava, P. K. Trip, *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, **2015**, 4 (1), 44 – 59.

^{VI.2} M. Kaur, *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, **2014**, 3 (3), 15 – 19.

El EDTA se puede considerar el dendrímero más simple y un modelo de dendrímeros más complejos (generaciones superiores).

El hecho de tener cuatro grupos ácidos nos permitió aplicar procedimientos análogos a los vistos para el ácido poliacrílico y que se muestran en el **Esquema VI.2**.



Esquema VI.2

La esterificación de los grupos ácidos con nuestras moléculas modificadas con un grupo hidroxietilo se descartó por la difícil purificación de los productos. Por ello nos decantamos por la segunda ruta, que se basa, como ya se explicó, en el ataque nucleófilo del anión carboxilato de los cuatro grupos ácidos que forman el EDTA sobre nuestras moléculas funcionalizadas con un buen grupo saliente¹²³, a pesar de la baja nucleofilia del grupo carboxilato.

Se hace especial hincapié en que la unión sobre las estructuras dendríticas solamente se ha aplicado al *p*-HBDI (**52**) y sus derivados.

6.2.1.1. Reacción entre el EDTA y **58** y **59** (Figura VI.3)

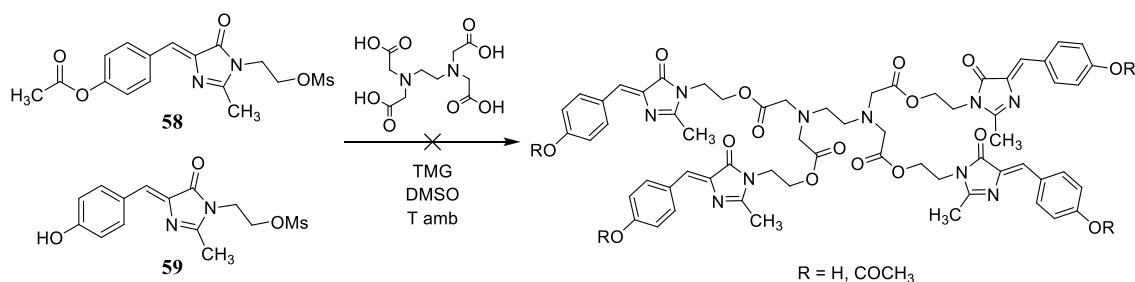
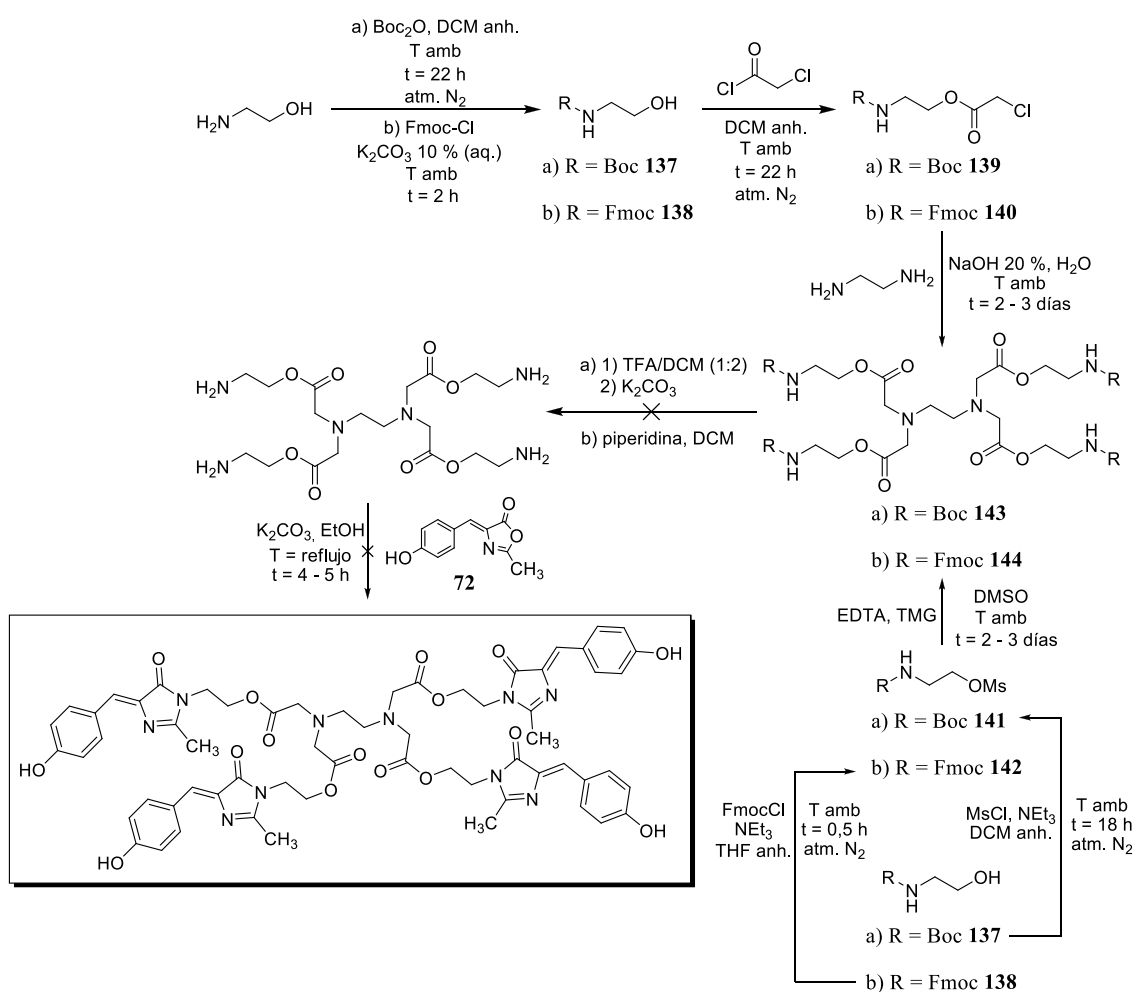


Figura VI.3

Aplicando al EDTA el método ya visto para el ácido poliacrílico, por reacción con **59** se obtuvo un crudo de reacción cuyo espectro de masas indicó que sólo se habían unido dos grupos de los cuatro posibles (**145a**, **145b** o **145c**), probablemente de manera aleatoria, sobre los cuatro grupos ácidos. En el caso de **58**, el resultado fue aún peor.

6.2.1.2. Síntesis convergente

Visto el resultado anterior se cambió la estrategia sintética. Se preparó la tetraaminoetilamida del EDTA para disponer de cuatro grupos amino primarios terminales que pudieran reaccionar con la 1,3-oxazol-5(4*H*)-ona precursora del *p*-HBDI o sus derivados en una vía sintética convergente (**Esquema VI.4**).



Esquema VI.4

El paso clave para la formación del derivado del EDTA con 4 grupos amino terminales es la desprotección de los compuestos **143** y **144**. Desgraciadamente, no tuvimos éxito en ello. La desprotección del grupo Boc se intentó en las condiciones estándar

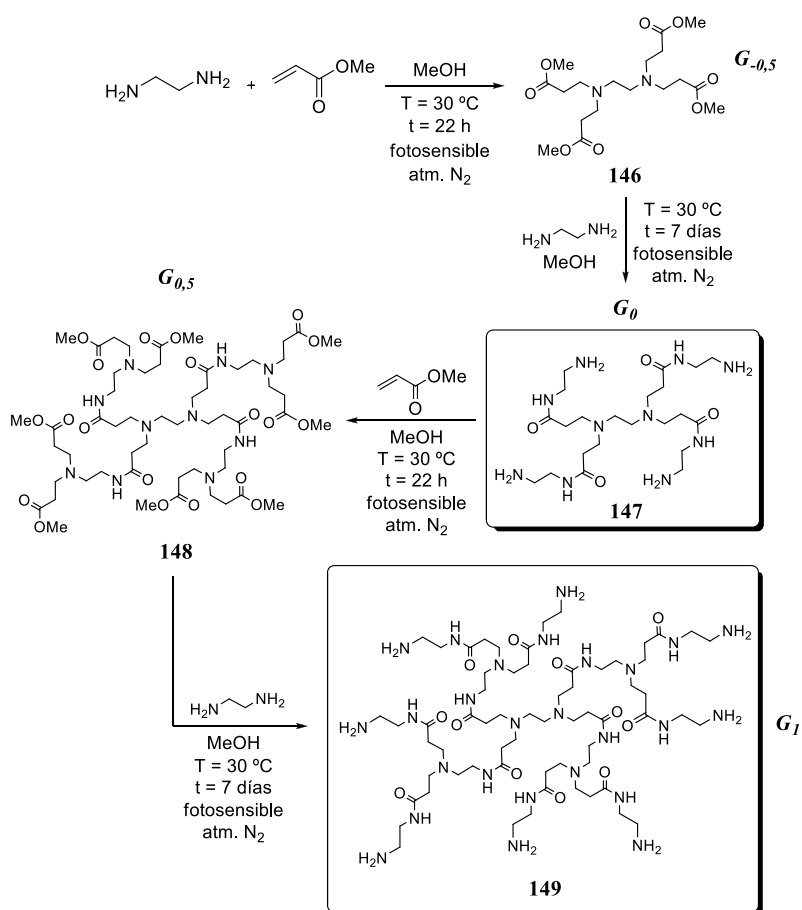
utilizando TFA en DCM (1:2) con lo que se obtuvo un sólido aceitoso marrón que no era el producto esperado ni se pudo determinar qué era.

En cuanto a **144**, su insolubilidad dificultó la eliminación del grupo Fmoc en condiciones básicas estándar recuperándose una mezcla del producto de partida y productos parcialmente desprotegidos como indicó el análisis por HPLC-EM del crudo de la reacción. Por tanto, no se pudo continuar con la reacción entre el EDTA modificado y **72**.

6.2.2. Síntesis lineal de dendrímeros del tipo PAMAM (poliaminoamida) funcionalizadas con el *p*-HBDI (**52**) y análogos

6.2.2.1. Síntesis de dendrímeros tipo PAMAM de G_0 y G_1 con núcleo y ramificaciones de etilendiamina

La síntesis de estos compuestos se describe en el **Esquema VI.5**.



Esquema VI.5

Las estructuras dendriméricas anteriores están caracterizadas por “capas” entre cada punto focal llamadas ‘generaciones’ (**Figura VI.6**). El término ‘generación’ hace referencia al número de puntos focales que aparecen desde el ‘core’, el núcleo central, hasta la superficie^{VI.3}. En los dendrímeros poliamidoamina (PAMAM) el núcleo es o bien amonio o bien etilendiamina. A los compuestos intermedios que presentan grupos carboxilato en superficie se denominan dendrímeros de ‘media generación’ o G_{0.5}.

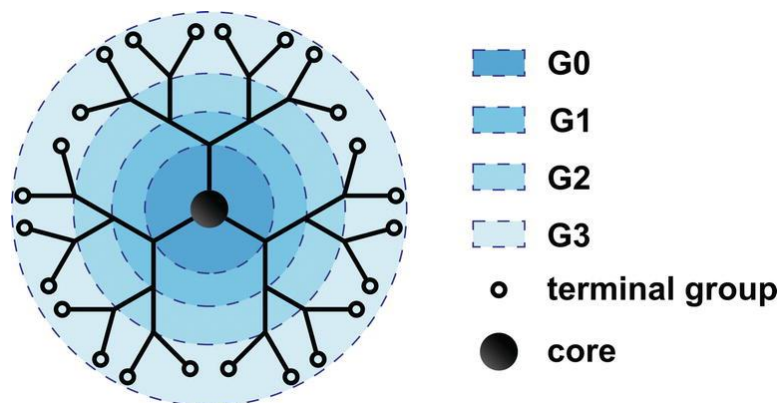


Figura VI.6. Representación esquemática de un dendrímero.

La obtención de los dendrímeros anteriores se lleva a cabo mediante una síntesis divergente^{VI.4} (**Figura VI.7**).

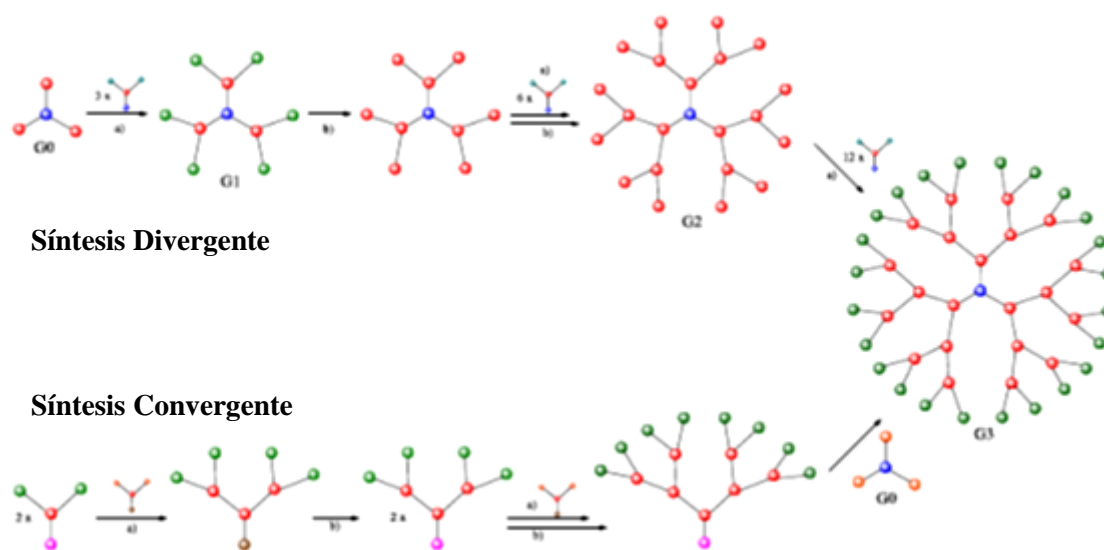


Figura VI.7. Métodos divergente y convergente utilizados para la síntesis de dendrímeros.

^{VI.3} B. N. Rao, V. Viswanath, K. R. Reddy, S. R. Fathima, P. Surekha, S. Bhuvaneshwari, *Journal of Global Trends in Pharmaceuticals Sciences*, **2015**, 6 (3), 2860 – 2866.

^{VI.4} M. Marcos, J. L. Serrano, *An. Chim.*, **2009**, 105 (2), 103 – 110.

En ella, el dendrímoro se construye mediante etapas repetitivas a partir de un núcleo central multifuncional, en nuestro caso la etilendiamina, introduciendo reiteradamente nuevos centros de ramificación. El mismo grupo funcional se ensambla sobre el extremo de cada nueva rama, con objeto de continuar el proceso de división y obtener la generación superior. Cada ‘generación’ del dendrímoro tiene un mayor diámetro molecular, dos veces el número de sitios reactivos en la superficie y, aproximadamente, el doble del peso molecular que la generación precedente^{VI.5}. En la **Tabla VI.8** se puede observar el impacto en el tamaño del dendrímoro PAMAM a medida que aumenta su generación.

Generación (PAMAM)	Peso molecular (g/mol)	Diámetro (nm)	Grupos reactivos en superficie
0	517	1,5	4
1	1.430	2,2	8
2	3.256	2,9	16
3	6.909	3,6	32
4	14.215	4,5	64
5	28.826	5,4	128

Tabla VI.8. Variación del peso molecular y del tamaño de los dendrimeros tipo PAMAM según crece la generación.

El crecimiento del dendrímoro se produce capa tras capa, desde dentro hacia afuera, recordando la estructura de una cebolla¹.

Este método presenta algunos inconvenientes. En primer lugar, es necesario un gran exceso del monómero utilizado como unidad de crecimiento, con el fin de asegurar que todas las funciones periféricas reaccionan. Al ir aumentando las generaciones, la utilización de este exceso es cada vez más importante, y como resultado, las purificaciones de los productos dendríticos finales se hacen cada vez más complejas. En segundo lugar, el elevado número de reacciones que tienen que llevarse a cabo sobre una única molécula (con muchos puntos reactivos equivalentes), requiere transformaciones muy efectivas (rendimientos en torno al 99 %) para evitar defectos^{VI.6}.

La síntesis divergente llevada a cabo (**Figura VI.5**) comenzó haciendo reaccionar el núcleo de nuestro dendrímoro, la etilendiamina, con un exceso de 5 equivalentes de

^{VI.5} D. M. Junge, D. V. McGrath, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39 (13), 1701 – 1704.

¹ El crecimiento del dendrímoro se produce de un modo totalmente controlado por el número de grupos funcionales del núcleo, N_c , y el número de grupos funcionales de las ramas, N_r , de forma que el número de grupos funcionales de la periferia es $Z = N_c \times N_r^G$, siendo G el número de generaciones.

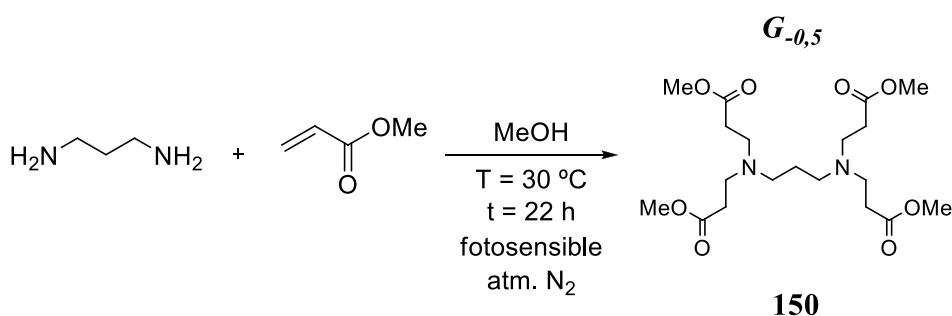
^{VI.6} P. Moreno, G. Queller, L. Penq, *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56 (26), 4043 – 4046.

acrilato de metilo, en un disolvente polar como el MeOH (ver parte experimental). De esta manera se formó **146**, dendrímero de media generación $G_{-0,5}$. A partir de éste, por reacción con etilendiamina, se obtuvo el compuesto **147**, dendrímero de G_0 con 4 grupos NH_2 en su superficie. Por iteración de las reacciones anteriores (empleando un exceso mayor tanto de acrilato de metilo, 10 equivalentes, como de etilendiamina, 75 equivalentes) se obtienen los compuestos **148**, dendrímero de media generación $G_{0,5}$, y **149**, dendrímero de G_1 con 8 grupos NH_2 en su superficie. Se pueden seguir realizando iteraciones y obtener dendrímeros de generaciones superiores (G_2 , G_3 ,...).

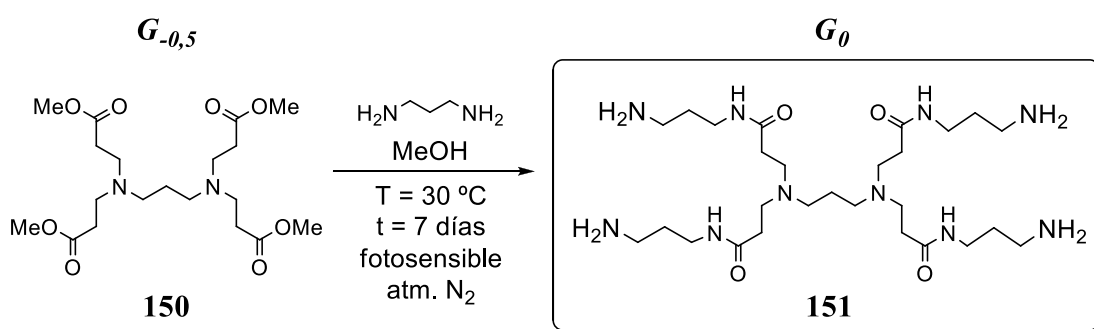
6.2.2.2. Síntesis de dendrímeros tipo PAMAM de $G_{-0,5}$ y G_0 con núcleo y ramificaciones diferentes al de etilendiamina

Como consecuencia de algunas reacciones que se verán más tarde se pensó que aumentando la distancia entre los grupos amino se facilitaría su reacción con el *p*-HBDI (**52**) y sus análogos. Por ello preparamos los dendrímeros derivados del 1,3-diaminopropano y 1,6-diaminohexano.

6.2.2.2.1. Dendrímeros tipo PAMAM con núcleo y ramificaciones de 1,3-diaminopropano (Esquemas VI.9a y VI.9b)



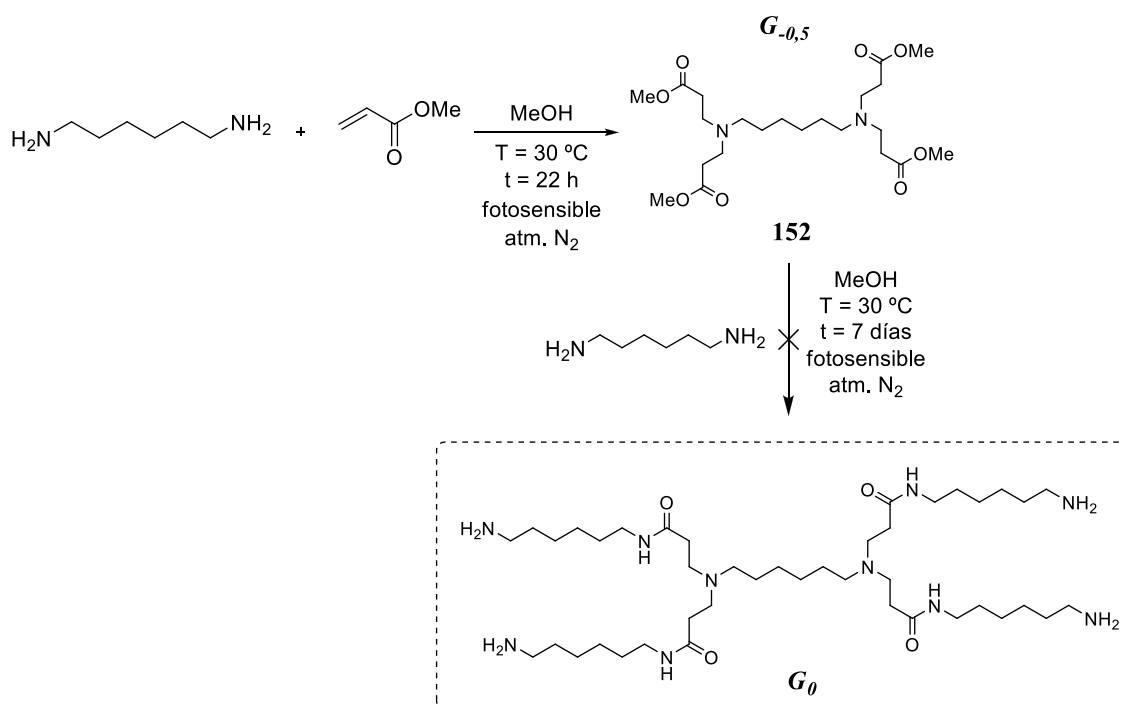
Esquema VI.9a



Esquema VI.9b

De modo idéntico a lo visto para la etilendiamina se utilizó 1,3-diaminopropano y se obtuvieron **150**, dendrímero de media generación $G_{0,5}$, y **151**, dendrímero de G_0 con 4 grupos NH_2 en superficie, con un rendimiento cuantitativo en ambas reacciones.

6.2.2.2.2. Dendrímeros tipo PAMAM con núcleo y ramificaciones de 1,6-diaminohexano (Esquema VI.10)



Esquema VI.10

Empleando las mismas condiciones experimentales con 1,6-diaminohexano se obtuvo **152** (95 %, **Figura VI.11**), dendrímero de media generación $G_{0,5}$. El dendrímero de G_0 no se obtuvo porque, aunque se formó, resultó imposible de purificar, ya que el exceso de 1,6-diaminohexano no se pudo eliminar de la mezcla. Se trata de dos aminas con solubilidades y propiedades muy parecidas. A diferencia de las demás aminas utilizadas en la síntesis de dendrímeros, la 1,6-diaminohexano es sólida, y no se pudo eliminar a presión reducida. En CCF en diversos eluyentes los dos productos quedan retenidos a $R_f = 0$, lo que hizo imposible la cromatografía en columna en fase polar convencional. Por el contrario, si se hubiera realizado una cromatografía en columna de fase reversa, los dos compuestos habrían sido eluidos al mismo tiempo, con el mismo resultado negativo. Diversos intentos de purificación por digestión en diferentes disolventes (Et_2O , acetona, THF, DCM,...) dieron resultado negativo, por lo que se abandonó este producto.

Por otro lado, la diferencia entre los dendrímeros derivados de etilendiamina y 1,3-diaminopropano es muy pequeña, por lo que el dendrímero derivado del 1,3-diaminopropano no se empleó en los estudios de funcionalización.

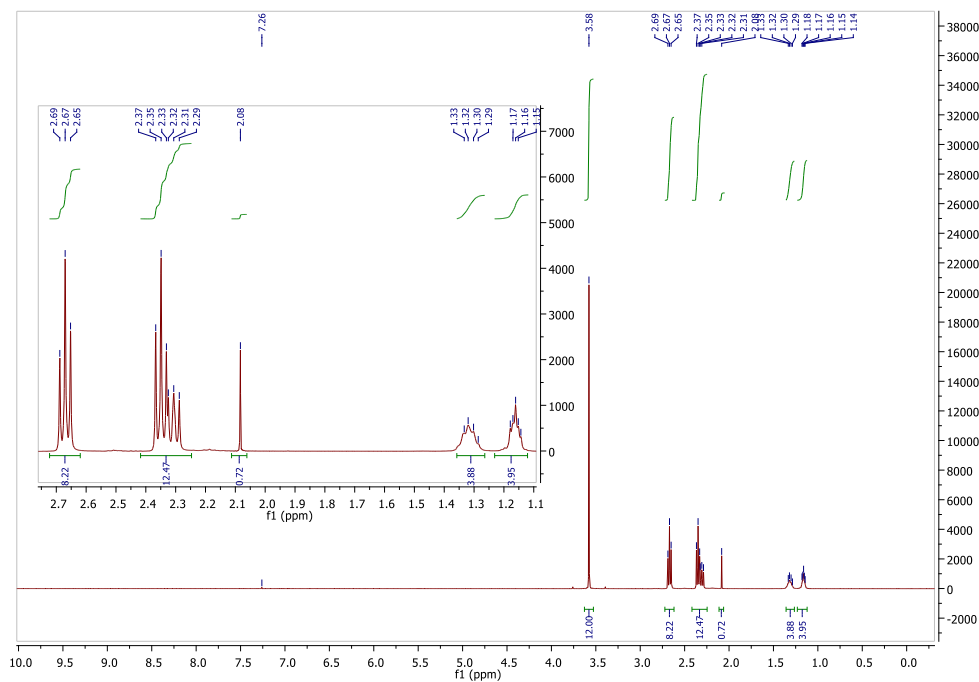


Figura VI.11. Espectro de RMN ^1H del compuesto **152** realizado en CDCl_3 .

6.2.3. Resultados y discusión

6.2.3.1. Pruebas iniciales con el dendrímero PAMAM comercial de G_1 con núcleo y ramificaciones de etilendiamina

Los ensayos iniciales para la unión del *p*-HBDI sobre estructuras dendríticas se llevaron a cabo con el dendrímero comercial PAMAM de G_1 que se representa en la **Figura VI.12**. Este producto es suministrado por Dendritech®, Inc. en disolución al 20 % (p/p) en MeOH (previa eliminación del disolvente antes de ser usado).

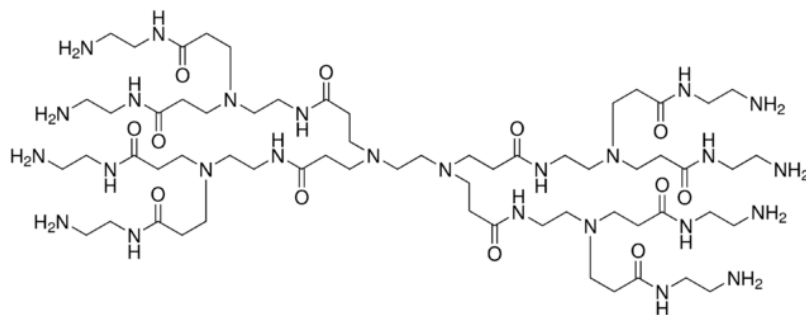


Figura VI.12

Las pruebas llevadas a cabo se resumen a continuación en la **Figura VI.13** y en la Tabla **VI.14**:

6. Dendrímeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP

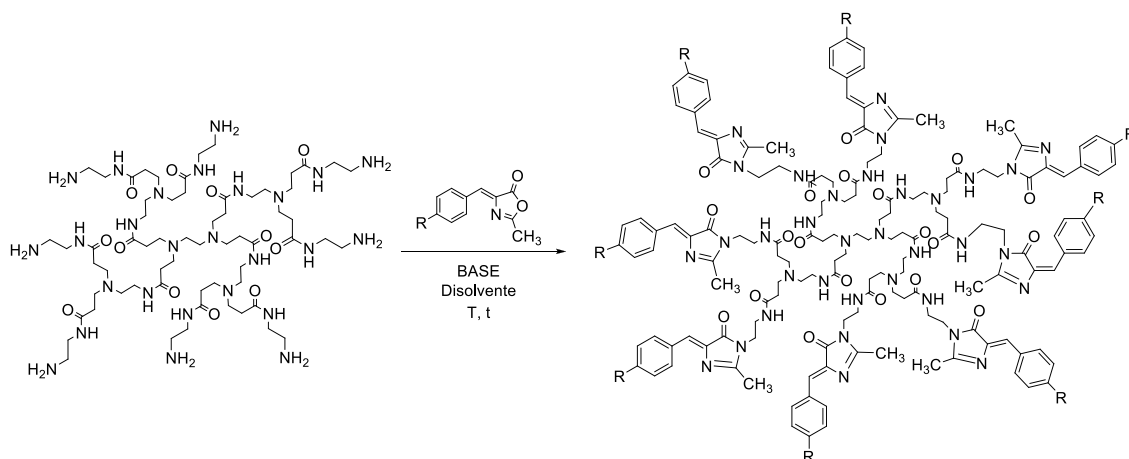


Figura VI.13

<i>Entrada</i>	<i>PAMAM (eq.)</i>	<i>R (eq.)</i>	<i>Base (eq.)</i>	<i>Dte.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Producto final</i>
1	1	NO ₂ (8)	K ₂ CO ₃ (8)	EtOH	reflujo	4 - 5	mezclas
2	1	NO ₂ (16)	K ₂ CO ₃ (16)	EtOH	reflujo	4 - 5	mezclas

Tabla VI.14

Entrada 1: Comparando el espectro de IR del producto comercial (**Figura VI.15**) con el del producto obtenido (**Figura VI.16**) se vio que la reacción de condensación había tenido lugar, aunque era probable que quedaran grupos amino libres sin reaccionar. Se aprecia que los picos correspondientes a los grupos amino libres disminuyen respecto el dendrímero comercial, aparece una banda de C=O que coincide con la de las 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas, bandas de –NHCO tanto del dendrímero como de las 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas formadas y los ‘*stretchings*’ simétricos y asimétricos del grupo NO₂ introducido. A la vista de estos datos se repitió la reacción con un exceso de la 1,3-oxazol-5(4*H*)-ona utilizada.

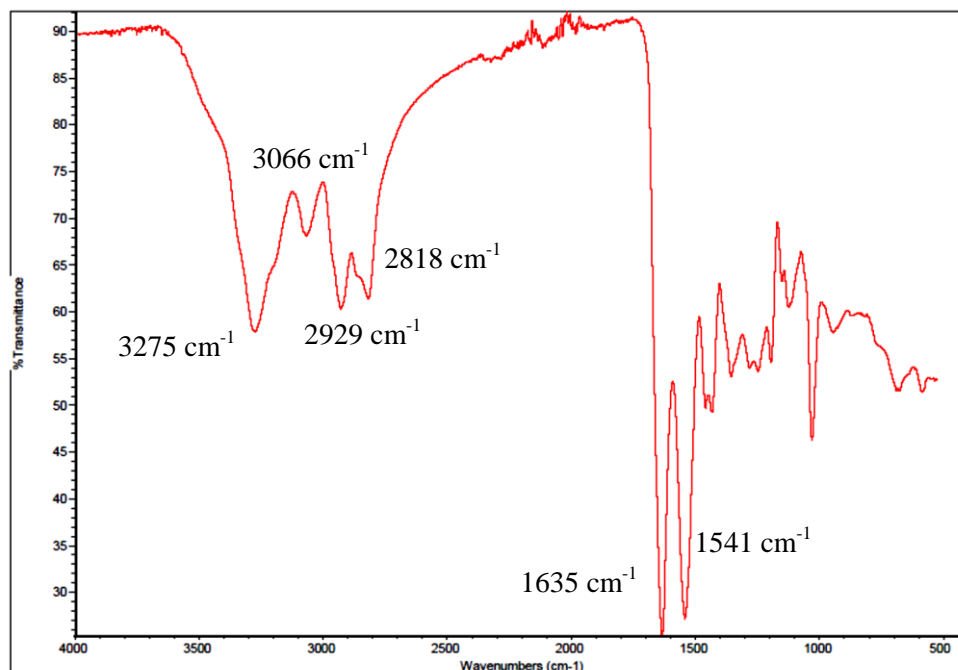


Figura VI.15. Espectro IR del dendrímero comercial.

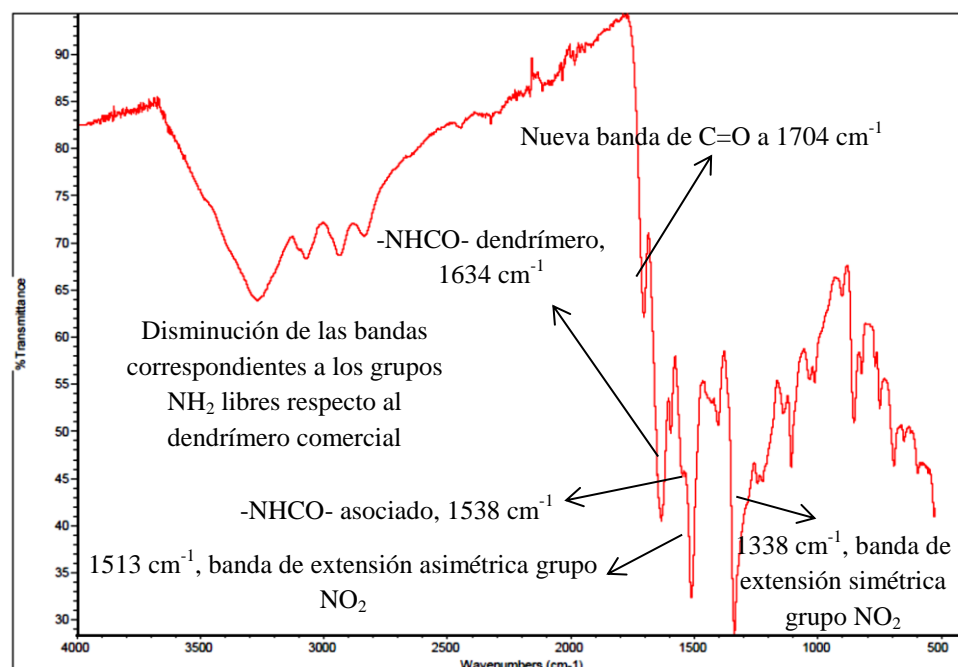


Figura VI.16. Espectro IR del producto obtenido en la entrada 1.

Entrada 2: Al emplear el doble de 1,3-oxazol-5(4H)-ona el resultado fue peor que en el experimento anterior por lo que se abandonó esta vía.

6.2.3.2. Reacciones con el dendrímero sintetizado tipo PAMAM de G_0 con núcleo y ramificaciones de etilendiamina

Con la idea de simplificar el problema se pasó a trabajar sobre el dendrímero PAMAM de G_0 (4 grupos NH_2) derivado de la etilendiamina (**147**), **Figura VI.17**, planteando como objetivo las moléculas que se representan en la **Figura VI.18**.

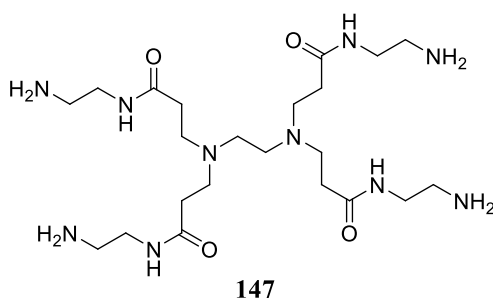


Figura VI.17

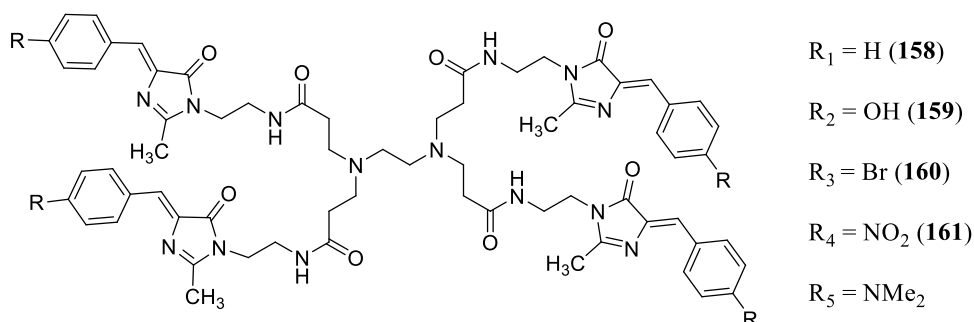


Figura VI.18

Los primeros ensayos realizados sobre este dendrímero mínimo fueron los que se muestran en la **Figura VI.19** y en la **Tabla VI.20**. Las reacciones se siguieron por HPLC-EM. Las condiciones cromatográficas se presentan en la **Tabla VI.21**.

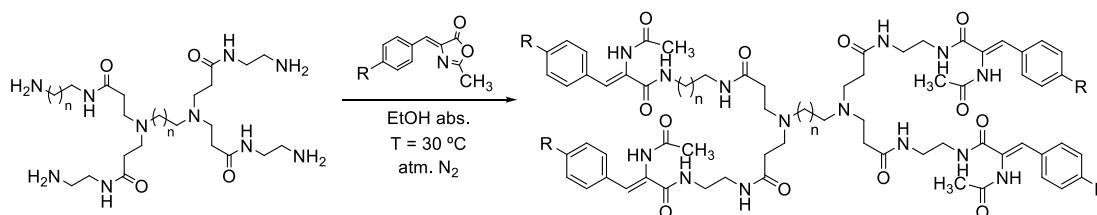


Figura VI.19

6. Dendrímeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP

<i>Entrada</i>	<i>PAMAM® (n)</i>	<i>PAMAM® (eq.)</i>	<i>R (eq.)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Producto final</i>
1	1	1	H (4)	16 - 22	-
2	1	1	H (4)	48 - 72	153
3	1	1	NMe ₂ (4,5)	72	154
4	1	1	NO ₂ (4,5)	72 - 96	155
5	1	1	Br (4,5)	72 - 96	156
6	1	1	OH (4,5)	72	157
7	2	1	H (4,5)	72	162

Tabla VI.20

Tiempo (min)	H ₂ O %	ACN %	Tiempo (min)	H ₂ O %	ACN %
0.00	95.0	5.0	0.00	75.0	25.0
2.00	95.0	5.0	2.00	75.0	25.0
10.00	0.0	100.0	10.00	0.0	100.0
15.00	0.0	100.0	15.00	0.0	100.0
15.50	95.0	5.0	15.50	75.0	25.0
20.00	95.0	5.0	20.00	75.0	25.0

Tabla VI.21. A la izquierda se muestran las condiciones del cromatograma de **147** y a la derecha las utilizadas para la adquisición de los cromatogramas de las entradas 1 – 7 de la **Tabla VI.20**.

6. Dendrímeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP

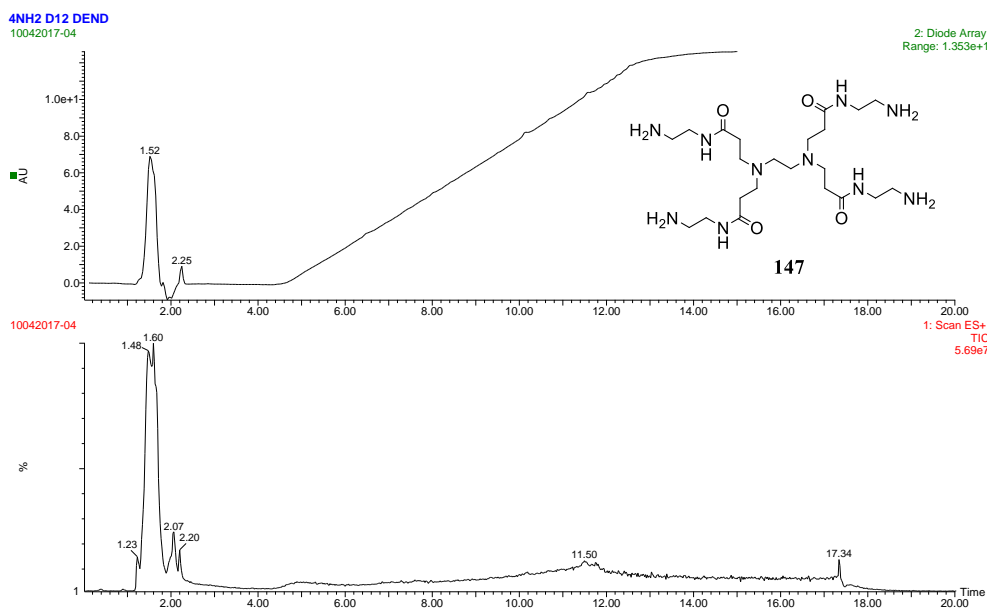


Figura VI.22. Cromatograma de 147 registrado con un detector de 'diode array'.

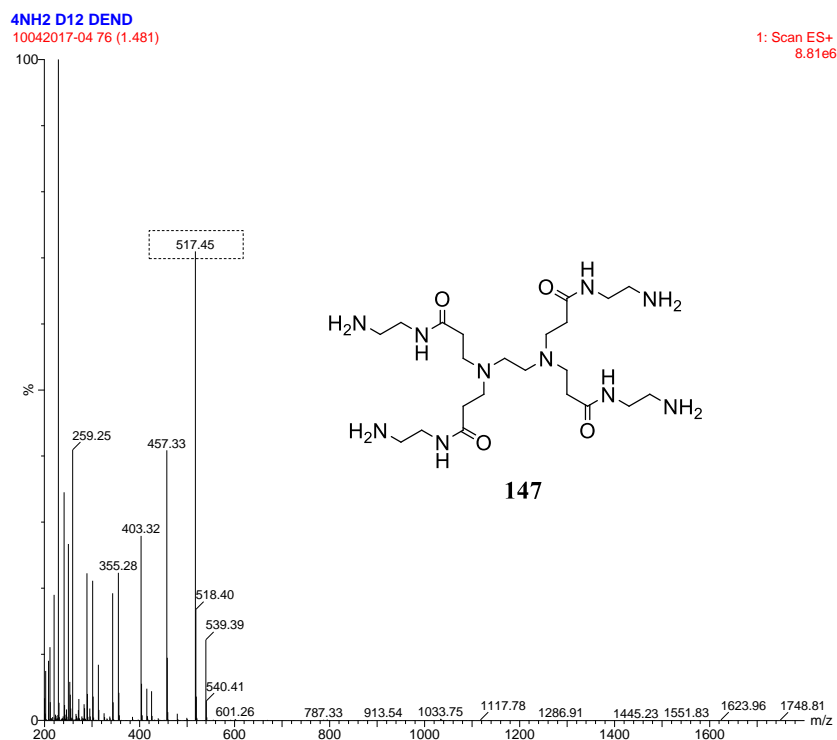


Figura VI.23. EM del pico a $t_r = 1,481$ min en el cromatograma anterior que corresponde a 147.

Entrada 1: Tras la reacción el HPLC-EM del producto muestra la presencia de la masa del producto tetra-funcionalizado, aunque con las unidades unidas al dendrímero abiertas, no en forma de imidazolona (1265 g/mol). Los intentos de aislamiento por cromatografía en columna no tuvieron éxito, incluso parecía como si el producto se descompusiera durante la cromatografía.

Entrada 2: En las mismas condiciones que la reacción anterior, pero más tiempo (72 h). La purificación se realizó por digestiones sucesivas con acetona y éter dietílico. Así, se obtuvo una mezcla (**Figura VI.24**) que contenía **158**, (m/z 1265 g/mol, **Figura VI.25**), y cuyo IR mostraba bandas anchas de amidas a 1650 y 1535 cm^{-1} . Junto a él, en el HPLC-EM realizado se apreciaron picos cuya masa corresponden a la ciclación a imidazolona de uno y dos grupos de los cuatro que se habían unido al dendrímero.

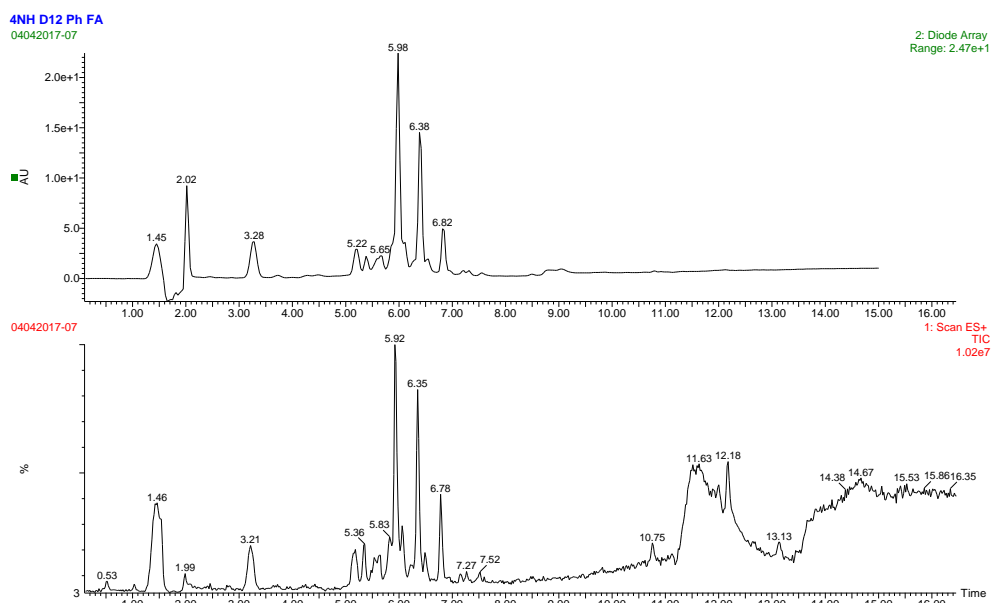


Figura VI.24. Abajo cromatograma del crudo que contenía a **153**, entrada 2, condetector de EM. Arriba detector de 'diode array'.

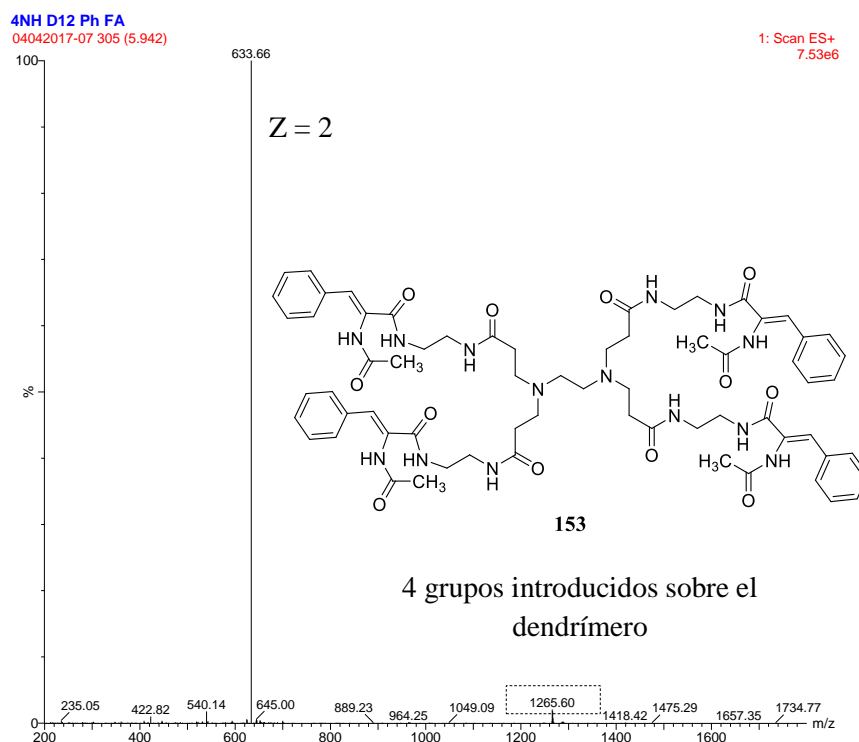


Figura VI.25. EM del pico a $t_r = 5,942$ min del cromatograma de la **Figura VI.24** anterior correspondiente a **153**, entrada 2 de la **Tabla VI.20**.

Entrada 3: Se registró el EM (ESI-alta resolución) del crudo obtenido, observándose la presencia de la masa correspondiente (1436 g/mol) al compuesto **154**. El RMN ^1H era congruente con el producto, pero al estudiar dicho crudo por HPLC-EM, no se registró ningún pico dicha masa, lo que parece indicar que el compuesto se descompone en las condiciones de trabajo, ya sea durante la cromatografía o por roturas masivas en el registro del EM.

Entrada 4: El RMN ^1H del producto obtenido es congruente con la introducción de 4 unidades de oxazolona, pero en su forma abierta, no de imidazolona. En el EM (ESI-alta resolución) se ve la masa del producto (1445 g/mol), así como en HPLC-EM ($t_r = 6,488$ min, 1445 g/mol), **Figuras VI.26** y **VI.27**.

Además de unirse los cuatro grupos sobre el dendrímero, se observan los picos que corresponden a la ciclación de uno de los grupos introducidos (1427 g/mol), de dos grupos (1409 g/mol), de tres grupos (1391 g/mol) e incluso el producto tetra-ciclado (1373 g/mol). Parece como si la ciclación a bajas temperaturas (30 °C) pueda verse favorecida por la presencia de un sustituyente fuertemente electroattractor (NO_2) presente en la oxazol-5(4H)-ona introducida.

6. Dendrimeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP

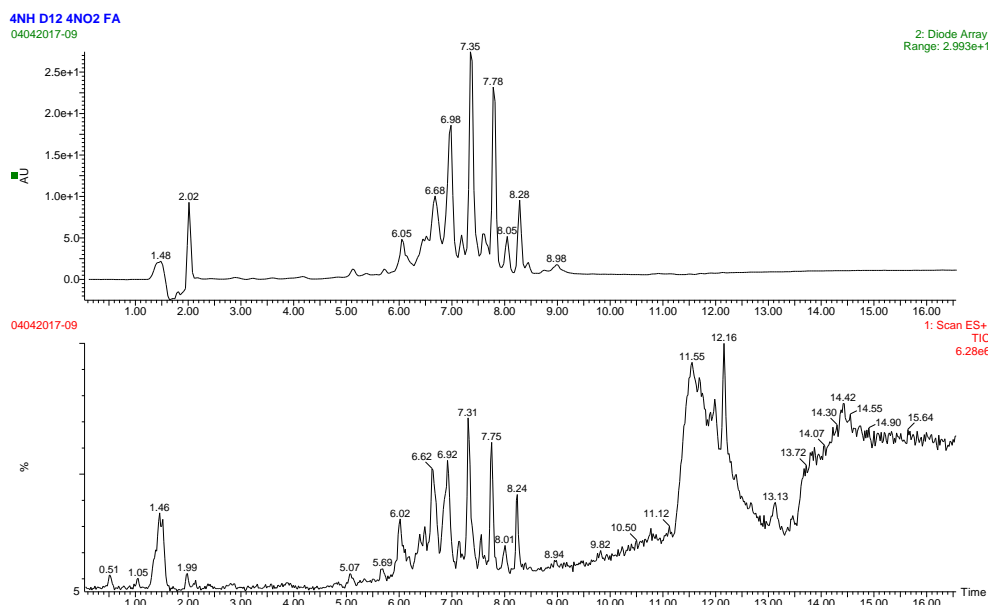


Figura VI.26. Arriba detector de 'diode array'; abajo, cromatograma del crudo que contenía 155, entrada 4, con detector de EM.

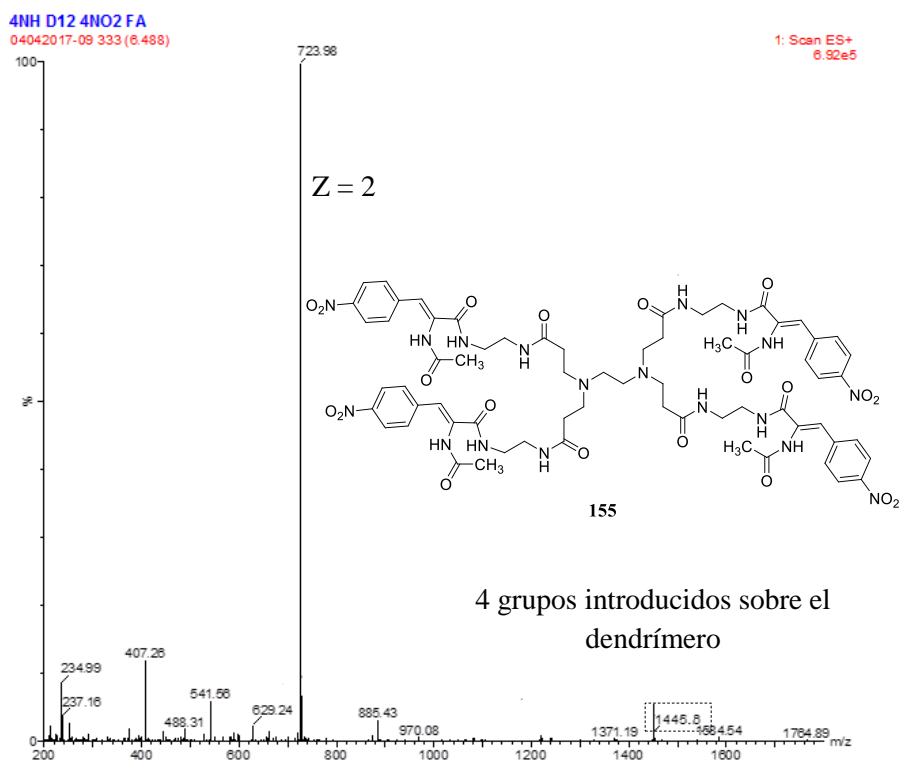


Figura VI.27. EM del pico a $t_r = 6,488$ min del cromatograma de la **Figura VI.26** anterior correspondiente a 155, entrada 4 de la **Tabla VI.20**.

Entrada 5: Tanto en el EM (ESI-alta resolución, 1582 g/mol), como en RMN ^1H y en el HPLC-EM ($t_r = 7,306$ min, 1582 g/mol) muestran que se unen las cuatro unidades de oxazolona. Además, en el HPLC-EM se aprecian las masas de los productos mono y bicicladados, no así los productos tri y tetra-cicladados.

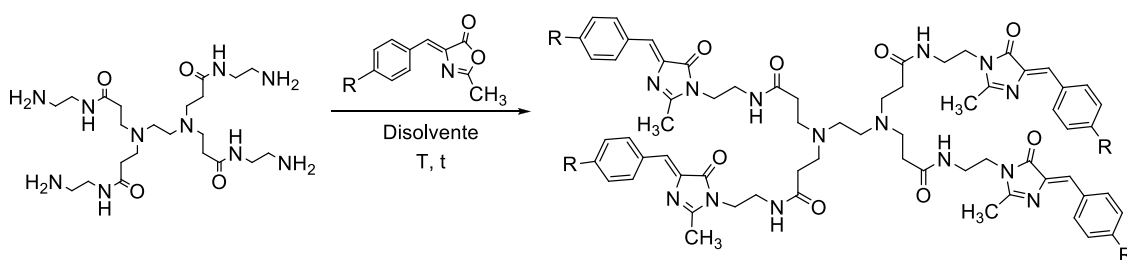
Entrada 6: En el cromatograma del HPLC-EM realizado sobre el producto resultante se aprecia la masa correspondiente a la unión de cuatro unidades de oxazolona ($t_r = 2,026$ min, 1329 g/mol) y al producto con uno de los cuatro grupos introducidos ciclado (1311 g/mol).

Entrada 7: Único ensayo realizado con el dendrímero PAMAM de G_0 con núcleo y ramificaciones de 1,3-diaminopropano. De nuevo el RMN ^1H y el HPLC-EM ($t_r = 5,923$ min, 1335 g/mol) del crudo coinciden con el producto formado por la unión de cuatro unidades de oxazolona abiertas, así como una y dos de ellas cicladadas.

Como se acaba de mostrar en todas las reacciones anteriores, la reacción entre los grupos amino y las distintas oxazolonas tiene lugar, pero predominan aquellos productos en los que no se llega a formar la correspondiente imidazolona, sino su forma abierta, lo que planteó la necesidad de mejorar este proceso. Ello se intentó en especial con **72** ($R = \text{OH}$), que conduciría a **159**, que es el objetivo fundamental de este capítulo.

6.2.3.2.1. Intento de optimización

En primer lugar se aumentó la cantidad de **72**, pasando de 4,5 eq. a 8,0 eq. Se vió que a 30 °C la introducción de los cuatro grupos es total y, para forzar la ciclación a imidazolona, se aumentó la temperatura como se muestra en la **Tabla VI.28**:



<i>Entrada</i>	<i>PAMAM® (eq.)</i>	<i>R (eq.)</i>	<i>Dte.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>atm. N₂</i>
1	1	OH (8)	EtOH abs.	reflujo	22	no
2	1	OH (8)	EtOH abs.	50 - 60	22	sí
3	1	OH (8)	DMF anh.	50 - 60	22	sí

Tabla VI.28

Estas reacciones se siguieron por HPLC-EM, en una columna C₁₈ y con el programa que se indica en la **Tabla VI.29**.

Tiempo (min)	H ₂ O %	ACN %
0.00	95.0	5.0
2.00	95.0	5.0
10.00	0.0	100.0
15.00	0.0	100.0
15.50	95.0	5.0
20.00	95.0	5.0

Tabla VI.29. Gradiente utilizado en el HPLC-EM para el estudio de las reacciones de la **Tabla VI.28**.

Entrada 1

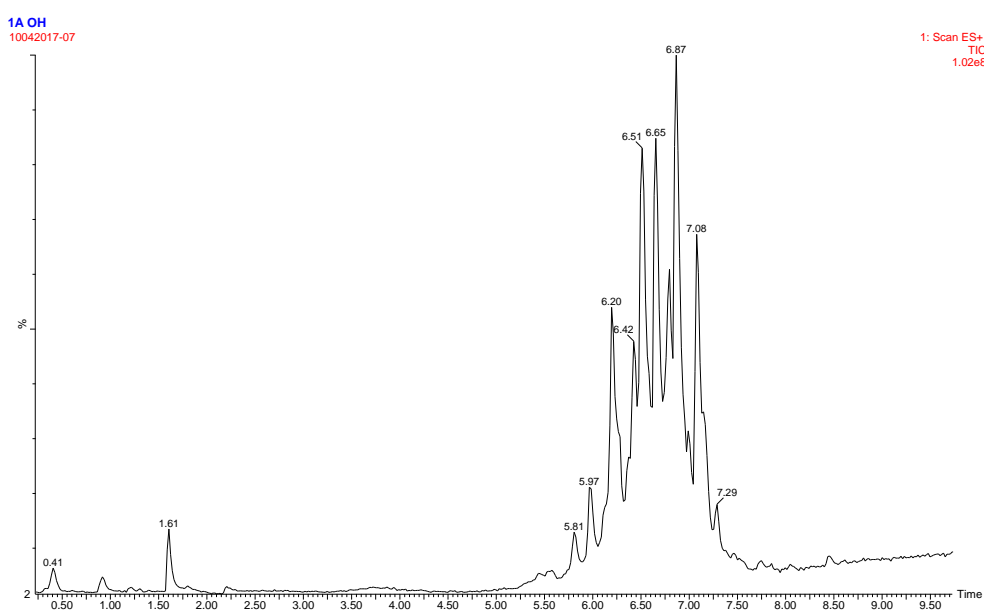


Figura VI.30. Cromatograma del producto obtenido en las condiciones experimentales de la entrada 1.

En el conjunto de picos que aparecían, los picos a 6,424, 6,654 y 6,866 min. correspondían a los productos en que los cuatro grupos amino habían reaccionado con las correspondientes oxazolonas, con 1, 2 y 3 unidades cicladas a imidazolona, como lo indicaban sus espectros de masas por aparición de su correspondiente pico molecular con una relación m/z para $Z = 2$. El pico a 7,077 min. resultó el producto final deseado **159** con cuatro imidazolonas unidas al dendrímero (**Figura VI.31**).

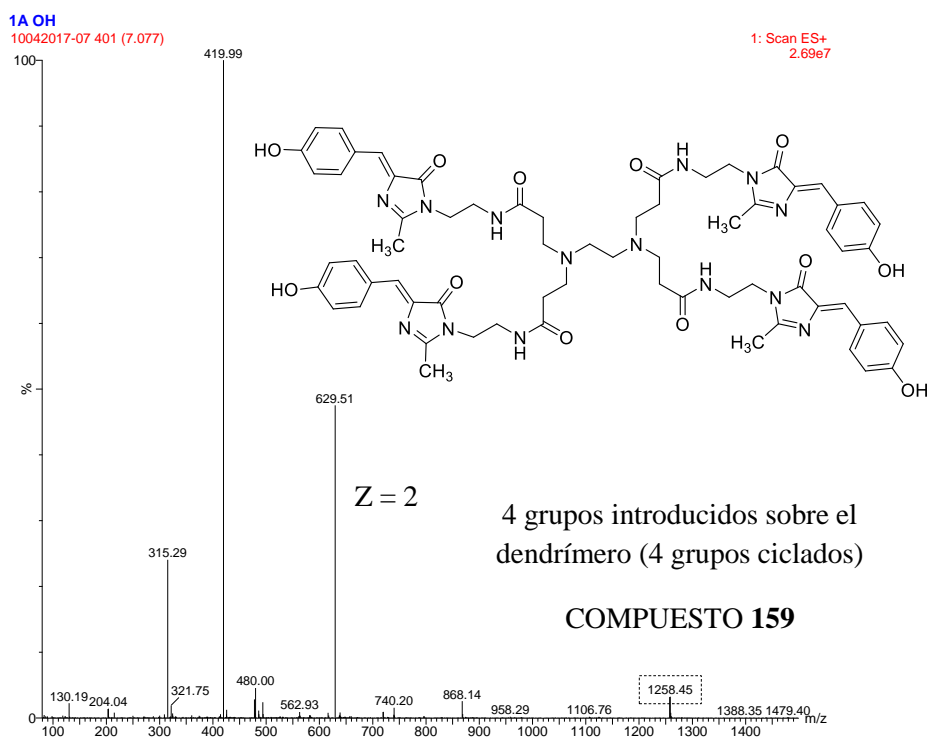


Figura VI.31. EM del pico a $t_r = 7,077$ min, condiciones experimentales de la entrada 1 de la **Tabla VI.28**.

Es decir, llevando a cabo la reacción a reflujo de etanol y aumentando la cantidad de **72** se consiguió mejorar la conversión de la reacción y llegar al producto **159**. Con todo, a juzgar por la intensidad de los picos del cromatograma, parecía que el producto mayoritario era el que tenía 3 grupos ciclados.

Entrada 2

En cambio, en las condiciones de la entrada 2 de la **Tabla VI.28** (etanol a 50 – 60 °C) la reacción cursó de manera análoga, excepto que no se pudo detectar la formación de **159**.

Entrada 3

Ocurre lo mismo que en el experimento de la entrada 2 (**Tabla VI.28**).

Estos resultados indican que el parámetro relevante para la formación de **159** es la temperatura, mientras que el disolvente parece no tener una importancia decisiva.

A la vista de lo anterior se pensó que había dos estrategias alternativas: aislar la forma abierta **157** y forzar la ciclación de los grupos abiertos como se ha descrito anteriormente o separar **159** de la mezcla obtenida en la condiciones de la entrada 1, **Tabla VI.28** (**Figura VI.32**).

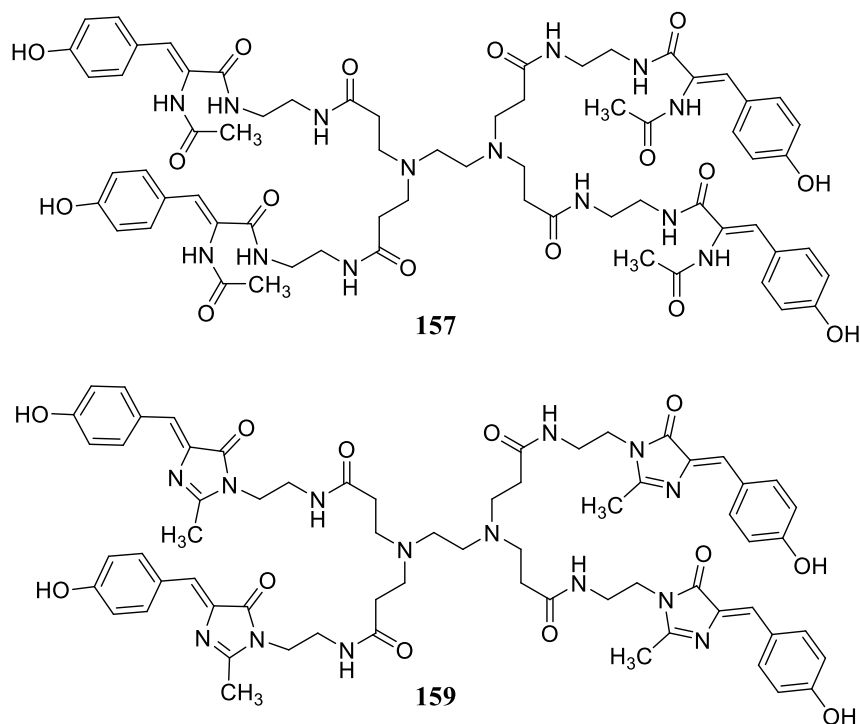


Figura VI.32

Se hizo un estudio exhaustivo de las condiciones cromatográficas necesarias para separar **157**, pero no se tuvo éxito.

6.2.3.2.2. Ensayos de ciclación sobre mezclas conteniendo formas abiertas y cerradas para la obtención de **159**

Ante la dificultad para separar **157** se pasó a forzar la ciclación de las formas abiertas modificando el único ensayo en el que se detectó **159** por tratamiento con HMDS¹³⁸ (**ver parte experimental**). Los ensayos realizados se presentan en la **Tabla VI.33**.

Entrada	Base (eq.)	Dte.	T (°C)	t (h)
C ₁	HMDS (12)	DMF anh.	150 - 160	4
C ₂	-	EtOH abs.	80 - 90	4
C ₃	-	DMF anh.	150 - 160	4
C ₄	HMDS (12)	DMF anh.	150 - 160	22

Tabla VI.33

Entrada C₁

Se aprecia que la proporción de **159** aumentó en gran medida (**Figura VI.34**).

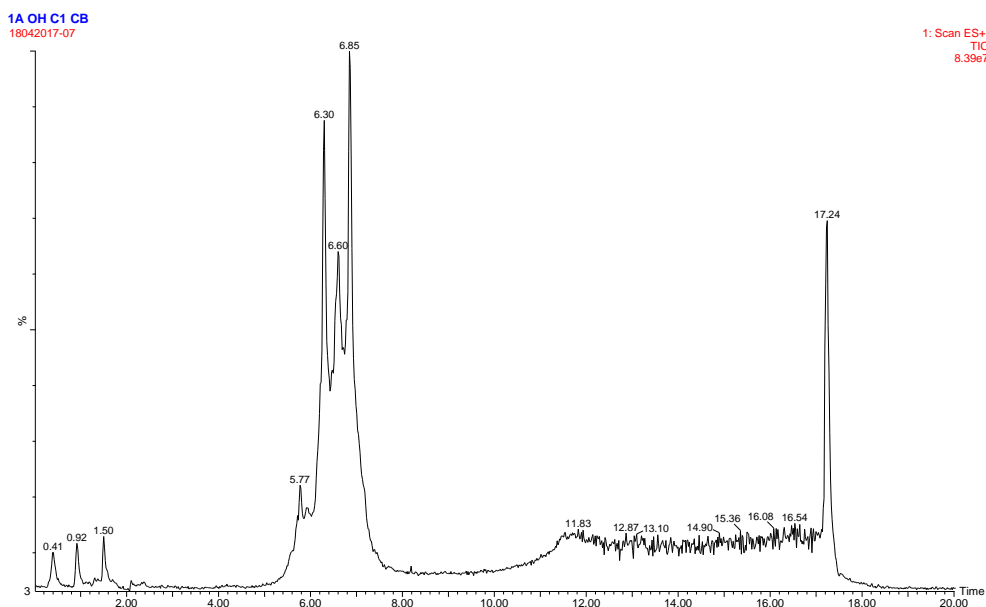


Figura VI.34. Cromatograma del producto de C₁.

Entrada C₂

No se apreciaron cambios en la composición de la mezcla de reacción.

Entrada C₃

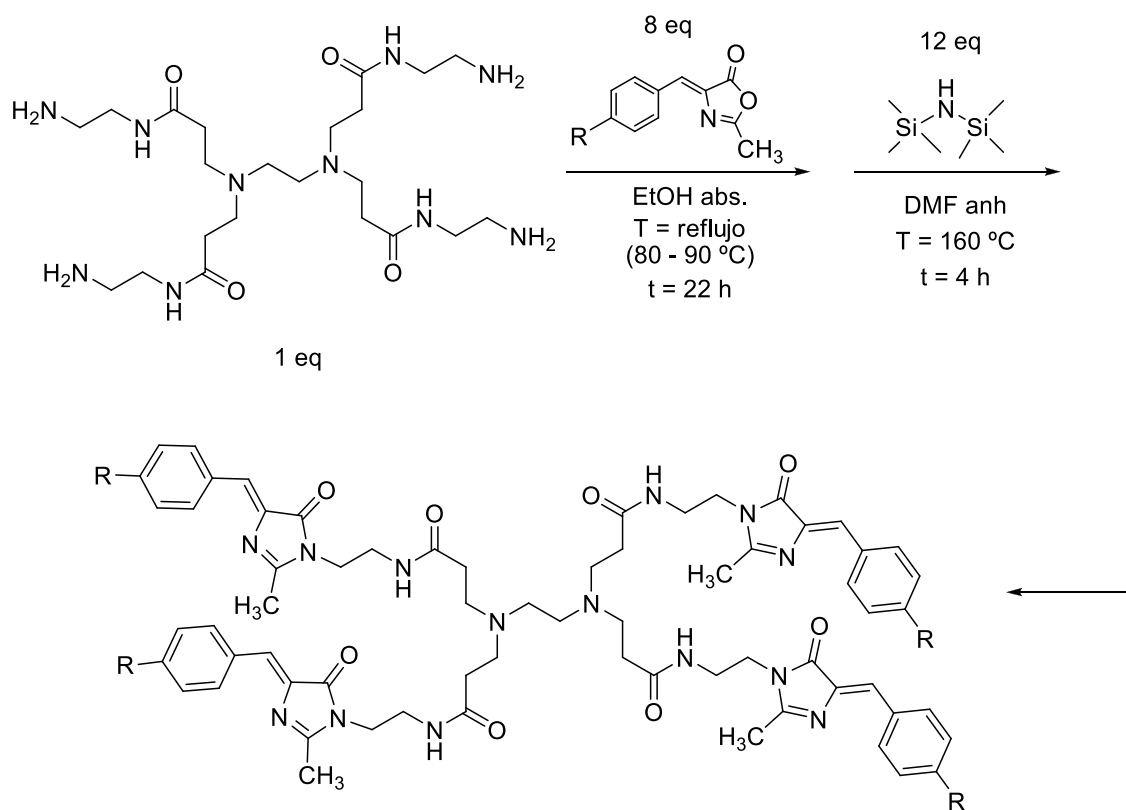
No se detectó la presencia de **159**.

Entrada C₄

El resultado es similar al del experimento C₁, aunque el producto es algo más sucio.

Resumiendo, el mejor procedimiento ensayado es llevar a cabo la reacción de ciclación de un producto previamente preparado por reacción con HMDS a reflujo de DMF durante 4 horas, aunque no se consigue la conversión completa a **159**. La base es necesaria para que progrese la reacción de ciclación. Estos resultados se reúnen en la **Esquema VI.35**.

6. Dendrímeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP



Esquema VI.35

6.2.3.2.3. Purificación del compuesto **159**

Aplicando las condiciones cromatográficas analíticas (**Tabla VI.36**) a una columna semipreparativa con detección por EM se pudieron aislar 100 mg de **159** (**Figuras VI.37 y VI.38**).

Tiempo (min)	H ₂ O %	ACN %
0.00	95.0	5.0
2.00	95.0	5.0
10.00	0.0	100.0
15.00	0.0	100.0
15.50	95.0	5.0
20.00	95.0	5.0

Tabla VI.36

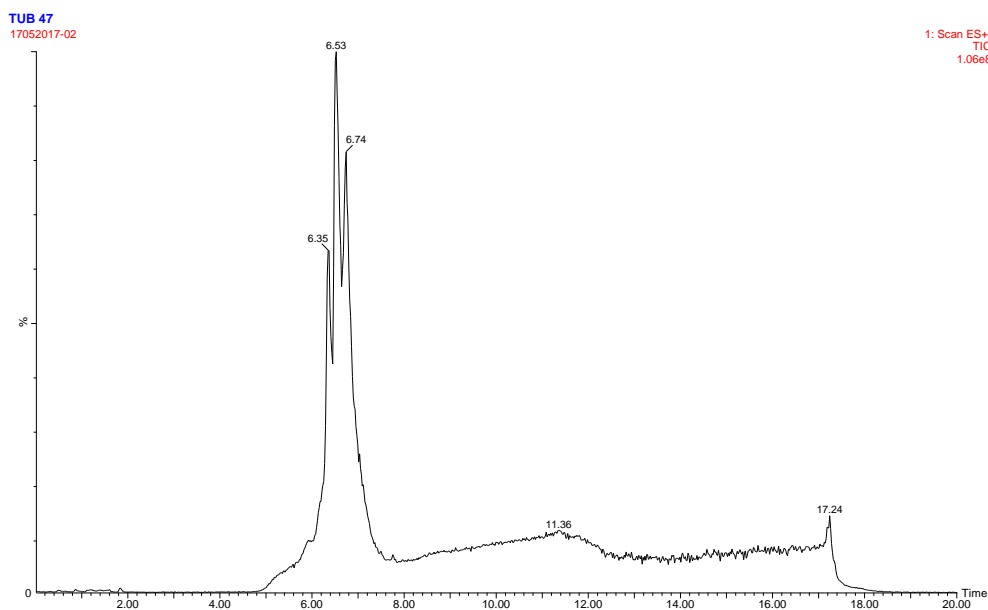


Figura VI.37. Cromatograma del producto **159** purificado mediante HPLC-EM semipreparativo en fase reversa, columna C_{18} . Se aprecian 3 picos con masa idéntica e igual a la de **159**, debido seguramente a la presencia de diferentes rotámeros.

De hecho, en el cromatograma se aprecian tres picos con idéntico espectro de masas, lo que probablemente se deba a la presencia de rotámeros o isómeros conformacionales rígidos por la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares.

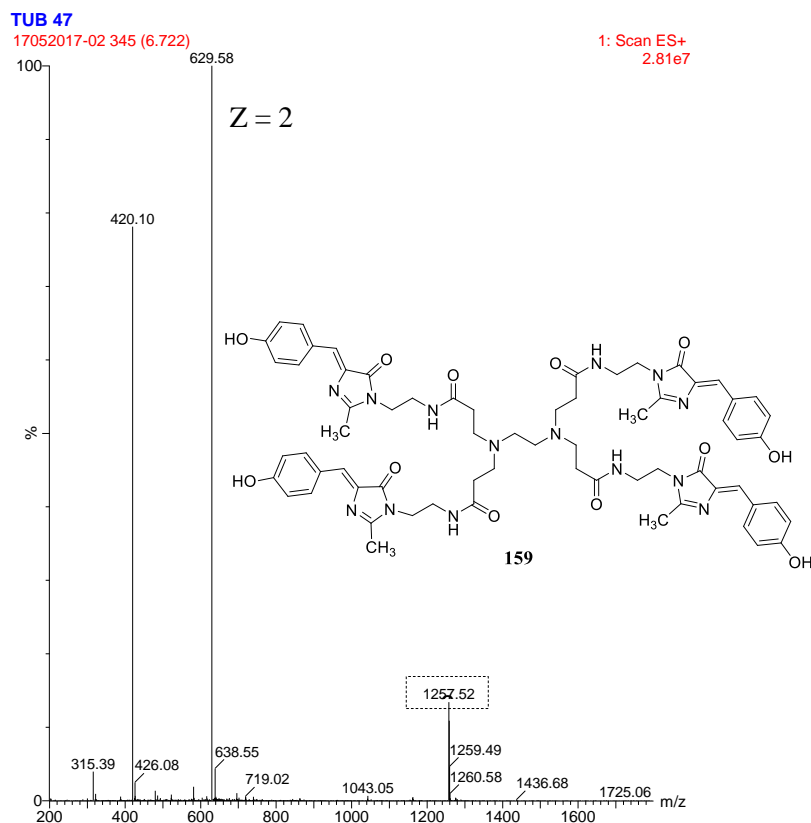


Figura VI.38. Espectro de masas de 159.

6.2.3.2.4. Aplicación del método de formación de 159 a análogos con diferentes sustituyentes sobre el anillo bencénico

Se aplicaron las reacciones anteriores a oxazol-5(4H)-onas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático:

R₁ = NMe₂

No se halló ninguno de los productos esperados.

R₂ = NO₂

La primera reacción entre el dendrímero y la oxazolona funcionó, pero al intentar forzar la ciclación se obtuvo un crudo sucio y que no contenía el producto deseado 161.

R₃ = Br

La reacción entre el dendrímero y la correspondiente oxazolona condujo a una mezcla de los cuatro productos de condensación, con 2, 3 y 4 de ellos ciclados como pasaba con 159. Al intentar ciclar la mezcla se obtuvo un crudo muy complejo donde no se detectaba la presencia del producto deseado.

R₄ = H

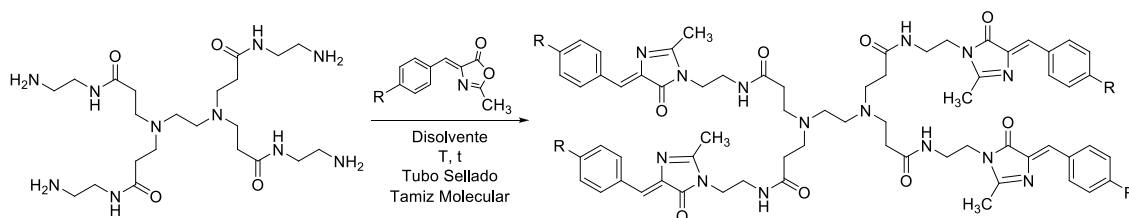
Como en el caso anterior y en **159**, la reacción entre el dendrímero y la correspondiente oxazolona condujo a una mezcla de los cuatro productos de condensación con 1, 2, 3 y 4 de ellos ciclados.

En la ciclación de este producto se obtuvo una mezcla muy sucia pero en la que, al contrario que en el caso anterior, sí se detectaba por EM el producto tetraciclado deseado **158**, aunque imposible de aislar.

En resumen, las reacciones de condensación entre el dendrímero y las distintas oxazolonas funcionan, excepto en el caso de R = NMe₂, conduciendo en todos los casos a una mezcla de productos con 1, 2, 3 ó 4 anillos de imidazolona. En cambio, la ciclación de las formas abiertas a imidazolona con HMDS sólo transcurre de modo parcialmente satisfactorio en el caso R = OH que, afortunadamente, resulta ser el que tiene la misma estructura que el producto natural. En este caso es posible aislar el producto deseado, **159**, por cromatografía HPLC semipreparativa en fase reversa con cierta eficacia. En los demás se intentó la purificación sobre la mezcla de condensación pero resultó ser sumamente difícil.

6.2.3.2.5. Otros ensayos de ciclación

Se probaron otras condiciones para forzar las reacciones de ciclación. Los cambios fueron mayor temperatura con el uso de tubo sellado y adición de tamiz molecular para captar el H₂O que se produce en la ciclación para desplazar el equilibrio de este proceso. Los ensayos realizados se presentan en la **Tabla VI.39**.



<i>Entrada</i>	<i>PAMAM (eq.)</i>	<i>R (eq.)</i>	<i>Dte.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>
1	1	H (8)	EtOH abs.	100 - 105	22
2	1	H (8)	DMF anh.	reflujo	22
3	1	H (8)	MeOH	reflujo	22

Tabla VI.39

Entrada 1

El análisis por HPLC-EM de la mezcla de reacción obtenida mostró la típica mezcla de productos con grupos ciclados y sin ciclar. Los productos mayoritarios fueron el producto tetraciclado **158** y el amido éster resultante del ataque del etanol al carbonilo de la oxazolona.

Entrada 2

Se obtuvo un crudo muy sucio en el que se detectó la presencia del producto **158**, pero en proporción mínima.

Entrada 3

La mezcla resultante contenía mayoritariamente el producto de condensación de cuatro grupos, todos ellos abiertos, y también se detectan los productos mono- y bi-ciclados, no así el tetra-ciclado **158**. De estos ensayos sólo el primero ha dado unos resultados de un cierto interés, aunque no se pueden considerar totalmente satisfactorios; de todos modos se aplicó a las otras oxazolonas.

R₁ = OH

Como productos mayoritarios se obtienen **159** y los productos tri- y bi-ciclados. El resultado en este caso es aceptable desde el punto de vista del aislamiento de **159**.

R₂ = NO₂

Crudo de reacción muy sucio; se detectó el producto tetra-ciclado **161**, pero fue imposible aislarlo.

R₃ = Br

El producto mayoritario fue el del ataque del etanol a la oxazolona de partida. Se detectó la típica mezcla de productos de condensación ciclados y sin ciclar en un crudo muy sucio.

R₄ = NMe₂

El producto mayoritario fue nuevamente el del ataque del etanol al carbonilo de la oxazolona. Por EM se detecta el pico correspondiente a la especie con cuatro imidazolonas, pero en un conjunto de especies desconocidas muy complejo. Resultado muy insatisfactorio.

6.2.3.3. Ensayos sobre el dendrímero PAMAM de G₁ con 8 grupos amino exteriores

Tras haber obtenido el derivado del *p*-HBDI **159** con 4 moléculas sobre el dendrímero tipo PAMAM de G₀, se decidió probar con un dendrímero de la siguiente generación, con 8 grupos NH₂ en superficie (**Figura VI.40**). Para ello se aplicaron las mejores condiciones encontradas anteriormente.

6. Dendrímeros funcionalizados con el cromóforo de la proteína GFP

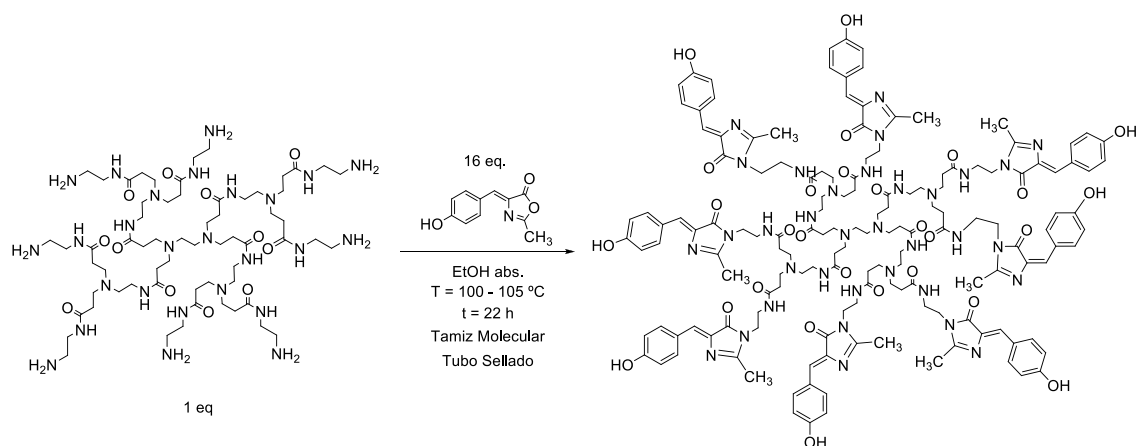


Figura VI.40. Dendrímero G₁, **149**, y su hipotética reacción con *p*-HBDI.

Si el trabajo sobre el dendrímero G₀ para obtener **159** resultó difícil, tanto de controlar el proceso como de purificar el producto, sobre G₁ la complejidad aumentó de manera exponencial, creando incluso problemas en el seguimiento por HPLC-EM debido a los innumerables fragmentos generados en la detección por EM por el alto peso molecular del producto que se buscaba y que se salía del rango de detección del instrumento utilizado. Si anteriormente se obtenían mezclas de productos con varios grados de ciclación a imidazolona de las oxazolonas condensadas, aquí el problema se convirtió en algo inabarcable en un tiempo razonable. Por ello se decidió dar por acabado el trabajo sobre los dendrímeros PAMAM y las reacciones de condensación con el *p*-HBDI y sus análogos.

A pesar de las dificultades se ha conseguido preparar y purificar el compuesto **159**, producto de la reacción entre PAMAM G₀ y el cromóforo simplificado de la GFP, *p*-HBDI, caracterizarlo y registrar su espectro de EPR que era el objetivo prioritario de este capítulo.

**7. FUNCIONALIZACIÓN DEL
(AMINOMETIL)POLIESTIRENO
RETICULADO**

7.1. Introducción

Continuando con el objetivo de anclar moléculas conocidas que presentan la característica de tener estado triplete térmicamente asequible a sistemas macromoleculares y, tal y como se ha ido explicando, vista la ventaja que supone que tales sistemas estén funcionalizados con grupos amino, se decidió continuar el presente trabajo con una resina tipo Merrifield funcionalizada con grupos NH_2 (**Figura VII.1**).

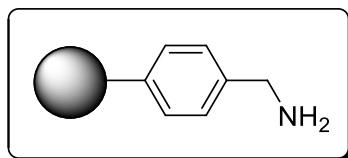


Figura VII.1

Las razones de la elección de este tipo de polímero son varias:

- Es un soporte comercial y barato.
- Se dispone de él con diversos grados de funcionalización y reticulación.
- Son soportes estables sobre los que se puede reiterar cualquier etapa de síntesis sin problemas de degradación ni de purificación.
- En la literatura hay miles de ejemplos de su funcionalización y manipulación más allá de su introducción como soporte para la síntesis de péptidos en fase sólida.
- En el grupo se tenía experiencia en síntesis en fase sólida sobre estos polímeros.

También presentan problemas, el más importante de los cuales es la dificultad de caracterización de las moléculas unidas al polímero. Únicamente se han podido caracterizar por IR y algunos de ellos por la técnica de EM (MALDI-TOF). Se intentó registrar los espectros de RMN (^1H , ^{13}C) en fase gel sobre algunos de los sistemas preparados pero, una vez introducidas nuestras moléculas, las resinas no han gelificado en los disolventes adecuados para esa técnica.

Como ya se hizo en el caso de los sistemas dendriméricos PAMAM, sobre este soporte polimérico se ha trabajado fundamentalmente con el cromóforo de la proteína GFP, el *p*-HBDI, y sus análogos, aunque también hemos aplicado los resultados descritos en el capítulo 4 funcionalizando otras moléculas con una cadena con un buen grupo saliente en su extremo.

Se ha utilizado una resina tipo Merrifield de poliestireno aminometilada (AMPS) de Iris Biotech reticulada con el 1 % de divinilbenceno (DV), de tamaño de partícula entre 200 – 400 Å y una funcionalización de 2,0 mmol/g resina.

7.2. Síntesis de análogos poliméricos del *p*-HBDI

El objetivo de la primera parte de este capítulo fueron las estructuras poliméricas derivadas del *p*-HBDI y sus análogos (**Figura V.2**), la más importante de las cuales fue la del propio *p*-HBDI con R = OH (**171**), tal y como ya ocurrió en capítulos anteriores.

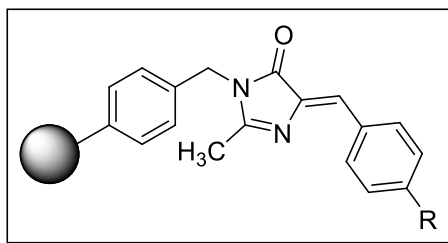


Figura VII.2

Para ello se aplicaron dos estrategias sintéticas ya detalladas en capítulos previos:

- 1) Construcción de la 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona **164** sobre el soporte polimérico y posterior condensación con los aldehídos correspondientes (**Figura VII.3**).

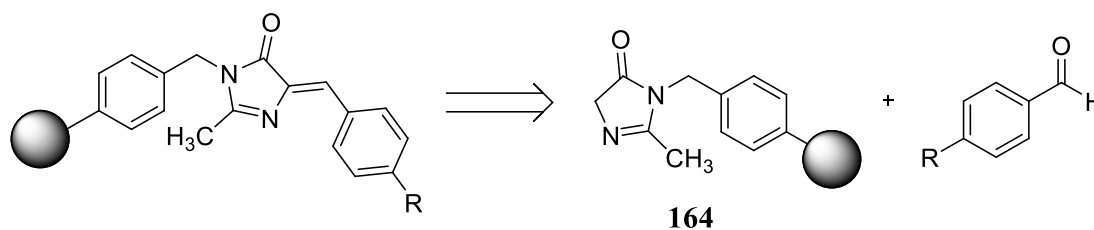


Figura VII.3

- 2) Reacción entre 2-metiloxazol-5(4*H*)-onas y el AMPS (**Figura VII.4**).

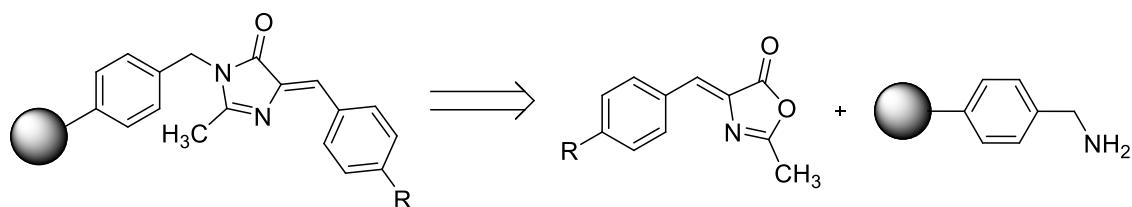


Figura VII.4

Que, en caso de conducir a los precursores abiertos de las imidazolonas, se ciclarían por reacción con HMDS¹³⁸ como ya se ha explicado (**Figura VII.5**).

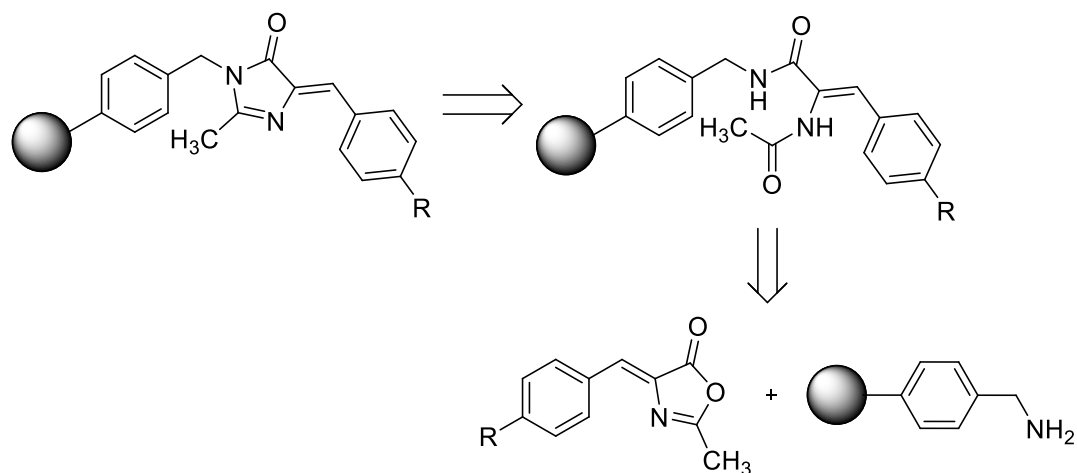


Figura VII.5

7.2.1. Construcción de la 2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona sobre el soporte polimérico y condensación con aldehídos

Esta estrategia sintética se basa en la preparación de un intermedio común, **164**, y posterior condensación con aldehídos funcionalizados de manera conveniente. Se desarrollaron dos vías alternativas:

- la basada en la síntesis de imidatos sobre el soporte polimérico.
- la utilizada previamente para sintetizar el compuesto **91** (Figura VII.6).

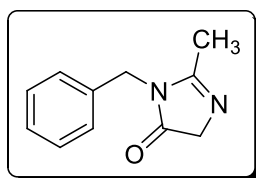
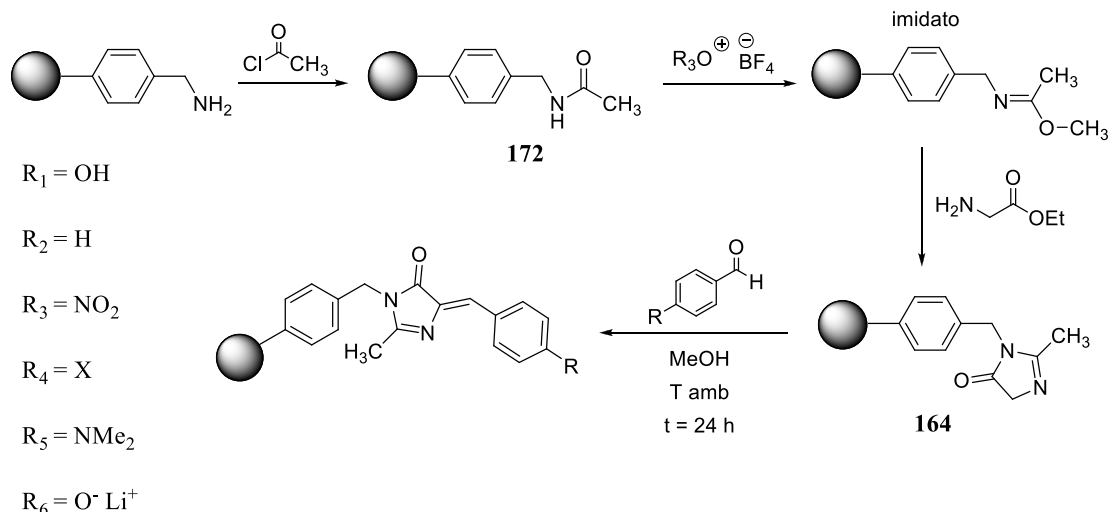


Figura VII.6

7.2.1.1. Síntesis del compuesto **164** vía imidato

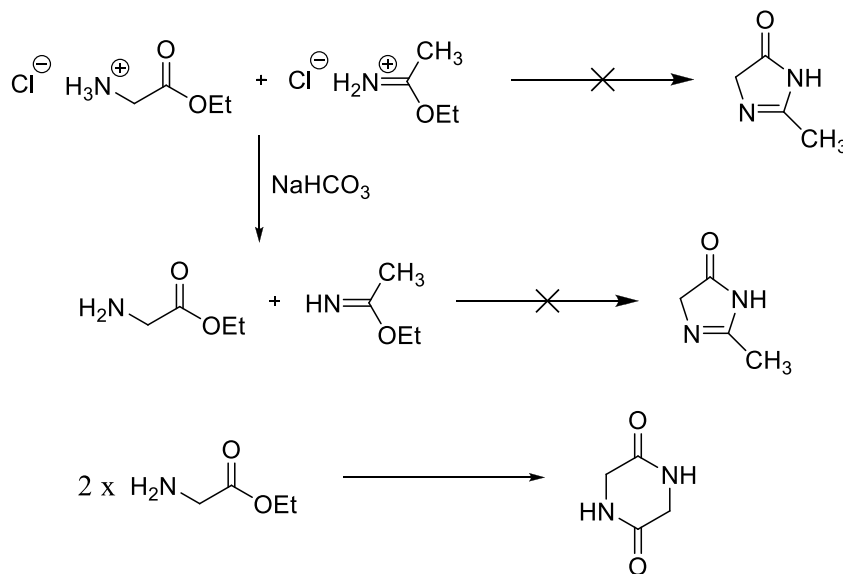
Esta vía está representada en el **Esquema VII.7**:

7. Funcionalización del (aminometil)poliestireno reticulado



Esquema VII.7

A pesar de los precedentes en la literatura^{VII.1, VII.2, VII.3, VII.4, VII.5}, esta vía no tuvo éxito porque en el medio básico de la reacción el único producto que se formó en varias condiciones ensayadas fue la dicetopiperazina del éster etílico de la glicina (**Esquema VII.8**).



Esquema VII.8

^{VII.1} A. J. Kiessling, C. K. McKlure, *Synthetic Communications*, **1997**, 27 (5), 923 – 937.

^{VII.2} N. V. Latypov, J. Bergman, A. Langlet, U. Wellmar, U. Bemm, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11525 – 11536.

^{VII.3} R. Jacquier, J. M. Lacombe, G. Maury, *Bull. Soc. Chim. France*, **1971**, p. 1040 – 1050.

^{VII.4} H. Finger, *J. Prakt. Chem.*, **1907**, 76, 93 – 97.

^{VII.5} H. Miyachi, Y. Nagatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50 (8), 1137 – 1140.

Por ello se abandonó esta vía y se pasó a estudiar la preparación de **164** por los caminos ya estudiados para **91**.

7.2.1.2. Síntesis del compuesto **164** sobre el AMPS

Se aplica sobre el AMPS la síntesis de análogos del cromóforo de la GFP llevada a cabo anteriormente en fase homogénea (ver *capítulo 3, apartado 3.4.1*) para la síntesis de **91**^{VII.6, VII.7} (**Esquema VII.9**).

En primer lugar se hizo reaccionar el AMPS con un exceso de Boc-glicina, DIC (*N,N'*-diisopropilcarbodiimida) y oxima (acetato de etil ciano (hidroxiimino)) en las condiciones ya explicadas en el capítulo 3 para dar **165**. La resina así funcionalizada se sometió a un tratamiento con Ac₂O y DIEA para bloquear en forma de amida los grupos NH₂ que no hubieran reaccionado. En la **Figura VII.10** se presenta el espectro IR de **165** antes del tratamiento de 'capping', donde se aprecia con claridad la presencia de los grupos carbonilo y de los enlaces C-O obviamente no presentes en el AMPS de partida, aunque creemos que quedaron grupos amino sin reaccionar.

166 se obtuvo tratando **165** con una disolución al 50 % de TFA en DCM y después con NEt₃ al 10 % en DCM para eliminar el grupo Boc, procedimiento estándar en síntesis de péptidos.

^{VII.6} L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4089 – 4096.

^{VII.7} J. Brunken, G. Bach, *Chemische Berichte*, **1956**, *89*, 1363 – 1370.

7. Funcionalización del (aminometil)poliestireno reticulado

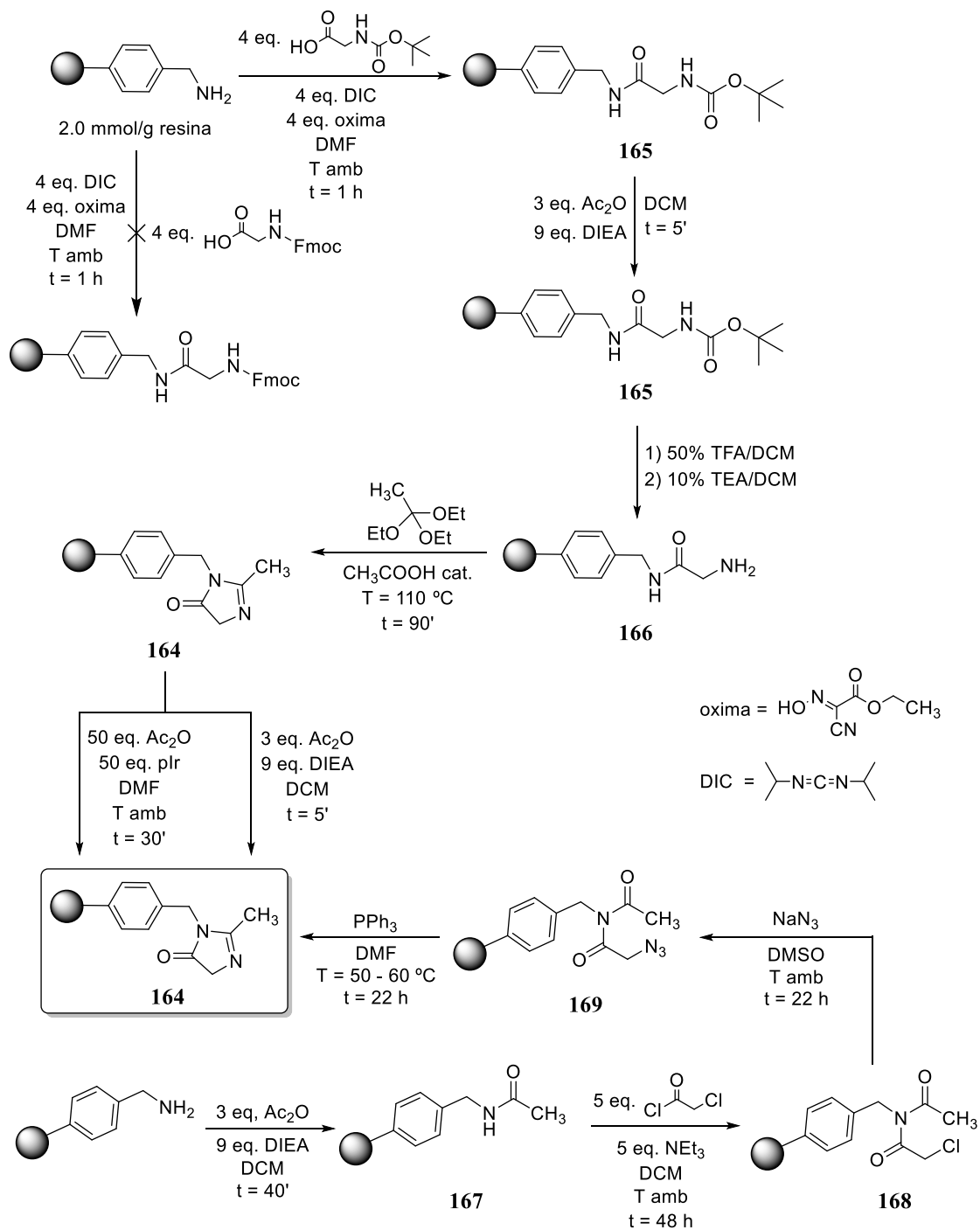


Figura VII.9

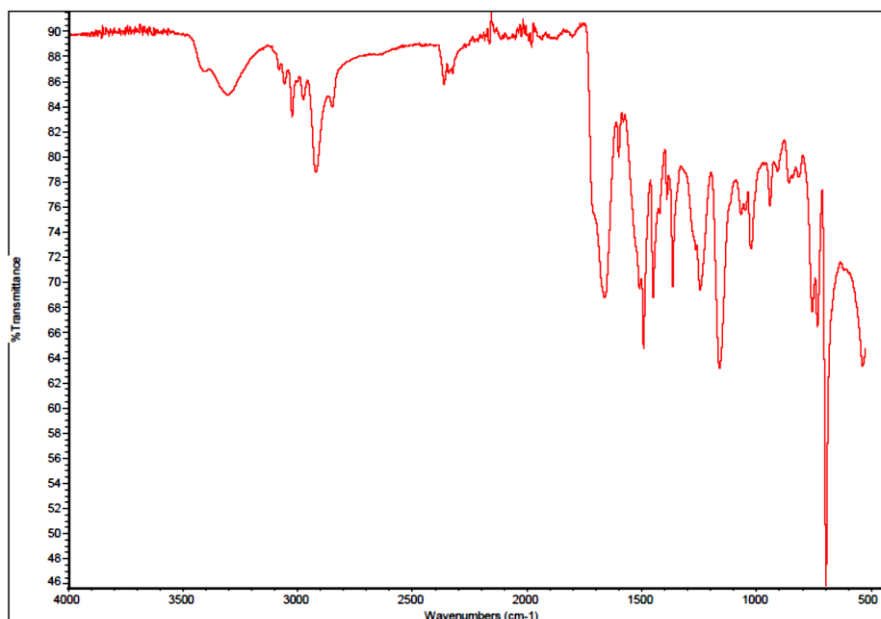


Figura VII.10. Espectro infrarrojo del compuesto 165.

Finalmente, la reacción entre **166** y ortoacetato de etilo en medio ácido rindió **164** (**Figura VII.11**). De nuevo se sometió a **164** a un proceso de ‘capping’ para bloquear los grupos amino que no hubieran reaccionado.

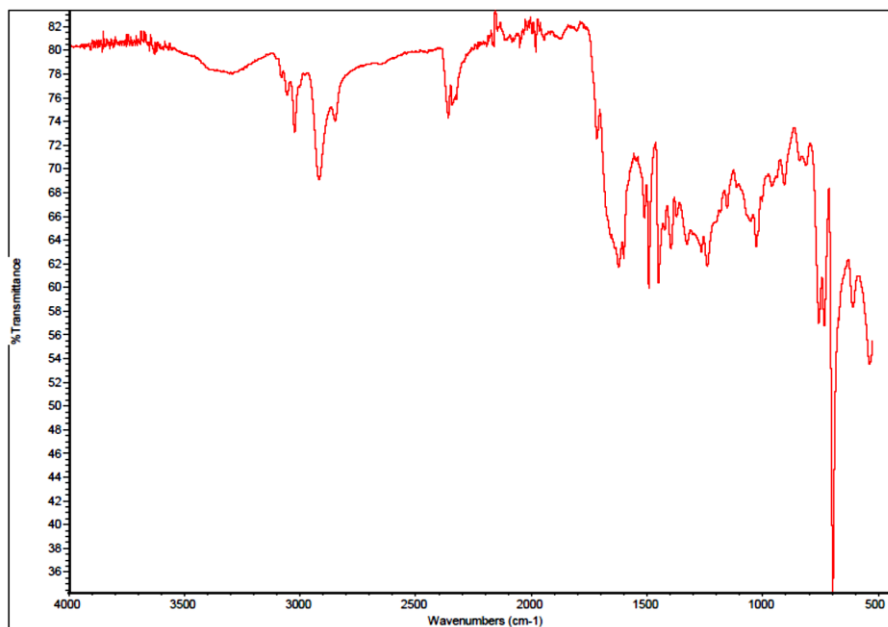


Figura VII.11. Espectro infrarrojo del compuesto 164.

Una ruta alternativa consistió en la reacción del AMPS reticulado con anhídrido acético en presencia de DIEA, obteniéndose **167**. En su espectro infrarrojo se observa la aparición del pico del grupo C=O de amida y se reduce la banda ancha correspondiente a las aminas libres (**Figura VII.12**).

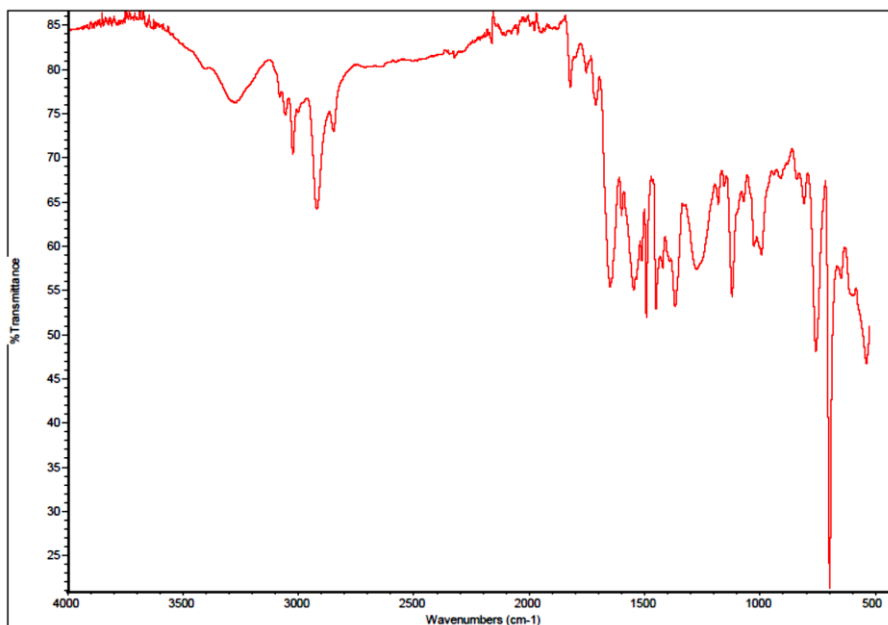


Figura VII.12. Espectro infrarrojo del compuesto 167.

El compuesto **167** se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo en presencia de NEt_3 para formar la diamida **168** (**Figura VII.13**).

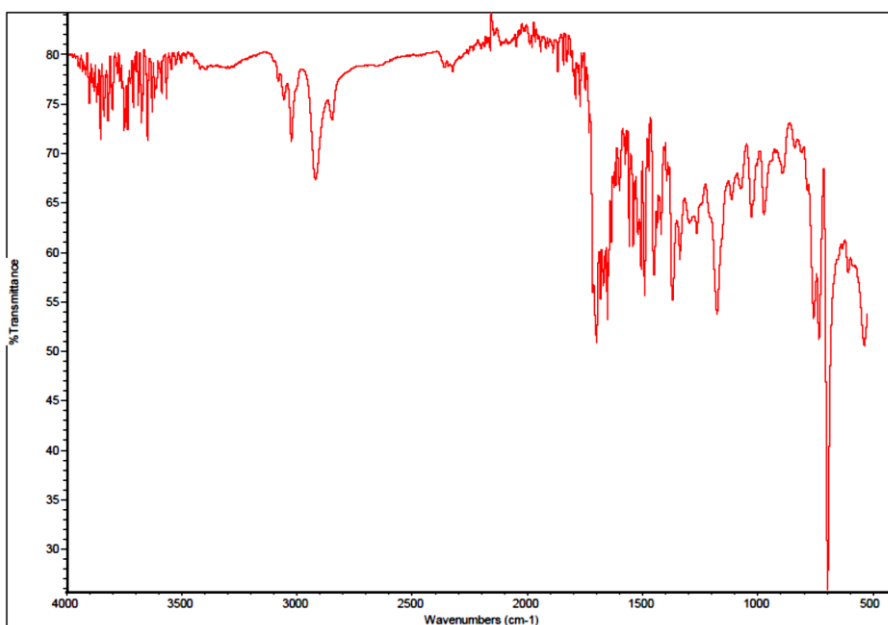


Figura VII.13. Espectro infrarrojo del compuesto 168.

Haciendo reaccionar **168** con NaN_3 en DMSO se sustituyó el haluro por el grupo azida generando **169**. En su espectro infrarrojo se apreció el pico intenso del grupo azida a 2100 cm^{-1} y el desplazamiento del pico del grupo carbonilo (**Figura VII.14**).

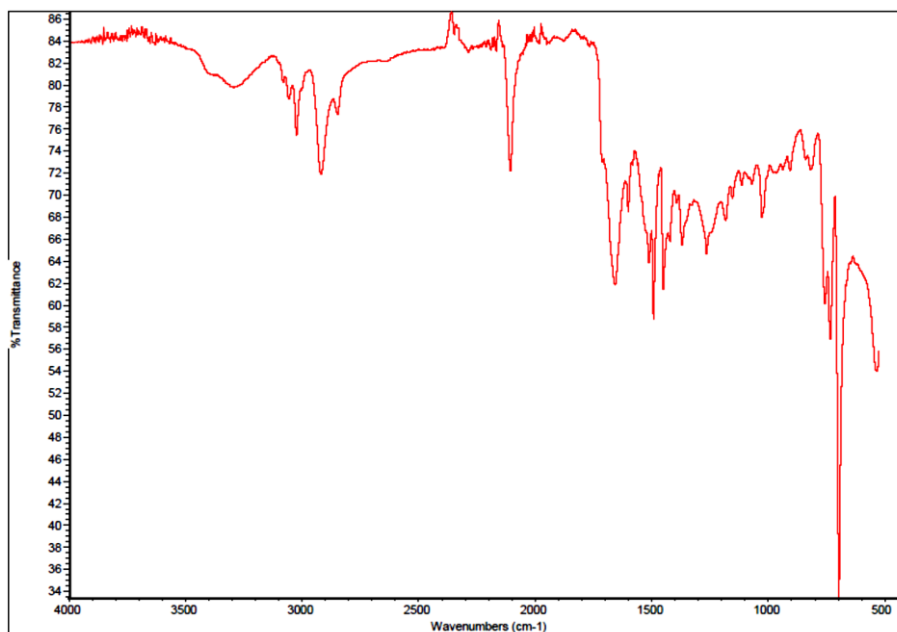


Figura VII.14. Espectro infrarrojo del compuesto 169.

Finalmente, por reacción de **169** con PPh_3 en DMF a $50 - 60\text{ }^\circ\text{C}$ tuvo lugar la ciclación que condujo a la 2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona **164** (**Figura VII.15**).

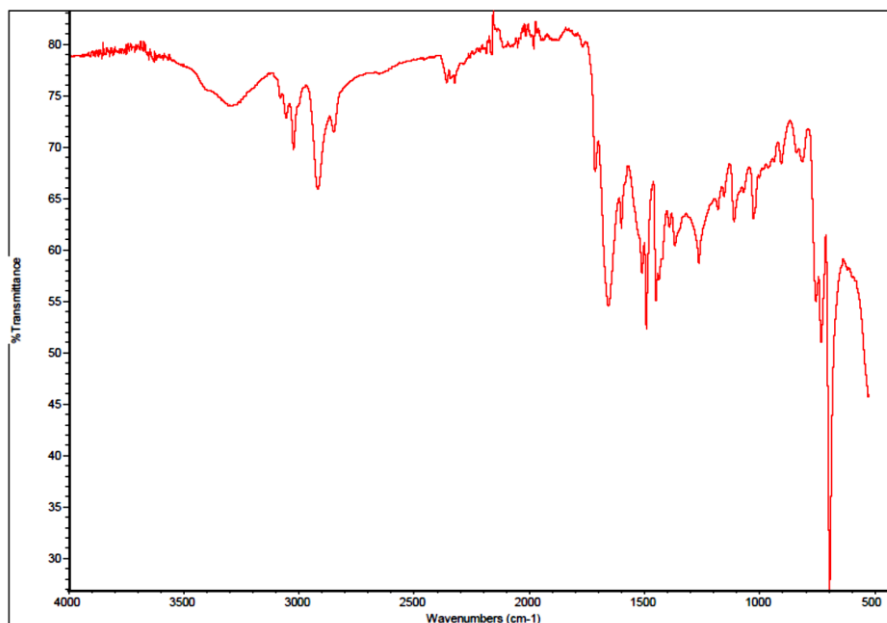


Figura VII.15. Espectro infrarrojo del compuesto 164.

7.2.1.3. Reacciones de condensación entre **164** y diferentes benzaldehídos sustituidos

Al igual que en el caso ya visto de **91**, se estudió la reacción de su análogo polimérico **164** con varios aldehídos (**Figura VII.16**), como se resumen en la **Tabla VII.17**.

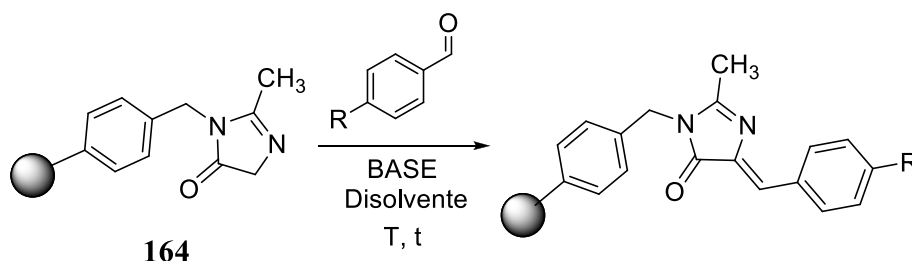


Figura VII.16

<i>Entrada</i>	<i>R (eq.)</i>	<i>Base</i>	<i>Dte.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Producto final</i>
1 ^{VII.8}	OH (5)	piperidina	ACN	50	6	-
2 ^{VII.9}	OH (10)	piperidina	-	60	22	-
3	OCOCH ₃ (4)	piperidina	DCM	60	22	-

Tabla VII.17

Los ensayos **1** y **2** de la **Tabla VII.17** se diferencian en que en **1** la piperidina actúa como base en acetonitrilo y, en cambio, en **2** también como disolvente. La reacción no tuvo lugar. Pensando en la posible interferencia del hidroxilo fenólico se probó con el correspondiente acetato (ensayo **3**) y tampoco ocurrió. Por ello se probó el método^{VII.9} de la **Figura VII.18**.

^{VII.8} Y.-H. Hsu, Y.-A. Chen, H.-W. Tseng, Z. Zhang, J.-Y. Shen, W.-T. Chuang, T.-C. Lin, C.-S. Lee, W.-Y. Hung, B.-C. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11805 - 11812.

^{VII.9} N. S. Baleeva, K. A. Myannik, I. V. Yampolski, M. S. Baranov, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 5716 - 5721.

^{VII.9} Y.-H. Hsu, Y.-A. Chen, H.-W. Tseng, Z. Zhang, J.-Y. Shen, W.-T. Chuang, T.-C. Lin, C.-S. Lee, W.-Y. Hung, B.-C. Hong, S.-H. Liu, P.-T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (33), 11805 - 11812.

7. Funcionalización del (aminometil)poliestireno reticulado

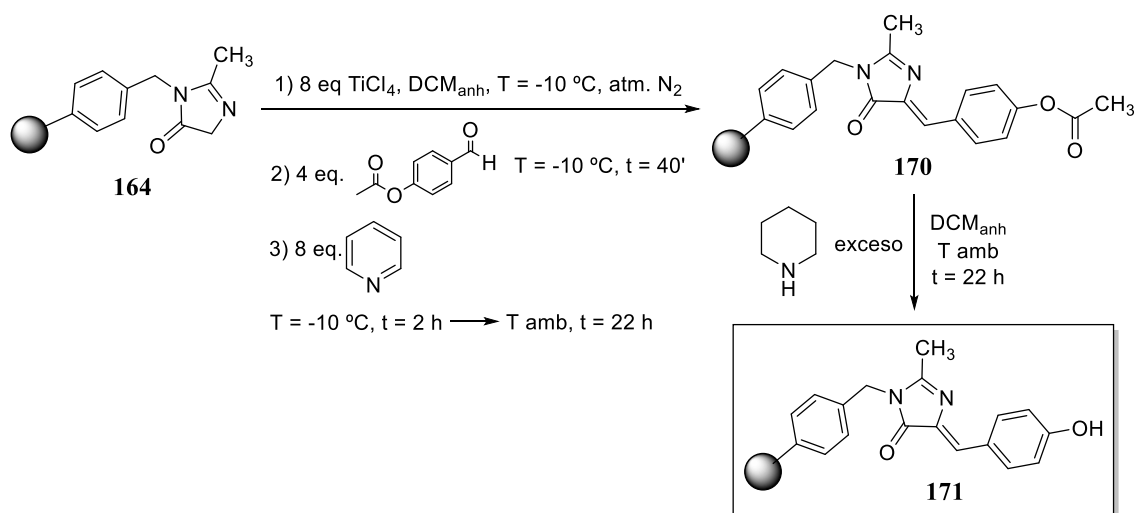


Figura VII.18

El espectro IR de **170** (Figura VII.19) mostró cambios respecto a **164** (Figura VII.15) compatibles con la introducción del fenol acetilado: pico de éster fenólico a 1763 cm^{-1} , pico de carbonilo de amida a 1716 cm^{-1} , pico característico de $-\text{C}=\text{C}-$ sobre 1200 cm^{-1} y no se veía banda ancha de hidroxilo fenólico, si bien es cierto que algunas de estas señales son débiles porque predominan las señales del sistema polimérico.

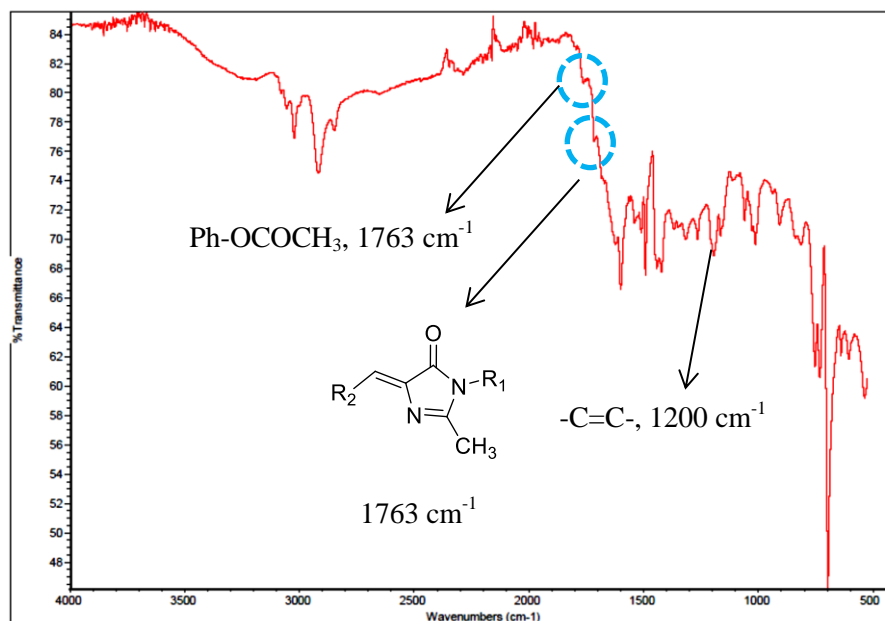


Figura VII.19. Espectro infrarrojo del compuesto **170**.

Tras ello, se trató **170** con exceso de piperidina en DCM a temperatura ambiente para romper el acetato y generar **171**. El espectro IR de **171** (Figura VII.20) muestra la desaparición de la banda de éster fenólico. De nuevo, la poca intensidad de las señales dificulta la interpretación. En especial, no se aprecia con claridad el pico de hidroxilo fenólico.



Figura VII.20. Espectro infrarrojo de **171** (rojo) comparado con el de **170** (azul).

Los intentos de registrar los espectros de RMN ^1H o de ^{13}C en fase gel no tuvieron éxito en ninguno de los disolventes probados. Tampoco fue posible aplicar a **171** ninguna técnica de EM.

Dadas las dificultades de caracterización se cambió de aldehído a otro más electrófilo y que pudiera dar lugar a picos característicos en el IR fácilmente interpretables. Se disponía del 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído y se repitió el proceso para éste aldehído cambiando la base a otra más fuerte, DBU, **Figura VII.21**.

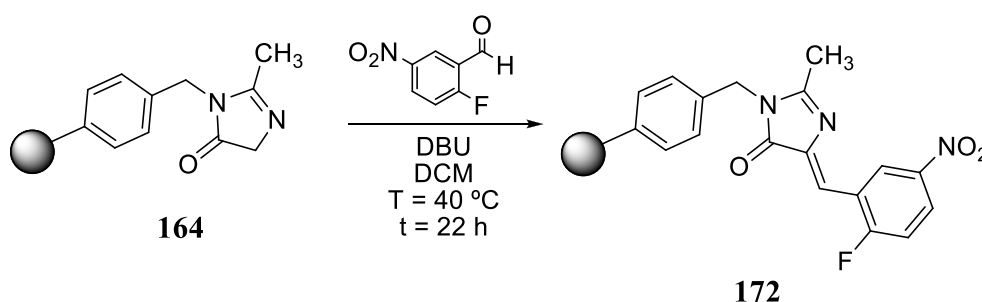


Figura VII.21

Los resultados fueron los deseados. El IR de **172** (**Figura VII.22**) muestra los picos de tensión tanto simétrico (1512 cm^{-1}) como asimétrico (1344 cm^{-1}) del enlace N-O y el de $-\text{C}=\text{C}-$ a 1244 cm^{-1} , que indican que la condensación había ocurrido.

Dadas las dificultades de caracterización se abandonó el método de condensación de **164** con benzaldehídos sustituidos.

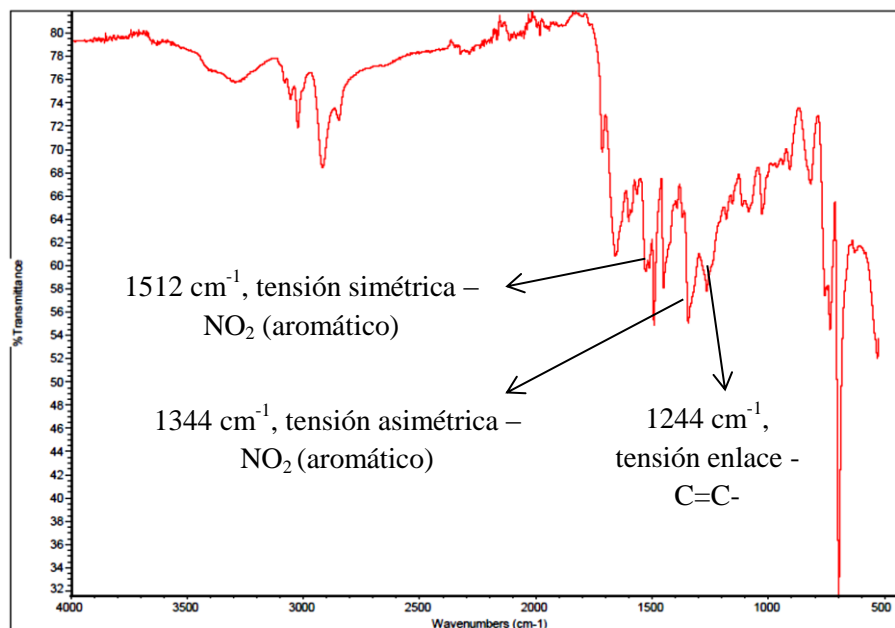


Figura VII.22. Espectro IR de 172.

7.2.2. Reacción entre 2-metiloxazol-5(4H)-onas sustituidas y el AMPS

Por la razón anterior se pasó a aplicar al AMPS la reacción entre oxazolonas y los grupos amino del polímero, método ampliamente explicado al hablar de sistemas dendriméricos.

Se inició el estudio con la reacción entre el AMPS y las dos oxazolonas que se representan en la **Figura VII.23**, dando lugar a los productos de color amarillo brillante cuyos espectros de IR se representan en las **Figuras VII.24** y **VII.25**.

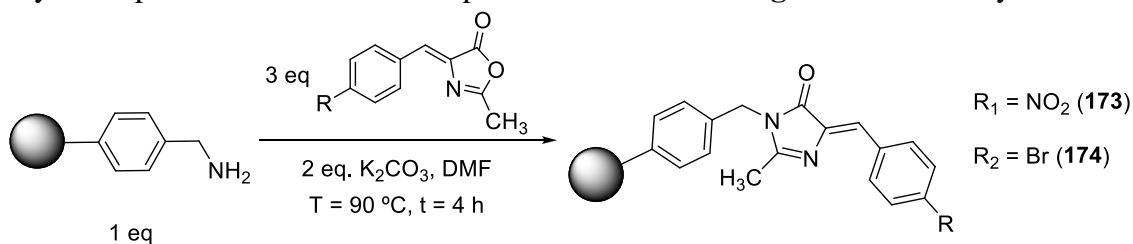


Figura VII.23

7. Funcionalización del (aminometil)poliestireno reticulado

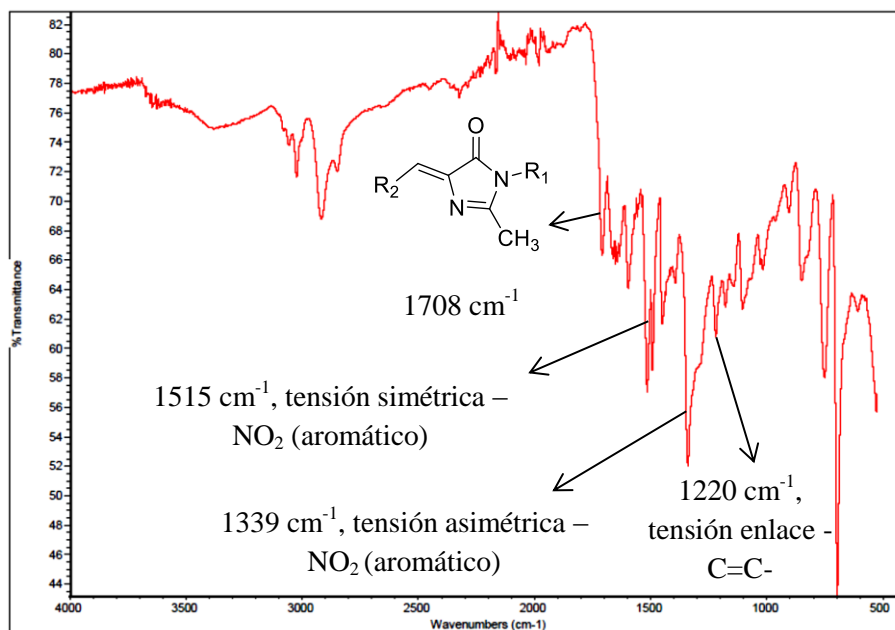


Figura VII.24. Espectro IR de la resina obtenida en la reacción de la **Figura VII.23** para $R = \text{NO}_2$.

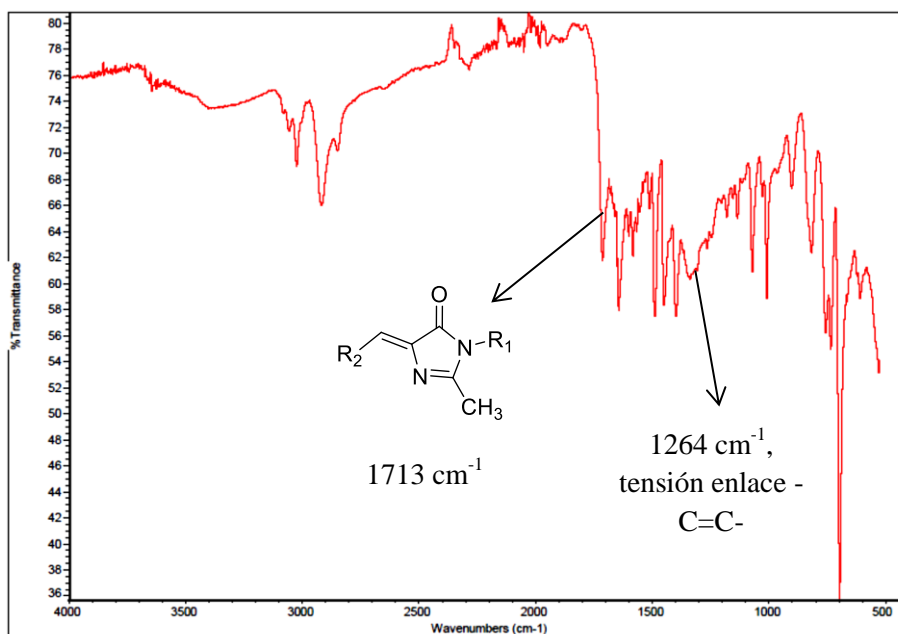


Figura VII.25. Espectro IR de la resina obtenida en la reacción de la **Figura VII.23** para $R = \text{Br}$.

De todos modos se seguía con la duda de si el producto obtenido en ambos casos era la diamida de cadena abierta precursora de la imidazolona deseada o la propia imidazolona (Figura VII.26).

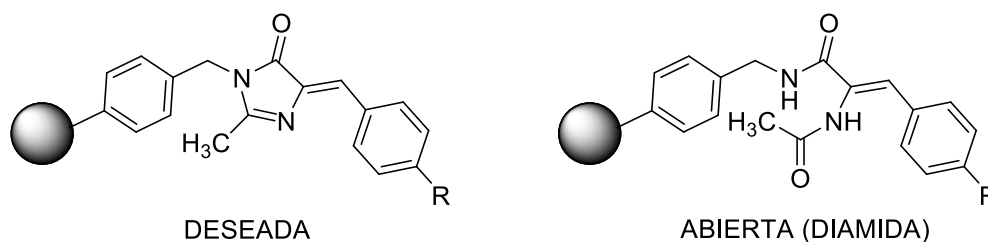


Figura VII.26

La duda se hubiera podido despejar mediante espectroscopía RMN, de ¹H o ¹³C, pero, de nuevo, no fue posible gelificar los productos en ningún disolvente ni, por tanto, registrar los espectros. Tampoco fue posible obtener datos fiables por ninguna técnica de EM.

Cuando se repitió la reacción con R = Br a 90 °C se obtuvo un producto de aspecto oscuro, pero con el mismo IR. El cambio de color se debió con seguridad a la mayor temperatura.

Se llevaron a cabo las reacciones para los compuestos con R = OH y NO₂. A temperatura ambiente en sus espectros IR se aprecian bandas correspondientes al grupo C=O (1658 cm⁻¹, 1657 cm⁻¹, para R = OH y R = NO₂ respectivamente). Estas frecuencias concordarían con las diamidas. En cambio, a 90 °C, las mismas bandas se desplazan a 1704 cm⁻¹ y 1708 cm⁻¹ para R = OH y R = NO₂ respectivamente, valores más acordes con el valor esperado para las imidazolonas deseadas. Ello parece indicar que el ataque nucleófilo de los grupos amino al carbonilo de las oxazolonas conducirían en una primera etapa a las diamidas de cadena abierta y la ciclación de éstas a las correspondientes imidazolonas se vería favorecida por la temperatura.

Por ello se estudió como podría variar el curso de las reacciones a 60 °C o 90 °C, en DMF o en piridina como disolventes o en DMF y NEt₃ con oxazolonas con OH, Br o NO₂ sustituyendo al anillo bencénico.

De sus espectros IR se concluyó que para NO₂ a 60 °C parece tener lugar la ciclación por la aparición de una banda de C=O a 1712 cm⁻¹ que correspondería a la imidazolona. En los otros dos casos no se aprecia ningún cambio en el espectro. Ello se puede atribuir al carácter electroatrayente inductivo y resonante del grupo NO₂. La piridina como disolvente, a pesar de su débil carácter básico, no parece favorecer la ciclación a imidazolona.

Cuando se realizaron los experimentos en DMF a mayor temperatura, 90 °C, en presencia de una base (NEt₃, DBU o K₂CO₃), y tiempos variables, mayores de 4 horas y menores de 22 horas, en los espectros de IR aparece una banda de C=O a 1712 – 1715 cm⁻¹ correspondiente a las imidazolonas. Por tanto, una cierta temperatura y la presencia de una base son necesarias para que tras el ataque nucleófilo de un grupo amino al carbonilo de una de nuestras oxazolonas tenga lugar la reacción de ciclación a la imidazolona análoga.

Aplicando este método se han preparado los siguientes sistemas poliméricos (**Figura VII.27**).

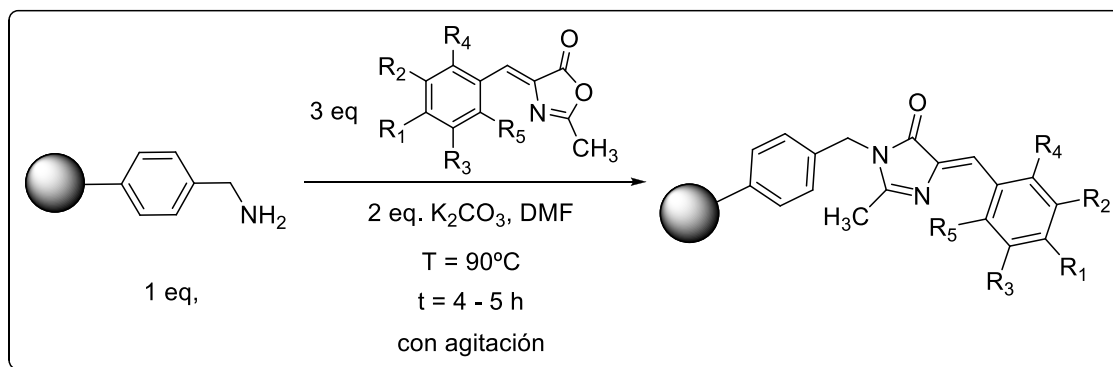


Figura VII.27

- **163**, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H
- **171**, R₁ = OH, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H (*p*-HBDI)
- **173**, R₁ = NO₂, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H
- **174**, R₁ = Br, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H
- **175**, R₁ = NMe₂, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H
- **176**, R₅ = Cl, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H
- **177**, R₂ = R₅ = CH₃, R₁ = R₃ = R₄ = H
- **178**, R₁ = Cl, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H
- **179**, R₅ = F, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H
- **180**, R₃ = F, R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H
- **181**, R₁ = CN, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H

Todos ellos tienen espectros IR donde se aprecia el carbonilo de imidazolona, así como las bandas características de sus respectivos grupos funcionales.

Tal y como se ha descrito en el capítulo anterior la ciclación de las diamidas a imidazolonas se puede llevar a cabo con HMDS como base (**Figura VII.28**). Esta variante se aplicó con buenos resultados a **163**, **171**, **173**, **174** y **175**, que son los más importantes en el contexto de esta Tesis.

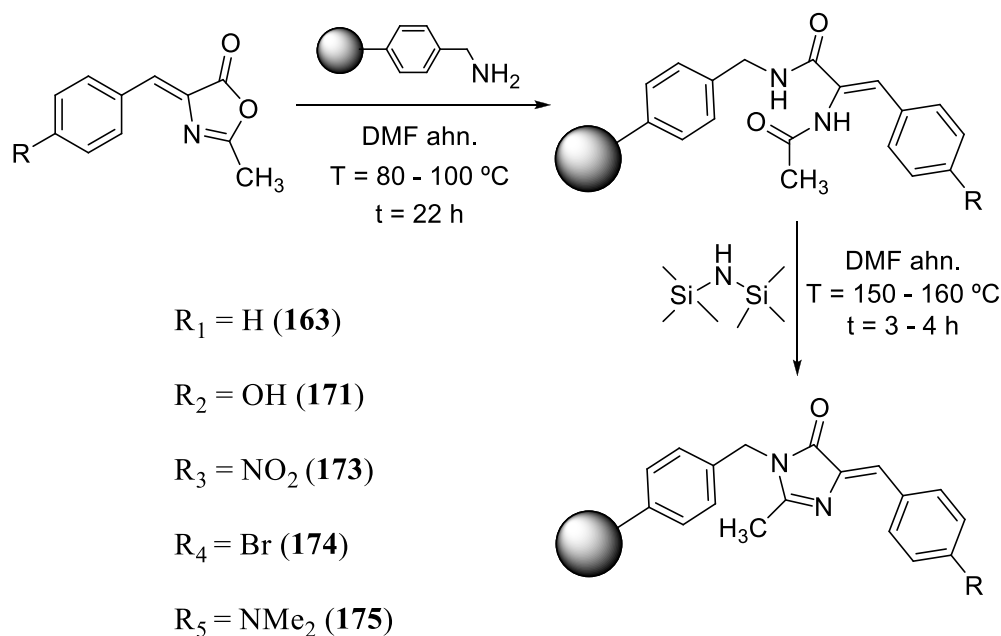


Figura VII.28

En resumen, la funcionalización de las amino resinas tipo Merrifield con *p*-HBDI o sus análogos transcurre con resultados satisfactorios llevando a cabo, en primer lugar, la reacción entre la resina y las oxazolonas correspondientes a una temperatura alrededor de 90 °C, con tiempos de reacción alrededor de 16 h y posterior tratamiento con una base que puede ser NEt_3 , DBU, K_2CO_3 o, preferentemente, HMDS. Por desgracia este proceso sólo puede ser seguido por espectroscopía infrarroja.

7.3. Síntesis de derivados poliméricos de las unidades con mayor carácter birradical triplete térmicamente asequible unidos al (aminometil)poliestireno reticulado. Resultados obtenidos.

Finalizado el estudio de la unión del cromóforo de la proteína GFP sobre el AMPS reticulado, obteniéndose **171**, se intentó unir sobre el mismo soporte polimérico alguna de las estructuras que han presentado mayor carácter birradical triplete asequible térmicamente, como son **19**, **23** y **40** (Figura VII.29).

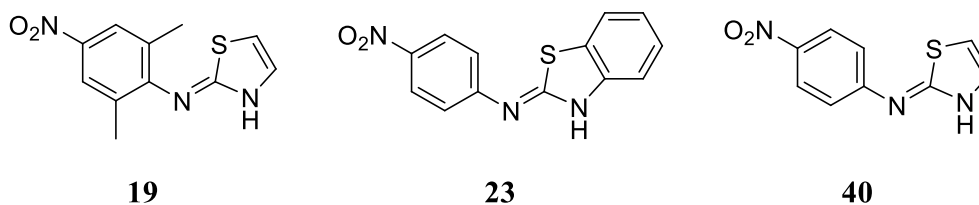


Figura VII.29

Las moléculas anteriores fueron funcionalizadas adecuadamente para ser unidas a los soportes, obteniéndose los compuestos **42**, **43** y **44** necesarios para esta fase de la tesis (Figura VII.30).

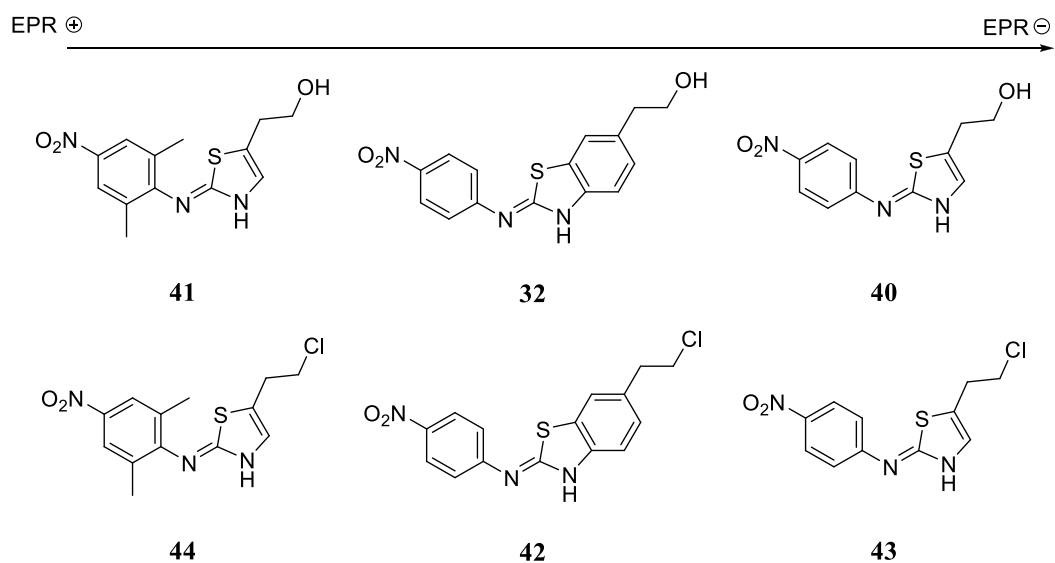


Figura VII.30

7.3.1. Síntesis de **182**, **183** y **184**

Una vez sintetizadas las moléculas **42**, **43** y **44**, funcionalizadas con un buen grupo saliente, se hicieron reaccionar con el AMPS, obteniéndose **182**, **183** y **184** (Figura VII.31), caracterizados también mediante IR.

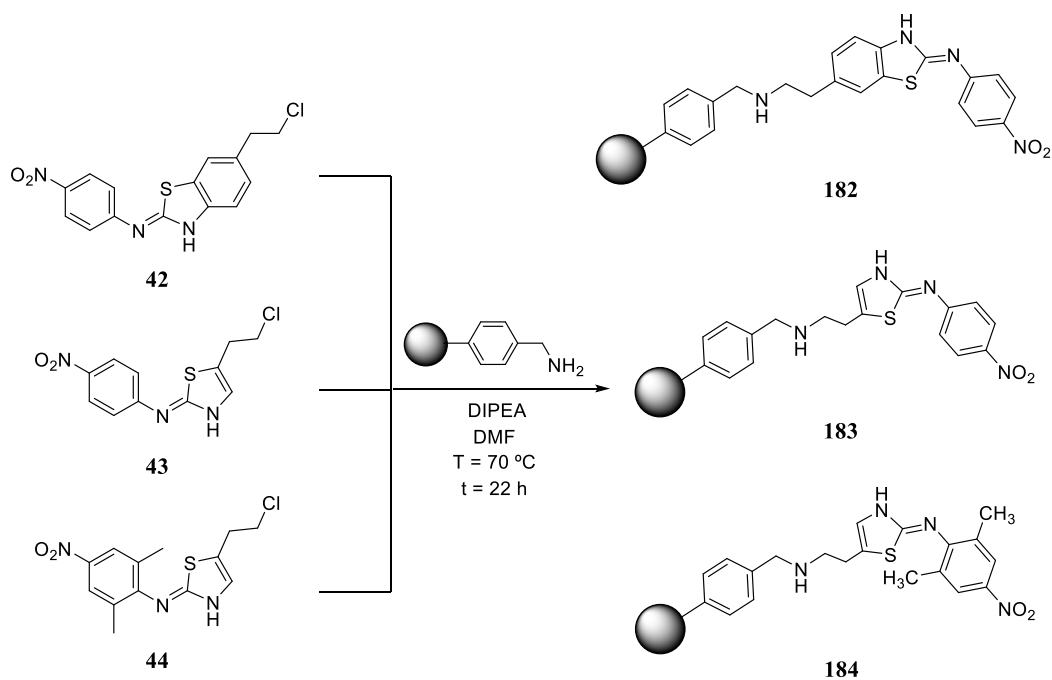


Figura VII.31

Estas reacciones pudieran dar lugar a las reacciones secundarias siguientes:

1) Usando DIPEA, es probable que se produzcan eliminaciones en el reactivo de partida (favorecida por la formación de un doble enlace conjugado exocíclico) que compiten con la reacción principal. Además, al ser el tiazol una especie básica, es susceptible a protonarse por el HCl generado durante la reacción (**Figura VII.32**)

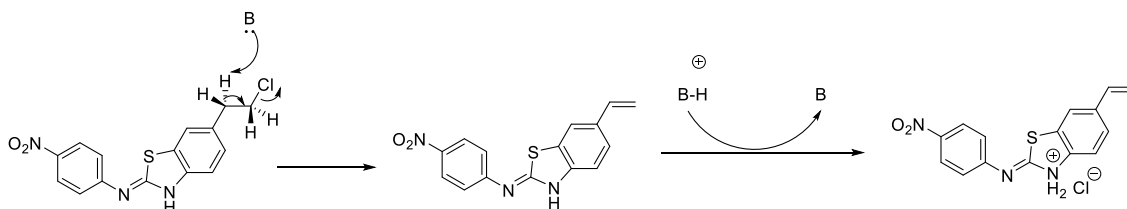


Figura VII.32

2) El HCl generado, si no es captado por la base presente en el medio, puede protonar los grupos reactivos del soporte, generando sales de amonio cuaternarias y bloqueando el avance de la reacción.

De todos modos, transcurrieron de forma satisfactoria.

**8. SISTEMAS
POLIRRADICALARIOS
DERIVADOS DEL *p*-HBDI**

8.1. Moléculas con posibles estados polirradicalarios térmicamente asequibles

En capítulos anteriores se han presentado sistemas constituidos por moléculas con estado birradical triplete térmicamente asequible, que ya conocíamos, o análogos unidos a sistemas macromoleculares o de alto peso molecular. El objetivo era, como ya se ha explicado, el disponer de sistemas macromoleculares que pudieran presentar la propiedad indicada y ver hasta qué punto la interacción entre esas moléculas discretas es importante para estabilizar el estado triplete, ya que es de prever que tal interacción se modifique, incluso desaparezca, en los sistemas macromoleculares.

De manera simultánea se dedicó una pequeña parte del trabajo al diseño y síntesis de nuevas moléculas que, en lugar de tener dos electrones desapareados, tuvieran cuatro o más, potenciando de esta manera el posible comportamiento magnético, para-ferro- o antiferro-, de estas moléculas. En caso de obtener resultados interesantes, estas moléculas hubieran podido ser candidatas a ser unidas a sistemas macromoleculares como las anteriores, aunque por diversas razones, veremos que no fue así.

8.1.1. Dímero del derivado *p*-HBDI

Ya hemos visto que, como consecuencia del propio trabajo, cada vez fueron tomando más importancia el *p*-HBDI y sus análogos. Por ello, estas nuevas moléculas se diseñaron a partir del tantas veces citado *p*-HBDI. En primer lugar se estudió la síntesis del compuesto **114** (Figura VIII.1):

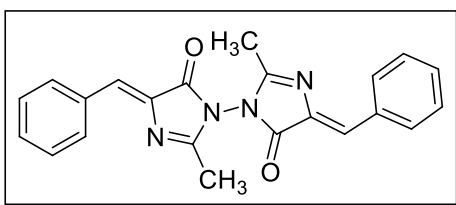


Figura VIII.1. Estructura de **114**.

que, como se puede apreciar en la figura, es un dímero del *p*-HBDI con dos unidades enlazadas por los nitrógenos de amida del anillo de imidazolona.

La idea era que las dos partes de la molécula, mediante un cambio conformacional, **Figura VIII.2**, pudieran alcanzar por separado y simultáneamente el estado birradical, dando lugar así a un sistema de cuatro electrones que, en caso de poder tener todos ellos el mismo spin, podría ser de interés.

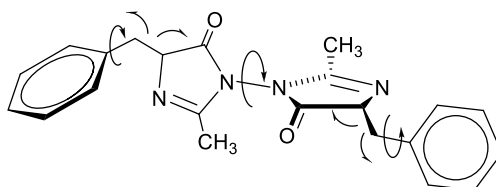


Figura VIII.2

La síntesis de **114** y sus precursores **112** y **113** ya se presentó en el *capítulo 3* (*apartado 3.3.3.1, Esquema III.29*) y se detalla en la parte experimental de esta memoria (*Figura VIII.3*).

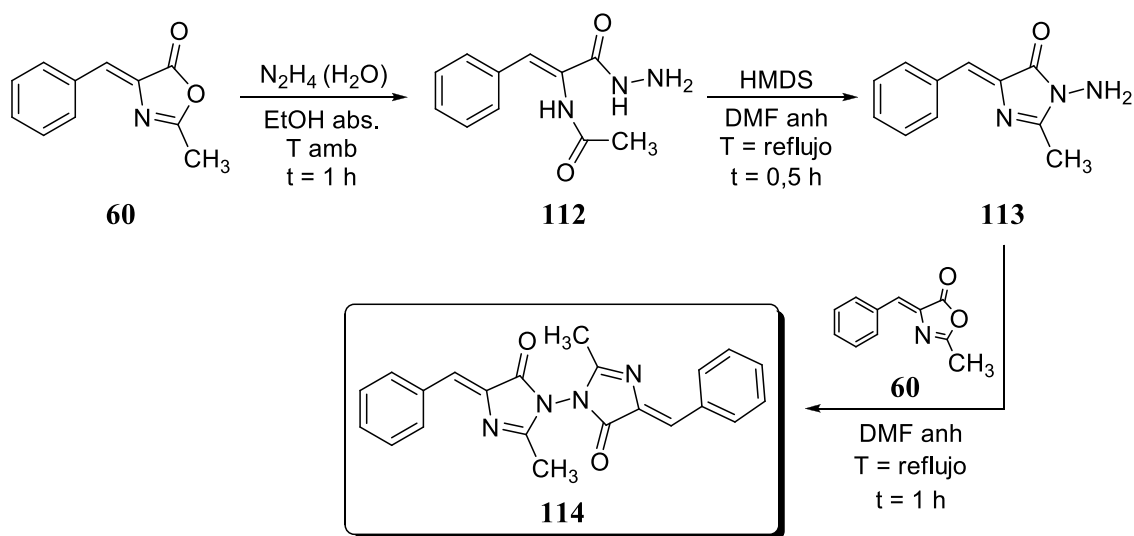


Figura VIII.3

8.1.2. Tetrámero cíclico derivado del *p*-HBDI

Con una idea análoga a la anterior se planteó la posibilidad de preparar un sistema tetramérico cíclico derivado del *p*-HBDI con un cierto parecido formal a una porfirina (*Figura VIII.4*). En caso de lograrse se hubiera tenido un sistema cíclico que podría tener ocho electrones desapareados con el consiguiente indudable interés.

Como se aprecia fácilmente en la figura, ese sistema tendría 8 dobles enlaces alternados, es decir, sería un sistema cíclico de 16 electrones π , por tanto, antiaromático y no planar. Ello debería favorecer una conformación no plana con 8 electrones desapareados. Cálculos realizados muestran que la molécula sería estable y que el sistema de 8 electrones es posible.

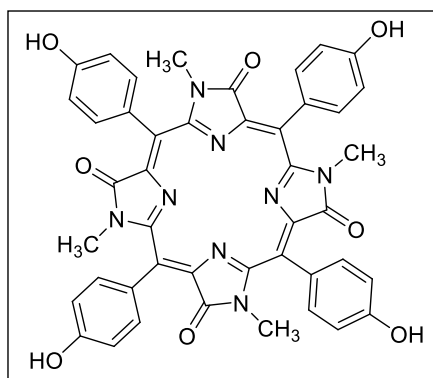
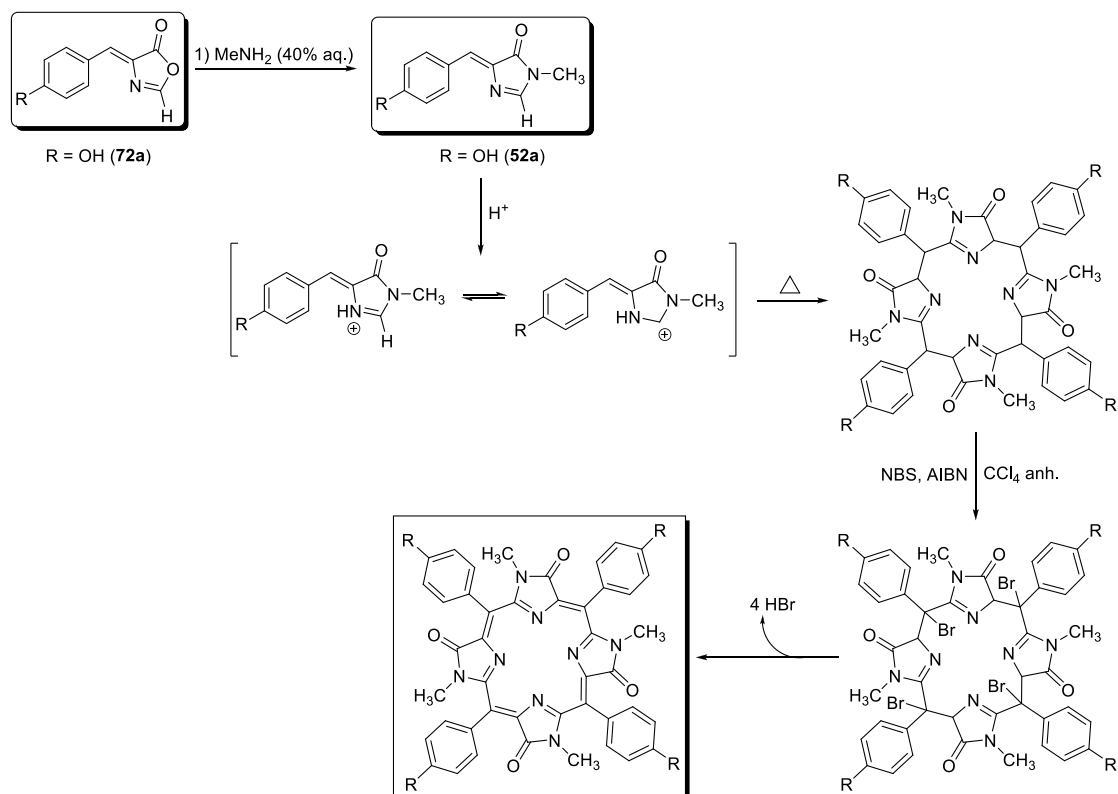


Figura VIII.4

La síntesis planteada, reconociendo que era una apuesta arriesgada, es la presentada en el **Esquema VIII.5**:



Esquema VIII.5

La molécula precursora del tetrámero sería el análogo del *p*-HDBI sin el metilo en la posición 2, la (*Z*)-5-(4-hidroxibenciliden)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona, **52a**, (**Figura VIII.6**), que, de modo análogo a la formación de las porfirinas a partir de pirroles adecuadamente sustituidos en medio ácido, (**Esquema VIII.7**), y aquí estaba la apuesta, esperábamos que tuviera lugar el proceso del **Esquema VIII.7**.

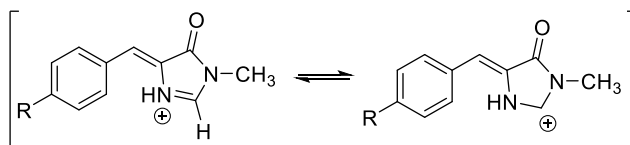
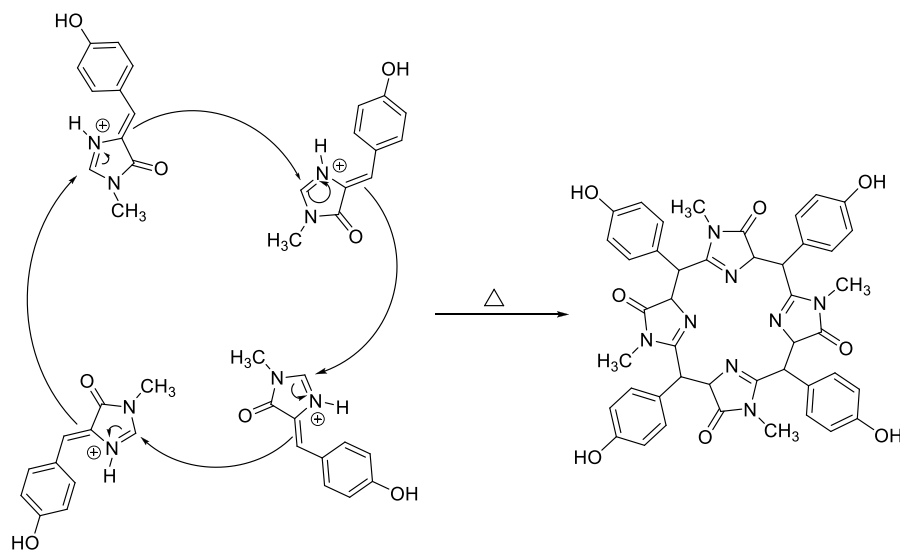


Figura VIII.6



Esquema VIII.7

Es cierto que en lugar del sistema cíclico también podría tener lugar una polimerización lineal, pero ello también es cierto en el caso de las porfirinas y se aísla el sistema cíclico. Esperábamos que ocurriera algo parecido con mayor o menor rendimiento.

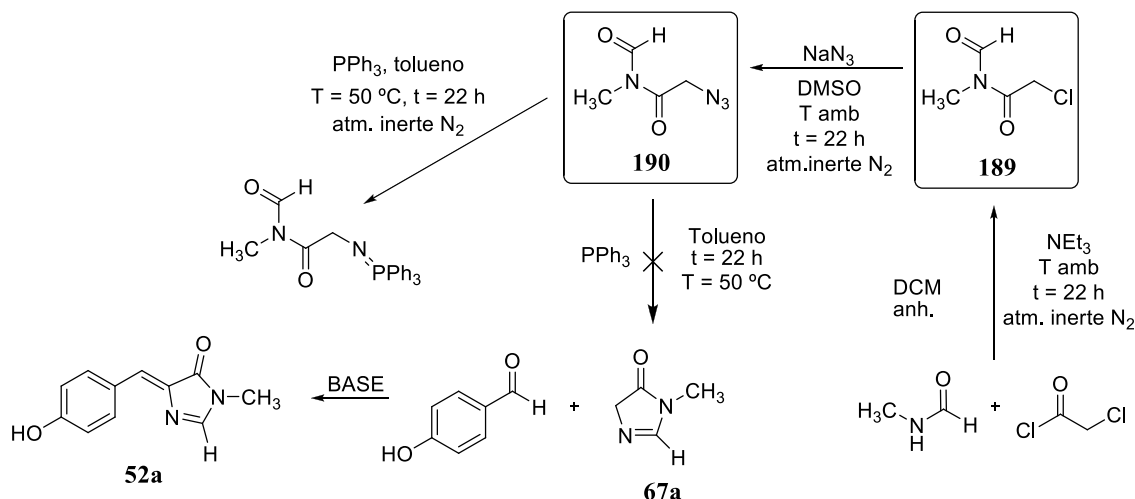
La siguiente etapa, una cuádruple bromación bencílica-azaalílica radicalaria, era de esperar que ocurriera sin más dificultad que lo que supone llevar a cabo cuatro veces la misma reacción sobre una misma molécula. La eliminación de bromhídrico podría tener lugar en medio básico.

El precursor del sistema tetamérico debía ser la imidazolona no sustituida en 2 (**52a**). Al plantearnos la realización se llevó a cabo la consiguiente búsqueda bibliográfica y no se encontró ninguna imidazolona, o sus precursores oxazoles, sin sustituyente en 2, pero tampoco ningún dato o advertencia de que no fuera posible su existencia.

8.1.2.1. Intentos de síntesis de **52a** y **72a**

En primer lugar se probó la adaptación del método estándar (**Esquema VIII.8**) usado para el *p*-HDBI y sus análogos, la síntesis de azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl por condensación entre un aldehído (en nuestro caso el 4-hidroxibenzaldehído) y la amida de un α -aminoácido, que ahora sería la formamida de la glicina en lugar de la acetamida, ya que el metilo en 2 es el mismo metilo que el de ésta. La formamida **185** fue fácil de obtener, pero al intentar su ciclación con anhídrido acético, tuvo lugar la transamidación ‘*in situ*’ a la acetamida, formándose el sistema sustituido en 2 de siempre. Ensayos con el anhídrido mixto fórmico trimetilacético como agente deshidratante en lugar de anhídrido acético tampoco rindieron la (*Z*)-4-(4-hidroxibenciliden)oxazol-5(4*H*)-ona **72a** deseada.

Otra ruta ensayada^{VIII.1} tuvo como posible etapa clave la reacción aza-Wittig de la acilazida **190** que se presenta en el **Esquema VIII.9** para la obtención de la 3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona que, por condensación con el 4-hidroxibenzaldehído, debería dar **52a**. La aza-Wittig no rindió la oxazolona buscada.



Esquema VIII.9

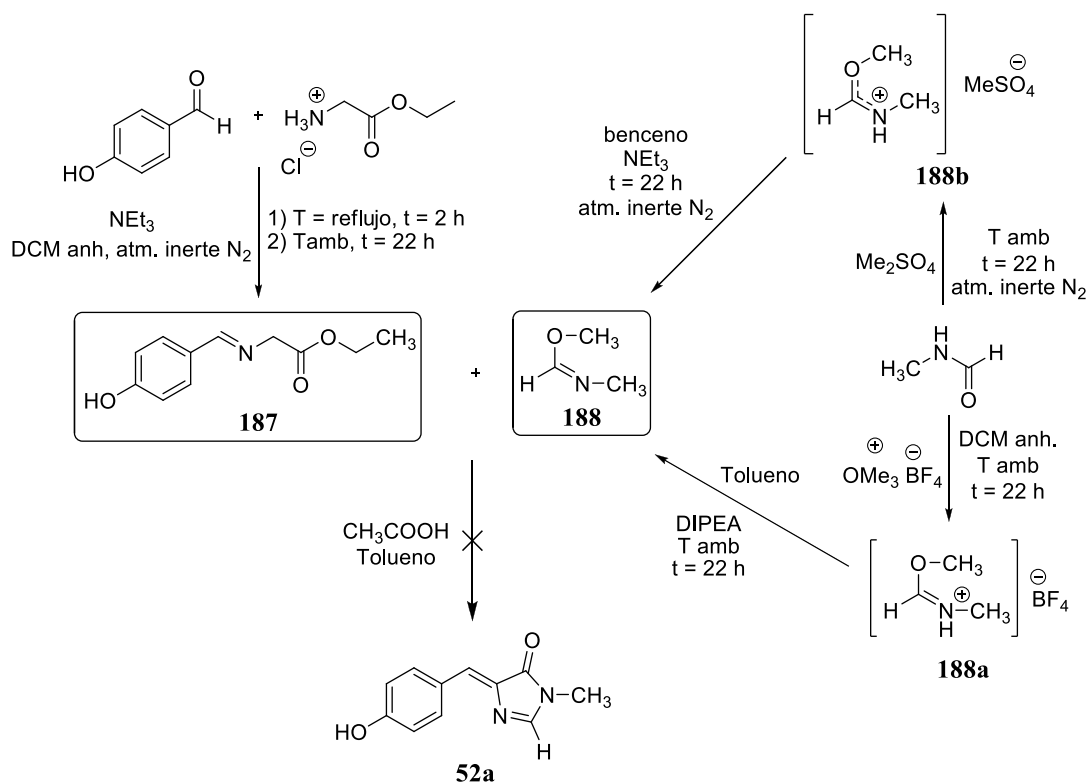
El problema radicó en que **190** forma el intermedio que proviene del ataque nucleófilo de la PPh₃ sobre el grupo azida, pero éste no evolucionó dando la betaína y el oxafosfetano para la formación del heterociclo, seguramente debido a la estabilidad relativa del iluro de fósforo formado.

La última vía probada^{VIII.2} (**Esquema VIII.10**) consistió en la reacción entre el (*E*)-2-((4-hidroxibenciliden)amino)acetato de etilo (**187**) y el *N*-metilformimidato de metilo (**188**), en donde tampoco se obtuvo la imidazolona deseada **52a**.

Vista la imposibilidad de preparar la (*Z*)-5-(4-hidroxibenciliden)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (**52a**) se abandonó la idea de preparar el tetrámero cíclico.

^{VIII.1} L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4089 – 4096.

^{VIII.2} M. Ikejiri, K. Matsumoto, H. Hasegawa, D. Yamaguchi, M. Tsuchino, Y. Chilara, T. Yamaguchi, K. Mori, T. Imanishi, S. Obika, K. Miyashita, *Tetrahedron*, **2015**, *71* (30), 4987 – 4998.



Esquema VIII.10

El posible mecanismo de reacción entre **187** y **188** para la formación de **52a** se representa en la Figura VIII.11.

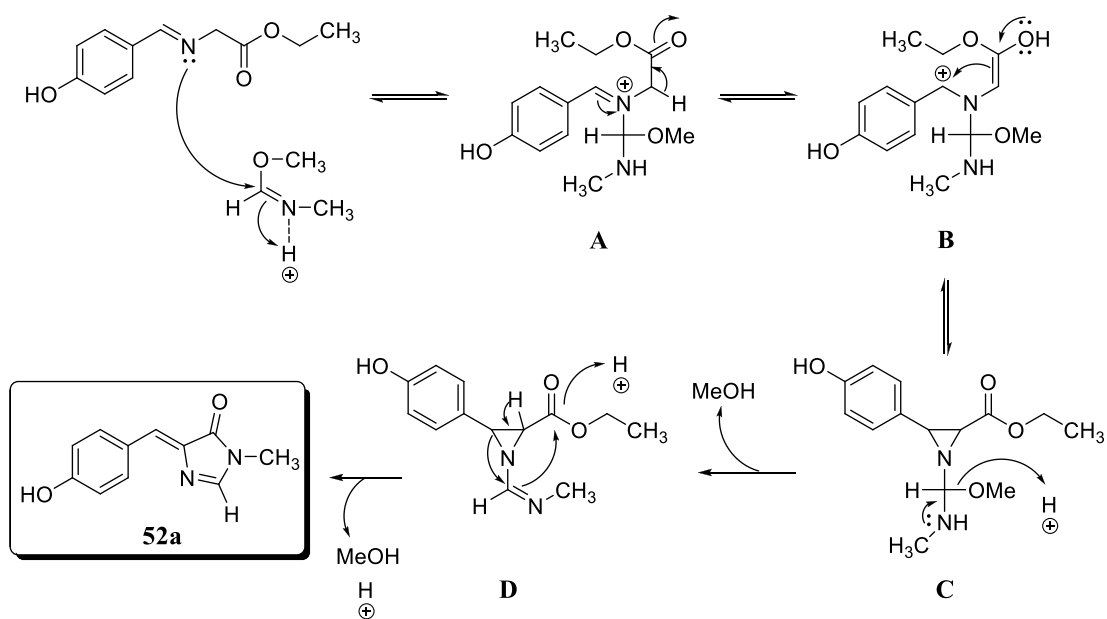


Figura VIII.11

9. ESPECTROS EPR Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.1. Introducción

Como se ha descrito en los capítulos anteriores se han sintetizado diferentes sistemas macromoleculares que soportan moléculas de las que se conocía su carácter paramagnético^{IX.1, IX.2} debido a la formación de birradicales con una configuración electrónica triplete térmicamente accesible. Como también se ha dicho, el objetivo de la asociación de estas especies moleculares en un esqueleto covalente tenía como objetivo estudiar cómo afectaba al paramagnetismo de las moléculas discretas el hecho de estar unidas a un sistema polimérico o dendrimérico.

Como es obvio, la técnica escogida para el estudio de estos productos de los que se esperaban que fueran, en mayor o menor extensión, paramagnéticos, ha sido la Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE, del inglés ‘*Electron Paramagnetic Resonance*’, EPR), que permite estudiar compuestos con electrones desapareados, como es el caso de las moléculas preparadas en este trabajo. Una breve explicación de la técnica se presenta en el anexo 1.

A lo largo de los últimos años en nuestro grupo, y con la colaboración de los Profs. J. M. Bofill e I. de P. R. Moreira, se han realizado cálculos cada vez más refinados para explicar el origen de la existencia de estados triplete térmicamente accesibles en determinadas moléculas con un número par de electrones. La existencia de estos estados de capas abiertas en este tipo de sistemas moleculares se considera extremadamente improbable en el paradigma químico comúnmente aceptado.

En un principio, estos cálculos indicaron que el estado triplete se formaría por la rotura de un doble enlace por giro alrededor de su eje (**Figura IX.1**), de manera que cada uno de sus electrones se estabilizaban sobre dos partes de la molécula original por resonancia, tanto más cuanto más próximo a la aromaticidad estuvieran las dos partes que soportan a los electrones desapareados.

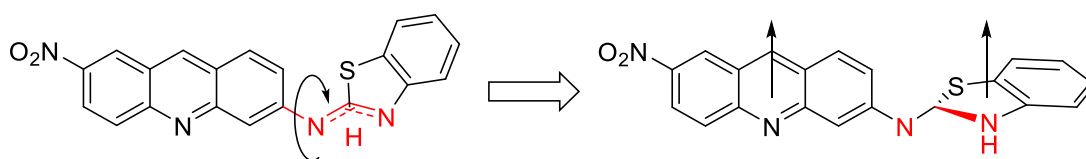


Figura IX.1. Formación de la especie birradical triplete asequible térmicamente por giro alrededor de su eje y posterior estabilización por resonancia de los electrones desapareados en la molécula nitroacridina-benzotiazol.

^{IX.1} S. Latorre Tobia, “*Moléculas multifuncionales orgánicas sin átomos metálicos. Síntesis, estudio teórico y caracterización de sus propiedades ópticas no lineales, luminiscentes y magnéticas*”, tesis doctoral, Universidad de Barcelona, **2012**.

^{IX.2} C. Heras Paniagua, ‘*Tautomería de valencia en moléculas con número par de electrones: transición térmica al estado electrónico triplete inducida por un cambio conformacional. Nuevos materiales con comportamientos ferromagnéticos*’, tesis doctoral, Universidad de Barcelona, **2015**.

Cálculos realizados recientemente muestran una segunda causa de formación de la especie birradical estable, que es la estabilización por resonancia de una carga negativa presente en algunas de las moléculas estudiadas según sea su funcionalización.

Un ejemplo de esto último es **19**. Desde el principio de nuestros estudios sobre este fenómeno ha sido muy claro que la tautomería amino-imino en las moléculas que la pueden presentar tiene una clara influencia sobre su comportamiento. También quedó establecido en la tesis del Dr. Carlos Heras, por difracción de Rayos X, que en estas sustancias, además de la fase constituida por moléculas planas completamente conjugadas, existe, al menos, una segunda fase en pequeña cantidad a la que atribuimos el carácter paramagnético (birradicalario) y cuya geometría fue imposible determinar. Ahora, como consecuencia de los citados cálculos, pensamos que esa segunda fase estaría constituida por lo que se representa en la **Figura IX.2**. Se trataría de una coordinación antiparalela de dos unidades de la molécula estabilizada por puentes de hidrógeno en la que algunas de las moléculas darían lugar a un par catión-anión asociados por reacción ácido-base entre dos unidades en formas tautoméricas distintas (**Figura IX.2**).

Esta reacción ácido-base necesariamente tendría lugar en poca extensión y ello implicaría que la proporción de moléculas en estado triplete es siempre pequeña. Este hecho explicaría dos aspectos fundamentales del comportamiento paramagnético observado en la mayoría de sistemas sintetizados:

- Se observa respuesta paramagnética en el EPR (señal a $g \approx 2$ y a campo medio en muchos casos) que asociamos a una configuración electrónica triplete térmicamente accesible.
- La intensidad de la respuesta es baja y depende del material.

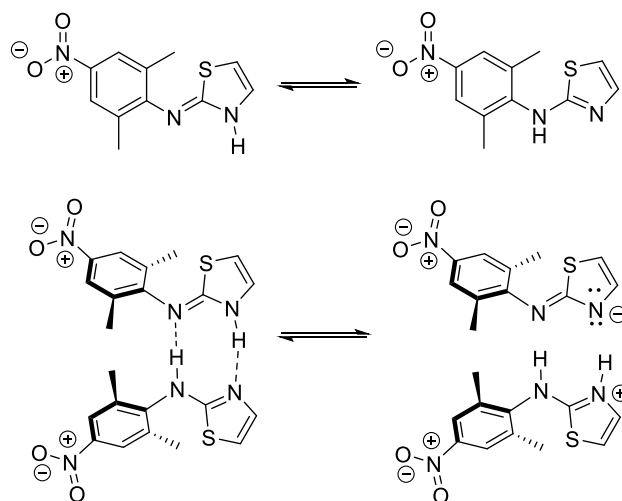


Figura IX.2

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

La especie aniónica así formada presentaría diversas formas resonantes (**Figura IX.3**) cuya estabilidad relativa estaría dominada por dos efectos: la aromaticidad de los anillos y la separación de carga. La formación de la especie birradical **E** permitiría la recuperación de la aromaticidad y minimizaría la separación de cargas, explicando ello la anormalmente alta estabilidad de tal forma. Cuanto menos plana fuera la molécula, más se estabilizaría el birradical triplete por ortogonalidad de los orbitales que describen capas abiertas.

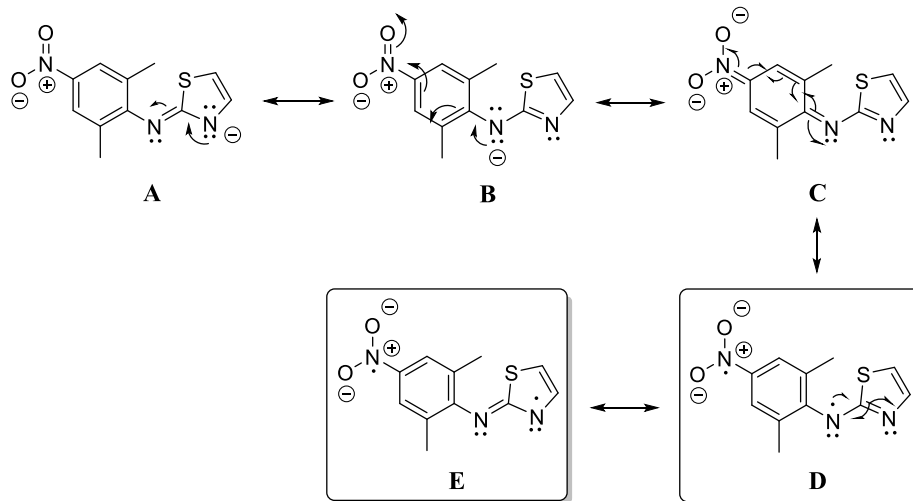


Figura IX.3. Formas resonantes del anión de **19**. Las estructuras resonantes **D** y **E** son las que estabilizan de manera más efectiva la distribución electrónica del sistema y justificaría la existencia del birradical formado.

En el caso del *p*-HBDI, el fenómeno sería análogo, siendo ahora el protón fenólico el más ácido de la molécula y, por tanto, el más susceptible de participar en la reacción ácido-base que desencadena el proceso (**Figuras IX.4, IX.5, IX.6**).

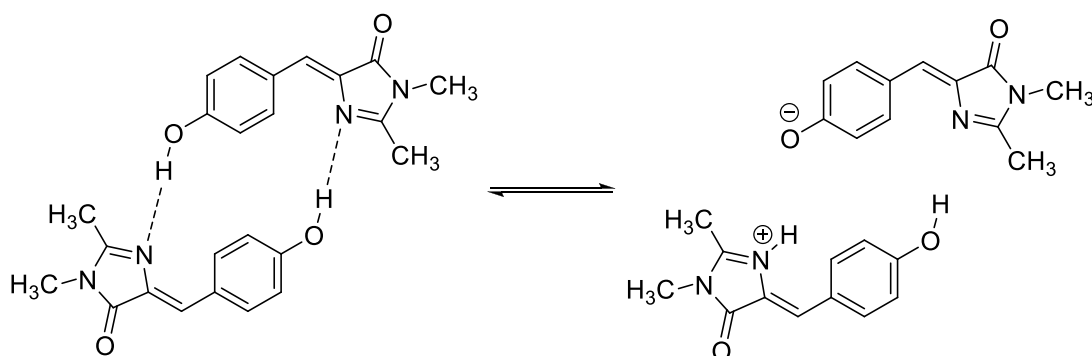


Figura IX.4. Reacción ácido-base entre dos moléculas de *p*-HBDI.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

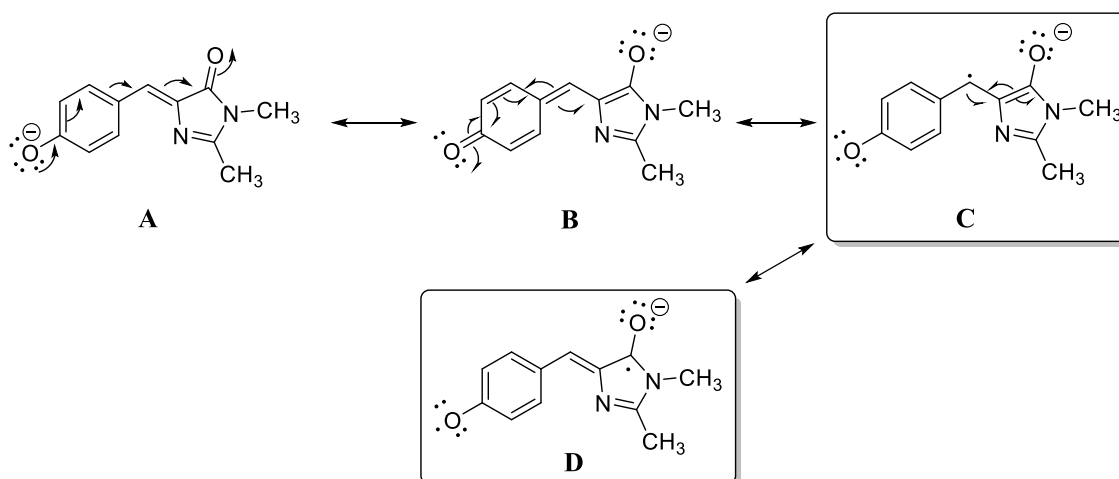


Figura IX.5. Formas resonantes del anión del *p*-HBDI. Como ocurre en la **Figura IX.3**, las estructuras resonantes **C** y **D** son las que estabilizan de manera más efectiva la distribución electrónica (cargas + aromaticidad) y justifica la formación de la especie birradicalaria.

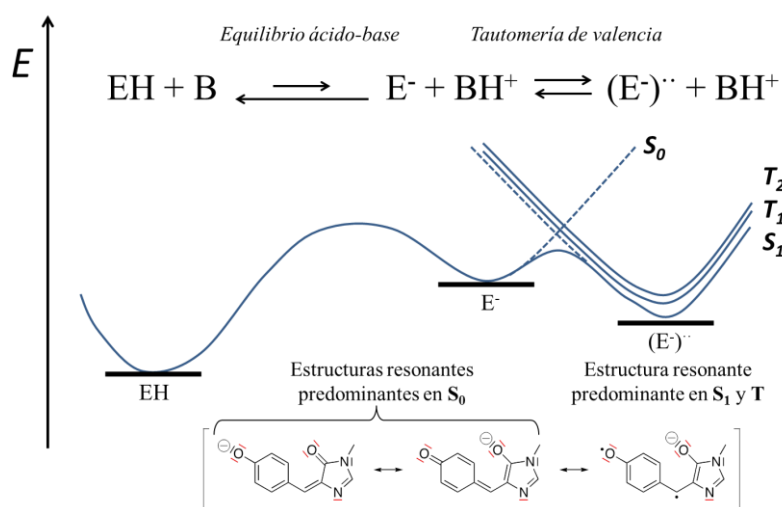


Figura IX.6. Diagrama energético de la formación y estabilización del anión birradicalario de HE.

Dicho de otra manera, **la causa de la estabilización de las formas birradicales tripletes sería la recuperación de la aromaticidad del anillo bencénico y la reducción en la separación de cargas, al menos en aquellas moléculas con protones susceptibles de ser arrancados dando lugar a una forma aniónica. Adicionalmente, la pérdida de planaridad daría un mecanismo de estabilización del triplete adicional por minimizar la repulsión de Pauli entre los electrones desapareados.**

La dificultad estribaba en demostrar experimentalmente que esa interacción ácido-base entre moléculas es tan importante como los cálculos parecen indicar.

De acuerdo con el principio de ‘*site isolation*’,^{IX.3} las moléculas ancladas a un soporte polimérico o bien no interaccionarían entre sí por estar alejadas o lo harían de una manera diferente en función del punto de anclaje de la molécula pequeña al polímero, lo que debería afectar a la interacción entre moléculas iguales como la descrita en las **Figuras IX.2** y **IX.4**, generando los correspondientes aniones. En cambio, se favorece la interacción entre las moléculas unidas al soporte y los grupos funcionales presentes en el polímero.

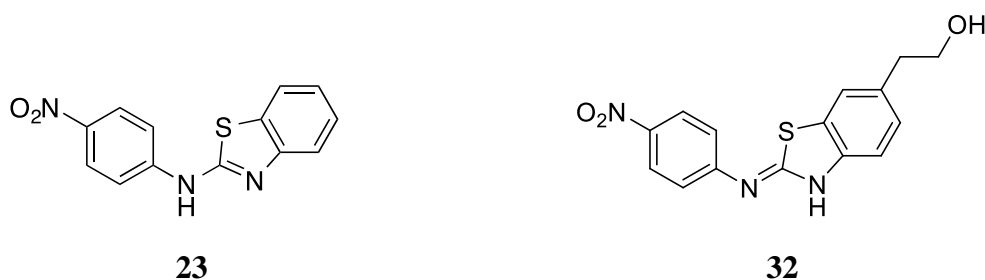
A continuación se presenta el análisis de los espectros de EPR, comparando la respuesta de los sistemas poliméricos con sus correspondientes precursores, ambos en estado sólido; la ausencia de disolvente permite despreciar un posible efecto de solvatación de las moléculas, además de tener en cuenta que los pK_a de los grupos funcionales serán, probablemente, muy distintos de los comúnmente aceptados y que están calculados con relación al equilibrio en medio acuoso.

9.2. Análisis de los espectros de EPR

Por razones instrumentales (averías, falta de repuestos, etc...) y falta de dotación económica no se han podido realizar todos los espectros que se habían previsto para completar un estudio sistemático del fenómeno, sin embargo se presentan algunos de los que se han podido registrar ya que tienen un gran interés para los objetivos de esta tesis. Se presentan, a continuación, los espectros de EPR en los que su señal es suficientemente intensa. Los compuestos con señales excesivamente débiles o sin respuesta al EPR, se presentan en el Anexo 2.

9.2.1. Moléculas discretas

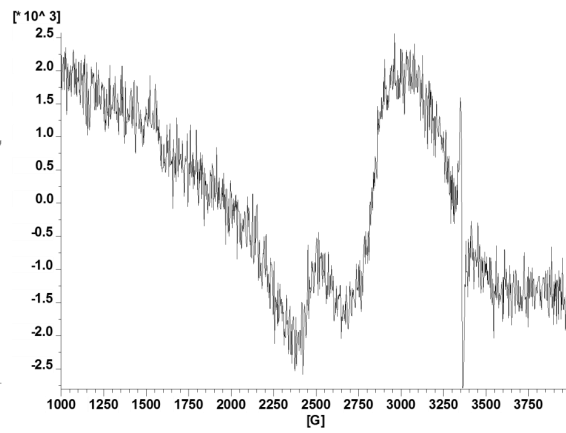
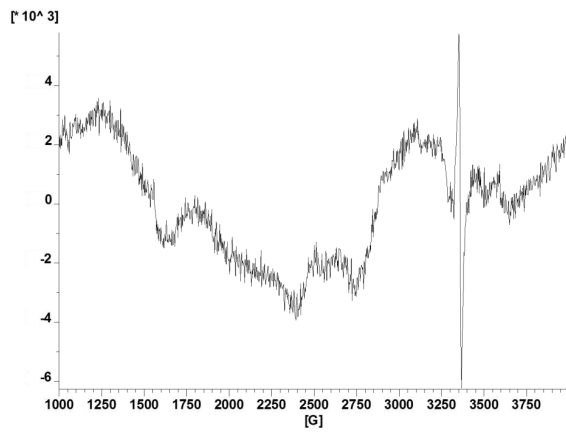
9.2.1.1. Comparación de los espectros EPR de **23** y **32**



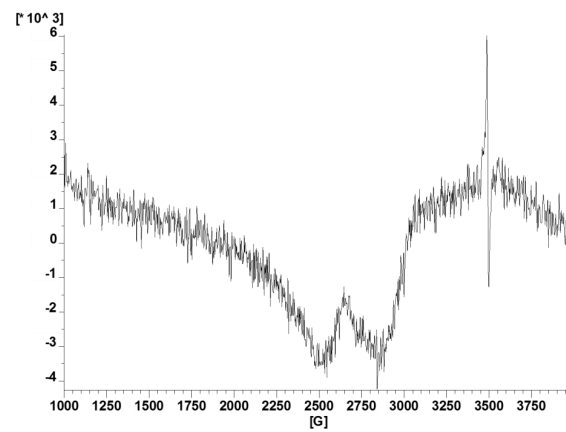
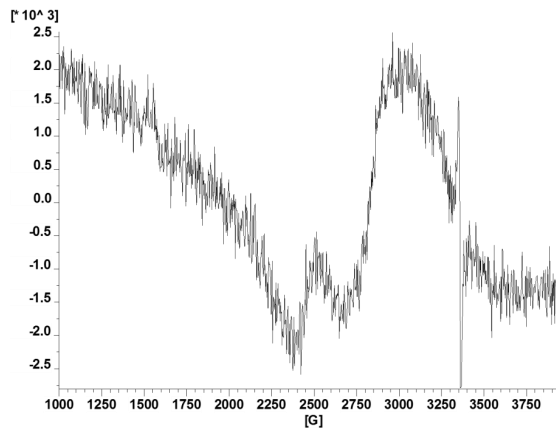
^{IX.3} M. A. Kraus, A. Patchoenik, *J. Polymer Sci. Macromolecular Reviews*, **1980**, *15*, 55 – 106.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

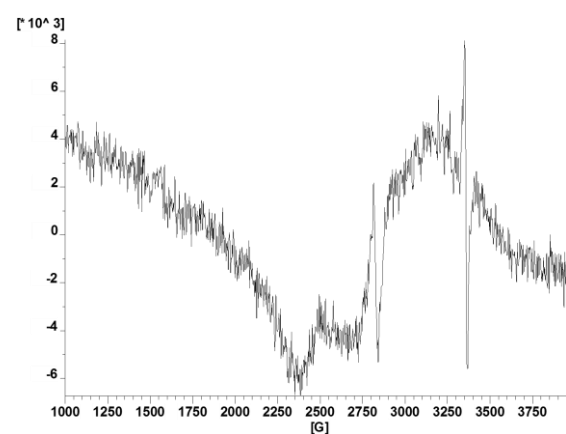
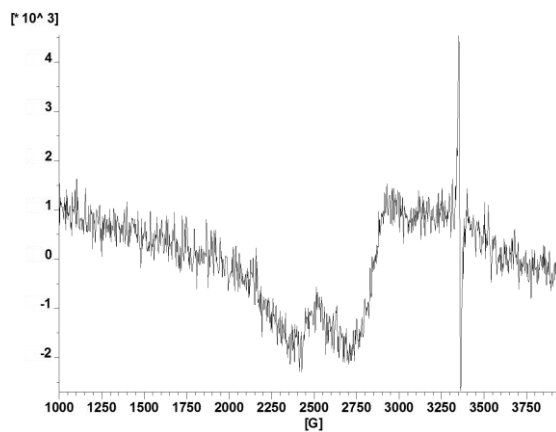
5 K:



30 K:

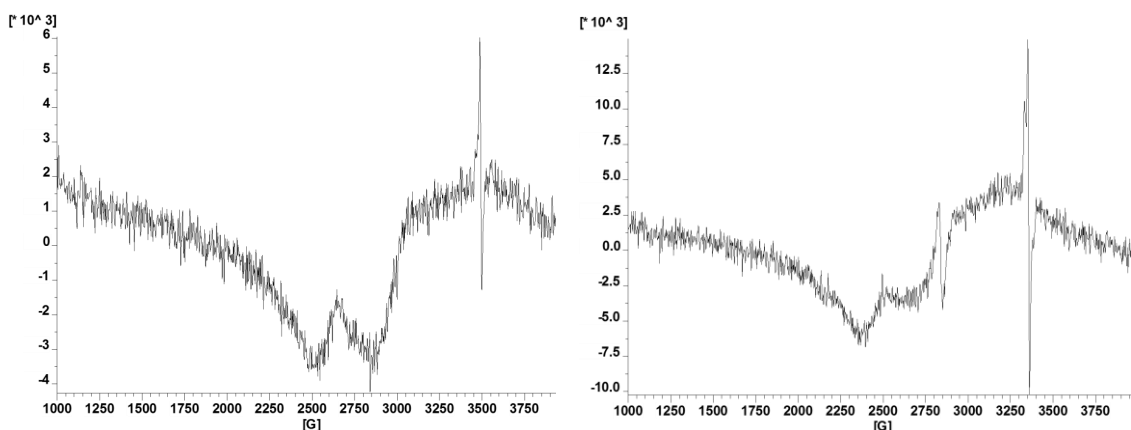


100 K:



9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

300 K:



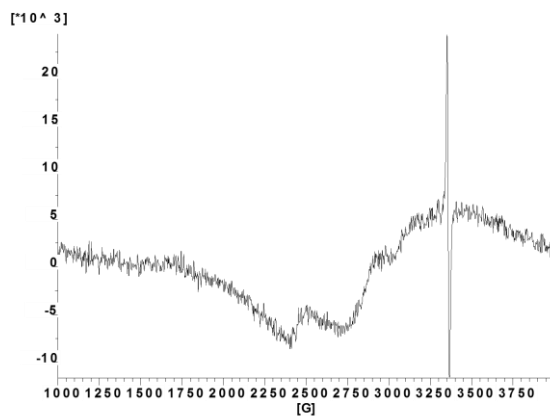
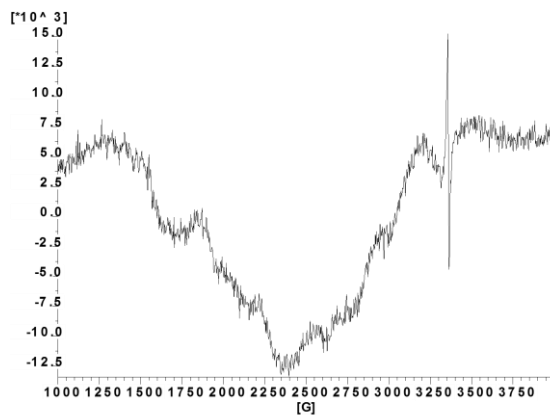
Comparando los espectros EPR de los compuestos **23** y **32**, se aprecia que existe una gran similitud para cada una de las temperaturas estudiadas, lo que demuestra que la introducción de una cadena hidroxietilo en la parte electrodonadora de los sistemas no afecta a sus propiedades electrónicas y, por ende, a su carácter birradical triplete, como, por otra parte, ya suponíamos que sucedería. Así, en todas ellas, se puede observar claramente la señal sobre 3500 G, típica de los sistemas radicalarios, indicativo que una cierta población de las moléculas que forman el sólido se hallan en un estado birradical triplete asequible térmicamente. Dicha señal es de una intensidad análoga para ambas moléculas en un rango de temperaturas entre 5 y 300 K. En ambos casos, las señales de campo medio únicamente se intuyen a 5 K sobre 1600 G y se pierden con la temperatura, como suele ocurrir. Ante estos resultados se puede afirmar que las funcionalizaciones introducidas sobre las moléculas no varían su carácter birradical triplete y se pueden comparar, indistintamente, tanto los espectros EPR de las moléculas funcionalizadas como sin funcionalizar con la de los sistemas macromoleculares obtenidos.

9.2.1.2. Comparación de los espectros EPR de **52** (*p*-HBDI) y **56**

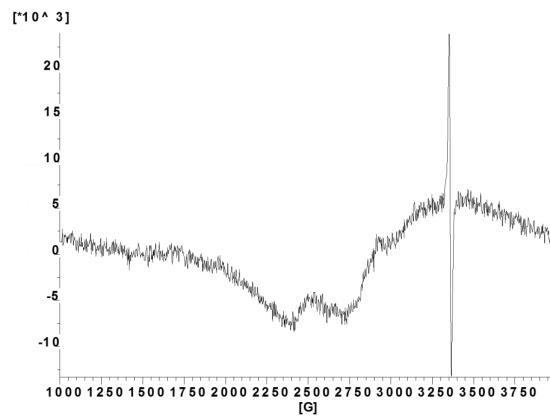
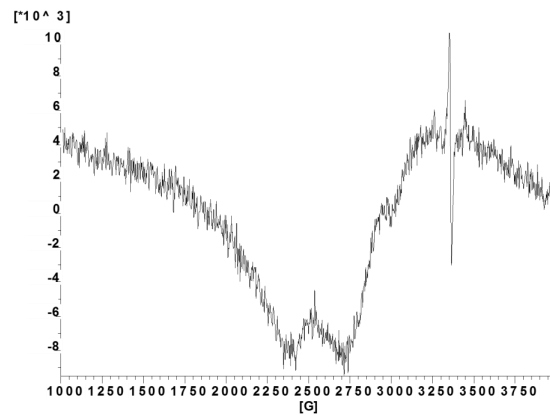


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

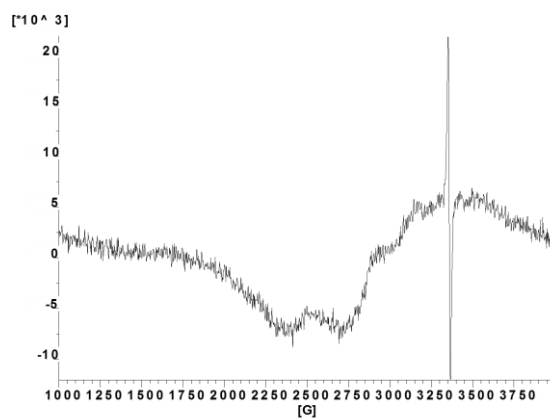
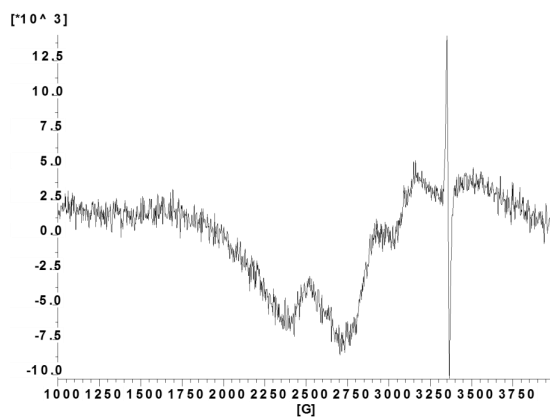
5 K:



30 K:

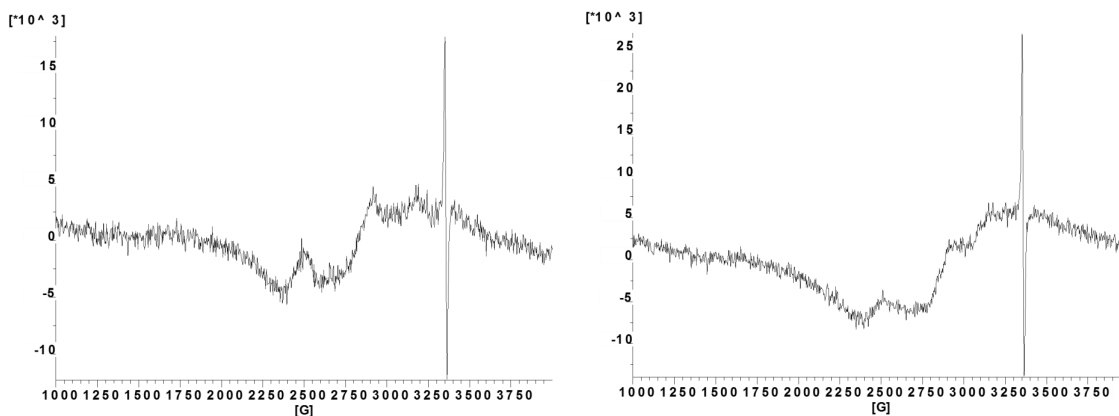


100 K:



9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

300 K:



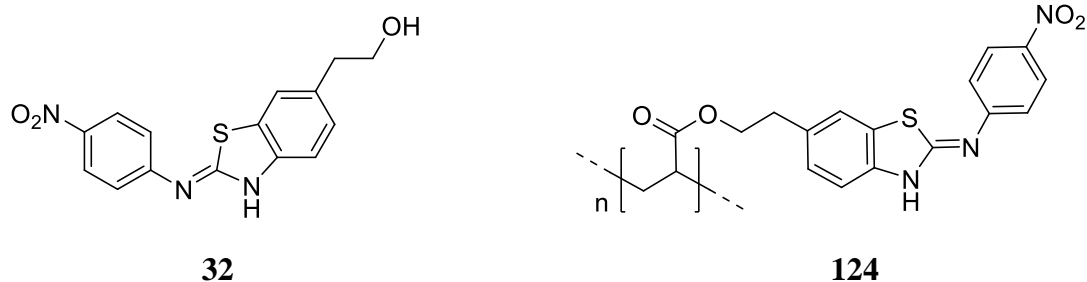
Igual que en el apartado anterior, la introducción de una cadena hidroxietilo sobre la parte electroaceptora no afecta a la respuesta de la molécula original **52**.

9.2.2. Sistemas macromoleculares

A continuación se muestran los espectros EPR de los sistemas macromoleculares obtenidos, clasificados según el tipo de soporte empleado.

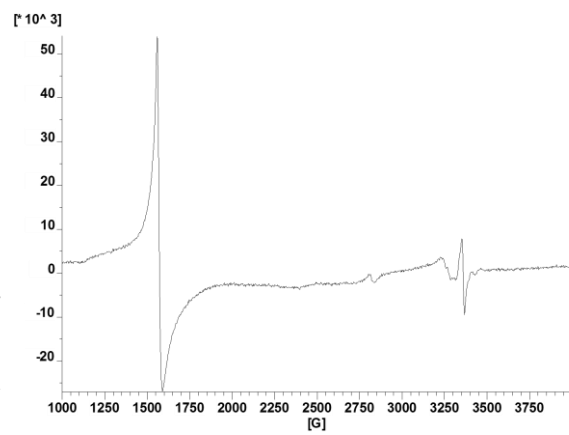
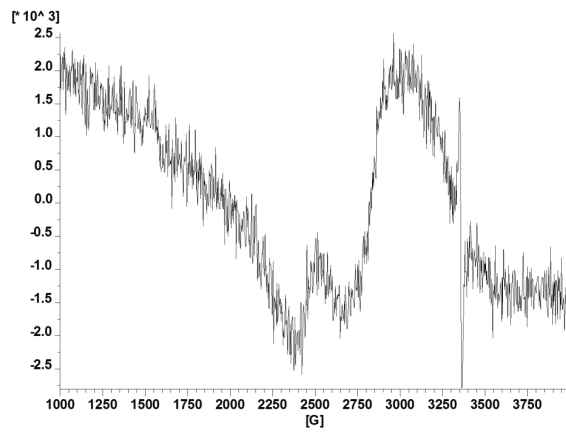
9.2.2.1. Derivados del ácido poliacrílico (PAA)

9.2.2.1.1. Comparación de los espectros EPR de **32** y **124**

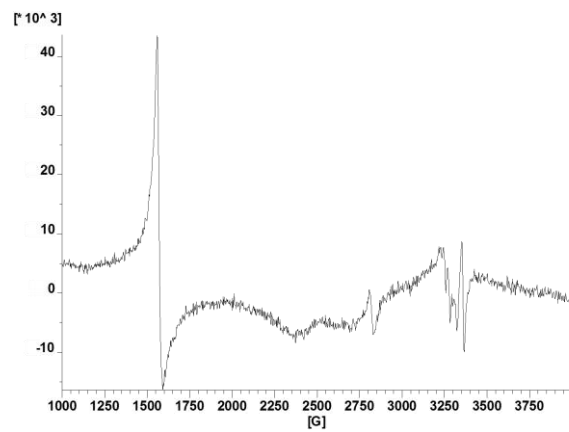
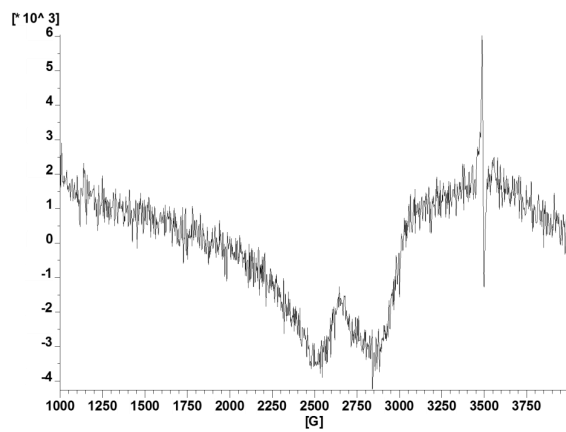


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

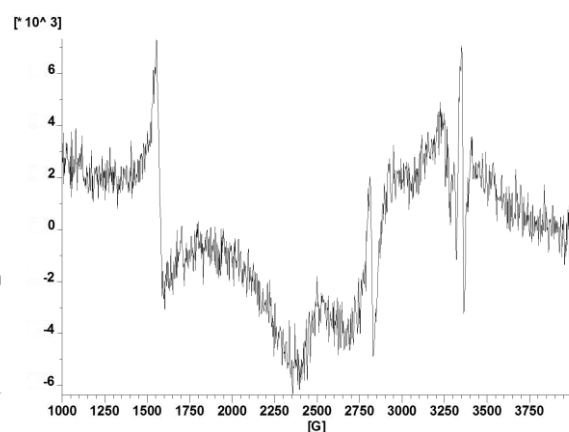
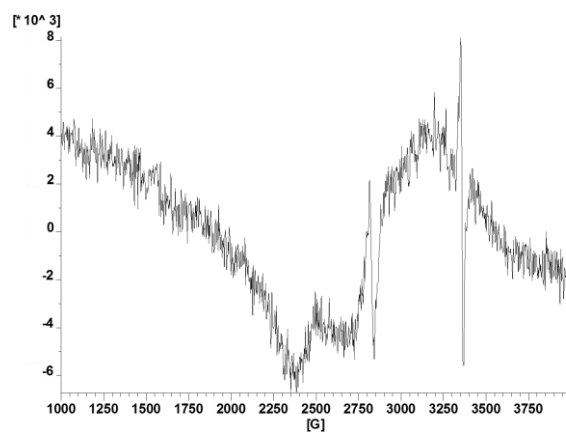
5 K:



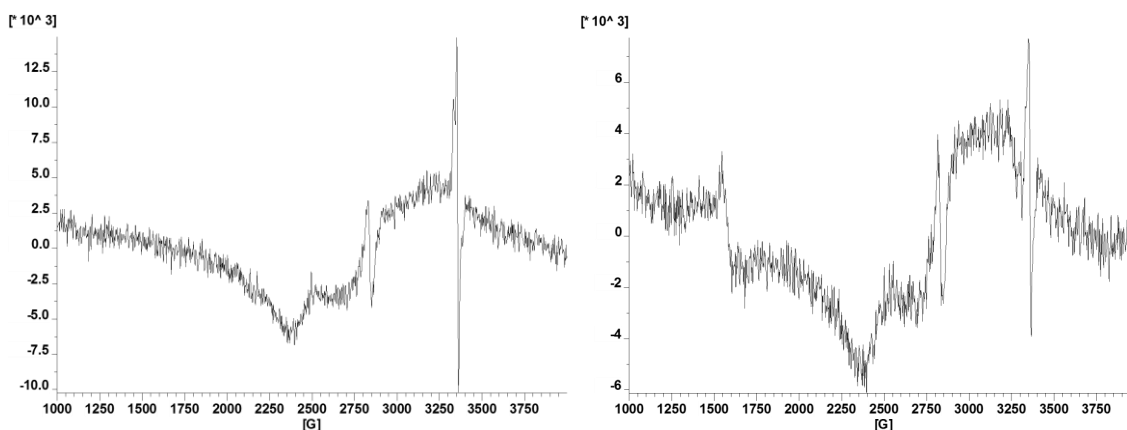
30 K:



100 K:



300 K:



Comparando los espectros EPR de **32** y del polímero **124** se aprecia que la respuesta del polímero es mayor en todas las temperaturas.

La explicación a este hecho es compleja. En primer lugar se debe tener en cuenta que la cantidad de moléculas unidas por unidad de volumen (densidad de 'magnetóforos') que pueden generar un estado triplete en **124** es menor que en **32**.

El peso molecular de **32** es 315,4 g/mol, por lo que 1 g de **32** = 0,00317 mol, es decir, contiene $19,09 \times 10^{20}$ moléculas. El ácido poliacrílico que hemos empleado tiene un peso molecular en peso (M_w) de 1800 y el fabricante no proporciona el peso molecular en número, M_n , que es el más adecuado para calcular el número de grupos carboxilo por mol presentes. M_w siempre es mayor que M_n , excepto en el caso de los polímeros monodispersos; de hecho, la relación M_w/M_n da el grado de polidispersividad de un polímero. Suponiendo que $M_w = M_n$, es decir, el caso en que el número de grupos carboxilo sería el máximo posible, que todos los grupos carboxilo han esterificado con una unidad de **32** y dado que la unidad repetida del ácido acrílico [-CH₂-CH(COOH)-] pesa 72 g/unidad, resultaría: cada mol de ácido poliacrílico de peso molecular 1800 está formado por 25 unidades de ácido acrílico, por lo que el peso molecular de polímero funcionalizado con **32** al 100 % tendría un peso molecular de $25 \times 342,4$ (masa del éster formado) + 1.800 - 25 = 10.335 g/mol.

Por tanto, 1 g de este polímero equivaldría a 0,0000968 mol, a 0,00242 moles de **32** = $14,6 \times 10^{20}$ moléculas de **32** incluídas en **124**.

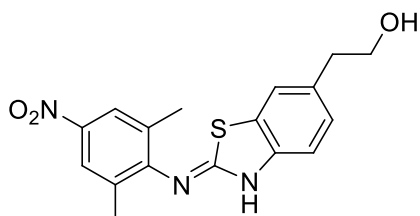
Así, la relación entre el número de moléculas en 1 g de **32** y de unidades del mismo **32** contenidas de 1 g de **124** sería $19,09 \times 10^{20}/14,6 \times 10^{20} = 1,31$ veces más.

Esto sería así en el caso más favorable posible, es decir, un rendimiento del 100 % en el proceso de esterificación de todos los grupos carboxilo de **124** con **32** y de que $M_w = M_n$. Ni una cosa ni la otra es cierta, por lo que el número de grupos carboxilo esterificados con una molécula de **32** debe ser considerablemente inferior. Por tanto, si la respuesta EPR de **124** es mayor que la de **32**, ello se puede explicar por una mayor proporción de moléculas de **32** en su geometría no plana, estabilizada por puentes de hidrógeno con grupos carboxilo próximos y/o por una mayor población de forma

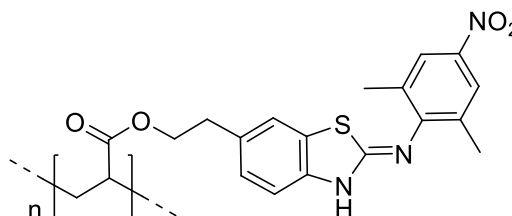
9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

aniónica, generadas probablemente en el proceso de esterificación por reacción con el exceso de DMAP. En cualquier caso, la diferencia entre **32** y **124** es pequeña.

9.2.2.1.2. Comparación de los espectros EPR de **35** y **125**

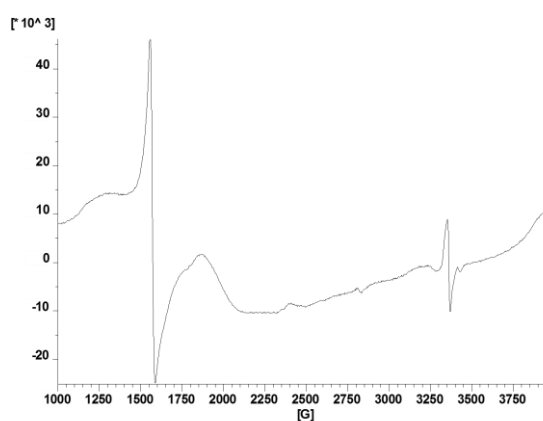
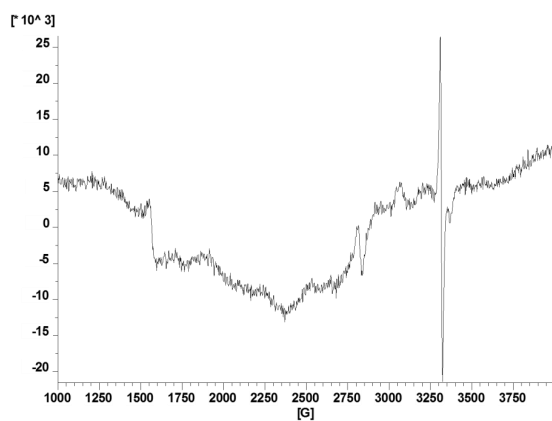


35

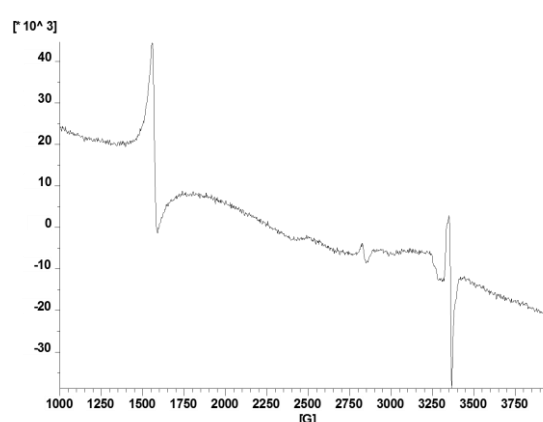
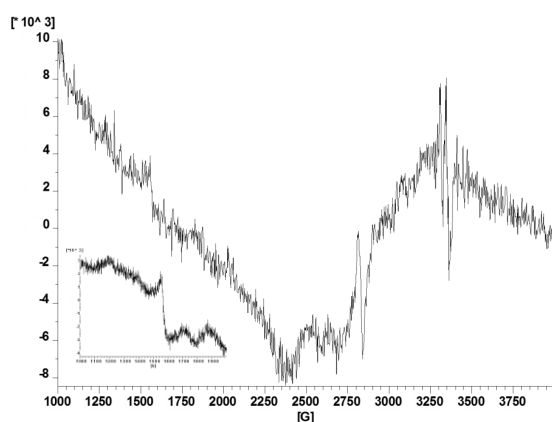


125

5 K:

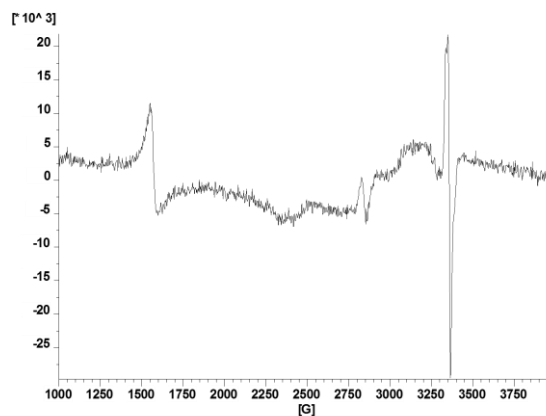
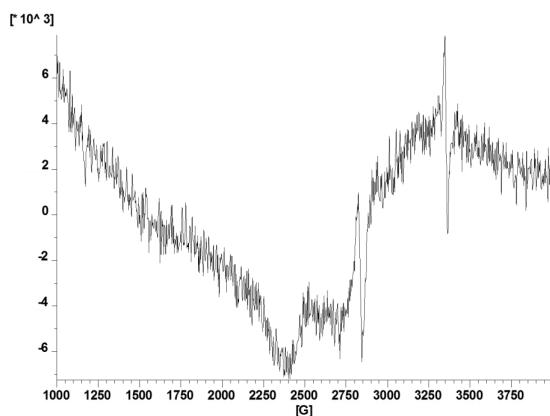


30 K:

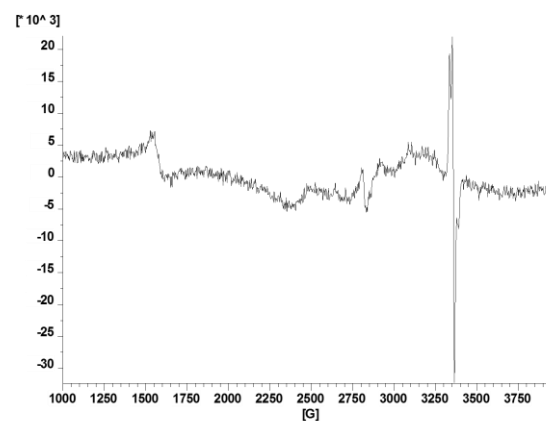
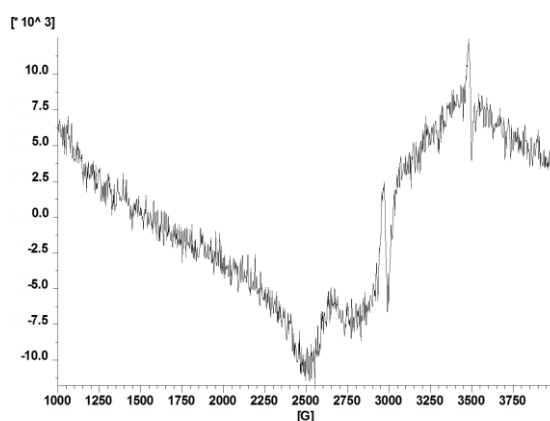


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

100 K:



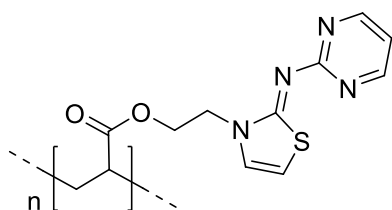
300 K:



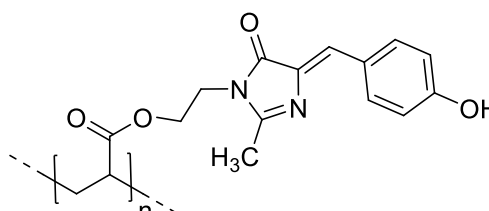
Lo mismo ocurre en el caso de **35** y **125**. Aquí, la presencia de los dos metilos sobre el grupo nitrofenilo fuerza la estructura no plana que favorece o estabiliza el estado triplete pero, como antes, el fenómeno se intensifica en el polímero todavía más que el caso anterior, debido probablemente a la posible transferencia de H^+ (reacción ácido-base) entre las unidades de carboxilato presentes en el soporte y las de **35** ancladas al polímero.

9.2.2.1.3. Otros poliacrilatos

Además de **124** y **125**, se sintetizaron los polímeros **123** y **128**:



123



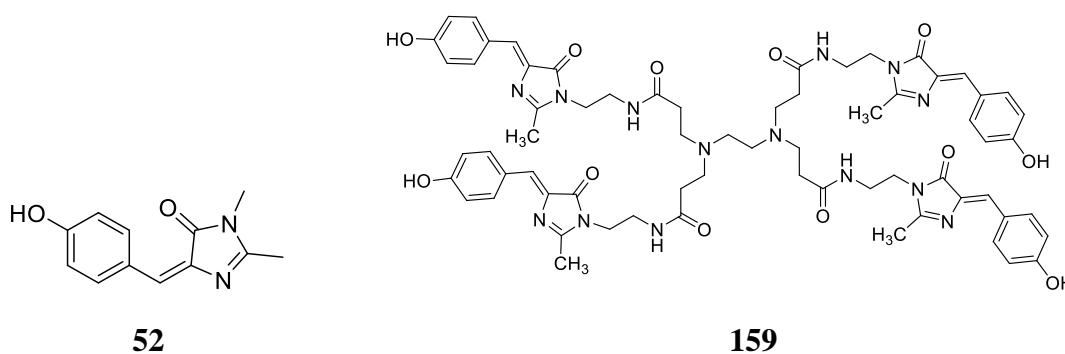
128

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

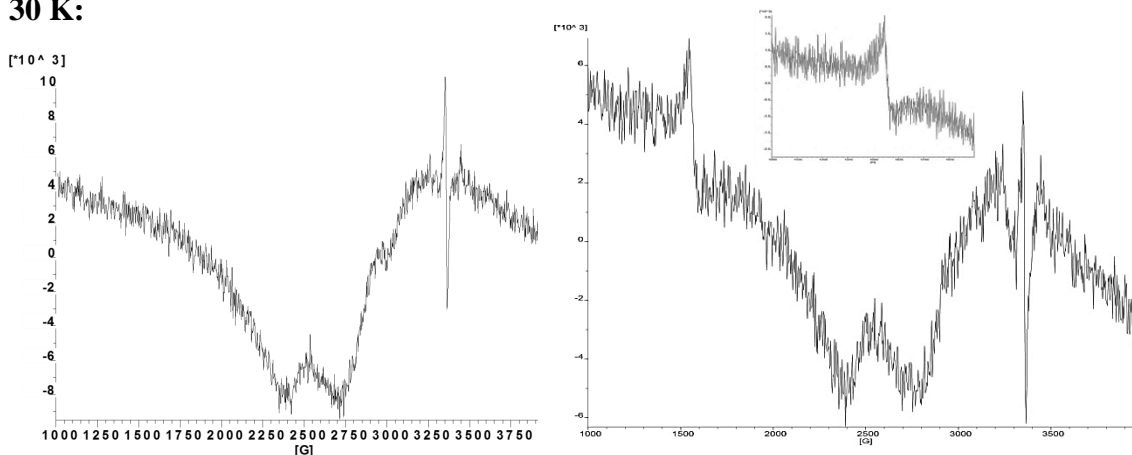
Desafortunadamente, no se pudieron registrar los espectros de EPR de estos sistemas porque no se pudieron aislar con la pureza necesaria. El caso de **123** era particularmente interesante porque la ausencia de protones ácidos nos hubiera servido para validar el modelo propuesto para poder explicar el aumento de la respuesta de EPR de nuestros sistemas. De hecho, era de esperar que no diera respuesta al EPR, excepto que la pérdida de planaridad se acusara por interacciones con el ácido poliacrílico.

9.2.2.2. Estructura dendrímica

9.2.2.2.1. Comparación de los espectros EPR de **52** y **159**

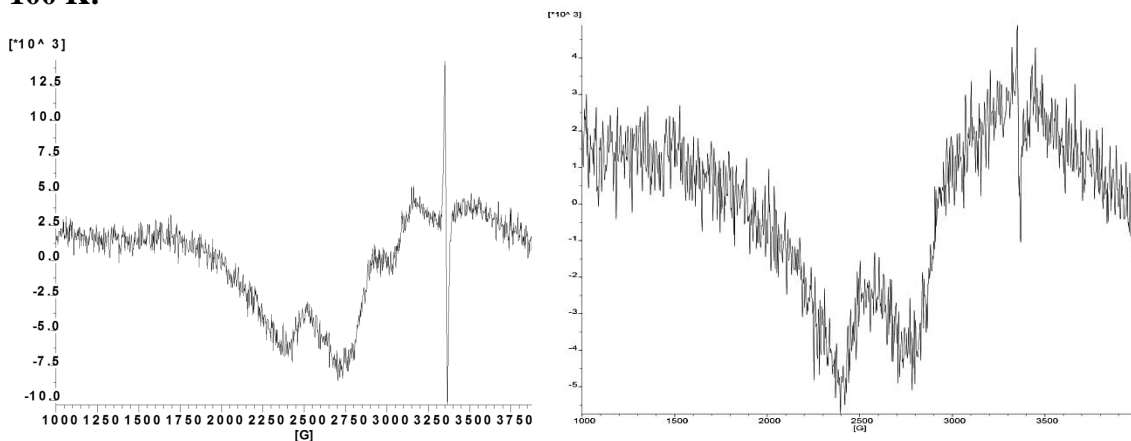


30 K:

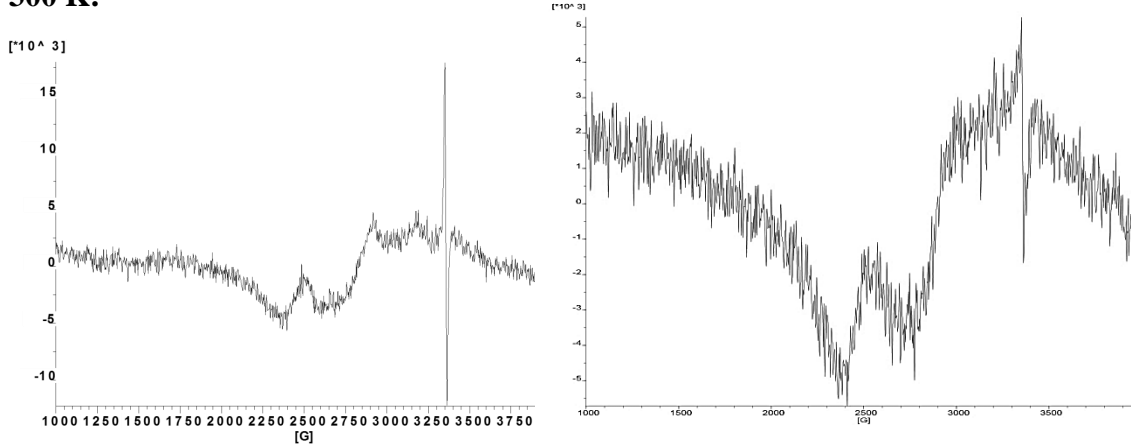


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

100 K:



300 K:

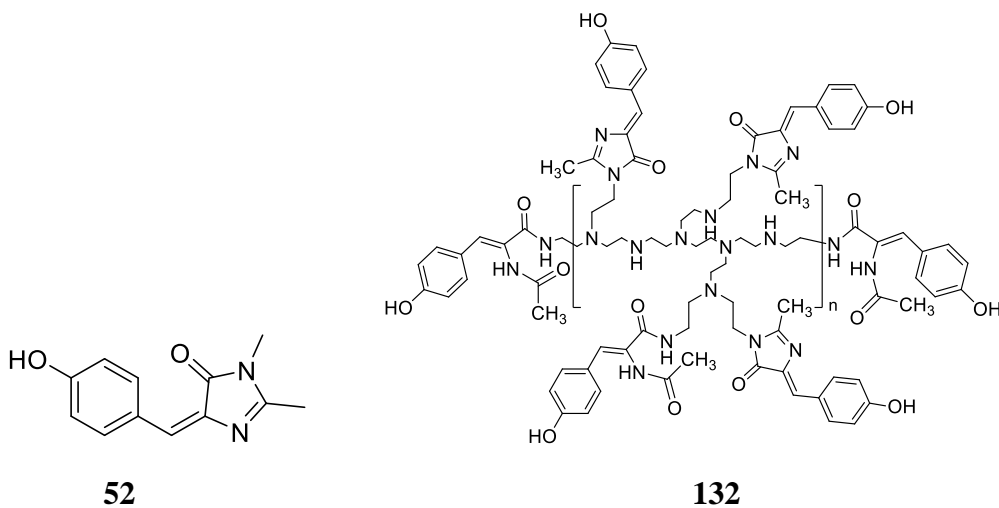


Este caso es el contrario de los descritos anteriormente. La estructura dendrímica funcionalizada **159** da un respuesta claramente inferior a su precursor **52**, coherente con el menor número de unidades “activas” por unidad de peso del sistema macromolecular. La explicación sería que en este caso se dificulta en gran medida la interacción entre unidades de **52** y en el esqueleto del dendrímero no hay grupos que puedan actuar de base y excepto los dos centrales muy lejos de las unidades de **52** y que son terciarios con un gran impedimento estérico.

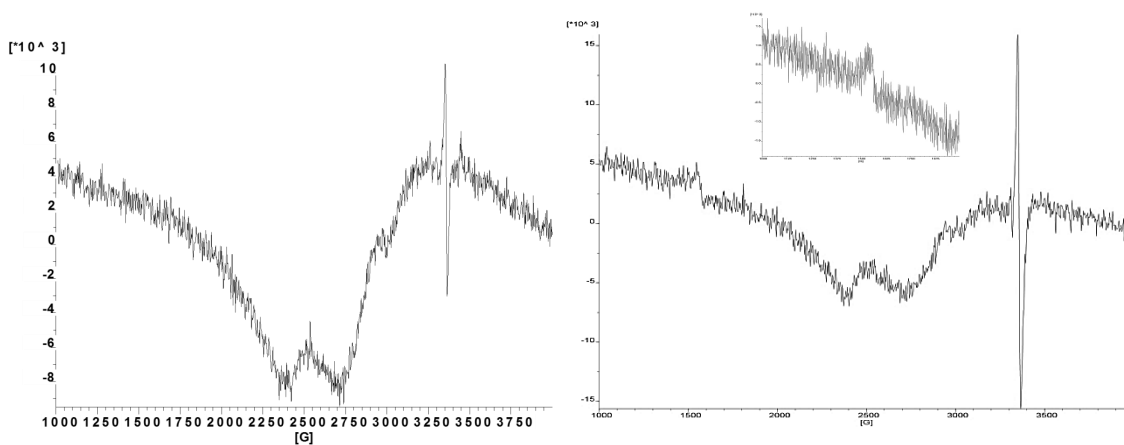
9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

9.2.2.3. Polietilenimina ramificada (PEI) funcionalizada con el *p*-HBDI

9.2.2.3.1. Comparación de los espectros EPR de **52** y **132**

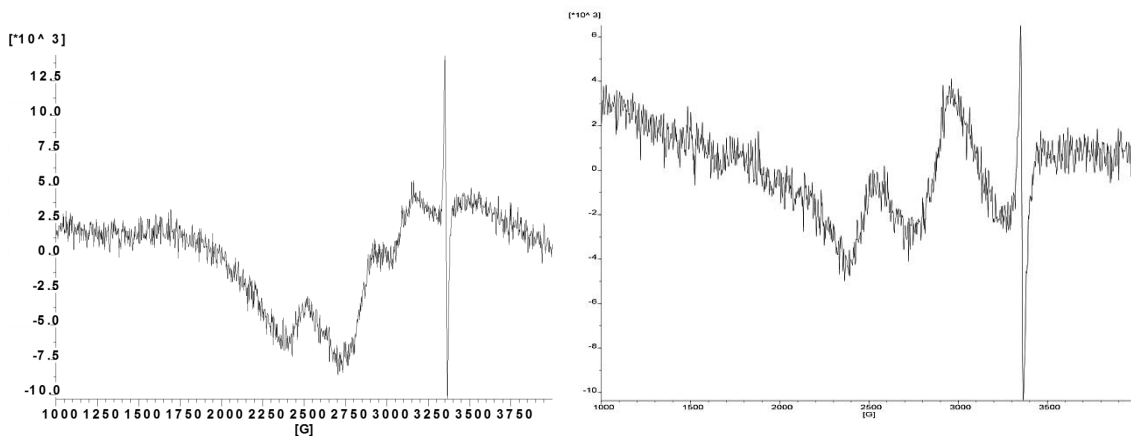


30 K:

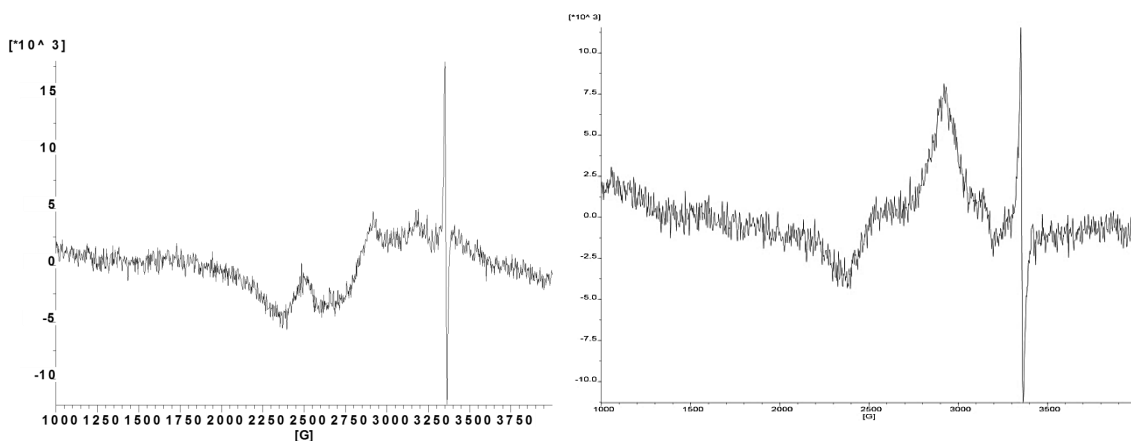


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

100 K:



300 K:

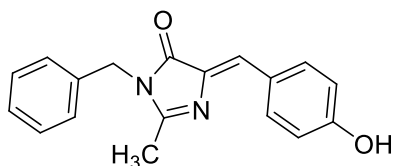


La respuesta en EPR de **132** es mayor que la del *p*-HDBI. Ello se puede justificar a partir de la posibilidad que puedan darse reacciones ácido-base con los grupos NH o NH₂ residuales de la polietilenimina, que ahora son accesibles. Dado que no se conoce el número de grupos NH₂ de la PEI de partida, no se puede estimar el grado de funcionalización del polímero final.

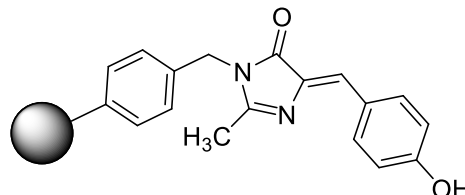
9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

9.2.2.4. Derivados del (aminometil)poliestireno reticulado

9.2.2.4.1. Comparación de los espectros EPR de **109** y **171** (sin usar HMDS)

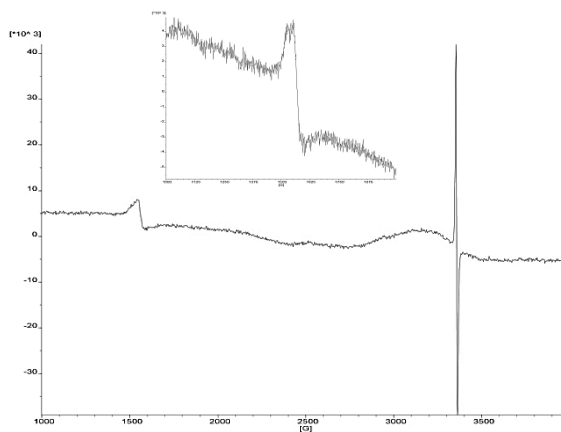
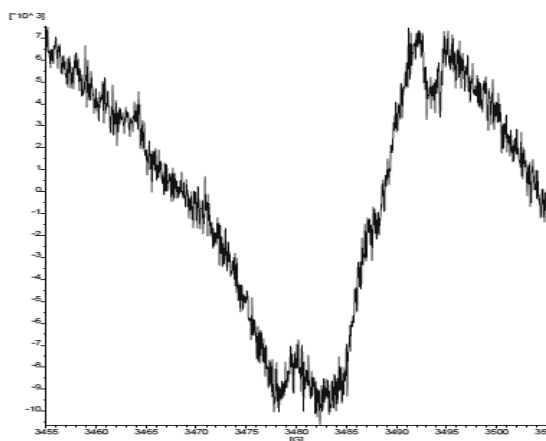


109

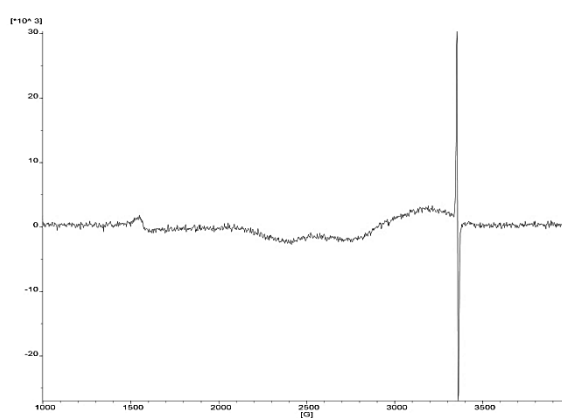
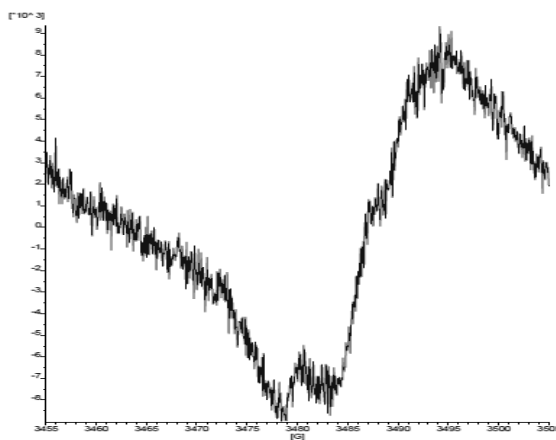


171

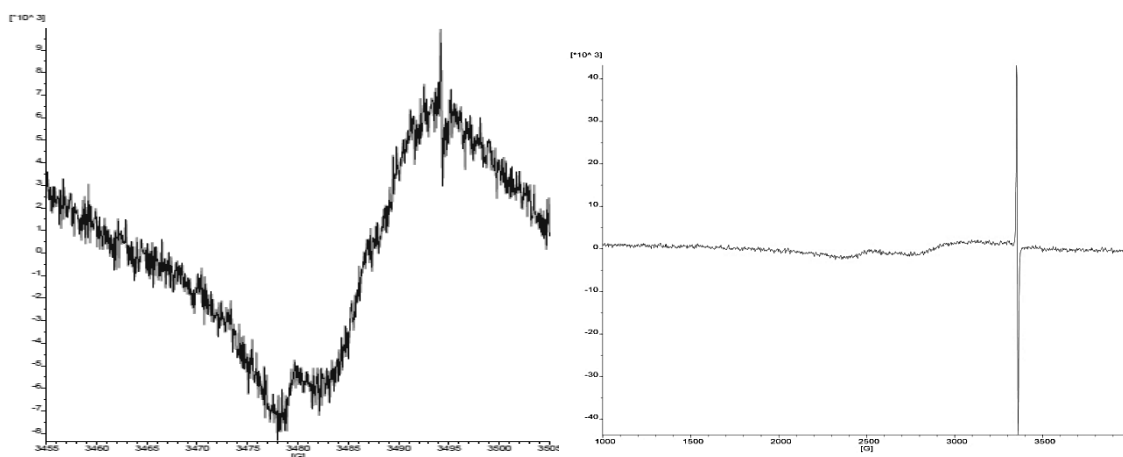
30 K:



100 K:



300 K:

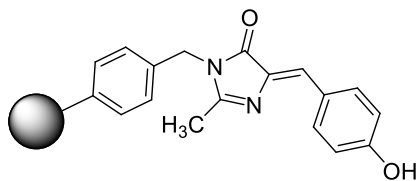


La respuesta al EPR del *p*-HBDI unido al AMPS reticulado, **171**, es claramente superior y más definida que la de su análogo **109**. Se aprecian las dos señales, tanto la del campo medio como la propia de los radicales, y ésta última, incluso, mantiene su intensidad a temperaturas altas. La explicación más simple podría ser que los grupos amino libres del polímero actúan como base aumentando en gran manera la población de especies aniónicas. Por otro lado, la forma no plana se podría estabilizar por puentes de hidrógeno entre la imidazolona y los grupos amino o acetamido libres.

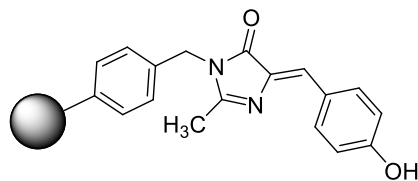
Los espectros EPR de **171** mostrados son los que se obtienen cuando **171** se obtiene por reacción directa entre la 1,3-oxazol-5(4*H*)-ona **72** y el AMPS reticulado. Existen ligeras diferencias entre estos espectros y los registrados cuando **171** se obtiene usando HMDS para llevar a cabo la ciclación de las posibles formas abiertas. En el siguiente apartado se comparan los espectros EPR de **171** cuando éste se obtiene por dos rutas sintéticas diferentes.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

9.2.2.4.2. Comparación de los espectros EPR de **171** (sin usar HMDS) y **171** (usando HMDS)

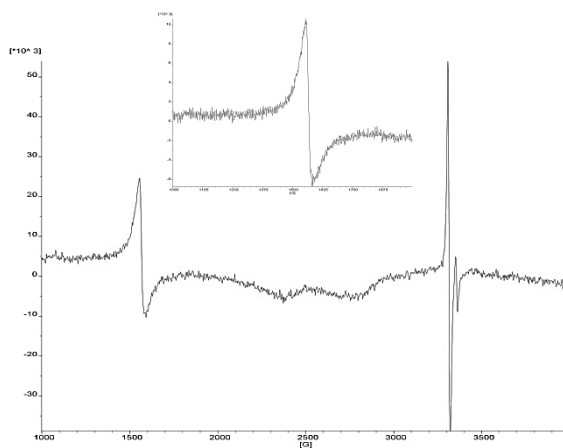
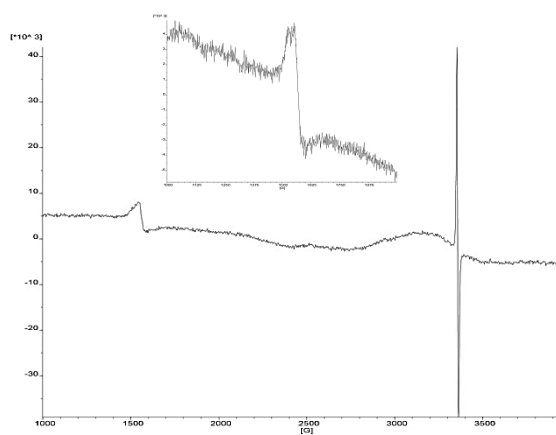


171 sh (sin HMDS)

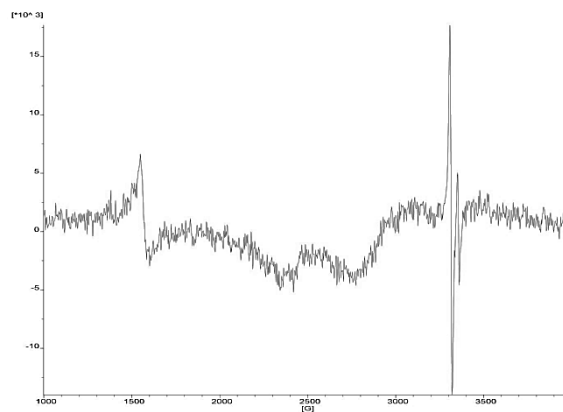
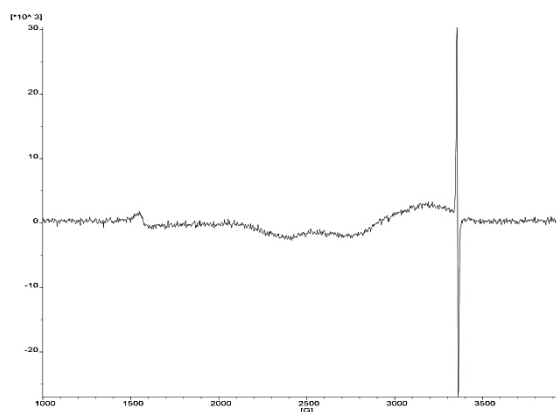


171 ch (con HMDS)

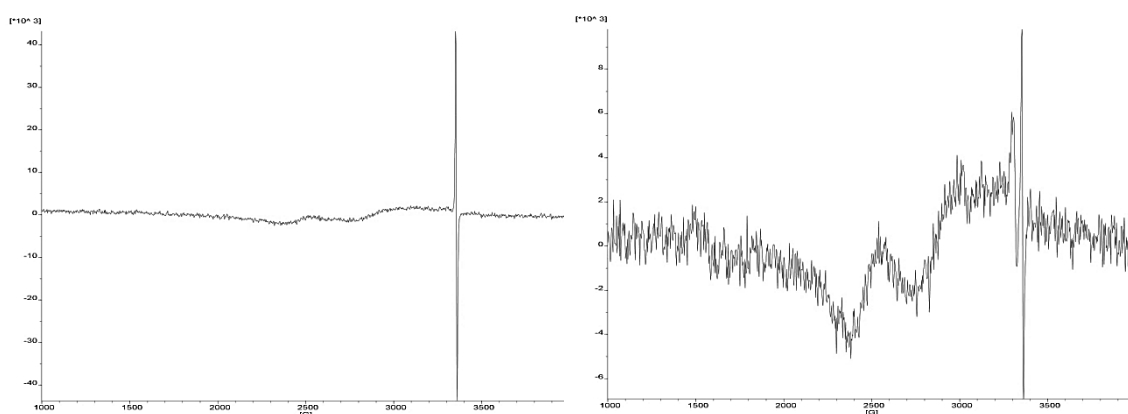
30 K:



100 K:



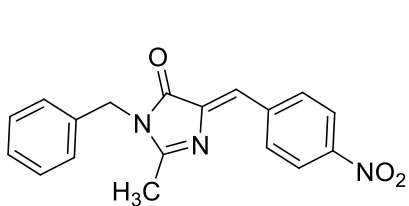
300 K:



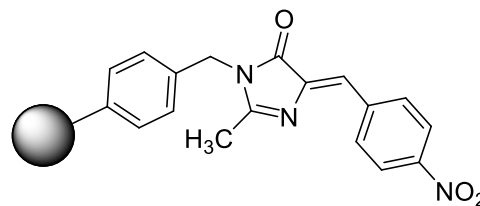
El uso o no de HMDS en la síntesis de **171** afecta a su respuesta al EPR, principalmente a temperatura ambiente. Mientras que **171 sh** mantiene la intensidad de la señal a 3500 G muy elevada a 300 K, casi idéntica que la que presenta a 30 K, **171 ch** pierde mucha intensidad. En un principio, el producto **171 ch** no debería contener ningún resto de HMDS, ya que la síntesis sobre el propio soporte facilita la eliminación de los reactivos que no reaccionan. No obstante, el HMDS empleado, además de provocar la ciclación a las imidazolonas deseadas, desprotona el grupo hidroxilo formando el fenóxido de HMDS, con lo que se esperaría que la respuesta en el EPR aumentara considerablemente (formación del anión) o bien desprotona los grupos amino del soporte polimérico (pK_a (HMDS) = 7,55, pK_a (bencilamina) = 9,34). Ello es contradictorio con lo observado, a no ser que el HMDS quedara fuertemente coordinado con los fenóxidos y/o amiduros gracias a la fuerte interacción que se establece entre O y N con Si bloqueado así las formas aniónicas.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

9.2.2.4.3. Comparación de los espectros EPR de **88** y **173**

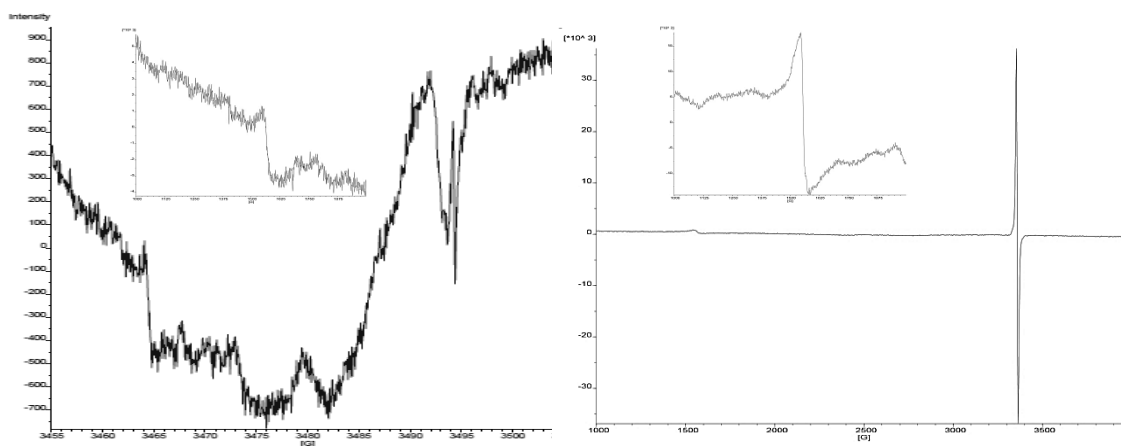


88

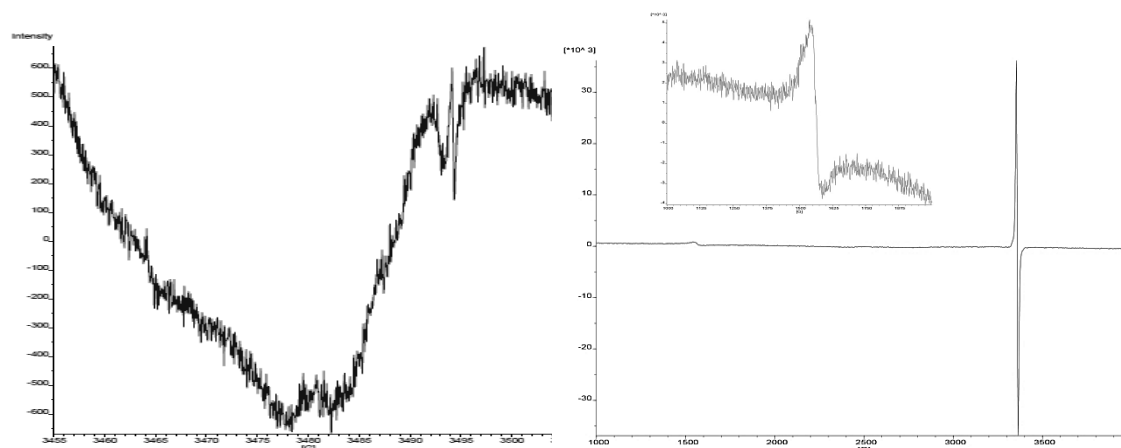


173

5 K:

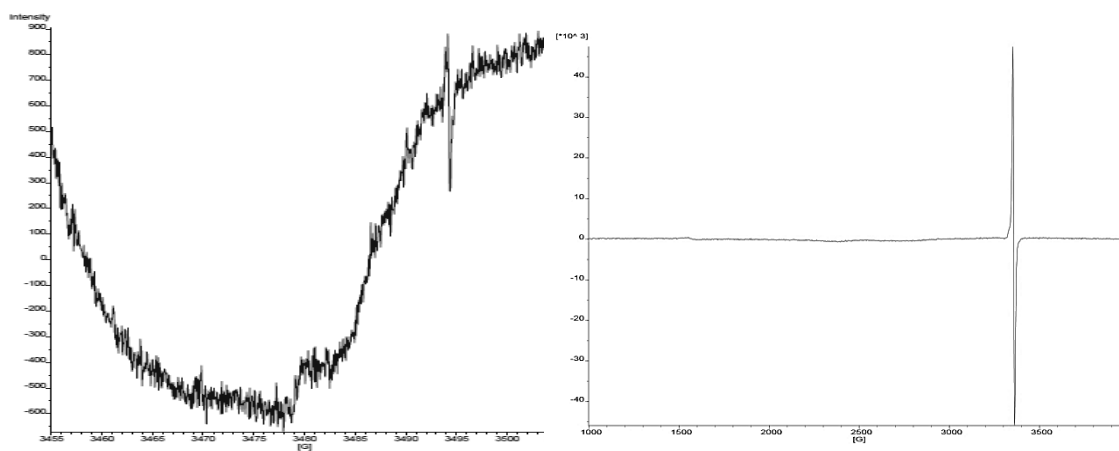


30 K:

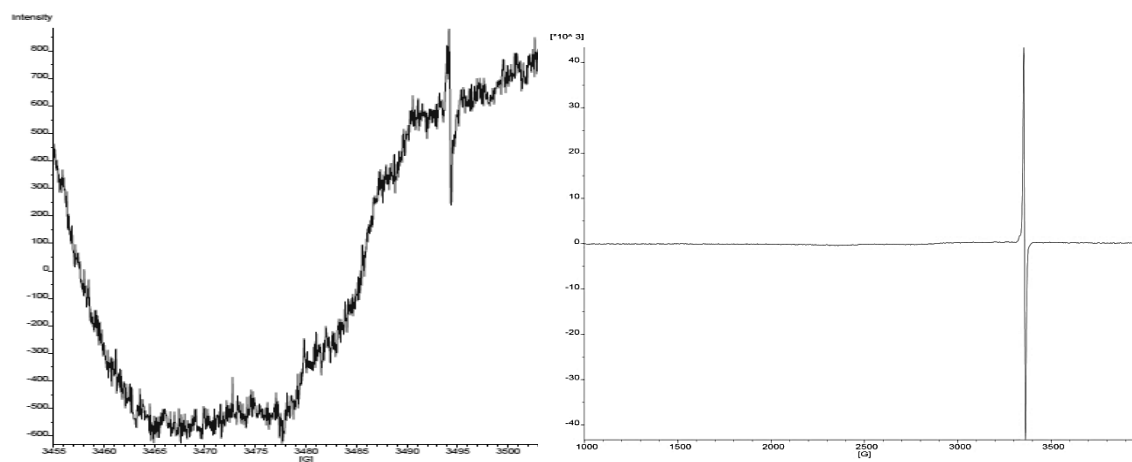


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

100 K:



300 K:



En este caso la respuesta al EPR de **173** es mucho más intensa que la correspondiente a **88** en todo el rango de temperaturas. En una primera impresión se podría decir que en **88** no hay protones suficientemente ácidos para desencadenar el proceso de formación del birradical, pero un análisis más detallado sugiere que el grupo metilo puede actuar como grupo ácido necesario de la molécula para generar el anión, representado en la **Figura IX.7**.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

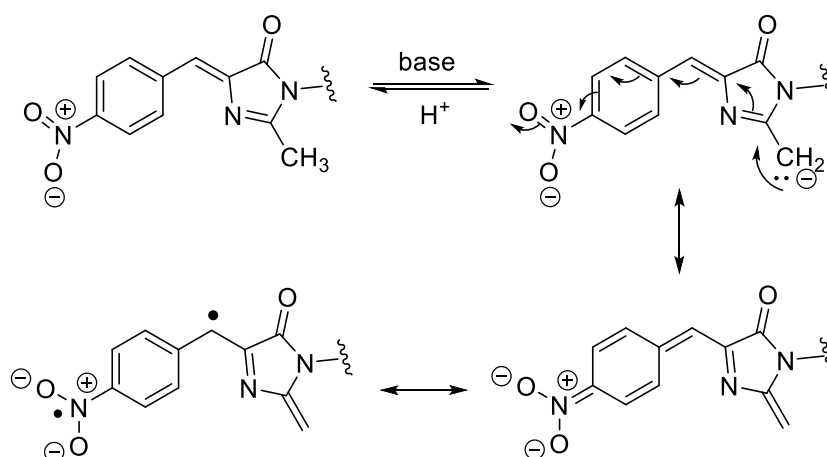
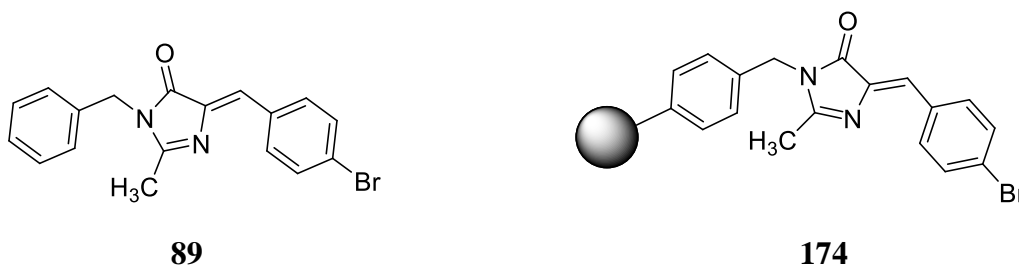


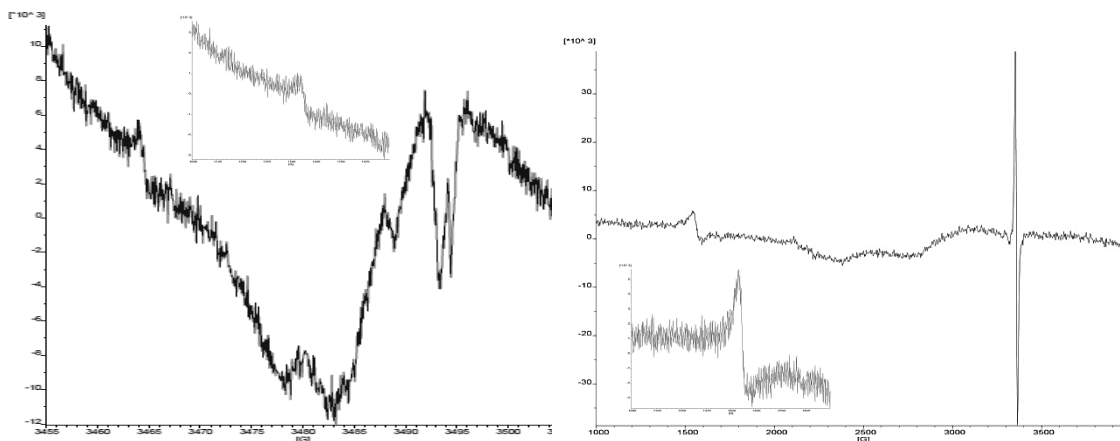
Figura IX.7

De nuevo, como en el caso de **173**, los grupos amino libres del polímero serían las bases necesarias para desencadenar el proceso de formación del anión y estabilizar la forma no plana.

9.2.2.4.4. Comparación de los espectros EPR de **89** y **174**

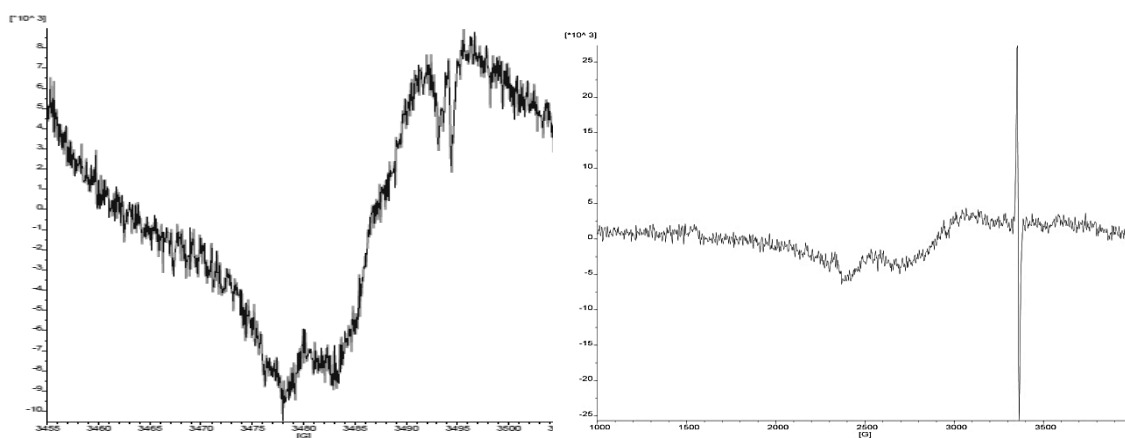


30 K:

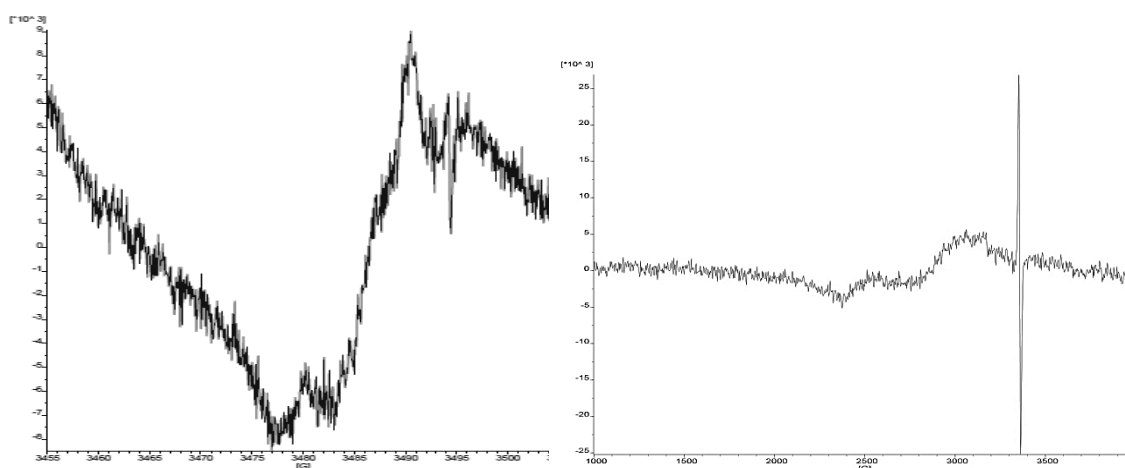


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

100 K:



300 K:



Entre todos los soportes poliméricos empleados a lo largo de la presente tesis, el que ha producido un mayor incremento de la respuesta del espectro EPR ha sido el (aminometil)poliestireno reticulado, demostrando su eficacia incluso en este caso en el que no hay protones tan ácidos como en los dos casos anteriores, en el que en un caso era un protón fenólico y en el otro un metilo, que dan lugar a un anión estabilizado por resonancia con un grupo nitro. Esta menor acidez explicaría la prácticamente nula población de especies birradicales en este caso de **89**. Con todo, **174** presenta una buena respuesta al EPR. Ello se puede explicar por la estabilización de la forma no plana por interacción con los grupos amino o acetamido generando el anión birradical que se estabilizaría por aromatización del anillo de imidazolona, como se indica en la **Figura IX.8**.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

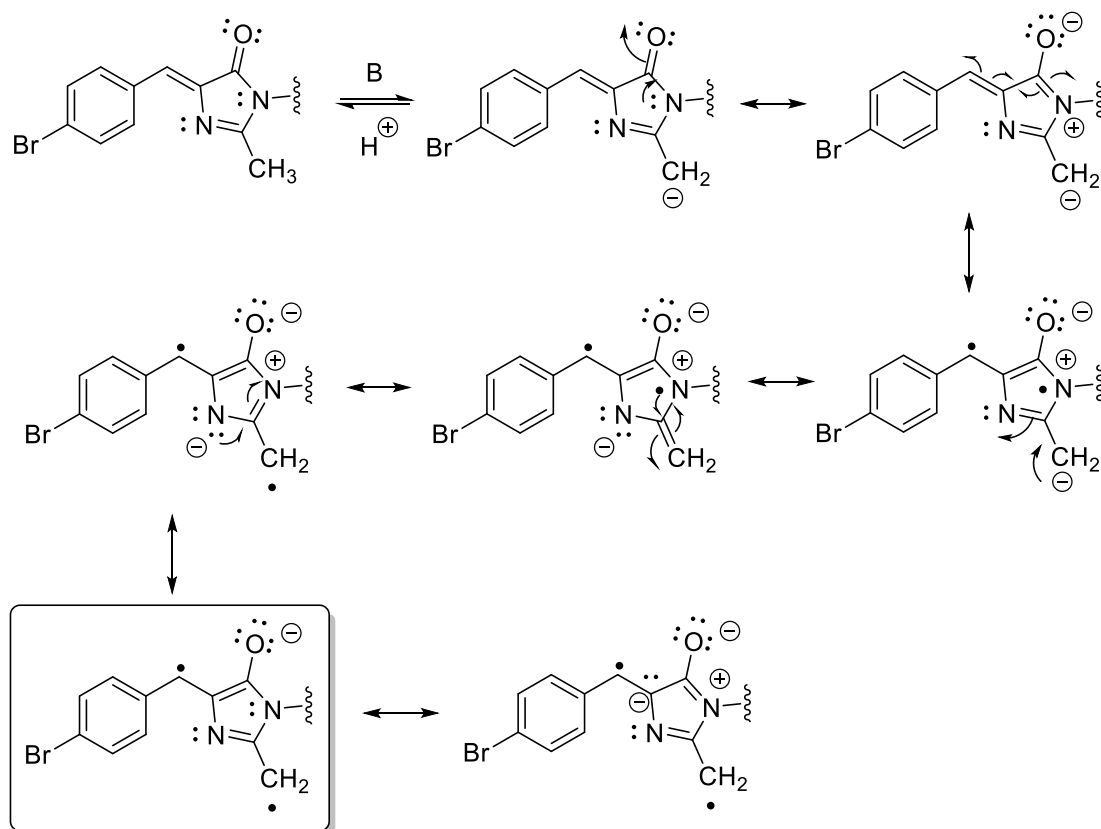
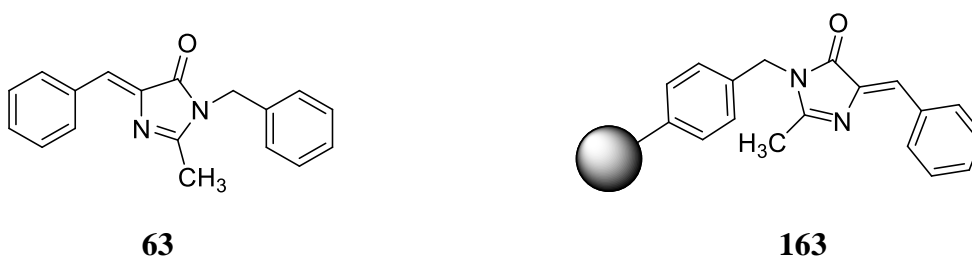


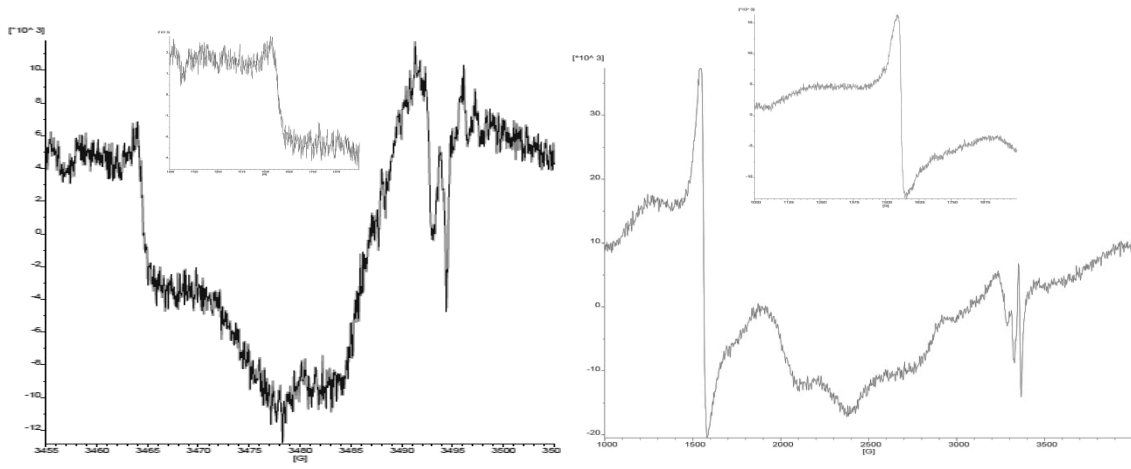
Figura IX.8

9.2.2.4.5. Comparación de los espectros EPR de **63** y **163**

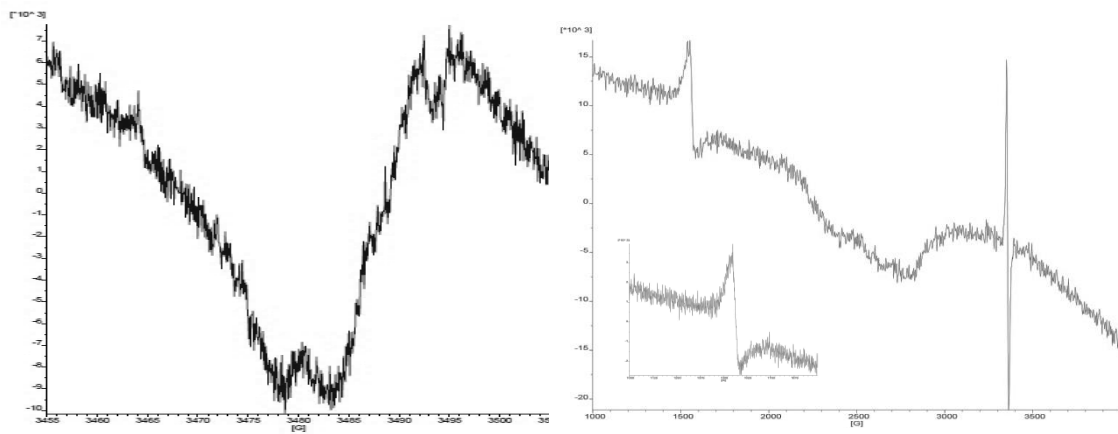


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

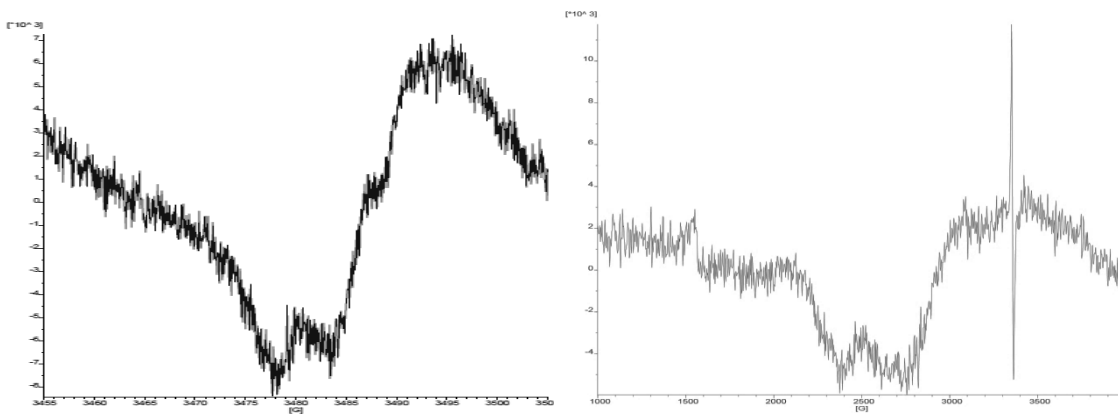
5 K:



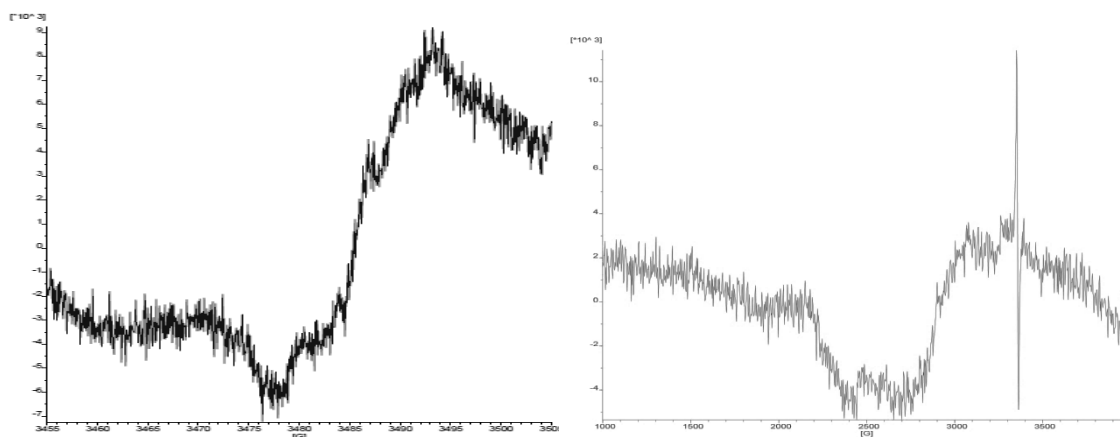
30 K:



100 K:



300 K:



El espectro de EPR de **63** muestra un carácter birradical prácticamente nulo. De nuevo, no es de extrañar por la escasa acidez de sus protones. En cambio, **163** sí que tiene una respuesta en el EPR, relativamente de poca intensidad, pero claramente apreciable tanto a $g = 2$ como a campo medio. La explicación sería similar al caso anterior: la estabilización de la forma no plana por formación de puentes de hidrógeno con los grupos amino del polímero y por ganancia de aromaticidad del ciclo de imidazolona del anión birradical (**Figura IX.10**). Esta misma estabilización explicaría la acidez de los protones del metilo en posición 2 del anillo heterocíclico una vez perdida la planaridad de la molécula como en el caso de **174**.

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

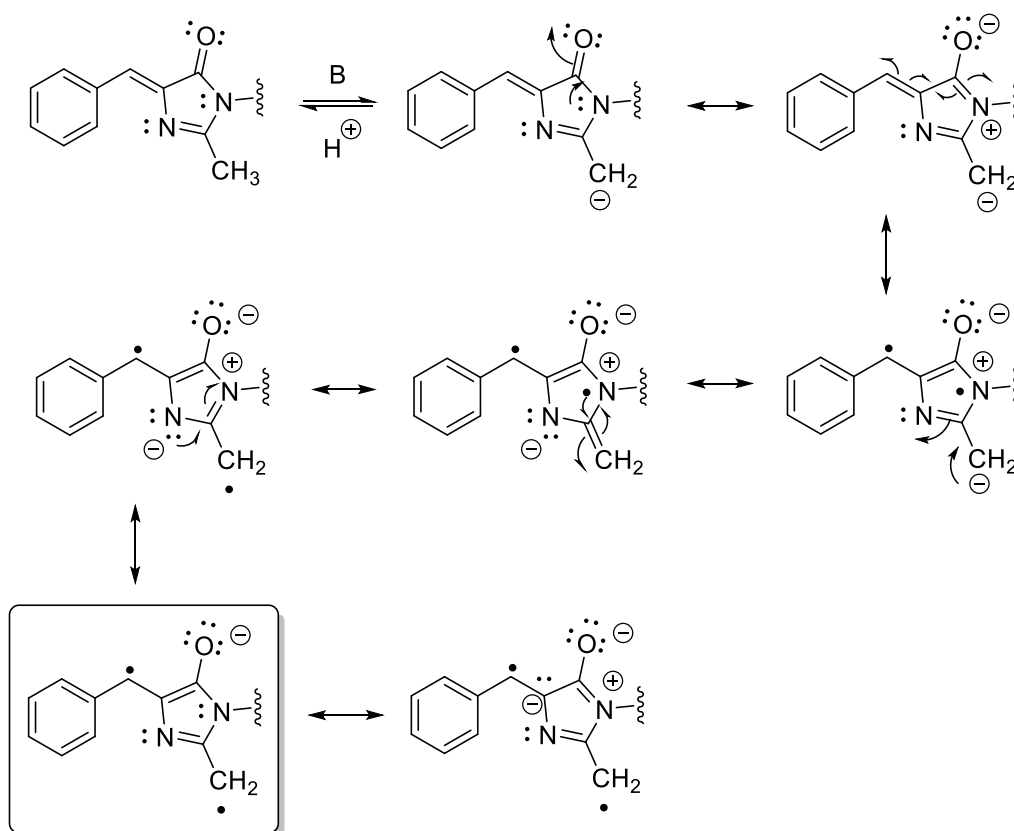
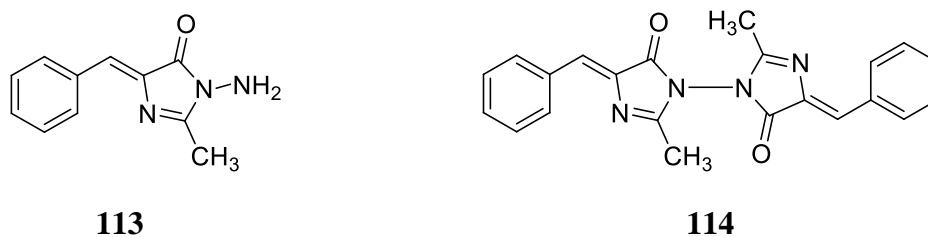


Figura IX.10

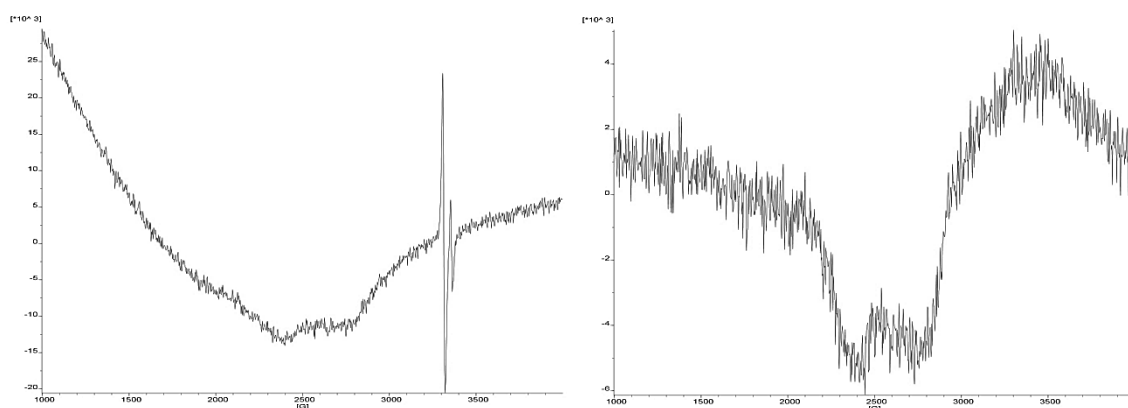
9.2.2.5. Dímero

9.2.2.5.1. Comparación de los espectros EPR de **114** y su precursor **113**

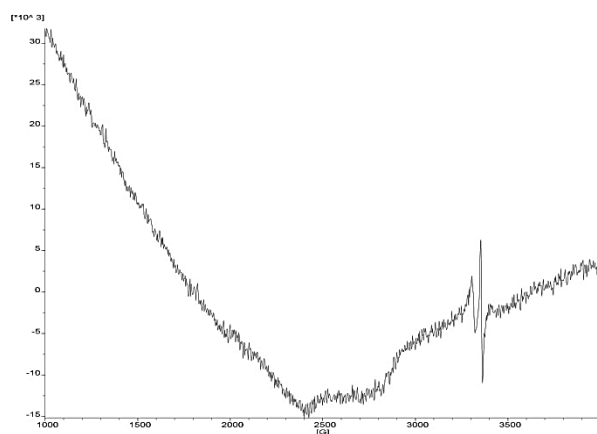


9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

100 K:



300 K:



El compuesto **114** no presenta respuesta al EPR. Se presenta solamente su espectro de EPR a 100 K, en el que se puede apreciar que no aparece ningún tipo de señal, ni a 1600 G (campo medio) ni a 3500 G (radical), y a diferentes temperaturas éste no varía. Su precursor **113**, en cambio, muestra la señal típica de los sistemas biradicalarios sobre 3500 G, aunque es débil.

El hecho de que **114** no de respuesta al EPR se puede explicar porque no posee ningún protón suficientemente ácido por sí mismo y no hay nada que establezca la forma no plana, con lo que es inviable la formación del anión y la estabilización del birradical que se hubiera generado en caso contrario, sugeridos en los mecanismos anteriores.

Por su parte, **113** contiene un grupo amino dador de electrones y, aunque no llegue a formarse el anión, la elevación del nivel electrónico del sistema puede mimetizar ese carácter aniónico, y ello podría justificar la débil respuesta al EPR.

De todo lo anterior puede concluirse que de todos los sistemas de alto peso molecular ensayados el (aminometil)poliestireno reticulado es el soporte de elección para

9. Estudio por EPR del paramagnetismo de los sistemas macromoleculares preparados y comparación con sus precursores de bajo peso molecular

aumentar la población de unidades paramagnéticas, porque estabiliza las formas no planas necesarias, lo que ayuda a generar los aniones en las moléculas soportadas necesarios para la estabilización de las especies birradicales.

10. CONCLUSIONES

Los resultados más significativos de este trabajo han sido:

1.- Se han sintetizado moléculas que presentan carácter birradical triplete asequible térmicamente como tales y funcionalizadas para su unión a los diferentes soportes poliméricos.

2.- Las modificaciones estructurales introducidas han sido:

- La introducción de un grupo hidroxietilo, principalmente sobre anillos de tiazol y benzotiazol, para unirlos a polímero mediante reacciones de esterificación directa o mediante transformación del hidroxilo en un buen saliente para lograr lo mismo en proceso de sustitución nucleófila.
- Grupos alilo para ensayar la polimerización directa de estas moléculas.
- Grupos etilamino para uniones sobre soportes electrófilos.

Estas dos últimas modificaciones estructurales no fueron de utilidad para nuestros fines.

3.- La introducción de las anteriores modificaciones no alteran el comportamiento birradical de las moléculas, como lo demuestran sus espectros de EPR.

4.- Se ha empleado como parte fundamental de estos trabajos la (Z)-4-(*p*-hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona (*p*-HBDI), cromóforo de la proteína GFP (*'Green Fluorescent Protein'*), molécula de origen natural que presenta el mismo fenómeno que las nuestras y es de fácil preparación.

5.- La unión del *p*-HBDI y sus análogos a sistemas poliméricos funcionalizados con grupos amino primarios a partir de la oxazolona precursora, la (Z)-4-(*p*-hidroxibenciliden)-2-metiloxazol-5(4*H*)-ona y sus correspondientes análogos, se puede llevar a cabo con relativa facilidad, lo que fue un motivo para trabajar preferentemente con esa familia de moléculas.

6.- Se han preparado y utilizado varios análogos al *p*-HBDI por modificación de los sustituyentes sobre el anillo bencénico para explorar la importancia de tales sustituyentes en el fenómeno estudiado.

7.- Los soportes macromoleculares empleados han sido el ácido poliacrílico (PAA), la polietilenimina ramificada (PEI), el (aminometil)poliestireno reticulado (AMPS) y algunos dendrímeros tipo PAMAM.

8.- Se han estudiado diferentes métodos de anclaje de nuestras moléculas a los polímeros que han variado en función de la estructura de la macromolécula. El que ha resultado de interés más general ha sido la reacción entre un polímero con grupos NH₂ y las oxazolonas precursoras del *p*-HBDI y sus análogos.

9.- La introducción del *p*-HBDI y sus análogos presenta el inconveniente de que lo que se forma es la correspondiente acrilamida de cadena abierta, lo que obliga a realizar una etapa adicional de ciclación; la mejor manera de llevar a cabo esta ciclación ha resultado ser la reacción con HMDS.

10.- Solo se han podido registrar los espectros de RMN en fase gel de ciertos derivados del ácido poliacrílico. En los demás soportes, los sistemas resultantes han sido muy insolubles en todos los disolventes, lo que ha dificultado en gran manera el uso de técnicas de EM. Todo ello ha supuesto un gran problema a la hora de caracterizarlos.

11.- A pesar de que los cálculos predecían una buena estabilidad y un comportamiento paramagnético interesante, no ha sido posible sintetizar el tetrámero presentado en el capítulo 6 de esta Memoria.

12.- Se han registrado los espectros de EPR de algunos de los materiales preparados, lo que era el objetivo principal de esta Tesis doctoral, con el objeto de aportar datos que nos permitieran corroborar las hipótesis de partida. Éstas eran que la formación del estado birradical triplete en condiciones térmicas depende de dos fenómenos concomitantes: un cambio conformacional de las moléculas, con rotura de un doble enlace exocíclico y formación del birradical y la formación de un anión que contribuye a la estabilización de esta especie birradical sobre los dos sistemas cíclicos.

Como consecuencia de los resultados obtenidos, las conclusiones a las que hemos llegado son las siguientes:

1.- Excepto en el caso de la estructura dendrímica, la unión de nuestras moléculas a polímero aumenta el número de moléculas en estado triplete.

2.- Los polímeros utilizados estabilizan la estructura no plana de las moléculas, muy probablemente por formación de puentes de hidrógeno, aunque no pueden descartarse otros motivos como interacciones de Van der Waals.

3.- Al aumentar el carácter básico del polímero soporte se favorece la formación de especies birradicales, ya que la forma aniónica, a la que se ha hecho referencia, se forma en mayor extensión.

4.- El mejor polímero para los fines de este trabajo ha resultado ser el (aminometil)poliestireno reticulado y el peor los sistemas dendrímicos aunque, por otro lado, estos últimos son los sistemas de más fácil caracterización y purificación.

5.- El AMPS reticulado que soporta al *p*-HBDI y a su nitro análogo son los polímeros modificados que han dado mayor respuesta al EPR, seguramente por la presencia en su estructura de protones más ácidos que en los otros casos.

6.- Podemos afirmar que la idea original de anclar sobre estructuras poliméricas las moléculas con estado birradical triplete térmicamente asequible ha demostrado ser correcta, tanto desde el punto de vista práctico, considerable aumento de población de moléculas en estado birradical, como teórico, ya que nos ha aportado datos de gran interés que refuerzan la explicación dada por los cálculos teóricos a este fenómeno nuevo en la bibliografía.

PARTE EXPERIMENTAL

Las cromatografías en capa fina (CCF) se hicieron sobre placas F254 MERCK. Como reveladores se utilizó luz UV a 254 nm y a 365 nm y soluciones de permanganato de potasio, ninhidrina, yodo, ácido fosfomolibdico o *p*-anisaldehído. Los valores de R_f son aproximados. Las purificaciones mediante columnas cromatográficas se llevaron a cabo usando a media presión (*flash*) con gel de sílice de 0,040 – 0,063 mm (MERCK). En el caso de productos lábiles a ácidos se modifica el gel de sílice disolviéndolo en CH_2Cl_2 y añadiendo 1 – 5 % de NEt_3 . La mezcla se agita y se elimina el disolvente por completo a presión reducida (gel de sílice desactivado).

Los espectros de RMN de ^1H (300 MHz) fueron registrados en un instrumento Varian - Inova - 300; los espectros de RMN de ^1H (400 MHz) y RMN ^{13}C (400 MHz) fueron registrados en un instrumento Varian Mercury - 400. Los espectros de RMN de ^1H (500 MHz) a temperatura variable se registraron en un instrumento Varian VNMRS500 de la Unidad de RMN de los Servicios Científico-Técnicos. La referencia interna usada ha sido tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro Nicolet 510 o Nicolet 6700 FT – IR de Thermo SCIENTIFIC. En función del instrumento utilizado, las muestras sólidas se analizaron usando como matriz el KBr o sin matriz utilizando punta de diamante y las muestras líquidas sobre pastillas de NaCl. Los espectros se procesan con el programa OMNIC. Sólo se indican los números de onda más significativos.

La espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvo con un espectrómetro Agilent Technologies 1100 Trace DSQ de la Unidad de Espectrometría de Masas de los Servicios Científico-Técnicos. Los espectros de masas por *electrospray* (ESI) se han registrado en un espectrómetro Micromass ZQ de Waters con sonda *electrospray*, equipado con un detector de simple cuadrupolo acoplado a un HPLC Waters 2695 con un detector de fotodiodo Waters 2996 PDA, del Departamento de Química Orgánica de la UB y las condiciones de registro fueron: voltaje del capilar 4 KV (+), 3,5 KV (-), fragmentador de 215 V, 325 °C de temperatura del gas, N_2 como gas nebulizador a 15 psi (gas seco), flujo de N_2 de 7,0 L/7 min y flujo de EtOH de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$. Los espectros de masas MALDI-TOF se realizan en un espectrómetro Perspective Biosystem Voyager DE-RP.

Los espectros de UV-vis se han registrado en los espectrofotómetros Jasco V – 550 UV-vis y UNIKON XS UV-vis.

La cromatografía de gases (GLC) se realizó en un cromatógrafo de gases GC-2010 Shimadzu provisto de un inyector automático AOC-20i Shimadzu ($T_{\text{inyector}} = 200\text{ °C}$) y un detector de ionización de llama (FID, $T_{\text{detector}} = 200\text{ °C}$). La columna fue una HP-5 (5 % PH-ME siloxano reticulado), de 0,25 μm de grosor de capa, con una proporción de fases de 0,32, un diámetro interno de la columna de 0,32 mm, una longitud total de 30 m y una temperatura máxima de 250 °C. El gas portador fue He a una presión de 49,3 KPa, con un flujo total de gas de 66,1 mL/min y el gas de purga N_2 a 3,0 mL/min.

Los análisis realizados por HPLC-EM se llevaron a cabo en un equipo Alliance 2695 de Waters controlado por el software MassLynx V.4.1, con un detector de fotodiodo Waters (PDA) 2996, acoplado a un espectrómetro de masas Micromass ZQ 4000 de Waters con sonda *electrospray*, con un detector de simple cuadrupolo. Se utilizaron

columnas PRONTOSIL KROMABOND C₁₈, con un tamaño de poro de 100 Å, un tamaño de partícula de 5,0 µm y unas dimensiones de 100 x 4,6 mm proporcionadas por Scharlau. También se realizaron análisis HPLC-EM en un equipo Alliance HT modelo 2795 de Waters controlado por el software MassLynx V.4.1, con un detector de fotodiodo Waters (PDA) modelo 2996, acoplado a un espectrómetro de masas Micromass ZQ 2000 de Waters con sonda *electrospray*, con un detector de simple cuadrupolo. Se utilizaron las mismas columnas PRONTOSIL KROMABOND C₁₈.

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Stuart SMP10 y no están corregidos.

Los espectros de RPE se registraron en la frecuencia de banda-X con un espectrómetro Bruker ESP300E equipado con un criostato de helio líquido Oxford para las medidas a temperatura variable entre 2 y 300 K y campos magnéticos externos de 2 G.

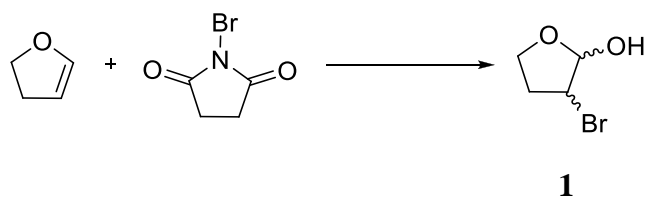
Los análisis elementales fueron realizados por la Unidad de Técnicas separativas de los Servicios Científico-Técnicos de la UB empleando el instrumento Thermo EA 1108 CHNS-O Carlo Erba Instruments.

Todos los productos y disolventes comerciales se usaron sin purificación. De ser necesaria una purificación previa, se especifica en cada caso en concreto. La dimetilformamida anhidra se guarda sobre tamiz molecular de 4 Å y se le pasa corriente de N₂ antes de ser utilizada.

Los reactivos y disolventes fueron proporcionados por las casas comerciales Acros, Alfa-Aesar, Fischer BioReagents, Jescuder, Panreac, Sigma-Aldrich, Scharlau (SDS), VWR y TCI Europe.

1. Síntesis de moléculas

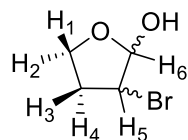
Síntesis de **1**, 3-bromotetrahidrofuran-2-ol¹



Se suspendieron 2 g de NBS (1,0 eq, 11,4 mmol) en 50 mL de H₂O. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadieron, gota a gota y con agitación, 1,2 mL de 2,3-dihidrofurano (1,5 eq, 16,9 mmol). Se dejó el sistema a 0 °C y con agitación durante 1 h. Transcurrido este tiempo se filtró el exceso de NBS sin reaccionar. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 2 g de

¹ A. Gómez Herrera, *Máster Experimental en Química Orgánica Avanzada*, Universidad de Barcelona, **2011 – 2012**.

1, aceite amarillento, que se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento = 70 %.



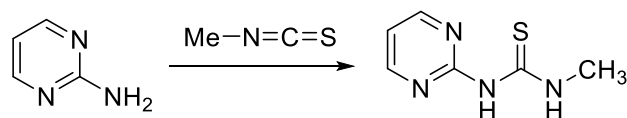
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5,59 (1 H, d, *J* = 4,0 Hz, OH), 4,25 – 4,11 (4 H, m, H₁, H₂, H₆, OH), 3,95 – 3,80 (1 H, m, H₅), 2,28 – 2,18 (2 H, m, H₃, H₄).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 107,7, 63,4, 46,5, 37,7.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 168,0028, [M + Na]⁺ = 199,0031 calculada para (C₄H₇BrO₂) 168,9629.

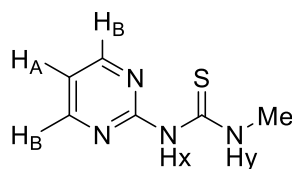
P_f = 234 – 236 °C.

Síntesis de **2**, *N*-metil-*N'*-(pirimidin-2-il)tiourea²



2

Se disolvió 1 g de 2-aminopirimidina (1,0 eq, 10,5 mmol) en 10 mL de piridina anhidra. Se añadieron 1.076 mg de isotiocianato de metilo (1,4 eq, 14,7 mmol), se purgó el sistema con una corriente de nitrógeno y se reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H₂O, apareciendo un precipitado blanco muy abundante. El sólido se filtró al vacío y se lavó repetidamente con H₂O hasta la completa eliminación de toda la piridina (fracción 1). Se obtuvieron 1,30 g de *N*-metil-*N'*-(pirimidin-2-il)tiourea, sólido blanco cristalino. Se redujo el volumen de las aguas madres a la mitad y se volvió a filtrar, obteniéndose 300 mg más de producto deseado (fracción 2). En total, se obtuvieron 1,60 g de **2**, producto muy puro que se empleó sin purificar. Rendimiento = 90 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3230, 3165, 3071, 1578, 1529, 1426, 1359, 1333, 1213, 1143, 1051, 818, 792, 644.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 11,04 (1 H, b.s., -NH_X), 9,66 (1 H, b.s., -NH_Y), 8,69 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H_B), 6,98 (1 H, t, *J* = 6,4 Hz, H_A), 3,27 (3 H, d, *J* = 6,4 Hz, Me).

² A. Saxena, R. D. Pike, *J. Chem. Crystallogr.*, **2007**, 37, 755 – 764.

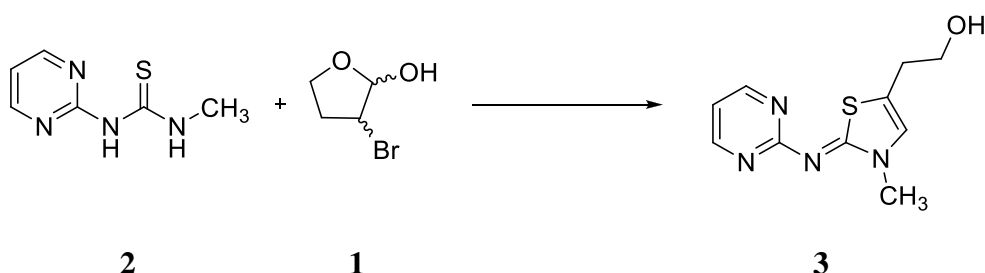
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 180,8, 157,9, 115,4, 32,7.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 169,0473$, calculada para $(\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_4\text{S})$ 169,0503.

$\text{P}_f = 212 - 214$ °C.

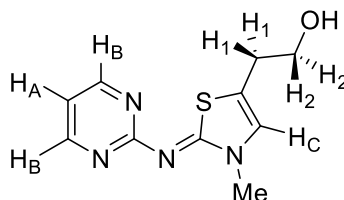
$\text{R}_f (\text{AcOEt}) = 0,66$.

Síntesis de **3**, 5-(2-hidroxietil)-3-metil-2-(pirimidin-2-il-imino)tiazol



Se suspendieron 568 mg de **2** (1,0 eq, 3,4 mmol) en 20 mL de acetonitrilo con agitación. A la suspensión se añadieron 531 mg de 3-bromotetrahidrofuran-2-ol (1,0 eq, 3,2 mmol) disueltos en 5 mL de acetonitrilo. Se purgó el sistema con nitrógeno y reflujo 24 h. Se enfrió la reacción y apareció un precipitado amarillo intenso que se filtró y se secó al aire. Se obtuvieron 700 mg de **3**, sólido amarillo. Rendimiento = 87 %.

El residuo de evaporar las aguas madres se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (3:1), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (1:1), AcOEt , AcOEt/MeOH (3:1), MeOH).



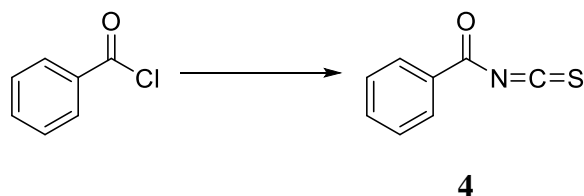
IR (KBr cm^{-1}) 3195 (banda ancha de OH), 3102, 2914, 2073, 1729, 1664, 1583, 1507, 1408, 1260, 1176, 985.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,59 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_B), 6,74 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_A), 6,68 (1 H, s, H_C), 3,86 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_2), 3,68 (3 H, s, Me), 2,83 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_1), 2,14 (1 H, b.s., OH).

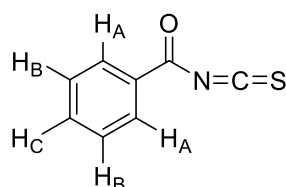
RMN ^{13}C (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 163,7, 157,5, 154,6, 126,5, 125,7, 111,4, 60,3, 35,8, 30,2.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 237,0816$, calculada para $(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS})$ 237,0765.

Síntesis de 4, isotiocianato de benzoílo^{2,4}



Se disolvieron 5 g de KNCS (1,0 eq, 51,5 mmol) en 25 mL de acetona con agitación. Se adicionaron 6,0 mL de cloruro de benzoílo (1,0 eq, 7,26 g, 51,6 mmol) y se llevó el sistema a reflujo durante 14 h. Tras ello se enfrió el balón de reacción y se formó un abundante precipitado naranja. Se filtró al vacío y el sólido se lavó con más acetona. Las aguas madres se evaporaron a presión reducida. Se obtuvieron 8,4 g de **4**, aceite anaranjado, que se utilizó sin purificación. Rendimiento cuantitativo.



IR (KBr cm^{-1}) 2154, 1674, 1163.

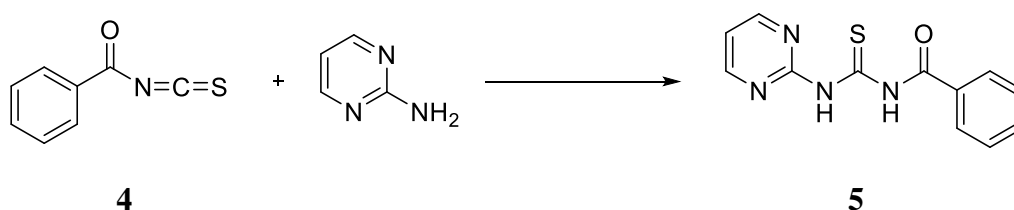
RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,89 (2 H, dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 2 x H_A), 7,73 (1 H, tt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, H_C), 7,64 (2 H, dd, $J_1 = J_2 = 7,5$ Hz, 2 x H_B).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 174,4, 145,4, 135,4, 134,6, 129,9, 129,2.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 164,0097$, calculada para $(\text{C}_8\text{H}_6\text{NOS})$ 16,0125.

P_f = 72 – 74 °C.

Síntesis de 5, N-(benzoil)-N'-(pirimidin-2-il)tiourea⁵



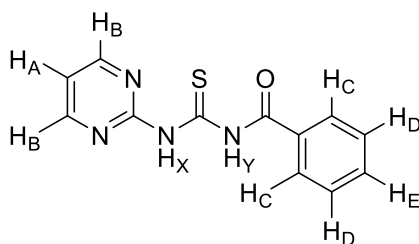
Se disolvieron 8,4 g de isotiocianato de benzoílo (1,0 eq, 51,5 mmol) en 100 mL de acetona. Se añadieron 4,9 mg de 2-aminopirimidina (1,0 eq, 51,4 mmol) y la mezcla de

³ J. Malmquist, M. Johansson, A. Bernlind, A. Jureus, M. Nilsson, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2012**, 55 (10), 393 – 399.

⁴ J. Fleischhauer, R. Beckert, W. Guenther, S. Kluge, S. Zahn, J. Weston, D. Berg, H. Goerls, *Synthesis*, **2007**, 18, 2839 – 2848.

⁵ Ambertlan, J. C.; Jonhson, T. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61 (3), 632–633.

reacción reflujo 14 h. Se enfrió y precipitó un sólido naranja que se filtró al vacío, se lavó con acetona y se secó sobre P₂O₅. Se obtuvieron 13,1 g de **5**, sólido naranja. Rendimiento = 99 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3162, 3050, 2997, 2913, 1720, 1563, 1515, 1331, 1269, 1246, 1175, 905, 807, 710, 538, 490.

RMN ¹H (400 MHz, dms^o-d₆, δ ppm) 13,61 (1 H, b.s., -NH_X), 12,12 (1 H, b.s., -NH_Y), 8,80 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H_B), 7,99 (2 H, dd, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, 2 x H_C), 7,70 (1 H, tt, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, H_E), 7,64 (2 H, dd, *J*₁ = *J*₂ = 7,5 Hz, 2 x H_D), 7,32 (1 H, t, *J* = 6,4 Hz, H_A).

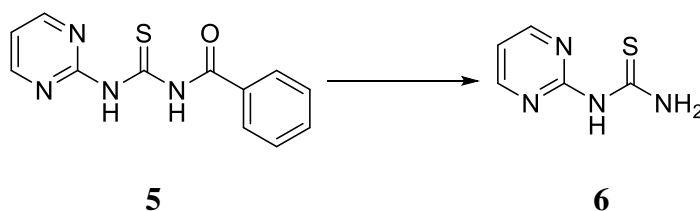
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 179,7, 169,7, 169,4, 157,2, 133,5, 132,0, 128,7, 127,3, 110,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 259,0639, calculada para (C₁₂H₁₁N₄OS) 259,0609.

P_f = 179 – 181 °C.

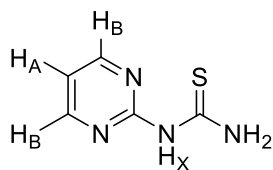
R_f (AcOEt) = 0,60.

Síntesis de **6**, N-(pirimidin-2-il)tiourea⁶



Se disolvieron 10,0 g de **5** (1,0 eq, 38,7 mmol) en 100 mL de MeOH. Se añadieron 50 mL de NaOH 1 M (aq.) y la disolución se reflujo 3 h, tras lo que se enfrió y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOEt (50 mL) y se realizaron lavados con H₂O (3 x 25 mL). Las fases acuosas se extrajeron a su vez con AcOEt (3 x 25 mL). Se juntaron todos los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 3,3 g de **6**, sólido amarillento. Rendimiento = 55 %.

⁶ Gallardo-Godoy, A.; Gever, J.; Fife, K. L.; Silber, B. M.; Prusiner, S. B.; Renslo, A. R.; *J. Med Chem.*, **2011**, 54 (4), 1010-1021.



IR (KBr cm^{-1}) 3300, 3101.

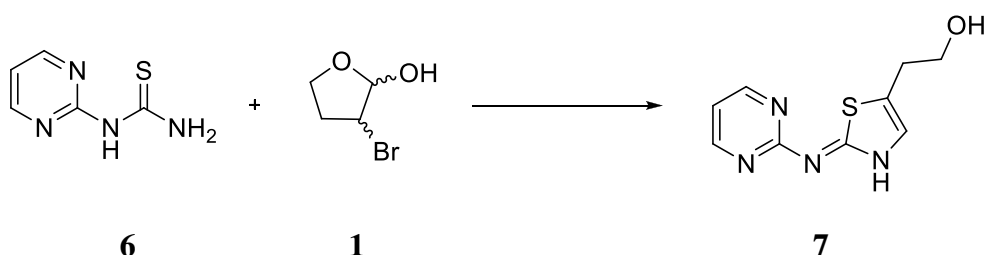
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 10,58 (2 H, b.s., $-\text{NH}_2$), 9,14 (1 H, b.s., $-\text{NH}_X$), 8,66 (2 H, d, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_B), 7,18 (1 H, t, $J = 6,8$ Hz, H_A).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 179,7, 169,3, 157,2, 110,9.

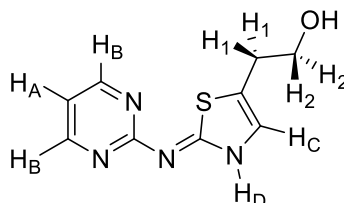
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 155,0385$, calculada para $(\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_4\text{S})$ 155,0347.

R_f (AcOEt) = 0,63.

Síntesis de **7**, 5-(2-hidroxietil)-2-(pirimidin-2-il-amino)tiazol



Se suspendieron 1.165 mg de *N*-bromosuccinimida (1,0 eq, 6,5 mmol) en 20 mL de agua. La suspensión se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadieron 0,5 mL de 2,3-dihidrofurano (1,5 eq, 6,5 mmol), gota a gota durante 15 minutos, agitando a 0 °C durante 2 h más. Tras ello se añadieron sobre la disolución resultante 500 mg de **6** (1,0 eq, 3,2 mmol) y se reflujo durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase acuosa se basificó con NH_4OH hasta pH = 12, apareciendo un precipitado abundante que se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó al aire. Se obtuvieron 594 mg de **7**, sólido ligeramente amarillento. Rendimiento = 83 %.



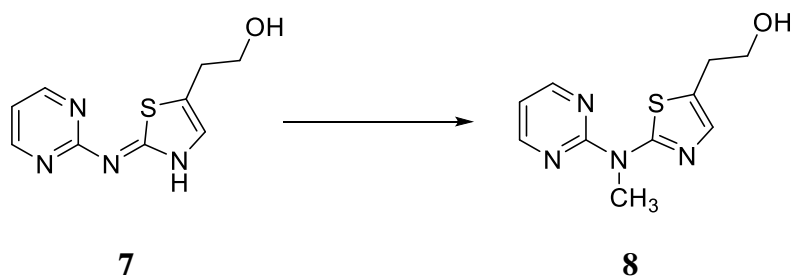
IR (KBr cm^{-1}) 3091 (banda ancha de OH), 2834, 1953, 1732, 1658, 1579, 1501, 1416, 1250, 1167, 987, 824, 804, 765, 648, 538.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 11,50 (1 H, s, H_D), 8,61 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_B), 7,15 (1 H, s, H_C), 6,99 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_A), 4,82 (1 H, b.s., $-\text{OH}$), 3,66 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_2), 2,86 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_1).

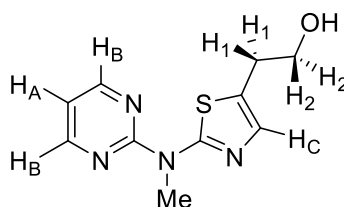
RMN ^{13}C (400 MHz, dms o - d_6 , δ ppm) 169,4, 158,2, 157,9, 135,4, 122,8, 115,3, 60,9, 35,0.

EM (DEPCI – NH_3) (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 223,0575$, calculada para ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}$) 223,0609.

Síntesis de **8**, 5-(2-hidroxietil)-2-(pirimidin-2-il-metilamino)tiazol 5



Se disolvió 1 g de **7** (1,0 eq, 4,5 mmol) en 100 mL de DMF, agitando la disolución a 0 °C durante 5 minutos. Posteriormente se añadieron gota a gota 0,7 mL de DBU al 3 % en DMF (1,0 eq, 4,5 mmol), agitando a 0 °C durante 40 minutos. Pasado este tiempo se añadieron gota a gota 0,3 mL de MeI (1,0 eq, 4,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó 5 h evolucionando de 0 °C a temperatura ambiente, tras lo cual se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se particionó con 75 mL de agua y 25 mL de AcOEt. Se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante una recristalización en *n*-hexano. Se obtuvieron 613 mg de **8**, sólido blanco. Rendimiento = 58 %.



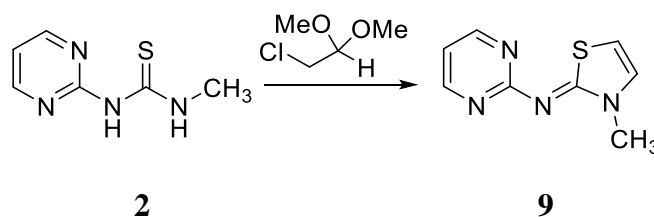
IR (KBr cm^{-1}) 3167 (banda ancha de OH), 3069, 2945, 1724, 1654, 1579, 1554, 1410, 1401, 1368, 1271, 1141, 978, 824, 764, 597.

RMN ^1H (400 MHz, dms o - d_6 , δ ppm) 8,60 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_B), 7,28 (1 H, s, H_C), 6,87 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_A), 3,93 (3 H, s, CH_3), 3,88 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_2), 3,02 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_1). No se observa la señal correspondiente al protón del grupo hidroxilo libre.

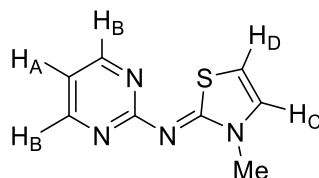
RMN ^{13}C (400 MHz, dms o - d_6 , δ ppm) 169,3, 165,0, 157,9, 148,7, 104,4, 115,3, 60,9, 42,5, 29,2.

EM (DEPCI – NH_3) (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 237,0732$, calculada para ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}$) 237,0765.

Síntesis de **9**, 3-(metil)-2-(pirimidin-2-il-imino)tiazol^{7, 8}



Se disolvieron 1,3 g de **2** (1,0 eq, 7,7 mmol) en 50 mL de acetona. A continuación se adicionaron gota a gota 1,5 mL de cloroacetaldehído dimetil acetal (1,0 eq, 7,7 mmol). El sistema reflujo 14 h con agitación. Se enfrió y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en H₂O y la disolución se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La disolución acuosa se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtuvieron 750 mg de **9**, sólido de color amarillo marronoso pálido. Rendimiento = 50 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3081, 2925, 1583, 1568, 1495, 1398, 1358, 1290, 1259, 1103, 1079, 989, 804, 787, 736, 674.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,63 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz, 2 x H_B), 7,40 (1 H, d, *J* = 6,4 Hz, H_D), 6,90 (1 H, t, *J* = 6,8 Hz, H_A), 6,78 (1 H, d, *J* = 6,4 Hz, H_C), 3,66 (3 H, s, Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 162,6, 162,2, 157,2, 128,2, 112,7, 105,7, 34,9.

ESI alta-resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 193,0539, calculada para (C₈H₉N₄S) 193,0548.

R_f (AcOEt) = 0,20.

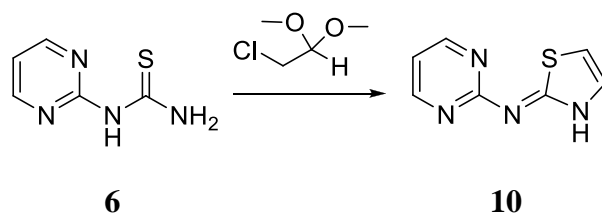
Síntesis de **10**, 2-(pirimidin-2-il-imino)tiazol^{9, 10}

⁷ Schnürch, M., Waldner, B., Hilbert, K., Mihovilovic, M. D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry letters*, **2011**, 21, 2149-2154.

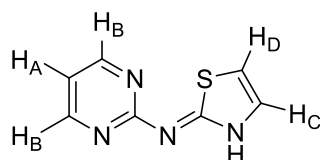
⁸ V. J. Bödeker, H. Pries, D. Rösch, *Journal f. Prakt. Chemie*, **1975**, 317 (6), 953 – 958.

⁹ Schnürch, M., Farooq Khan, A., Mihovilovic, M. D., Stanetty, P., *Eur. J. Org.Chem.*, **2009**, 3228 – 3236.

¹⁰ A. Gupta, P. Mishra, S. K. Kashaw, V. Jatav, J. P. Stables, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, 43, 749 – 754.



Se disolvieron 2 g de **6** (1,0 eq, 13,0 mmol) en 50 mL de acetona. Seguidamente se adicionaron gota a gota 1,5 mL de cloroacetaldehído dimetil acetal (1,0 eq, 13,0 mmol). El sistema se refluyó 16 h con agitación. Se enfrió y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en H₂O y la disolución se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La disolución acuosa se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 1.9 g de **10**, sólido de color amarillo marronoso muy pálido. Rendimiento = 80 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3218, 3158, 3073, 3020, 2879, 2746, 1948, 1603, 1581, 1544, 1494, 1458, 1359, 1294, 1160, 1093, 1076, 989, 916, 890, 874, 795, 682, 629.

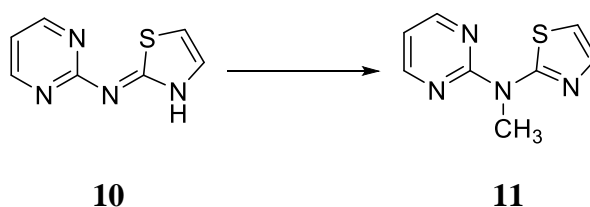
RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 11,65 (1 H, s, b.s., -NH), 8,65 (2 H, d, *J* = 4,8 Hz, 2 x H_B), 7,45 (1 H, d, *J* = 3,6 Hz, H_D), 7,13 (1 H, d, *J* = 3,6 Hz, H_C), 7,04 (1 H, t, *J* = 4,8 Hz, H_A).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 159,5, 158,0, 157,0, 137,8, 113,8, 112,3.

ESI alta-resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 179,0386, calculada para (C₇H₇N₄S) 179,0391.

R_f (AcOEt) = 0,75.

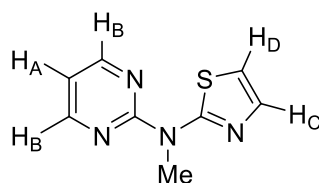
Síntesis de **11**, 2-(pirimidin-2-il-metilamino)tiazol^{11, 12}



¹¹ N. J. Liverton, C. Bolea, S. Celanire, Y. Luo, *Tricyclic compounds as allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors*, WO2012006760, (A1), 19 enero **2012**.

¹² A. Cuconati, X. Xu, T. M. Block, *Substituted aminothiazoles as inhibitors of cancers, including hepatocellular carcinoma, and as inhibitors of hepatitis virus replication*, WO2013052613, (A1), 11 de abril de **2013**.

Se disolvieron 303 mg de **10** (1,0 eq, 1,7 mmol) en 20 mL de DMF, agitando a 0 °C durante 15 minutos. Se añadieron gota a gota 45 mL de diazabicycloundec-7-eno (DBU) en DMF al 3 % (5,0 eq, 8,5 mmol) y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 30 minutos más. Pasado este tiempo se añadieron gota a gota 0,1 mL de MeI (1,0 eq, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 14 h evolucionando de 0 °C a temperatura ambiente. Se añadieron 25 mL de agua y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1). Se obtuvieron 160 mg de **11**, sólido ligeramente amarillento. Rendimiento = 50 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3081, 2922, 2851, 1703, 1579, 1563, 1496, 1392, 1363, 1302, 1256, 1223, 1175, 1095, 1049, 989, 887, 796, 746, 697.

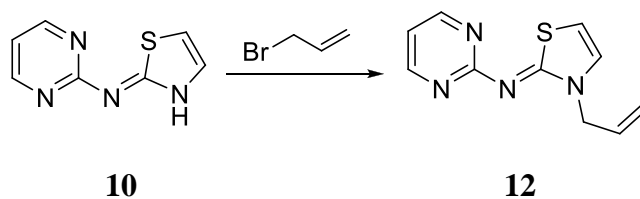
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,74 (2 H, d, *J* = 4,8 Hz, 2 x H_B), 7,51 (1 H, d, *J* = 3,6 Hz, H_D), 7,20 (1 H, d, *J* = 3,6 Hz, H_C), 7,11 (1 H, t, *J* = 4,8 Hz, H_A), 3,87 (3 H, s, Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 160,8, 157,6, 157,0, 137,2, 114,3, 113,8, 34,3.

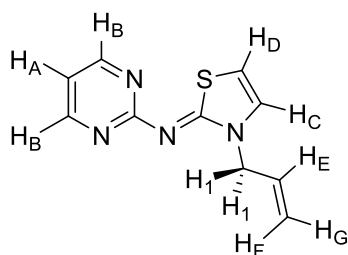
ESI alta-resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 193,0549, calculada para (C₈H₉N₄S) 193,0548.

P_f = 65 – 66 °C.

Síntesis de **12**, ((*Z*)-*N*-(3-alil)-2-(pirimidin-2-il-imino))tiazol



Se disolvieron 107 mg de **10** (1,0 eq, 0,6 mmol) en 30 mL de THF anhidro agitando a 0 °C y atmósfera de N₂. Se añadieron gota a gota 0,5 mL de DBU (5,0 eq, 3,0 mmol) disueltos en 5 mL de THF anhidro y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Pasado este tiempo se añadieron 0,1 mL de bromuro de alilo (1,0 eq, 0,6 mmol). Se mantuvo la reacción 4 h pasando de 0 °C a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite denso. Se añadieron 50 mL de agua y se observó la aparición instantánea de un sólido anaranjado que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (2:1). Se obtuvieron 50 mg de **12**, sólido naranja. Rendimiento = 38 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3097, 3072, 2962, 2192, 1940, 1641, 1562, 1438, 1305, 1233, 1176, 991, 928, 869, 792.

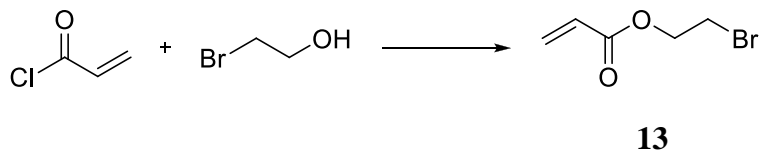
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,74 (2 H, d, $J = 4,8$ Hz, 2 x H_B), 7,50 (1 H, d, $J = 3,6$ Hz, H_C), 7,20 (1 H, d, $J = 3,6$ Hz, H_D), 7,12 (1 H, t, $J = 4,8$ Hz, H_A), 5,58 – 6,02 (1 H, m (ddt), H_E), 5,15 – 5,30 (2 H, m (dt aparente), $J_1 = 5,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 2 x H_1), 5,15 (1 H, m (ddt aparente), H_G), 4,98 – 5,00 (1 H, m (ddt aparente), H_F).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 161,4, 158,3, 157,7, 137,8, 133,7, 116,5, 114,5, 114,2, 48,7.

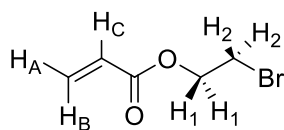
ESI alta-resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 219,0690$, calculada para $(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S})$ 219,0699.

R_f ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2(2:1)$) = 0,58.

Síntesis de **13**, acrilato de 2-bromoetilo¹³



Se disolvieron 5,0 mL de 2-bromoetanol (1,0 eq, 70,5 mmol) en 30 mL de THF y después 20 mL de NEt_3 (2,0 eq, 143,5 mmol) gota a gota a lo largo de 30 minutos con agitación a temperatura ambiente. Tras ello, se añadieron, gota a gota durante 15 minutos, 6,0 mL de cloruro de acrilóilo (1,0 eq, 73,9 mmol), disueltos en 15 mL de THF, a 0 °C. Finalizada la adición se agitó la mezcla de reacción en el baño de hielo 30 minutos y a temperatura ambiente 16 h. El cloruro de trietilamonio formado se filtró al vacío, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en 50 mL de Et_2O . La fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con HCl 0,5 M (3 x 20 mL), NaOH 2 M (2 x 20 mL), NaHCO_3 sat. (2 x 20 mL) y NaCl sat. (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 4,0 g de **13**, aceite amarillo. Rendimiento = 32 %.



IR (KBr, cm^{-1}) 1720.

¹³ Nissan Chemical Industries, Ltd., EP 2 062 882, A1, 2009.

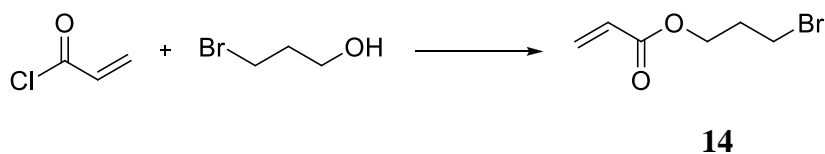
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 6,46 (1 H, dd, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 17,3$ Hz, H_B), 6,11 (1 H, dd, $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 17,3$ Hz, H_C), 5,88 (1 H, dd, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, H_A), 4,46 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1), 3,55 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_2).

RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 166,6, 131,4, 128,2, 70,9, 27,3.

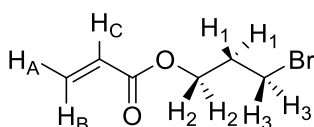
EM-CI (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 178,9609$, calculada para $(\text{C}_5\text{H}_8\text{BrO}_2)$ 178,9629.

P_f = 53 – 56 °C.

Síntesis de **14**, acrilato de 3-bromopropilo¹³



Se disolvió 1,0 mL de 3-bromo-1-propanol (1,0 eq, 11,5 mmol) en 10 mL de THF. Se añadieron gota a gota 2,4 mL de NEt_3 (2,0 eq, 17,2 mmol) durante 30 minutos con agitación. Pasado este tiempo, 0,9 mL de cloruro de acrilóilo (1,0 eq, 12,0 mmol), disueltos en 5 mL de THF, se añadieron gota a gota durante 15 min a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a dicha temperatura durante 30 minutos más. Se dejó el sistema agitando 24 h. El precipitado formado se filtró al vacío y se eliminó el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añadieron 15 mL de Et_2O y la disolución resultante se lavó sucesivamente con HCl 0,5 M (2 x 10 mL), NaOH 2 M (2 x 10 mL), NaHCO_3 sat. (3 x 10 mL) y NaCl sat. (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 852 mg de **14**, aceite amarillo. Rendimiento = 40 %.



IR (KBr cm^{-1}) 1726.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 6,46 (1 H, dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, H_B), 6,13 (1 H, dd, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, H_C), 5,84 (1 H, dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, H_A), 4,33 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_2), 3,45 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_3), 2,20 (2 H, m, 2 x H_1).

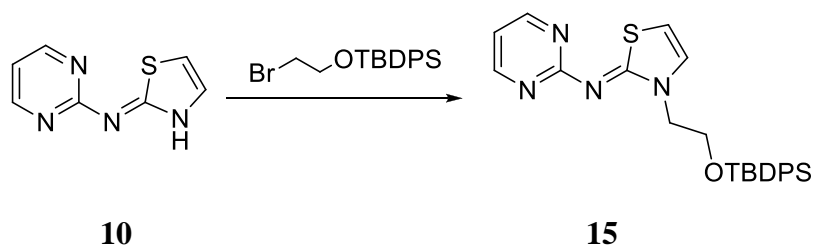
RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 166,6, 131,3, 128,2, 63,7, 32,9, 29,4.

EM-CI (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 192,9765$, calculada para $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{BrO}_2)$ 192,9786.

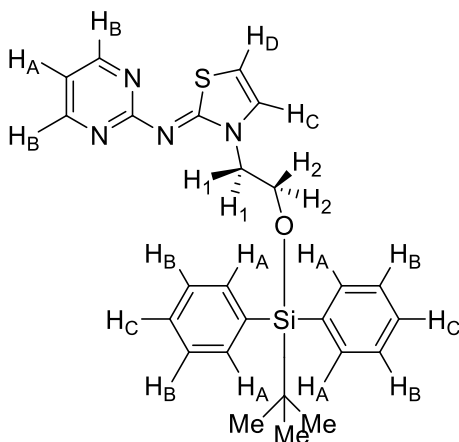
P_f = 96 – 100 °C.

Síntesis de **15**, (*N*-(3-(*tert*-butildifenilsililo)etil)-2-(pirimidin-2-il-imino))tiazol¹⁴

¹⁴ EXELIXIS INC., WO2005/9389 (A2), 2005.



Se disolvieron 720 mg de **10** (1,0 eq, 4,0 mmol) en 10 mL de THF. Se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 3,0 mL de DBU (5,0 eq, 20,4 mmol) durante 30 minutos con agitación. Tras ello, se añadieron a la disolución 1,5 g de **21** (1,0 eq, 3,4 mmol) también disueltos en 10 mL de THF. Se dejó que el sistema reaccionara durante 16 h más pasando de 0 °C a temperatura ambiente. Se formó un precipitado marrón abundante que se eliminó por filtración al vacío. Las aguas madres se concentraron a presión reducida. Se obtuvo un aceite muy denso. Se particionó con 50 mL de agua y 50 mL de AcOEt y se decantaron ambas fases. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, mientras que la fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). Se juntaron todos los extractos orgánicos, se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1,30 g de un aceite rojizo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice). Eluyendo con AcOEt se recogió la primera fracción ($R_f = 0,96$, (AcOEt)) y se dejó cristalizar a temperatura ambiente. Apareció un sólido blanco cristalino que era el producto deseado. Se lavó con *n*-hexano, y se obtuvieron 373 mg de **15**, sólido blanco. Rendimiento = 20 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3212, 3138, 3080, 3020, 2979, 2940, 2895, 2870, 1948, 1603, 1581, 1544, 1494, 1475, 1465, 1430, 1359, 1294, 1190, 1123, 1036, 989, 916, 830, 874, 705, 682, 629.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,55 (2 H, d, $J = 5,2$ Hz, 2 x H_B), 7,55-7,65 (4 H, m, Ph), 7,48 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz, H_C), 7,25-7,40 (6 H, m, Ph), 6,91 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz, H_D), 6,83 (1 H, t, $J = 5,2$ Hz, H_A), 4,96 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H₂), 4,01 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H₁), 0,92 (9 H, s, ^tBu).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 169,4, 164,7, 157,9, 137,1, 134,2, 130,9, 130,3, 129,5, 115,7, 112,2, 64,6, 60,7, 31,8, 26,9.

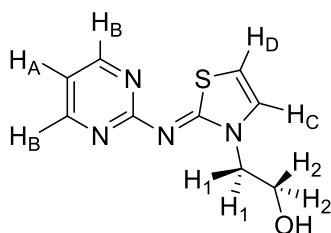
ESI alta-resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 460,160$, calculada para (C₂₅H₂₉N₄OSSi) 460,175.

R_f (AcOEt) = 0,96.

Síntesis de **16**, (N-3-(hidroxietil)-2-(pirimidin-2-il-imino))tiazol¹⁵



Se disolvieron 100 mg de **15** (1,0 eq, 0,2 mmol) en 10 mL de THF. A esta disolución se añadieron 130 mg de fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 eq) disueltos en 0,5 mL de THF y se reflujo 16 h. Pasado este tiempo se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron 20 mL de NH₄Cl (aq.). La fase acuosa resultante se extrajo con Et₂O (5 x 10 mL), juntando todas las fases orgánicas. Se secaron dichas fases sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 46 mg de un sólido marrón anaranjado que se purificó mediante cromatografía en columna con AcOEt como eluyente. Se obtuvieron, 37 mg de **16**, sólido marrón. Rendimiento = 77 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3115 (banda ancha de OH), 2904, 1730, 1645, 1569, 1510, 1419, 1401, 1262, 1237, 1122, 1078, 1022, 977.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,60 (2 H, d, $J = 4,8$ Hz, 2 x H_B), 7,46 (1 H, d, $J = 3,6$ Hz, H_C), 6,94 (1 H, d, $J = 3,6$ Hz, H_D), 6,92 (1 H, t, $J = 4,8$ Hz, H_A), 4,83 (2 H, t, $J = 4,8$ Hz, 2 x H₂), 4,60 - 4,80 (1 H, b.s., señal de OH), 4,09 (2 H, t, $J = 4,8$ Hz, 2 x H₁).

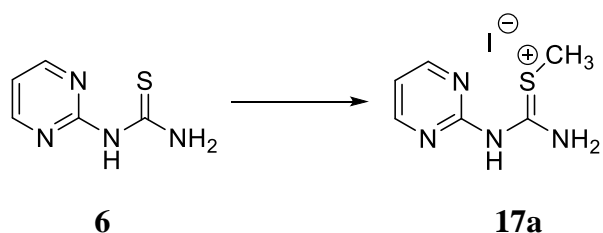
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 169,3, 164,7, 158,0, 137,5, 115,5, 112,6, 64,0, 58,6.

ESI alta-resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 223,058, calculada para (C₉H₁₁N₄OS) 223,0575.

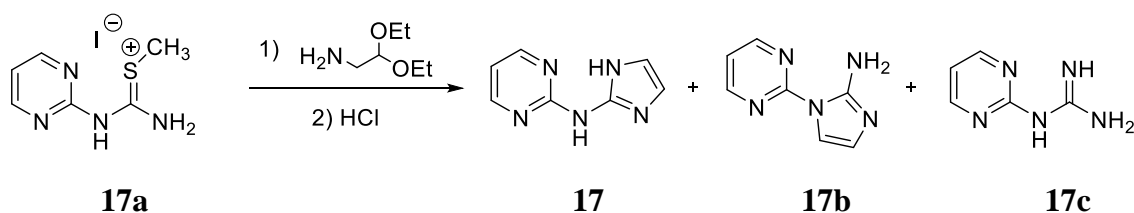
R_f (AcOEt) = 0,69.

Síntesis de **17**, N-(imidazol-2-il)pirimidin-2-amina^{16, 17, 18}

¹⁵ Hirai, S., Nakata, M., *Tetrahedron*, **2011**, 67, 518 – 520.



Se mezclaron 4,0 g de **6** (1,0 eq, 26,0 mmol), 1,8 mL de MeI (1,0 eq, 26,0 mmol) y 50 mL de acetona. La disolución se reflujoó 3 h. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 7,7 g de **17a**, sólido blanquecino. Rendimiento cuantitativo.



Se disolvieron 400 mg de la sal **17a** formada anteriormente (1,0 eq, 1,4 mmol) en 30 mL de una mezcla de ACN/H₂O (1:1). Se le añadieron 0,18 mL de aminoacetaldehído dietil acetal (1,2 eq, 1,7 mmol) y el sistema se reflujoó 4 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite rojizo que se utilizó sin purificación. Se disolvió en 2 mL de HCl conc. La disolución resultante se llevó a 90 °C durante 30 minutos con agitación. Tras ello se basificó la mezcla de reacción con NaOH al 10 %. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un crudo marrón, un aceite que gradualmente solidificó.

Dicho crudo se purificó mediante MPLC*. Se usó H₂O como eluyente para acondicionar la columna. Se eluyó con un gradiente de ACN en H₂O (10, 20, 50 y 100 %). **17** eluyó a partir del 10 % de ACN en H₂O. Se obtuvieron 40 mg de **17**, sólido blanco. Rendimiento = 20 %.

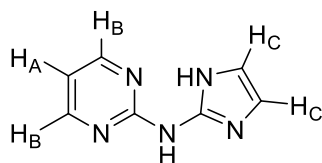
¹⁶ Y. Katsura, S. Nishino, T. Tomishi, K. Sakane, Y. Matsumoto, H. Ishikawa, H. Takasugui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8 (11), 1307 – 1312.

¹⁷ P. V. Fish, C. G. Barber, D. G. Brown, R. Butt, M. G. Collis, R. P. Dickinson, B. T. Henry, V. A. Horne, J. P. Huggins, E. King, M. O'gara, D. McCleverty, F. McIntosh, C. Phillips, R. Webster, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50 (10), 2341 – 2351.

¹⁸ C. Glemarec, Y. Besidsky, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, **1991**, 47 (33), 6689 – 6704.

* Se ha utilizado a escala preparativa para la purificación de productos. Se ha llevado a cabo en un sistema compuesto por una bomba de pistón Duramat (cfg ProMinent), un detector de UV-vis Uvicord SII (Farmacia Biotech), un colector de fracciones automático Ultrorac 7000 (LKB) y un registrador RSG30 (Endress Hauser). Se ha utilizado la columna de fase reversa C₁₈ Vydac de 200 x 20 nm con un tamaño de partícula de 15 – 20 μm y 300 Å de tamaño de poro. La elución se realiza en un flujo de 4 mL/min colectando fracciones cada 2 minutos. Los eluyentes utilizados fueron ACN y H₂O.

También se extrajo, junto a **17**, el otro producto propio de la ciclación intramolecular a través del átomo de nitrógeno central, **17b**. Sin embargo, no fue posible aislarlo por separado. Se pudo extraer también un producto secundario propio de la eliminación, **17c**, la *N*-(pirimidin-2-il)guanidina. Se obtuvieron 30 mg de **17c**, sólido blanco. Rendimiento = 16 %.

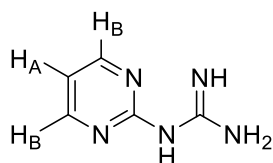


IR (KBr cm^{-1}) 3296, 2921, 2851, 1621, 1581, 1563, 1555, 1529, 1512, 1461, 1444, 1325, 1055, 790, 747, 691, 636, 609.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 11,57 (1 H, s, b.s., -NH), 10,48 (1 H, s, b.s., -NH), 8,49 (2 H, d, $J = 4,8$ Hz, 2 x H_B), 6,89 (1 H, t, $J = 4,8$ Hz, H_A), 6,75 (2 H, s, b.s., 2 x H_C).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 158,4, 157,9, 142,8, 117,5, 113,1.

ESI alta-resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 162,0774$, calculada para $(\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_5)$ 162,0779.



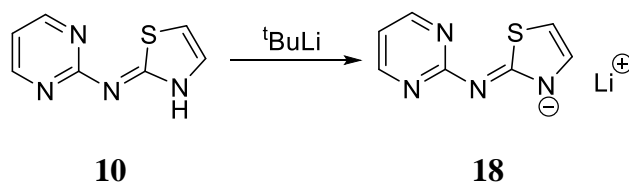
IR (KBr cm^{-1}) 3304, 3168, 2987, 2854, 2737, 1665, 1608, 1579, 1562, 1460, 1427, 1396, 1343, 1261, 1087, 1040, 875, 745, 698.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,67 (2 H, d, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_B), 7,29 (5 H, s, b.s., -NH), 7,22 (1 H, t, $J = 6,8$ Hz, H_A).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 158,5, 157,5, 155,8, 116,7.

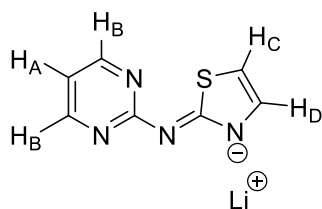
ESI alta-resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 138,0777$, calculada para $(\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_5)$ 138,0779.

Síntesis de **18**, sal lítica de 2-(pirimidin-2-ilimino)-1,3-tiazol



Se disolvieron 300 mg de **10** (1,0 eq, 1,7 mmol) en 20 mL de THF anhidro. La disolución se llevó a -78 °C en atmósfera de N_2 . Se añadió cuidadosamente 1,0 mL de $^t\text{BuLi}$ 1,7 M en hexano (1,0 eq, 1,7 mmol) y se mantuvo la temperatura con agitación

durante 1 h y 3 h adicionales a temperatura ambiente; se eliminó el disolvente a presión reducida y se obtuvo **18**, sólido amarillo pálido. El sólido se mantuvo guardado bajo atmósfera de N₂. Rendimiento cuantitativo.



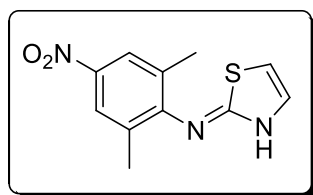
IR (KBr cm⁻¹) 2981, 2865, 1658, 1649, 1587, 1536, 1469, 1435, 1358, 1309, 1260, 1238, 1139, 1074, 995, 906, 851, 820, 778, 720, 696, 643.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,65 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H_B), 7,45 (1 H, d, *J* = 4,8 Hz, H_C), 7,13 (1 H, d, *J* = 4,8 Hz, H_D), 7,04 (1 H, t, *J* = 6,4 Hz, H_A).

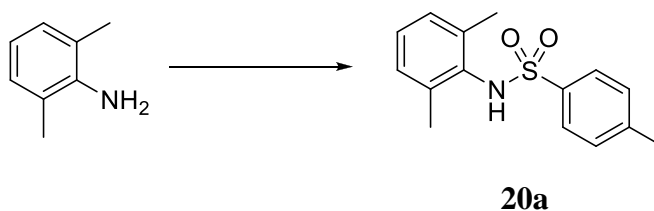
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 163,6, 156,3, 137,8, 136,8, 106,7, 106,5.

ESI alta-resolución (-): encontrada [M - H]⁻ = 177,0247, calculada para (C₇H₆LiN₄S) 177,0240.

Síntesis de **19**, *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)tiazol-2-imina¹⁹



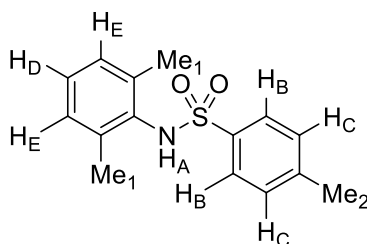
➤ Síntesis de **20a**, *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-metilbencensulfonamida¹⁹



7,0 mL de 2,6-dimetilanilina (1,0 eq, 56,5 mmol) se disolvieron en 20 mL de piridina con agitación. Se añadieron 13 g (1,2 eq, 68,2 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo y se refluxó 16 h. Después de ese tiempo se añadió Et₂O y se extrajo con HCl 2 M (aq.) (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el

¹⁹ S. L. Cockroft, J. Perkins, C. Zonta, H. Adams, S. E. Spey, C. M. R. Low, J. G. Vinter, K. R. Lawson, C. J. Urch, C. A. Hunter, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5 (7), 1062-1080.

disolvente a presión reducida. El residuo se recristalizó en EtOH y se obtuvieron 15,8 g de **20a**, sólido cristalino incoloro. Rendimiento = 99 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3266, 2137, 2015, 1946, 1596, 1472, 1445, 1377, 1368, 1323, 1288, 1185, 1155, 1090, 1035, 897, 834, 779, 741, 667, 529.

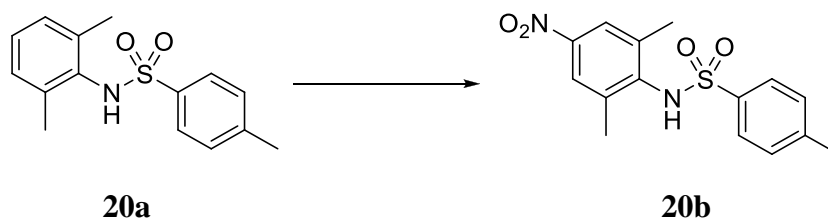
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,24 (1 H, s, b.s., $-\text{NH}_A$), 7,55 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_B), 7,36 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_C), 7,04 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz, H_D), 6,99 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz, 2 x H_E), 2,38 (3 H, s, Me_2), 1,94 (6 H, s, 2 x Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 142,7, 139,1, 137,6, 133,3, 129,5, 128,3, 127,1, 126,4, 20,9, 18,4.

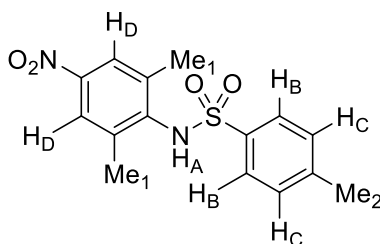
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 276,1052$, calculada para ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$) 276,101.

R_f (CH_2Cl_2) = 0,73.

➤ Síntesis de **20b**, *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-4-metilbencensulfonamida¹⁹



A una mezcla de 75 mL de CH_3COOH y 75 mL H_2O se añadieron 4,2 g de **20a** (1,0 eq, 15,2 mmol). A la disolución se le añadieron 18 mL de HNO_3 fumante y 2,14 g de NaNO_2 (2,0 eq, 30,4 mmol). La mezcla se llevó a 140 °C durante 4 h con agitación. Pasado ese tiempo, se dejó enfriar y se dejó toda la noche en la nevera para que precipitara el producto deseado en forma de agujas incoloras. El producto se filtró al vacío y se lavó repetidamente con agua hasta que las aguas del filtrado fueron neutras. Se obtuvieron 4,2 g de **20b**, sólido incoloro. Rendimiento = 86 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3350, 1787, 1726, 1690, 1641, 1583, 1548, 1502, 1483, 1468, 1432, 1353, 811, 770, 675, 587.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,71 (1 H, s, b.s., $-\text{NH}_\text{A}$), 7,91 (2 H, s, 2 x H_D), 7,57 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_B), 7,39 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, H_C), 2,39 (3 H, s, Me_2), 2,07 (6 H, s, 2 x Me_1).

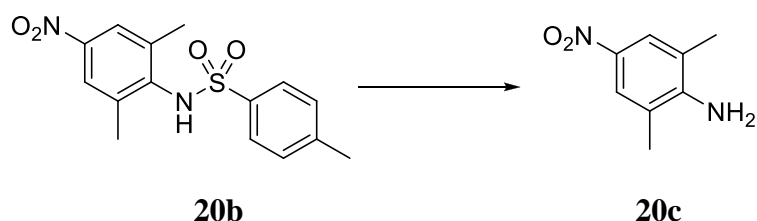
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 146,3, 144,6, 139,4, 138,8, 137,3, 130,1, 127,2, 123,7, 21,8, 19,2.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 321,0898$, calculada para ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) 321,0831.

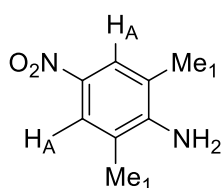
$\text{P}_\text{f} = 165 - 167$ °C.

$\text{R}_\text{f} (\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,50$.

➤ Síntesis de **20c**, 2,6-dimetil-4-nitroanilina¹⁹



Se disolvieron 1,3 g (1,0 eq, 4,0 mmol) de **20b** en 7 mL de H_2SO_4 y 1 mL de H_2O . La mezcla se llevó a 40 °C durante 16 h. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de agua/hielo/ NaOH . Se formó un precipitado que se filtró al vacío. Se obtuvieron 393 mg de **20c**, sólido amarillo. Rendimiento = 60 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3846, 3773, 3696, 3639, 1957, 1726, 1710, 1691, 1659, 1641, 1530, 1513, 1482, 1468, 1442, 713.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 7,782 (2 H, s, 2 x H_A), 6,136 (2 H, s, b.s., $-\text{NH}_2$), 2,149 (6 H, s, 2 x Me_1).

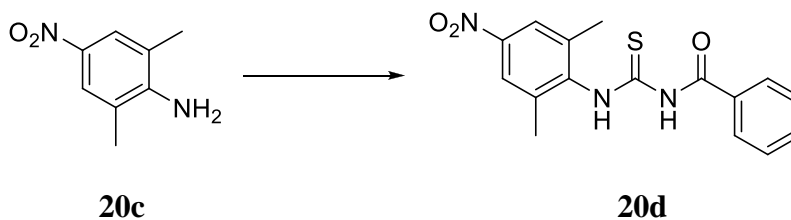
RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 151,9, 135,1, 124,1, 119,9, 17,6.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 167,0814$, calculada para ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$) 167,0782.

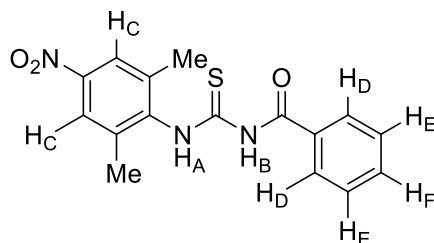
$\text{P}_\text{f} = 165 - 167$ °C.

$\text{R}_\text{f} (\text{AcOEt}) = 0,83$.

➤ Síntesis de **20d**, *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenilcarbamoil)benzamida¹⁹



En 25 mL de acetona se disolvieron 196 mg de KNCS (1,0 eq, 1,8 mmol) y 0,2 mL de cloruro de benzoílo (1,0 eq, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se reflujoó 30 minutos. Seguidamente, se añadieron 309 mg de **20c** (1,0 eq, 1,9 mmol) formada anteriormente. Se añadieron 15 mL más de acetona y se reflujoó 30 minutos más. Después de ese tiempo, se enfrió y se vertió la mezcla de reacción sobre 50 mL de H₂O; se formó un sólido que se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 558 mg de **20d**, sólido amarillento/anaranjado. Rendimiento = 94 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3400, 3142, 1933, 1784, 1722, 1678, 1667, 1502, 1481, 1451, 1347, 1291, 1150, 1094, 1036, 996, 892, 797, 782, 664.

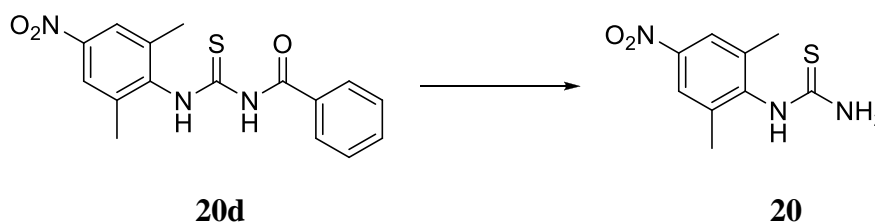
RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 11,95 (1 H, s, b.s., -NH_B), 11,74 (1 H, s, b.s., -NH_A), 8,05 (2 H, s, 2 x H_C), 8,03 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz, 2 x H_D), 7,68 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz, H_F), 7,55 (2 H, t, *J* = 8,2 Hz, 2 x H_E), 2,33 (6 H, s, 2 x Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 180,0, 167,8, 146,0, 143,0, 137,7, 133,2, 128,7, 128,5, 128,4, 122,5, 17,9.

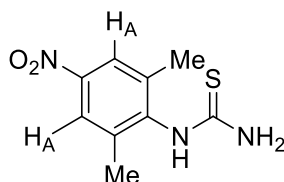
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 330,0904, calculada para (C₁₆H₁₅N₃O₃S) 330,0912.

R_f (AcOEt) = 0,99.

➤ Síntesis de **20**, 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)tiourea¹⁹



Se disolvieron 860 mg de **20d** (1,0 eq, 2,6 mmol) en 25 mL de NaOH 10 % (aq.) y 10 mL de MeOH. La mezcla se reflujo 1 h. Tras ello se enfrió, se añadió HCl 10 % hasta pH ácido y se neutralizó posteriormente con NaHCO₃ sat. Se formó un precipitado que se filtró al vacío, obteniendo así 372 mg de **20**, sólido amarillo marronoso. Rendimiento = 63 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3385, 3290, 3196, 3128, 2923, 1631, 1513, 1344, 1216, 1101, 1071, 1035, 941, 898, 807, 711.

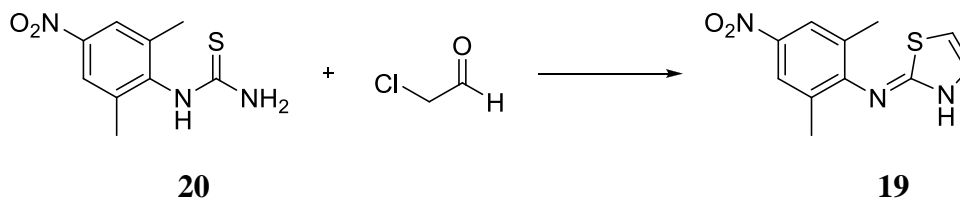
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,27 (1 H, s, b.s., -NH), 7,99 (2 H, s, 2 x H_A), 2,28 (6 H, s, 2 x Me). No se observan los protones unidos al nitrógeno libre de la tiourea.

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 181,9, 145,6, 138,5, 122,6, 17,9.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 226,0644, calculada para (C₉H₁₂N₃O₂S) 226,0650.

R_f (AcOEt) = 0,71.

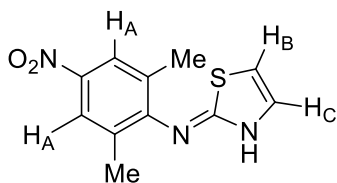
Síntesis de **19**, N-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)tiazol-2-imina^{20, 21}



Se disolvieron 103 mg de la tiourea **20** (1,0 eq, 0,5 mmol) y 0,14 mL de cloroacetaldehído al 45 % (aq) (2,0 eq, 2,1 mmol) en 10 mL de acetona. El sistema se reflujo 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se disolvió en 30 mL de H₂O y se hicieron lavados con Et₂O (3 x 15 mL). Se neutralizó la fase acuosa con NaHCO₃ sat. y se hicieron sucesivas extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se recristalizó en acetona. Se obtuvieron 89 mg de **19**, sólido amarillo. Rendimiento = 78 %.

²⁰ M. Schnürch, B. Waldner, K. Hilber, M. D. Mihovilovic, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21 (7), 2149 – 2154.

²¹ V. J. Bödeker, H. Pries, D. Rösch, *Journal f. Prakt. Chemie*, **1975**, 317 (6), 953 – 958.



IR (KBr cm^{-1}) 3376, 3116, 3066, 2922, 2851, 2762, 1708, 1601, 1508, 1448, 1336, 1207, 1160, 1099, 1034, 943, 897, 783.

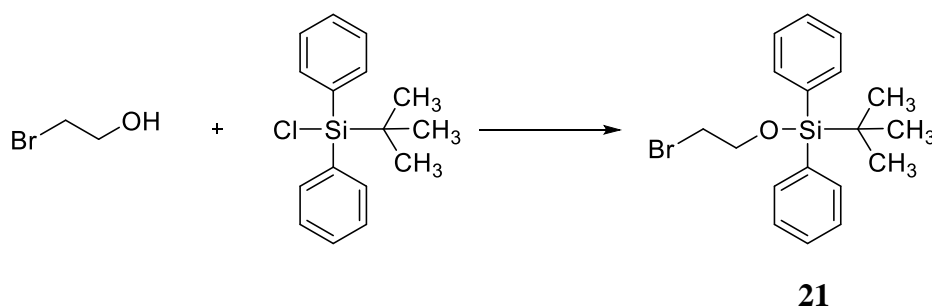
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,51 (1 H, s, b.s., -NH), 8,02 (2 H, s, 2 x H_A), 7,09 (1 H, d, $J = 4,2$ Hz, H_B), 6,82 (1 H, d, $J = 4,2$ Hz, H_C), 2,27 (6 H, s, 2 x Me).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 146,4, 142,8, 137,5, 137,3, 135,3, 124,0, 107,8, 18,53.

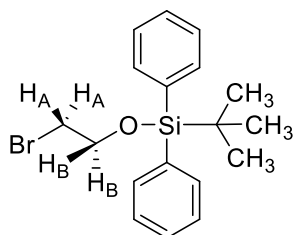
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 250,0645$, calculada para ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) 250,0650.

R_f (AcOEt) = 0,74; (CH_2Cl_2) = 0,27.

Síntesis de **21**, 2-bromoetoxitert-butildifenilsilano¹⁴



Se disolvieron 1,8 mL de 2-bromoetanol (1,0 eq, 24,7 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro con agitación y se adicionaron 3,9 mL de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (1,1 eq, 27,1 mmol), seguido de 6,9 mL de trietilamina (2,0 eq, 49,7 mmol) y 28 mg de 4-(*N,N'*)-dimetilaminopiridina (0,008 eq, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16 h. Tras ello, se filtraron las sales de trietilamonio y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se particionó con 20 mL de HCl 1 M y 20 mL de AcOEt. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat. (4 x 10 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se aisló un aceite amarillento que se purificó mediante cromatografía en columna. Eluyendo con *n*-hexano se obtuvieron 5,8 g del 2-bromoetoxitert-butildifenilsilano como un aceite incoloro. Rendimiento = 65 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3080, 3020, 2970, 2940, 2895, 2870, 1475, 1465, 1430, 1190, 1120, 1030, 830, 705.

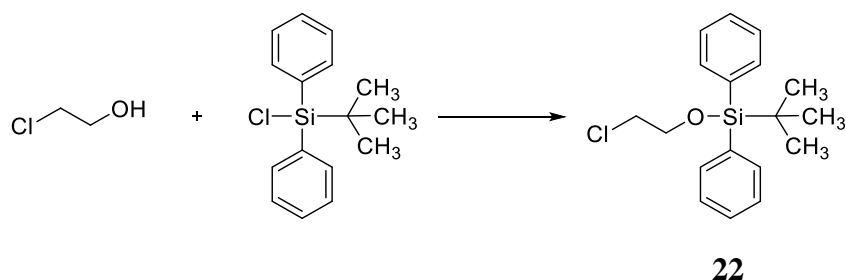
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,66 – 7,72 (4 H, m, Ar), 7,38 – 7,48 (6 H, m, Ar), 3,94 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_B), 3,43 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_A), 1,09 (9 H, s, ^tBu).

RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 135,6, 133,3, 129,8, 127,7, 64,0, 33,1, 26,8, 19,3.

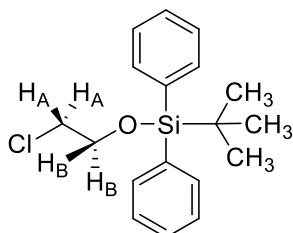
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 364,364$, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 382,108$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 395,573$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrOSi})$ 364,068.

R_f (n -hexano) = 0,22.

Síntesis de **22**, 2-cloroetoxitert-butildifenilsilano¹⁴



Se siguió el mismo procedimiento anterior a partir de 3,0 mL de 2-cloroetanol (1,0 eq, 44,8 mmol) en 25 mL de CH_2Cl_2 anhidro, 13,0 mL de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (1,1 eq, 50,4 mmol), 12,5 mL de trietilamina (2,0 eq, 90,4 mmol) y 44 mg de 4-(*N,N'*)-dimetilaminopiridina (0,008 eq, 0,4 mmol). Tras purificación del crudo por cromatografía en columna con n -hexano como eluyente, se obtuvieron 13,6 g de **22** como un aceite ligeramente amarillento. Rendimiento = 96 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3062, 3015, 2962, 2918, 2882, 2850, 1465, 1445, 1432, 1175, 1112, 1022, 850, 701.

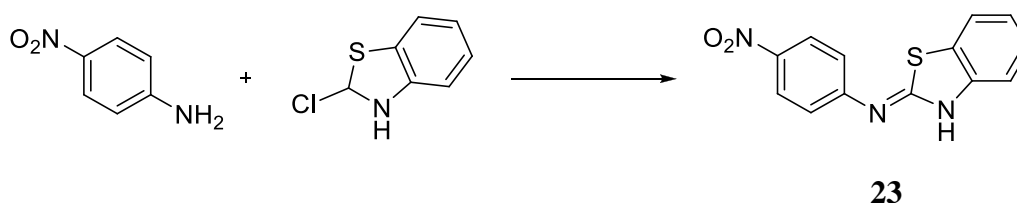
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,66 – 7,69 (4 H, m, Ar), 7,36 – 7,45 (6 H, m, Ar), 3,87 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_B), 3,57 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_A), 1,06 (9 H, s, ^tBu).

RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 135,6, 133,2, 129,8, 127,7, 64,2, 45,0, 26,8, 19,2.

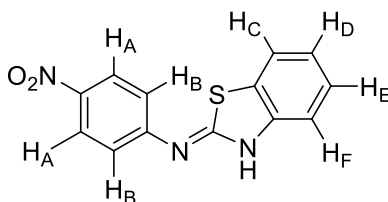
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 319,1271$, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 336,1544$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 341,1106$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClOSi})$ 319,1279.

R_f (*n*-hexano) = 0,48.

Síntesis de **23**, *N*-(4-nitrofenil)benzo[*d*]tiazol-2-imina



Se disolvieron en 20 mL de DMSO 1,5 mL de 2-clorobenzotiazol (1,0 eq, 10,9 mmol), 3 g de 4-nitroanilina (2,0 eq, 21,7 mmol) y 6,3 g de Cs_2CO_3 (3,0 eq, 32,6 mmol). La mezcla de reacción se llevó a 80 °C y se agitó durante 60 h. Transcurrido este tiempo, se añadió H_2O hasta la aparición de un precipitado amarillo intenso. También se añadió gota a gota AcOH hasta la descomposición de todo el Cs_2CO_3 presente en el crudo de reacción. El sólido se filtró al vacío y se secó. Se obtuvieron 2,94 g de **23**, sólido amarillo. Rendimiento cuantitativo.



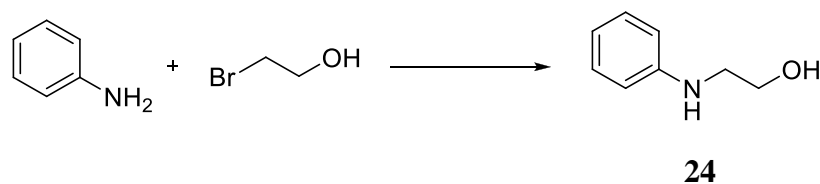
IR (KBr cm^{-1}) 3334, 1590, 1568, 1530, 1483, 1470, 1316, 1299, 1256, 1159, 847, 749, 699.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,28 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_A), 7,95 (1 H, s, b.s., -NH), 7,82 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_B), 7,78 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz, H_C), 7,71 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz, H_F), 7,43 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz, H_D), 7,27 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz, H_E).

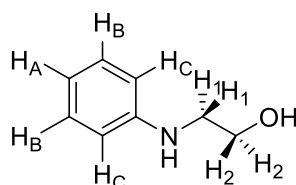
RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 160,6, 146,3, 140,8, 130,2, 126,3, 126,1, 125,3 123,1, 121,3, 119,9, 117,0.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 272,042$, calculada para $(\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S})$ 272,0451.

Síntesis de **24**, 2-(fenilamino)etanol^{22, 23}



Se mezclaron 9,7 mL de anilina (1,5 eq, 106,2 mmol) y 5,0 mL de 2-bromoetanol (1,0 eq, 70,5 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 4 h. Pasado este tiempo, se añadieron 100 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaOH 2 M (3 x 40 mL), luego con NaCl sat. (4 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 6,8 g de **24**, aceite anaranjado. Rendimiento = 70 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3350 (banda ancha de OH), 2932, 2872, 1600, 1500, 1318, 1260, 1047, 747, 691, 505.

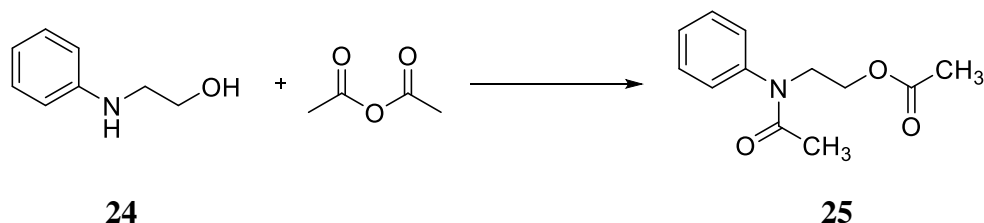
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7,20 (2 H, dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 2 x H_B), 6,75 (1 H, tt, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_A), 6,66 (2 H, dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 2 x H_C), 3,82 (2 H, t, $J = 5,2$ Hz, 2 x H₂), 3,29 (2 H, t, $J = 5,2$ Hz, 2 x H₁). No se observan los protones de los grupos amino e hidroxilo.

RMN ¹³C {¹H} (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 148,1, 129,3, 117,9, 113,2, 61,2, 46,1.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 138,0923, calculada para (C₈H₁₂NO) 138,1092.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,34.

Síntesis de **25**, *N*-(2-acetoxietil)acetanilida^{24, 25}



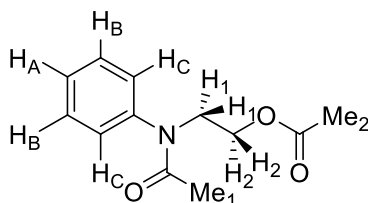
²² R. F. Hunter, J. W. T. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 172, 2190 – 2213.

²³ C. J. Goodacre *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4989 – 4993.

²⁴ J. Afxantidis, J. P. Aune, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 395 – 403.

²⁵ Nakajima *et al.*, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1967**, 88, 976 – 977.

En un balón de 25 mL de dos bocas provisto de refrigerante y embudo de adición de presión compensada se añadieron 3,1 g de 2-(fenilamino)etanol (1,0 eq, 22,8 mmol). Con agitación magnética vigorosa y a 0 °C se añadieron gota a gota durante un período de 30 minutos 4,4 mL de anhídrido acético (2,1 eq, 46,6 mmol). Finalizada la adición, se reflujo la mezcla 16 h. Transcurrido ese tiempo, el crudo se destiló al vacío (133 °C/0,3 mm Hg). Se obtuvieron 4,7 g de **25**, aceite rojizo. Rendimiento = 94 %.



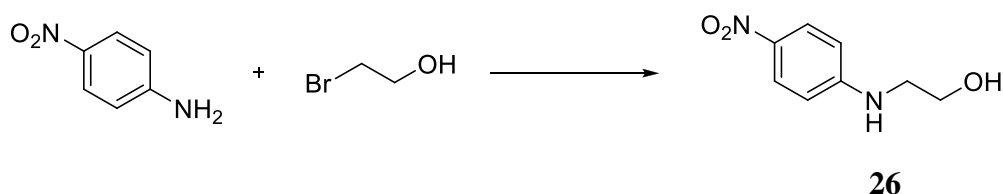
IR (KBr cm^{-1}) 3190, 1745, 1655, 1572, 1249, 1170, 1031, 1010, 921, 844, 731.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,38 (2 H, dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 2 x H_B), 7,30 (1 H, tt, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_A), 7,16 (2 H, dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 2 x H_C), 4,18 (2 H, t, $J = 5,6$ Hz, 2 x H_2), 3,91 (2 H, t, $J = 5,6$ Hz, 2 x H_1), 1,90 (3 H, s, Me_1), 1,80 (3 H, s, Me_2).

RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 170,6, 170,5, 143,0, 129,6, 127,9, 127,8, 61,7, 47,7, 22,6, 20,7.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 222,1128$, calculada para $(\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3)$ 222,109.

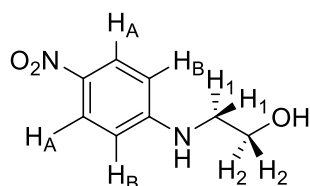
Síntesis de **26**, 2-(4-nitrofenilamino)etanol^{26, 27}



Se mezclaron 1.020 mg de *p*-nitroanilina (1,0 eq, 7,4 mmol) y 7,5 mL de 2-bromoetanol (14,0 eq, 105,8 mmol). La disolución se calentó a 70 °C hasta que la mayoría del material de partida se consumió. El crudo se vertió sobre 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua (2 x 15 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite anaranjado resultante se purificó mediante cromatografía en columna. Eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 , AcOEt/ CH_2Cl_2 (1:1), AcOEt/ CH_2Cl_2 (2:1), AcOEt, AcOEt/MeOH (1:1), MeOH, se obtuvieron 300 mg del aminoalcohol **26**, sólido amarillo. Rendimiento = 23 %.

²⁶ J. Rosevear, J. F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 723 – 733.

²⁷ K. C. Nicolaou *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5581 – 5606.



IR (KBr cm^{-1}) 3385, 2919, 1602, 1537, 1504, 1467, 1305, 1185, 1112, 1049, 833.

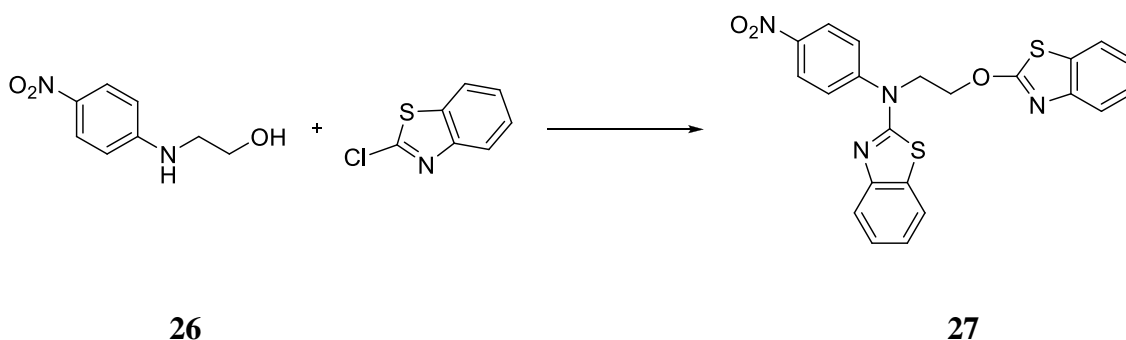
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 7,98 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_A), 7,29 (1 H, t, b.s., $J = 5,2$ Hz, OH), 6,66 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_B), 4,82 (1 H, t, b.s., $J = 5,2$ Hz, -NH), 3,57 (2 H, q aparente, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 2 x H_2), 3,23 (2 H, q aparente, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 2 x H_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 154,7, 135,4, 132,2, 126,2, 59,2, 44,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 183,0765$, calculada para $(\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3)$ 183,0764.

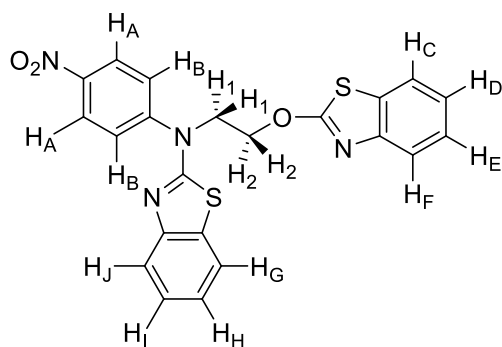
R_f (CH_2Cl_2) = 0,32.

Síntesis de **27**, *N*-(2-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)etil)-*N*-(4-nitrofenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina²⁸



Se disolvieron 74 mg de 2-(4-nitrofenilamino)etanol (1,1 eq, 0,4 mmol) en 15 mL de THF. Se añadieron 0,1 mL de 2-clorobenzotiazol (1,0 eq, 0,4 mmol) y 0,1 mL de NEt_3 (1,5 eq, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se reflujoó con agitación 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadieron a la disolución 226 mg de Cs_2CO_3 (1,5 eq, 0,7 mmol) y se dejó reaccionar durante 16 h más. Tras ello, el crudo de reacción se vertió sobre 100 mL de H_2O . Se formó un sólido amarillo que se filtró al vacío y se secó. Las aguas madres del filtrado se extrajeron con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 20 mL), NaCl sat. (3 x 20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido amarillo filtrado y el residuo de la extracción se juntaron y se purificaron mediante cromatografía en columna. Eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:1) se obtuvieron 63 mg de **27**, sólido amarillo. Rendimiento = 35 %.

²⁸ H. J. Gim, Y. J. Cheon, J. H. Ryu, R. J. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 3057 – 3061.



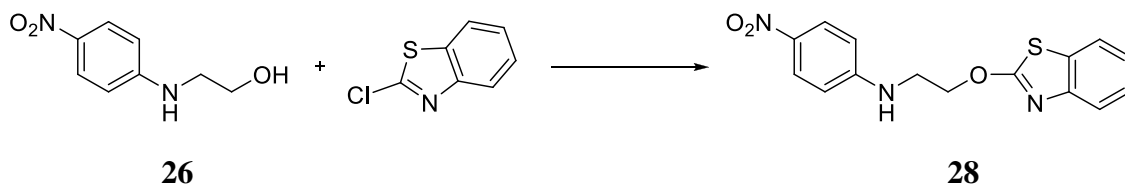
IR (KBr cm^{-1}) 3254, 1590, 1538, 1461, 1443, 1363, 1318, 1287, 1269, 1219, 1183, 1124, 1062, 1039, 987, 904, 827.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,80 (2 H, d, $J = 9,6$ Hz, 2 x H_A), 7,75 (1 H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_C), 7,74 (1 H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_G), 7,64 (1 H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_J), 7,63 (2 H, d, $J = 9,6$ Hz, 2 x H_B), 7,45 (1 H, td, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_H), 7,37 (1 H, td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_D), 7,26 (1 H, td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_E , doblete central solapado con el disolvente), 7,21 (1 H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_F), 7,13 (1 H, td, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_I), 4,41 (2 H, t, $J = 7,2$ Hz, 2 x H_2), 4,02 (2 H, t, $J = 7,2$ Hz, 2 x H_1).

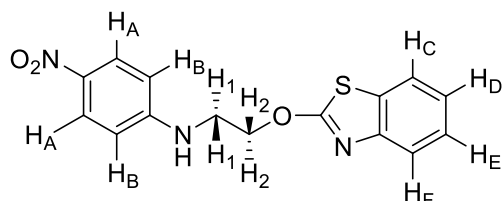
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 449,0770$, calculada para ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$) 449,078.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,60.

Síntesis de 28, *N*-(2-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)etil)-4-nitroanilina²⁸



Se disolvieron 183 mg de **26** (1,0 eq, 1,0 mmol) en 15 mL de THF y se añadieron 0,1 mL de 2-clorobenzotiazol (1,0 eq, 0,99 mmol) y 670 mg de Cs_2CO_3 (1,5 eq, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se reflujo 16 h. Tras ello, el crudo de reacción se vertió sobre 100 mL de agua. El sólido amarillo que se formó se filtró al vacío, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:2); se obtuvieron 45 mg de **28**, sólido amarillo. Rendimiento = 15 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3168, 1529, 1437, 1329, 1251, 1192, 1125, 1050, 994, 921, 816, 715, 684.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,10 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_A), 7,68 (1 H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, H_F), 7,66 (1 H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, H_C), 7,40 (1 H, td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, H_E), 7.26 (1 H, td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, H_D , doblete central solapado con el disolvente), 6,60 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_B), 4,81 (2 H, t, $J = 5,2$ Hz, 2 x H_1), 3,71 (2 H, q, $J = 5,2$ Hz, 2 x H_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 172,6, 152,9, 152,7, 148,8, 136,8, 126,4, 126,3, 123,9, 121,4, 120,9, 111,3, 69,5, 42,7.

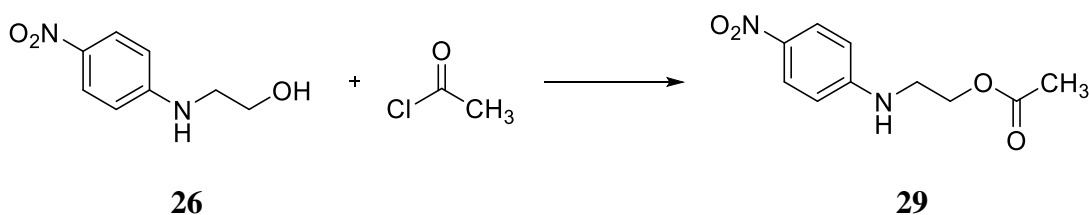
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 316.068$, calculada para $(\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})$ 316,071.

EM (DEP/EI): m/z 134 (benzotiazol), m/z 150 (O-benzotiazol), m/z 164 ($-\text{CH}_2\text{-O}$ -benzotiazol), m/z 178 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ -benzotiazol), m/z 193 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ -benzotiazol).

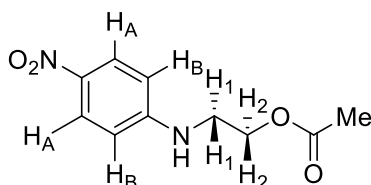
R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,58.

Prueba para la determinación/detección de alcoholes (Jones): negativo.

Síntesis de **29**, *N*-(2-acetoxietil)-*p*-nitroanilina²⁹



Se disolvieron 100 mg de 2-(4-nitrofenilamino)etanol (1,0 eq, 0,6 mmol) y 35 mg de DMAP (0,5 eq, 0,3 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Se añadieron gota a gota 0,2 mL de NEt_3 (2,5 eq, 1,4 mmol) y, posteriormente, 0,1 mL de cloruro de acetilo (2,5 eq, 1,4 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó evolucionar la reacción de 0 °C a temperatura ambiente a lo largo de 22 h. Pasado este tiempo se añadieron a la mezcla 25 mL de Et_2O , precipitando un sólido blanco abundante que se eliminó por filtración y las aguas madres se lavaron con NaHCO_3 sat., NaCl sat., se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (2:1). Se obtuvieron 95 mg de **29**, sólido amarillo. Rendimiento = 77 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3341, 1740, 1525, 1502, 1338, 1257, 1123, 1084, 1012, 945, 867, 624, 571.

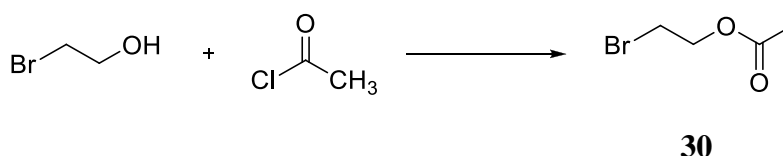
²⁹ Pharmacia and Upjohn Company LLC, Patent EP1042295 (B1), 2005, 128 – 129.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,25 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A), 7,40 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B), 4,19 (2 H, t, *J* = 7,2 Hz, 2 x H₂), 3,94 (2 H, t, *J* = 7,2 Hz, 2 x H₁), 1,88 (3 H, s, Me).

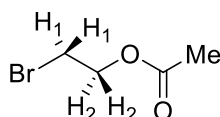
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,2, 153,7, 136,3, 127,5, 110,7, 63,6, 42,7, 20,7.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 225,080, calculada para (C₁₀H₁₃N₂O₄) 225,083.

Síntesis de **30**, acetato de 2-bromoetilo³⁰



En un balón provisto de agitación magnética y embudo de adición de presión compensada se añadieron 5,5 mL de 2-bromoetanol (1,0 eq, 77,6 mmol). Se enfrió el sistema a 0 °C y se añadieron gota a gota 6,2 mL de cloruro de acetilo (1,1 eq, 87,2 mmol) durante un período de 1 h. Tras ello se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 h más y luego a temperatura ambiente durante 22 h. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se lavó con K₂CO₃ sat. (4 x 10 mL). La mezcla se disolvió en 20 mL de acetonitrilo, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 8.342 mg de **30**, aceite incoloro ligeramente amarillento. Rendimiento = 65 %.



IR (KBr cm⁻¹) 2971, 2854, 1753, 1459, 1379, 1213, 1075, 1027, 722, 636.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 4,32 (2 H, t, *J* = 5,6 Hz, 2 x H₂), 3,66 (2 H, t, *J* = 5,6 Hz, 2 x H₁), 2,04 (3 H, s, Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,1, 63,7, 30,7, 20,5.

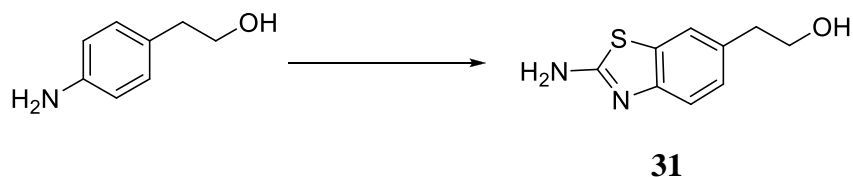
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 166,9630, calculada para (C₄H₈BrO₂) 166,9654.

Síntesis de **31**, 2-amino-6-(2-hidroxietyl)benzo[d]tiazol^{31, 32}

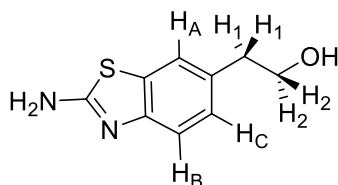
³⁰ L. S. Feng, M. L. Liu, S. Wang, Y. Chai, K. Lv, G. Z. Shan, J. Cao, S. J. Li, H. Y. Guo, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8264 – 8270.

³¹ A. Molinos-Gómez, X. Vidal, M. Maymó, D. Velasco, J. Martorell, F. López, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9075 – 9081.

³² J. M. Straley, J. Sagal, US Patent 2822359, **1958**, Eastman & Kodak Company.



Se disolvieron 338 mg de 4-aminofenetil alcohol (1,0 eq, 2,5 mmol) y 1.558 mg de KNCS (4,0 eq, 16,0 mmol) en 20 mL de CH₃COOH glacial. Se añadieron gota a gota 0,1 mL de Br₂ (1,0 eq, 2,3 mmol) disueltos en 5 mL de AcOH, a temperatura ambiente y durante 1 h. Se mantuvo la agitación 22 h. Pasado este tiempo, se filtró el sólido formado y las aguas madres se diluyeron con 100 mL de agua. Se basificó la fase acuosa con NaOH hasta pH 8 – 9, se filtró el acetato de sodio que precipitó y se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se digirió con acetona y se obtuvieron 437 mg de **31**, sólido blanco. Rendimiento = 91 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3427, 3268, 3200 – 2900 (b.s.), 1615, 1536, 1461, 1312, 1052, 1046, 819, 736.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 7,47 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz, H_A), 7,33 (2 H, b.s., -NH₂), 7,23 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz, H_B), 7,04 (1 H, d, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, H_C), 4,61 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz, OH), 3,59 (2 H, q_{aparente}, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 2 x H₂), 2,72 (2 H, t, *J* = 7,2 Hz, 2 x H₁).

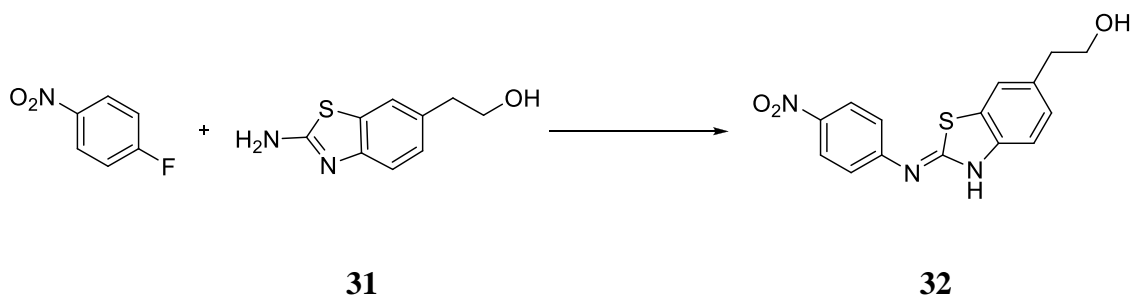
RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 166,3, 151,6, 132,7, 131,4, 126,9, 121,4, 117,9, 63,1, 39,5.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 195,0599, calculada para (C₉H₁₁N₂OS) 195,0551.

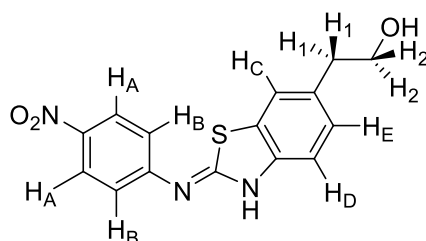
R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (4:1)) = 0,47.

P_f = 176 – 178 °C.

Síntesis de **32**, *N*-(4-nitrofenil)-6-(2-hidroxietil)benzo[*d*]tiazol-2-imina³¹



Sobre 20 mL de DMSO se añadieron 208 mg de **31** (1,5 eq, 1,1 mmol), 0,1 mL de 1-fluoro-4-nitrobencono (1,0 eq, 0,8 mmol) y 706 mg de Cs₂CO₃ (3,0 eq, 2,2 mmol). La mezcla se reflujo 22 h. Se eliminó la mayor parte posible de DMSO a presión reducida. El crudo obtenido se particionó con 20 mL de agua y 20 mL de AcOEt. Ambas fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos obtenidos se juntaron y se lavaron con agua (3 x 20 mL), NaCl sat. (3 x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1). Se obtuvieron 133 mg de **32**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 56 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3435 – 2946 (b.s.), 1736, 1628, 1544, 1500, 1382, 1325, 1265, 1246, 1183, 1109, 1046, 1025, 956, 923, 810.

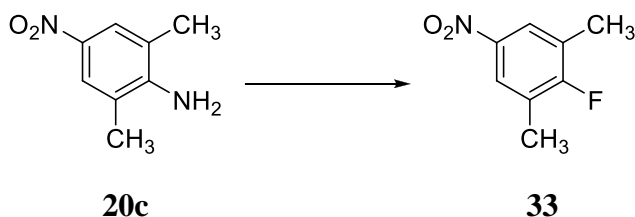
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 11,16 (1 H, s, b.s., -NH), 8,27 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A), 7,99 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B), 7,72 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz, H_C), 7,62 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz, H_D), 7,24 (1 H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, H_E), 4,66 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz, OH), 3,64 (2 H, q_{aparente}, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 2 x H₂), 2,80 (2 H, t, *J* = 7,2 Hz, 2 x H₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 160,149,7, 146,5, 140,7, 134,9, 130,2, 127,3, 125,4, 121,2, 119,6, 116,9, 62,2, 38,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 316,0742, calculada para (C₁₅H₁₇NO₂S) 316,0750.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1)) = 0,60.

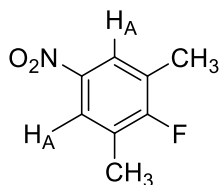
Síntesis de **33**, 2-fluoro-1,3-dimetil-5-nitrobencono³³



En 40 mL de una mezcla HCl/H₂O (3:1) se añadieron 103 mg de 4-nitro-2,6-dimetilanilina (1,0 eq, 0,6 mmol). Se llevó el sistema a 0 °C y se añadieron 105 mg de NaNO₂ (1,1 eq, 1,5 mmol). Se dejó el sistema agitando a esta temperatura durante 45 minutos. Pasado este tiempo se añadieron 248 mg de NaBF₄ (2,5 eq, 22,6 mmol) y se

³³ G. C. Finger, F. H. Reed, R. E. Oesterling, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 152 – 153.

refluyó 22 h. El crudo obtenido se extrajo con AcOEt (5 x 15 mL). La fase orgánica resultante se lavó con NaOH 10 % (aq.) (3 x 10 mL) y NaCl sat. (3 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 68 mg de **33**, un sólido amarillo con forma de agujas. Rendimiento = 65 %.



IR (KBr cm⁻¹) 1747, 1683, 1655, 1580, 1502, 1461, 1352, 1294, 1219, 1186, 1082, 1050, 933, 885.

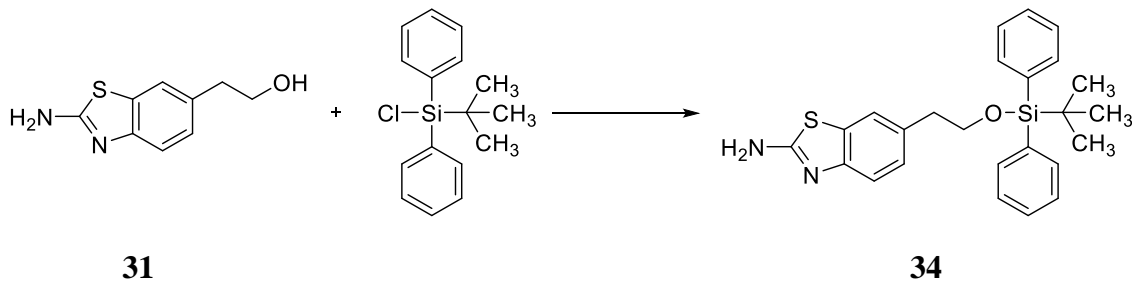
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7,96 (2 H, s, 2 x H_A), 2,48 (6 H, s, 2 x Me).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 151,7, 141,6, 137,9, 122,9, 20,9.

ESI alta resolución: no se ha podido obtener ya que el compuesto fluorado **33** no ioniza correctamente.

R_f (AcOEt) = 0,99.

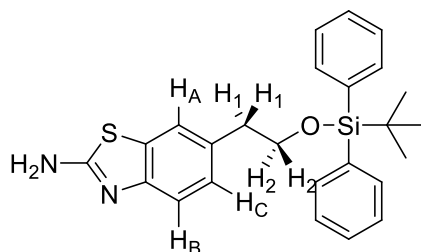
Síntesis de **34**, 2-amino-6-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)benzo[*d*]tiazol^{34, 35}



Se disolvieron 151 mg de **31** (1,0 eq, 0,8 mmol) y 26 mg de DMAP (0,1 eq, 0,2 mmol) en 20 mL de THF anhidro. A continuación se añadieron gota a gota 0,3 mL de NEt₃ (2,0 eq, 1,8 mmol) y 0,3 mL de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (1,2 eq, 1,0 mmol). Se purgó el sistema con N₂ y se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 16 h. Pasado este tiempo se filtraron las sales de trietilamonio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadieron 100 mL de HCl 1 M al residuo obtenido y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 20 mL), NaCl sat. (4 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1), obteniéndose así 321 mg de **34**, sólido blanco. Rendimiento = 96 %.

³⁴ Merck and Co., Ltd, Patent US5985892, *A1*, 1999.

³⁵ A. San Juan, *Máster Oficial en Química Orgánica Avanzada*, 2013, p. 40.



IR (KBr cm^{-1}) 3399, 3274, 3075, 2929, 1646, 1530, 1464, 1369, 1316, 1285, 1125, 1107, 1017, 920.

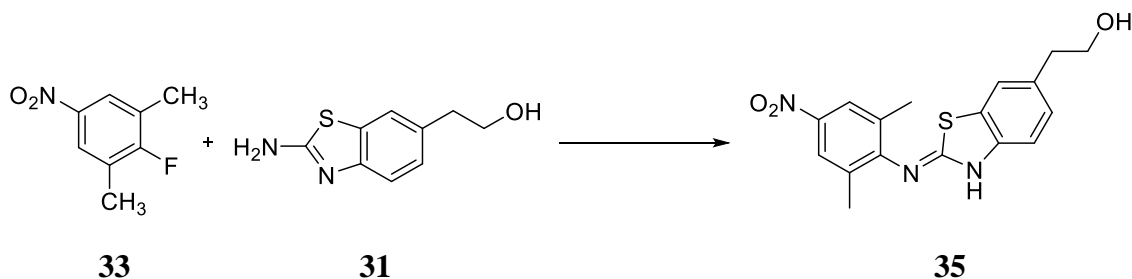
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,72 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz, H_A), 7,54 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz, H_B), 7,43 – 7,36 (6 H, m, H_{Ar}), 7,35 – 7,30 (4 H, m, H_{Ar}), 7,13 (1 H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_C), 3,83 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_2), 2,85 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1), 0,99 (9 H, s, ^tBu). No se observan los protones correspondientes al grupo NH_2 .

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 166,3, 150,4, 136,2, 134,0, 135,7, 132,8, 130,0, 129,3, 125,2, 120,7, 117,9, 61,8, 38,4, 31,7, 26,8.

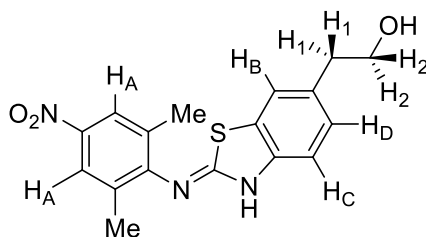
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 433,1766$, calculada para ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OSSi}$) 433,1730.

R_f (AcOEt/ CH_2Cl_2 (1:1)) = 0,60.

Síntesis de **35, *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-(2-hidroxietil)benzo[d]tiazol-2-imina³¹**



Se disolvieron 133 mg de **33** (1,0 eq, 0,8 mmol), 168 mg de **31** (1,1 eq, 0,9 mmol) y 145 mg de K_2CO_3 (1,2 eq, 1,1 mmol) en 30 mL de dimetilacetamida. La mezcla se calentó a 140°C durante 16 h con agitación. Transcurrido este tiempo se eliminó la mayor cantidad posible de dimetilacetamida a presión reducida. El aceite rojizo obtenido se particionó con 40 mL H_2O y 40 mL de AcOEt. Se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con H_2O (2 x 20 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente AcOEt/ CH_2Cl_2 (2:1), AcOEt. Se obtuvieron 68 mg de **35**, sólido amarillo. Rendimiento = 25 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3425 (b.s.), 3164 (b.s.), 2930 (b.s.), 1725, 1608, 1550, 1511, 1464, 1350, 1275, 1238, 1226, 1182, 1102, 1046, 945, 897, 746.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,05 (2 H, s, 2 x H_A), 7,41 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz, H_B), 7,35 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz, H_C), 7,18 (1 H, dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_D), 3,87 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_2), 2,90 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1), 2,41 (6 H, s, 2 x Me). No se observan los protones de OH y NH.

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$, δ ppm) 161,5, 151,6, 149,6, 143,8, 132,7, 131,0, 130,5, 126,2, 125,4, 123,8, 119,0, 63,5, 40,2, 17,6.

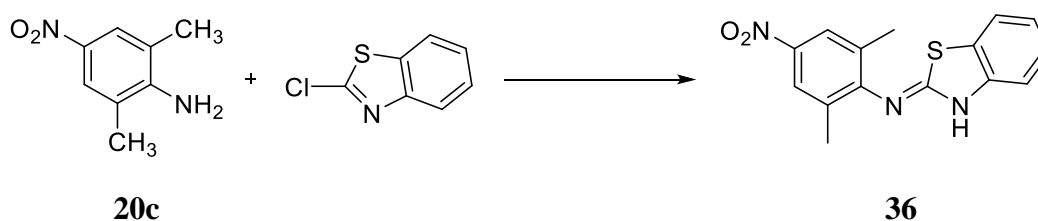
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 344,1059$, calculada para $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})$ 344,1063.

EM (DEP/EI) (+): m/z 344 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, m/z 343 (M) $^+$, m/z 326 (M-OH) $^+$, m/z 312 ($\text{M-CH}_2\text{-OH}$) $^+$, m/z 266 ($\text{M-CH}_2\text{-OH-NO}_2$) $^+$.

R_f ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1)) = 0,51.

Síntesis de **36**, *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)benzo[*d*]tiazol-2-imina³⁶

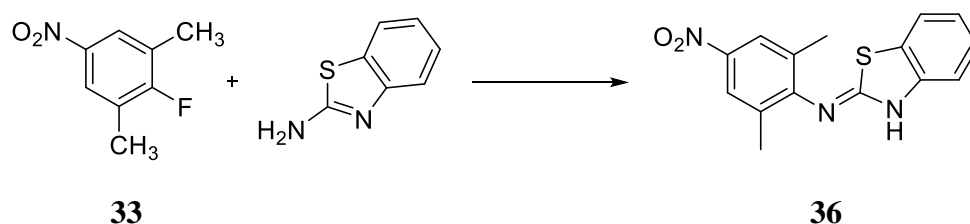
PROCEDIMIENTO 1



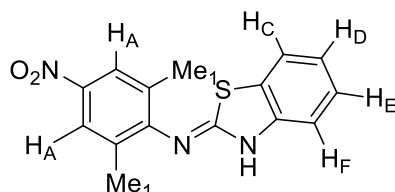
Se disolvieron 0,22 mL de 2-clorobenzotiazol (1,0 eq, 0,8 mmol), 190 mg de 2,6-dimetil-4-nitroanilina (1,5 eq, 1,1 mmol) y 650 mg de Cs_2CO_3 (3,0 eq, 2,3 mmol) en 15 mL de DMSO. La mezcla de reacción se llevó a 80 °C durante 60 h. Se añadió H_2O al crudo de reacción hasta que apareció un precipitado amarillo. Se añadió también AcOH gota a gota para eliminar el Cs_2CO_3 presente en el crudo de reacción. El sólido obtenido se filtró al vacío, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con CH_2Cl_2 ; se obtuvieron 201 mg de **36**, sólido amarillo. Rendimiento = 60 %.

³⁶ C. Jin-Long: *therapeutic modulation of PPAR gamma activity*, US2005250820 (A1), 10 de noviembre, 2005.

PROCEDIMIENTO 2



Se disolvieron 111 mg de **33** (1,0 eq, 0,7 mmol), 154 mg de 2-aminobenzotiazol (1,5 eq, 1,0 mmol) y 675 mg de Cs₂CO₃ (3,0 eq, 2,1 mmol) en 15 mL de DMSO. Se llevó la mezcla a 80 °C y se dejó reaccionar durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua. Se adicionó AcOH para eliminar el Cs₂CO₃ presente en el crudo. La fase acuosa neutralizada se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). La fase orgánica resultante se lavó con NaCl sat. (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtuvieron 130 mg de **36**, sólido amarillo. Rendimiento = 66 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3470, 3379, 3062, 2915, 1635, 1558, 1522, 1486, 1456, 1347, 1324, 1297, 1235, 1127, 1097, 1031, 1013, 959, 888.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,19 (2 H, s, 2 x H_A), 7,80 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz, H_C), 7,76 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz, H_F), 7,44 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, H_D), 7,30 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz, H_E), 2,30 (6 H, s, 2 x Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 171,8, 149,0, 139,9, 131,5, 126,4, 124,6, 124,5, 123,8, 121,5, 121,0.

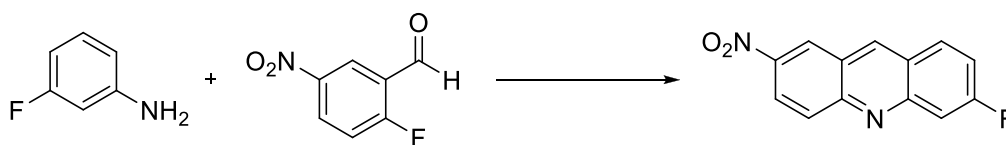
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 300,202, calculada para (C₁₅H₁₄N₃O₂S) 300,076.

R_f (AcOEt) = 0,70.

Síntesis de **37**, 6-fluoro-2-nitroacridina^{31, 37, 38}

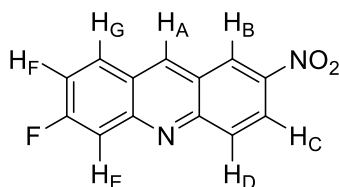
³⁷ J. Rosevear, J. F. K. Wilshere, *Eur. J. Chem.*, **1981**, 34 (4), 839 – 853.

³⁸ S. Latorre Tobia, tesis doctoral: *Moléculas multifuncionales orgánicas sin átomos metálicos: Síntesis, estudio teórico y caracterización de sus propiedades ópticas no lineales, luminiscentes y magnéticas*, **2012**.



37

Bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética, se disolvieron 250 mg de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1,0 eq, 1,5 mmol), 0,17 mL de 3-fluoroanilina (1,2 eq, 1,8 mmol) y 0,3 mL de NEt_3 (1,2 eq, 2,2 mmol) en 10 mL de DMSO anhidro. La mezcla se llevó a 100 °C y se mantuvo durante 4 h. Tras ello, se vertió el contenido del balón sobre 100 ml de H_2O , formándose un precipitado amarillo. Las aguas madres del filtrado se extrajeron con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida y se juntó con el sólido que había precipitado anteriormente, obteniéndose 650 mg de producto intermedio. Al crudo obtenido se le añadieron 18 mL de una mezcla de EtOH/ CH_2Cl_2 (5:1) y 5 mL de HCl concentrado y se reflujo 30 minutos, tras lo cual se vertió la mezcla de reacción sobre 20 mL de NH_3 28 % en H_2O . Se diluyó con 10 mL más de agua y se llevó el pH a 9 – 10. Precipitó un sólido amarillo intenso. La fase acuosa, junto con el sólido, se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo (516 mg) que se disolvió en la mínima cantidad de DMSO (35 mL). Se añadieron 150 mL agua sobre la disolución anterior y volvió a precipitar un sólido amarillo intenso que se filtró al vacío lavando con más agua para eliminar los posibles restos de DMSO. Se obtuvieron 172 mg de **37**, sólido amarillo. Rendimiento = 48 %.



IR (KBr cm^{-1}) 2917, 1637, 1621, 1540, 1512, 1475, 1427, 1344, 1302, 1169, 1134, 1082, 977, 930, 875, 777, 629.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3 , δ ppm) 9,52 (1 H, s, H_A), 9,23 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz, H_B), 8,56 (1 H, dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_C), 8,40 (1 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_E), 8,34 (1 H, d, $J = 9,6$ Hz, H_D), 7,87 (1 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_G), 7,65 (1 H, td, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_F).

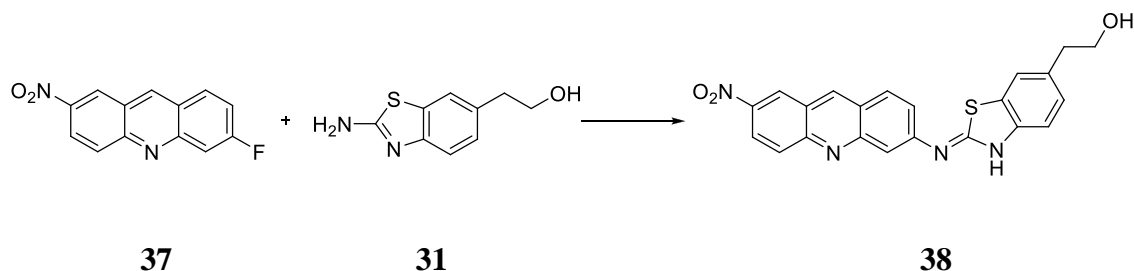
RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD , δ ppm) 165,2 ($J^{\text{C-F}} = 245$ Hz), 151,5, 149,8, 144,9 ($J^{\text{C-F}} = 10$ Hz), 142,3, 133,2 ($J^{\text{C-F}} = 11$ Hz), 130,7, 127,6, 124,9, 124,8, 124,4, 119,7 ($J^{\text{C-F}} = 28$ Hz), 111,7 ($J^{\text{C-F}} = 21$ Hz).

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 243,056592$, calculada para ($\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}_2$) 243,056981.

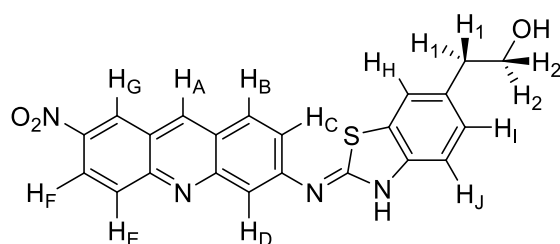
R_f (CH_2Cl_2) = 0,48.

P_f = 237 – 238 °C (lit. 237 – 239 °C).

Síntesis de **38**, *N*-(2-nitroacridina)-6-(2-hidroxietil)benzo[*d*]tiazol-2-imina³¹



Se disolvieron 101 mg de 6-fluoro-2-nitroacridina (1,0 eq, 0,4 mmol), 98 mg de 2-amino-6- β -hidroxietilbenzotiazol (1,2 eq, 0,5 mmol) y 148 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,1 mmol) en 20 mL de dimetilacetamida. Esta disolución se calentó con agitación y atmósfera de N_2 a 140 °C y se dejó reaccionar 22 h. Tras ello se eliminó la mayor parte posible de dimetilacetamida a presión reducida y al crudo obtenido se añadieron 25 mL de H_2O y 25 mL de AcOEt. Se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido aceitoso rojizo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con el gradiente *n*-hexano/AcOEt (1:2), AcOEt. De esta manera se obtuvieron 21 mg de un sólido anaranjado rojizo que era el producto deseado. Se digirió en MeOH, la suspensión resultante se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida y se obtuvieron 10 mg de **38**, sólido rojo. Rendimiento = 6 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3370 – 3311 (b.s.), 2926, 2855, 2727, 2030, 1793, 1737, 1634, 1610, 1594, 1530, 1496, 1404, 1327, 1310, 1267, 1159, 1126, 1079, 1032, 970, 863, 743.

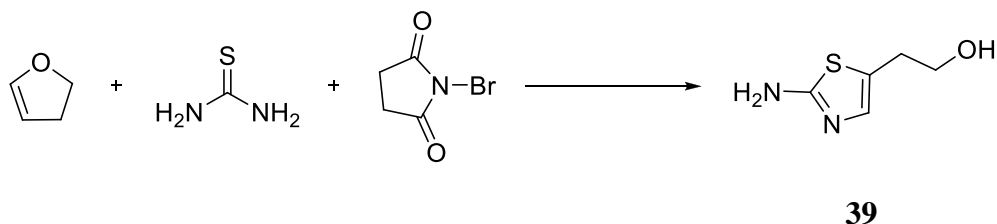
RMN ¹H (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 9,33 (1 H, s, H_A), 9,23 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz, H_G), 9,06 (1 H, d, $J = 4,4$ Hz, H_D), 8,46 (1 H, dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, H_F), 8,24 (1 H, d, $J = 9,6$ Hz, H_E), 8,20 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz, H_B), 7,70 (1 H, dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, H_C), 7,47 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz, H_H), 7,30 (1 H, s, b.s., NH), 7,22 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz, H_J), 7,04 (1 H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_I), 3,80 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_2), 2,93 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_1). No se observa el protón del grupo hidroxilo.

RMN ¹³C (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 161,8, 150,5, 149,6, 148,0, 146,4, 145,1, 132,7, 131,7, 130,1, 129,4, 129,6, 126,2, 125,3, 124,8, 123,7, 122,8, 121,4, 120,5, 118,9, 113,8, 61,2, 39,8.

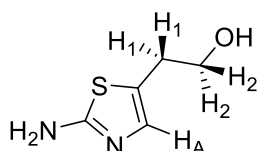
ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 417,094$, calculada para $(C_{22}H_{17}N_4O_3S)$ 417,098.

R_f (AcOEt) = 0,58, mancha roja intensa.

Síntesis de **39**, 2-amino-4-(2-hidroxietil)tiazol^{39, 40}



A una suspensión de 1.203 mg de *N*-bromosuccinimida (1,0 eq, 6,8 mmol) en 15 mL de H₂O a 0 °C, se añadieron gota a gota y muy lentamente 0,77 mL de 2,3-dihidrofurano (1,5 eq, 10,2 mmol). La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Transcurrido este tiempo se adicionaron 533 mg de tiourea (1,0 eq, 7,0 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo, bajo atmósfera de N₂, durante 22 h. Se enfrió y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase acuosa se basificó con NH₄OH hasta un pH = 12. Una vez basificada, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y AcOEt (9 x 10 mL). La fase de CH₂Cl₂ contenía una pequeña cantidad de producto final y una gran cantidad de impurezas, por lo que dicha fase se descartó. La fase orgánica de AcOEt se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 960 mg de **39**, aceite ligeramente amarillento. Rendimiento = 95 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3409, 3290, 3145, 2955, 2927, 2870, 2698, 1764, 1628, 1520, 1491, 1403, 1361, 1277, 1201, 1070, 1030, 884, 758, 694.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 6,62 (1 H, s, H_A), 6,60 (2 H, s, b.s., -NH₂), 4,71 (1 H, t, b.s., *J* = 4,8 Hz, OH), 3,50 (2 H, quad, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₂), 2,67 (2 H, t, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 166,9, 135,4, 123,3, 61,8, 30,8.

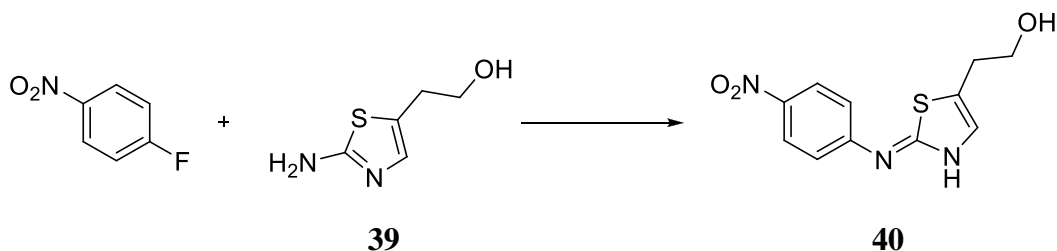
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 145,0438, calculada para (C₅H₉N₂OS) 145,0398.

R_f (AcOEt) = 0,11.

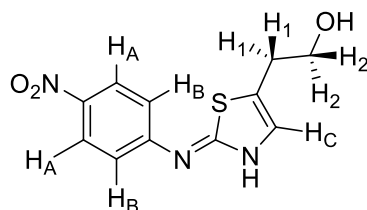
Síntesis de **40**, *N*-(4-nitrofenil)-4-(2-hidroxietil)tiazol-2-imina³¹

³⁹ Boehringer Ingelheim International GMBH; Boehringer Ingelheim Pharma GMBH and Co. KG. Patent WO2008/86047, (AI), **2008**, p. 151 – 152.

⁴⁰ Mannkind Corporation; Tolero Pharmaceuticals Inc.; Q. Zeng, M. Faris, A. Mollard, S. L. Warner, G. A. Flynn, Patent WO2014/52365, (AI), **2014**, p. 170.



Se disolvieron 202 mg de **39** (1,5 eq, 1,4 mmol), 0,1 mL de 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,0 eq, 0,9 mmol) y 915 mg de Cs₂CO₃ (3,0 eq, 2,8 mmol) en 10 mL de DMSO. Se llevó el sistema a 80 °C durante 22 h. Pasado ese tiempo el crudo se vertió sobre 80 mL de H₂O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1). Se obtuvieron 30 mg de **40**, sólido amarillo. Rendimiento = 12 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3215, 2928, 2843, 1756, 1612, 1547, 1471, 1425, 1346, 1287, 1254, 1145, 1121, 1084, 1046, 1018, 912, 821, 783, 736, 602.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 10,83 (1 H, s, b.s., -NH), 8,20 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A), 7,80 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B), 7,12 (1 H, s, H_C), 4,86 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz, OH), 3,58 (2 H, quad, *J* = 6,0 Hz, 2 x H₂), 2,84 (2 H, t, *J* = 6,0 Hz, 2 x H₁).

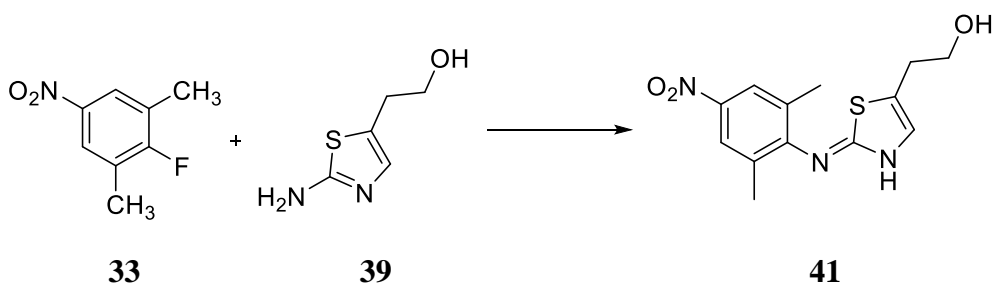
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 168,9, 161,3, 146,6, 140,2, 135,5, 125,2, 115,3, 60,7, 30,2.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 266,1058, calculada para (C₁₁H₁₂N₃O₃S) 266,0557.

ESI baja resolución (-): encontrada [M - H]⁻ = 264,1, calculada para (C₁₁H₁₂N₃O₃S) 264,1.

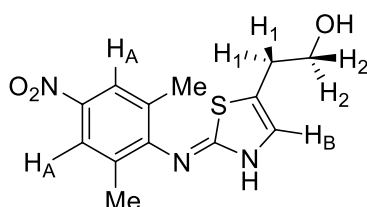
R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1)) = 0,39.

Síntesis de **41**, N-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-4-(2-hidroxietil)tiazol-2-imina³¹



Se disolvieron 392 mg de 1-fluoro-2,6-dimetil-4-nitrobenzoceno (1,0 eq, 2,3 mmol), 500 mg de **39** (1,5 eq, 3,5 mmol) y 2.282 mg de Cs₂CO₃ (3,0 eq, 7,0 mmol) en 40 mL de DMSO. El sistema se llevó a 80 °C durante 22 h. Tras ello se añadieron 150 mL de H₂O y AcOH hasta destruir todo el Cs₂CO₃ presente en la mezcla de reacción. La fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (8 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice desactivada*. Se utilizó AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1) + 1 % NEt₃ como eluyente, obteniéndose 247 mg de un aceite amarillento sobre el que se añadieron 50 mL de Et₂O; se formó un sólido amarillo que se filtró al vacío lavándose con más Et₂O (3 x 20 mL) para eliminar los restos de NEt₃. Se obtuvieron 190 mg de **41**, sólido amarillo. Rendimiento = 28 %.

*La purificación del compuesto **41** se lleva a cabo mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel desactivada debido a que el producto deseado resultó ser inestable en una cromatografía sobre gel de sílice convencional. El producto resultante da un EM que corresponde con el peso molecular de la 2,6-dimetil-4-nitroanilina (CCF, R_f (AcOEt/DCM (1:1) = 0,83), producto que únicamente puede formarse si anteriormente se ha formado **41** y éste se ha fragmentado.



IR (KBr cm⁻¹) 3202, 2912, 2903, 2830, 1745, 1615, 1544, 1453, 1437, 1350, 1312, 1290, 1261, 1227, 1182, 1170, 1149, 1095, 1057, 1006, 934, 901, 867, 793, 748, 676.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃, δ ppm) 9,53 (1 H, s, b.s., -NH), 8,0 (2 H, s, 2 x H_A), 7,84 (1 H, s, H_B), 4,72 (1 H, t, J = 6,2 Hz, OH), 4,03 (2 H, quad, J = 6,2 Hz, 2 x H₂), 2,15 (2 H, t, J = 6,2 Hz, 2 x H₁), 2,33 (6 H, s, 2 x Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsd-d₆, δ ppm) 168,3, 151,6, 143,7, 136,7, 131,3, 123,8, 110,5, 61,7, 40,8, 19,4.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 294,183, calculada para (C₁₃H₁₆N₃O₃S) 294,187.

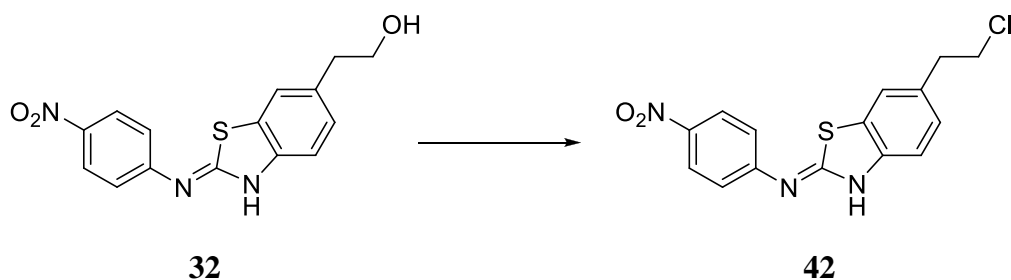
R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1) + 1 % NEt₃) = 0,77.

Síntesis de **42**, N-(4-nitrofenil)-6-(2-cloroetil)benzo[d]tiazol-2-imina^{31, 41, 42, 43}

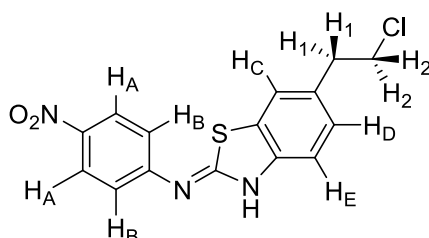
⁴¹ V. M. Zubarovskii, G. P. Ghodot, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (New York, United States), **1968**, 4, 726 – 728.

⁴² T. L. Ho, R. J. Chein, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69 (2), 591 – 592.

⁴³ J. P. Lere-Porte, A. Bonniol, J. Petrissans, *Journal of Molecular Structure*, **1983**, 98, 77 – 78.



Se mezclaron 150 mg de **32** (1,0 eq, 0,6 mmol) y 25 mL de SOCl_2 (345 mmol); la mezcla se reflujo durante 4 h. Transcurrido este tiempo se eliminó a presión reducida el exceso de SOCl_2 . El sólido aceitoso obtenido se disolvió en 30 mL de H_2O y se basificó con NaHCO_3 hasta un pH = 8 – 9. Se formó un precipitado amarillo que se filtró al vacío y se secó al aire. El sólido amarillo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1). Se obtuvieron 100 mg de **42**, sólido naranja. Rendimiento = 63 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3120, 3030, 1740, 1624, 1544, 1508, 1325, 1305, 1271, 1252, 1217, 1174, 1162, 1125, 1080, 1047, 1023, 987, 942, 824, 764, 714, 637.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 11,21 (1 H, s, b.s., -NH), 8,28 (2 H, d, $J = 9,6$ Hz, 2 x H_A), 8,00 (2 H, d, $J = 9,6$ Hz, 2 x H_B), 7,81 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz, H_C), 7,66 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, H_E), 7,32 (1 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_D), 3,89 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_2), 3,11 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 168,5, 159,1, 152,6, 149,4, 135,8, 132,7, 128,2, 126,6, 125,8, 124,6, 120,9, 48,5, 39,1.

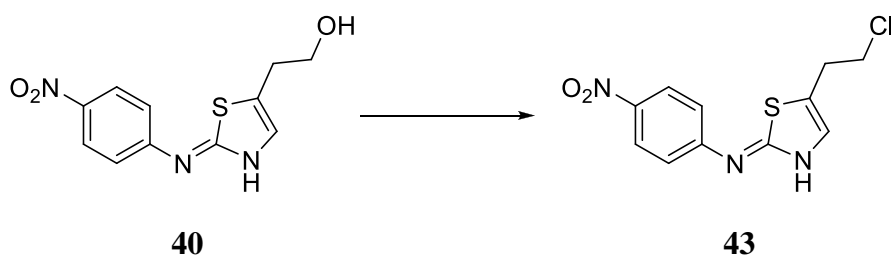
ESI alta resolución (-): encontrada $[\text{M} - \text{H}]^- = 332,0193$, calculada para $(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S})$ 332,0214.

ESI baja resolución (-): encontrada $[\text{M} - \text{H}]^- = 332,2$, calculada para $(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S})$ 332,0.

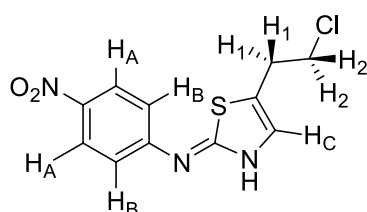
R_f ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)) = 0,88, (AcOEt) = 0,98.

Síntesis de **43**, *N*-(4-nitrofenil)-4-(2-cloroetil)thiazol-2-imina^{31, 41, 44}

⁴⁴ Vitali, Impicciatore, Plazzi, Bordi, Morini, *Farmaco Edizione Scientifica*, **1986**, *41*, (6), 483 – 498.



Se mezclaron 20 mg de **40** (1,0 eq, 0,1 mmol), 10 mL de SOCl_2 (138 mmol) y la mezcla se reflujoó 4 h. Transcurrido este tiempo se eliminó a presión reducida el exceso de SOCl_2 . El sólido aceitoso obtenido se disolvió en 30 mL de H_2O y se basificó con NaHCO_3 hasta un pH = 8 – 9. Se formó un precipitado marrón que se filtró al vacío, se secó al aire y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1). Se obtuvieron 15 mg de **43**, sólido amarillo. Rendimiento = 71 %.



IR (KBr cm^{-1}) 2931, 2836, 2801, 1742, 1616, 1544, 1468, 1439, 1350, 1323, 1292, 1271, 1210, 1174, 1136, 1102, 1072, 1038, 1017, 841, 756, 713, 679.

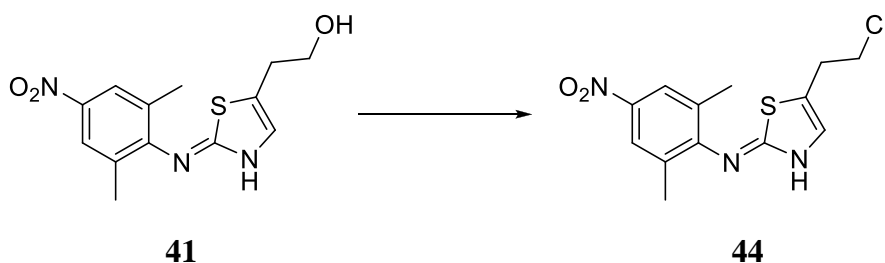
RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 10,92 (1 H, s, b.s., -NH), 8,20 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_A), 7,79 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_B), 7,21 (1 H, s, H_C), 4,09 (2 H, quad, $J = 5,2$ Hz, 2 x H_2), 3,83 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 168,0, 155,1, 153,0, 136,5, 125,2, 124,1, 106,9, 49,9, 39,7.

ESI alta resolución (-): encontrada $[\text{M} - \text{H}]^- = 282,0153$, calculada para ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$) 282,0181.

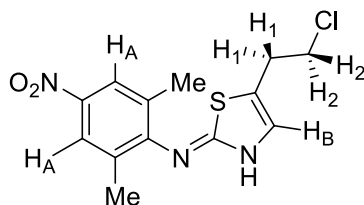
R_f ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)) = 0,87.

Síntesis de **44**, *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-4-(2-cloroetil)thiazol-2-imina^{31, 41, 44}



Se mezclaron 30 mg de **41** (1,0 eq, 0,2 mmol), 10 mL de SOCl_2 (138 mmol) y la mezcla se reflujoó 4 h. Transcurrido este tiempo se eliminó a presión reducida el exceso de SOCl_2 . El sólido aceitoso obtenido se disolvió en 15 mL de H_2O y se basificó con 30 mL de NaHCO_3 sat. y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La

fase orgánica se lavó con NaCl sat. (3 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante una digestión con MeOH. Se obtuvieron 20 mg de **44**, sólido amarillo. Rendimiento = 44 %.



IR (KBr cm⁻¹) 2922, 2915, 1743, 1620, 1540, 1455, 1421, 1343, 1302, 1285, 1257, 1223, 1176, 1150, 1124, 1082, 1047, 952, 910, 876, 780, 654.

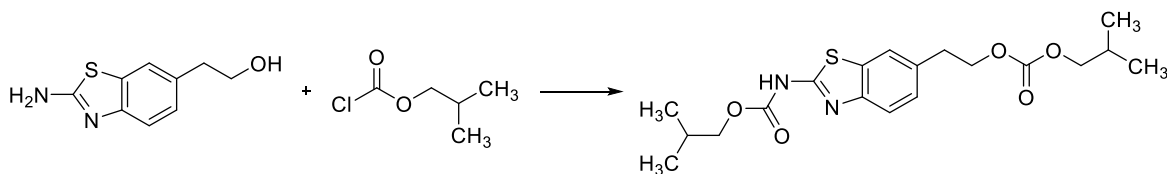
RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 11,12 (1 H, s, b.s., -NH), 8,02 (2 H, s, 2 x H_A), 7,15 (1 H, s, H_B), 4,02 (2 H, t, *J* = 5,4 Hz, 2 x H₂), 3,69 (2 H, t, *J* = 5,4 Hz, 2 x H₁), 2,23 (6 H, s, 2 x Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 168,3, 161,5, 133,5, 126,6, 121,2, 113,6, 105,5, 39,1, 37,6, 18,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 312,047, calculada para (C₁₃H₁₅ClN₃O₂S) 312,050.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1)) = 0,84.

Síntesis de **45**, 2-(isobutilcarbamato)-6-(2-(isobutiletílcabonato)) benzo[*d*]tiazol^{45, 46}



31

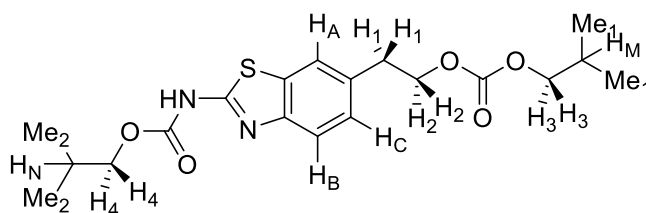
45

En un balón de 100 mL de tres bocas, provisto de dos embudos de adición de presión compensada y refrigerante, se añadieron 222 mg de 2-amino-6-(2-hidroxietil) benzo[*d*]tiazol (1,0 eq, 1,1 mmol). Se purgó el sistema con nitrógeno y se añadieron 40 mL de THF anhidro. A continuación se adicionaron a 0 °C y gota a gota 1,3 mL de NEt₃ (4,0 eq, 9,4 mmol) disueltos en 4 mL de THF anhidro a lo largo de 30 minutos. Una vez finalizada la adición se dejó el sistema en frío y con agitación 30 minutos más. Mientras tanto, se adicionaron también gota a gota 1,2 mL de cloroformato de isobutílo (4,0 eq, 9,2 mmol) en 4 mL de THF anhidro durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se

⁴⁵ S. M. Kupchan, A. T. Sneden, A. R. Branfman, G. A. Howie, L. I. Rebhun, W. E. McIvor, R. W. Wang, T. C. Schnaitman, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21 (1), 31 – 37.

⁴⁶ *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, P. G. M. Wuts (Pfizer) & T. W. Greene (The Rowland Institute for Science), 1807 – 2007, Wiley.

dejó evolucionar el sistema de 0 °C a temperatura ambiente y, posteriormente, se llevó el sistema a reflujo durante 22 h. Pasado este tiempo se apreció la formación de un sólido blanco abundante que se filtró al vacío. Se añadieron 50 mL de Et₂O a las aguas madres y la fase orgánica resultante se lavó con HCl 10 % (aq.) (3 x 30 mL), NaHCO₃ sat. (3 x 30 mL) y H₂O (4 x 35 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente y el cloroformiato de isobutilo sin reaccionar a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:3). Se obtuvieron 380 mg de **45**, sólido blanco. Rendimiento = 87 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3790, 3662, 1725,7, 1659, 1586, 1483.

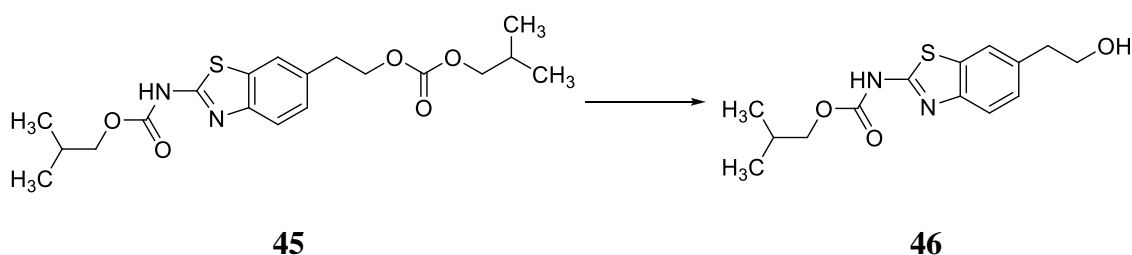
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 10,99 (1 H, s, b.s., -NH), 7,83 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz, H_B), 7,66 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz, H_A), 7,25 (1 H, dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, H_C), 4,38 (2 H, t, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₂), 4,12 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₃), 3,91 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₄), 3,10 (2 H, t, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₁), 2,08 (1 H, hd (m), H_M), 1,97 (1 H, hd (m), H_N), 0,97 (6 H, d, *J* = 6,8 Hz, 2 x Me₁), 0,94 (6 H, d, *J* = 6,8 Hz, 2 x Me₂).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 172,4, 153,4, 151,7, 149,3, 134,1, 129,6, 123,2, 119,9, 117,0, 73,2, 69,2, 68,3, 32,9, 26,4, 18,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 395,157, calculada para (C₁₉H₂₇N₂O₅S) 395,160.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:3)) = 0,45.

Síntesis de **46, 2-(isobutilcarbamato)-6-(2-(hidroxietil))benzo[*d*]tiazol**^{47, 48}

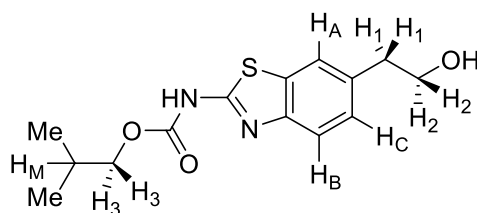


Se suspendieron 540 mg de **45** (1,0 eq, 1,4 mmol) en 100 mL de MeOH. Se añadió 1 g de K₂CO₃ (5,1 eq, 7,2 mmol) y se dejó el sistema reaccionando a temperatura ambiente y con agitación durante 22 h. Tras ello se eliminó el MeOH a presión reducida y el sólido blanco obtenido se particionó con 100 mL de CH₂Cl₂ y 100 mL de H₂O. Se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Se juntaron

⁴⁷ *Tetrahedron Letters*, **1977**, 18 (9), 771 – 774.

⁴⁸ *Tetrahedron Letters*, **1978**, 19 (16), 1375 – 1378.

los extractos orgánicos y se lavaron con H₂O (4 x 50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 415 mg de **46**, sólido blanco. Rendimiento = 99 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3790, 3696, 2923 (b.s.), 1714, 1693, 1611, 1580, 1469, 1378, 1278, 1078, 1055, 982, 815.

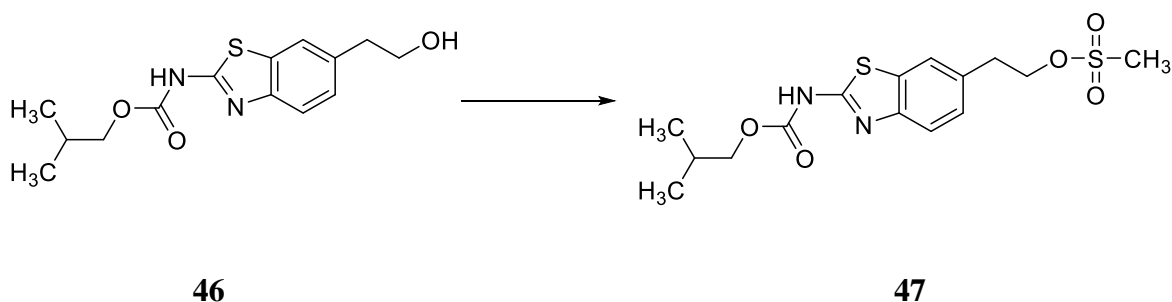
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 11,94 (1 H, s, b.s., -NH), 7,76 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz, H_A), 7,58 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz, H_B), 7,25 (1 H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, H_C), 4,65 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz, OH), 3,98 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz, 2 x H₃), 3,63 (2 H, quad, *J* = 6,8 Hz, 2 x H₂), 2,80 (2 H, t, *J* = 6,8 Hz, 2 x H₁), 1,95 (1 H, hd (m), H_M), 0,94 (6 H, d, *J* = 6,8 Hz, 2 x Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 172,6, 151,9, 149,5, 135,3, 129,8, 124,4, 119,2, 116,3, 69,5, 60,2, 37,6, 26,4, 18,5.

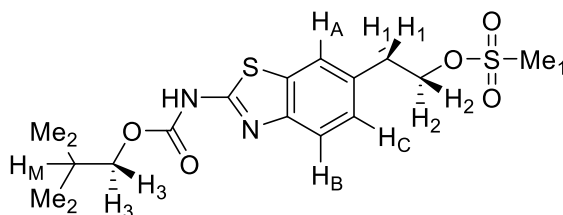
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 295,1109, calculada para (C₁₄H₁₉N₂O₃S) 295,1114.

R_f (AcOEt) = 0,69.

Síntesis de **47**, 2-(isobutilcarbamato)-6-(2-(metilsulfonil)etil)benzo[*d*]tiazol



Se disolvieron 124 mg de **46** (1,0 eq, 0,2 mmol) en 20 mL de THF anhidro con atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 0 °C con agitación y se añadieron gota a gota 0,07 mL de NEt₃ (1,2 eq, 0,5 mmol), dejando reaccionar durante 30 minutos. Pasado este tiempo se añadieron gota a gota 0,03 mL de cloruro de mesilo (1,0 eq, 0,4 mmol). Se dejó el sistema evolucionar de 0 °C a temperatura ambiente durante 22 h. Tras ello se formó un sólido blanco que se filtró al vacío lavando con un poco más de THF. A las aguas madres del filtrado se les eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo que se obtuvo se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂. Se realizaron lavados con H₂O (3 x 50 mL). La fase orgánica así obtenida se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 117 mg de **47**, sólido blanco. Rendimiento = 75 %.



IR (KBr cm^{-1}) 2922, 1720, 1580, 1468, 1343, 1265, 1244, 1161, 1075, 1052, 976, 866.

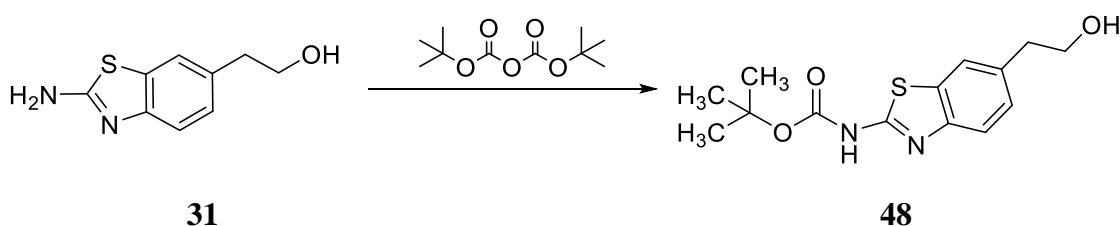
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 11,98 (1 H, s, b.s., -NH), 7,86 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz, H_A), 7,63 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, H_B), 7,33 (1 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_C), 4,44 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_2), 3,98 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_3), 3,08 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_1), 1,95 (1 H, hd (m), H_M), 1,35 (3 H, s, Me_1), 0,94 (6 H, d, $J = 6,8$ Hz, 2 x Me_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 178,9, 153,0, 143,9, 132,2, 127,2, 121,6, 116,2, 103,7, 71,6, 70,8, 36,6, 34,6, 27,5, 18,8.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 373,0892$, calculada para ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$) 373,0886.

R_f (AcOEt) = 0,98.

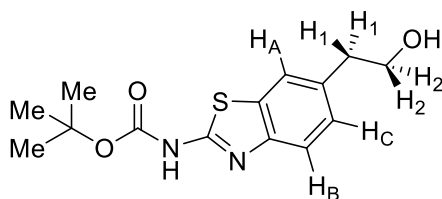
Síntesis de **48**, 2-(*tert*-butilcarbamato)-6-(2-(hidroxietil))benzo[*d*]tiazol^{49, 50}



Se disolvieron 104 mg del compuesto **31** (1,0 eq, 0,5 mmol) en 10 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N_2 . Se adicionaron 0,13 mL de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,0 eq, 0,6 mmol) y 0,08 mL de NEt_3 (1,0 eq, 0,6 mmol). Se dejó evolucionar el sistema a temperatura ambiente, con agitación durante 22 h. Tras ello se eliminó el disolvente y el dicarbonato de di-*tert*-butilo que no había reaccionado a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en 25 mL de Et_2O y se lavó con HCl 1 M (5 x 10 mL), NaHCO_3 sat. (5 x 10 mL) y NaCl sat. (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido aceitoso resultante se digirió con 20 mL de *n*-hexano, filtrando el sólido blanco que precipitó. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (4:1) a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (1:1). Se obtuvieron 82 mg de **48**, sólido beig. Rendimiento = 52 %.

⁴⁹ ELI LILLY & COMPANY, Patent EP1609789, (AI), **2005**, p.12.

⁵⁰ C. B. Xue, C. P. Decicco, X. He, Patent US6429213, (BI), **2002**.



IR (KBr cm^{-1}) 3310 (b.s), 3300, 3110, 3090, 2990, 1773, 1710, 1650, 1540, 1446, 1278, 1250, 1222, 1150, 1112, 1080, 1045, 925, 841, 732.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 11,63 (1 H, s, b.s., -NH), 7,72 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz, H_A), 7,54 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, H_B), 7,22 (1 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_C), 4,64 (1 H, t, $J = 5,2$ Hz, OH), 3,63 (2 H, q, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_2), 2,80 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_1), 1,50 (9 H, s, ^tBu).

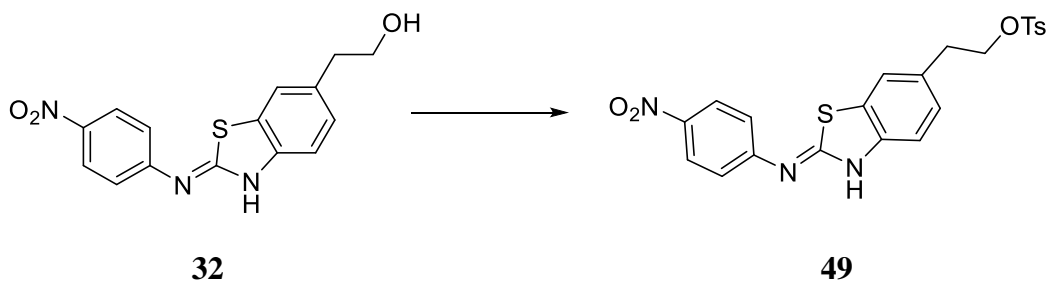
RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 170,2, 152,9, 149,6, 136,4, 129,8, 126,5, 121,0, 117,8, 80,4, 60,2, 38,5, 28,5.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 295,1041$, calculada para ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) 295,1074.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (4:1)) = 0,15.

Síntesis de **49**, *N*-(4-nitrofenil)-6-(2-(*p*-toluensulfonil)etil)benzo[*d*]tiazol-2-imina⁵¹

PROCEDIMIENTO 1

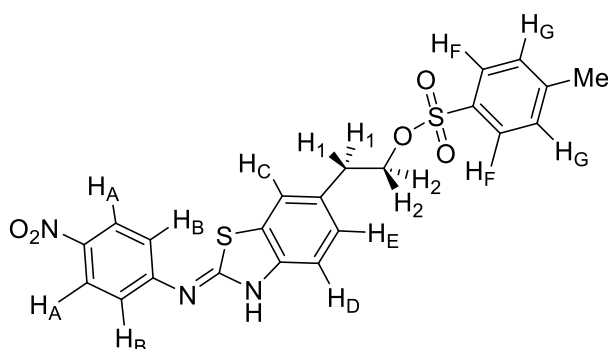


Se disolvieron 37 mg de **32** (1,0 eq, 0,1 mmol) y 23 mg de cloruro de tosilo (1,0 eq, 0,1 mmol) en 1 mL de piridina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 h. Tras ello, el contenido del balón se vertió sobre 20 mL de agua formándose un precipitado amarillo. Seguidamente, la fase acuosa anterior se acidificó con HCl conc. hasta $\text{pH} = 1$ y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (4 x 5 mL), NaCl sat. (4 x 5 mL) y con H_2O (4 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1). Se obtuvieron 10 mg de **49**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 18 %.

⁵¹ Patent US2008/280900, (A1), 2008.

PROCEDIMIENTO 2

Se disolvieron 46 mg de **32** (1,0 eq, 0,2 mmol) y 34 mg de cloruro de tosilo (1,0 eq, 0,2 mmol) en 2 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se llevó el sistema a 0 °C manteniendo la atmósfera de N₂. Se añadieron 0,02 mL de NEt₃ (1,0 eq, 0,1 mmol) a 0 °C y se dejó el sistema reaccionando durante 1 h; después se reflujo la disolución 16 h más. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se particionó sobre 10 mL de agua y 10 mL de CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). La fase orgánica resultante se lavó con NaOH 5 % (2 x 10 mL) y con H₂O (3 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg de aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna. Eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1) se obtuvieron 11 mg de **49**, sólido amarillo. Rendimiento = 20 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3412, 3321, 3050, 1615, 1548, 1510, 1464, 1426, 1380, 1325, 1250, 1228, 1184, 1142, 1063, 1005, 954, 812, 760.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 11,20 (1 H, s, b.s., -NH), 8,29 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz, 2 x H_A), 8,01 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz, 2 x H_B), 7,63 (2 H, d, *J* = 9,0 Hz, 2 x H_F), 7,61 (1 H, d, *J* = 4,2 Hz, H_C), 7,58 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz, H_D), 7,34 (2 H, d, *J* = 9,0 Hz, 2 x H_G), 7,17 (1 H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz, H_E), 4,28 (2 H, t, *J* = 4,2 Hz, 2 x H₂), 2,96 (2 H, t, *J* = 4,2 Hz, 2 x H₁), 2,36 (3 H, s, Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 160,5, 154,1, 148,6, 145,4, 143,4, 139,3, 131,7, 129,5, 129,1, 127,3, 125,2, 124,4, 124,1, 122,8, 117,6, 69,7, 32,3, 20,6.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 470,0766, calculada para (C₂₂H₂₀N₃O₅S₂) 470,0804.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1)) = 0,87.

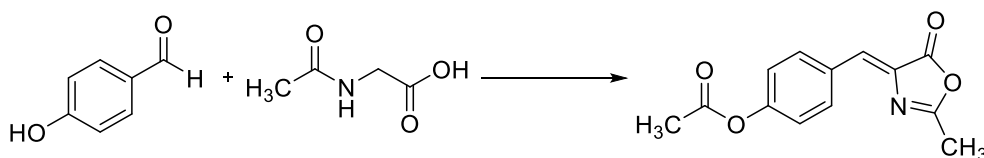
Síntesis de **50**, (Z)-2-metil-4-(4-acetoxibenciliden)-1,3-oxazol-5(4H)-ona^{52, 53, 54}

⁵² F. Bailly, C. Queffélec, G. Mbemba, J. Mouscadet, N. Pommery, J. Pommery, J. Hénichart, P. Cotelle, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1222 – 1229.

⁵³ C-Y. Lee, Y-C. Chen, H-C. Lin, Y. Jhong, C-W. Chang, C-H. Tsai, C-L. Kao, T-C. Chien, *Tetrahedron*, **2012**, *68* (29), 5898 – 5907.

⁵⁴ Wong, Xu, Chang, Lee, *Synthesis*, **1992**, *8*, 793 – 797.

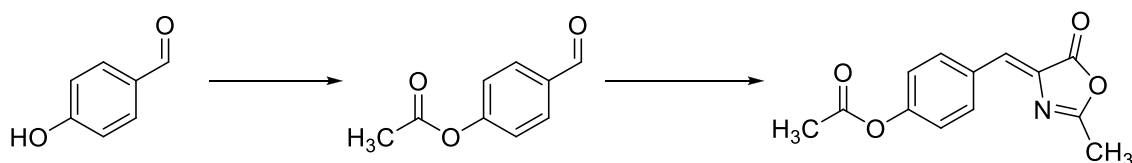
PROCEDIMIENTO 1



50

Se mezclaron 6,6 g de 4-hidroxibenzaldehído (1,4 eq, 54,0 mmol), 7,1 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 40,0 mmol), 5,3 g de acetato de sodio anhidro (1,6 eq, 64,6 mmol) y 25 g de anhídrido acético (6,3 eq, 23,2 mL, 244,8 mmol) y la mezcla de reacción se refluxó 5 h. Tras ello se enfrió la mezcla y se añadieron 25 mL de agua/hielo y se agitó el sistema vigorosamente durante 15 minutos más. Apareció un precipitado amarillo que se filtró al vacío, se lavó con una mezcla de EtOH/H₂O (1:1) (4 x 20 mL) y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 10,6 g de **50**, sólido marrón amarillento. Rendimiento = 80 %.

PROCEDIMIENTO 2



50a

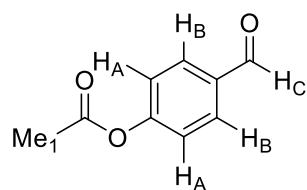
50

Se disolvieron 1 g de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq, 8,2 mmol) y 1,20 mL de NEt₃ (1,0 eq, 8,2 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C; se añadieron 0,6 mL de cloruro de acetilo (1,0 eq, 8,2 mmol) y la solución se agitó 30 minutos más. Tras ello se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se extrajo con 30 mL de NaHCO₃ sat. y AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtuvieron 1,3 g de **50a**, aceite incoloro de alta densidad^{55, 56}. Rendimiento = 97 %.

Se hizo reaccionar 1.008 mg de **50a** (1,4 eq, 6,1 mmol) con 538 mg de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 4,6 mmol), en presencia de 627 mg de NaOAc anhidro (1,6 eq, 7,6 mmol) con 20 mL Ac₂O como disolvente siguiendo el procedimiento 1 anteriormente descrito. Se obtuvieron 1,5 g del compuesto **50**. Rendimiento = 73 %.

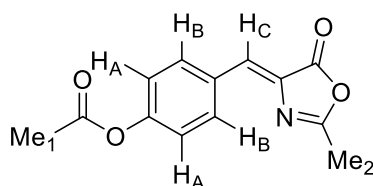
⁵⁵ B. Schmidt, N. Elizarov, R. Berger, F. Hölter, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3674 – 3691.

⁵⁶ J. Kang, G. Zhao, J. Xu, W. Yang, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, P. 2868.



IR(KBr cm^{-1}) 2942, 2853, 2737, 1763, 1701, 1597, 1502, 1369, 1191, 1155, 1011, 909, 858, 827, 763, 749.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 10,18 (1 H, s, H_C), 8,16 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_A), 7,57 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_B), 2,50 (3 H, s, Me_1).



IR (KBr cm^{-1}) 3291, 1761, 1687, 1630, 1524, 1412, 1371, 1296, 1163, 1131, 1044, 1016, 916, 835, 790.

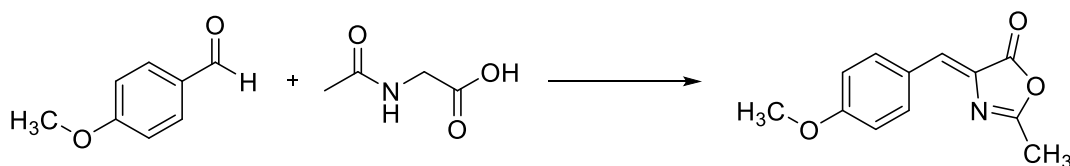
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,23 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, 2 x H_A), 7,28 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, 2 x H_B), 7,24 (1 H, s, H_C), 2,39 (3 H, s, Me_1), 2,29 (3 H, s, Me_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 167,7, 164,7, 161,1, 134,9, 130,5, 130,3, 127,4, 124,3, 116,5, 27,0, 14,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 246,0761$, calculada para $(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4)$ 246,0763.

R_f (AcOEt) = 0,92.

Síntesis de **51**, (Z)-2-metil-4-(4-metoxibenciliden)-(4H)-1,3-oxazol-5-ona^{52, 53, 57, 58}



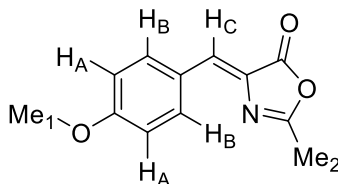
51

Se mezclaron 5,6 g de 4-metoxibenzaldehído (1,0 eq, 41,1 mmol), 6,5 g de *N*-acetilglicina (1,4 eq, 55,5 mmol), 4,6 g de NaOAc anhidro (1,4 eq, 56,1 mmol) y 20 mL de Ac_2O (5,2 eq, 21,6 g, 211,6 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h con agitación. Tras ello, el crudo de reacción se vertió sobre 50 g de agua/hielo, agitándose

⁵⁷ S. Liu, R. Shang, L. Shi, D. C-C. Wan, H. Lin, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 81, 237 – 244.

⁵⁸ Mogilalah, Prashanthi, Reddy, Srinivas, *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, **2003**, 42 (9), 2126 – 2128.

vigorosamente durante 1 h más. El crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 20 mL), NaHCO₃ sat. (3 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 0,4 g de **51**, sólido marrón claro. Rendimiento = 16 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3281, 3070, 2840, 2427, 1776, 1734, 1716, 1684, 1576, 1569, 1540, 1492, 1465, 1437, 1426, 1373, 1317, 1297, 1264, 1231, 1175, 1132, 1025, 989, 869.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,10 (2 H, d, *J* = 8,9 Hz, 2 x H_A), 7,15 (1 H, s, H_C), 6,97 (2 H, d, *J* = 8,9 Hz, 2 x H_B), 3,91 (3 H, s, Me₁), 2,43 (3 H, s, Me₂).

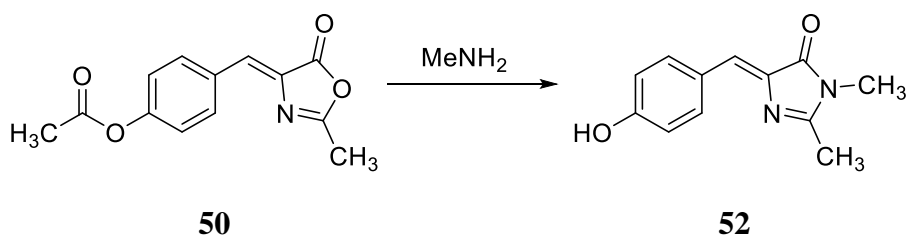
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 168,3, 165,1, 162,2, 134,5, 131,7, 130,6, 126,3, 114,6, 55,6, 15,5.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 218,0812, calculada para (C₁₂H₁₂NO₃) 218,0812.

P_f = 106 – 108 °C.

UV/Vis (CH₃CN): λ = 244 nm (ε = 7174 M⁻¹cm⁻¹), λ = 355 nm (ε = 28261 M⁻¹cm⁻¹).

Síntesis de **52**, (Z)-4-(p-hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona (p-HBDI)
59, 60, 61



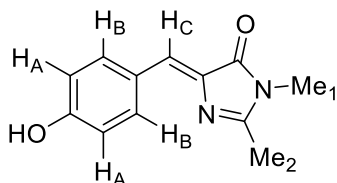
Se mezclaron 14,1 g de **50** (1,0 eq, 57,5 mmol) y 5,6 g de K₂CO₃ anhidro (0,7 eq, 40,5 mmol) con 110 mL de EtOH absoluto y se agitó a temperatura ambiente hasta su completa disolución. Posteriormente se adicionaron 11 mL de metilamina al 40 % (aq.) (5,2 eq, 338,0 mmol). La mezcla de reacción se reflujoó 4 – 5 h. Tras ello apareció un precipitado amarillo muy abundante que se filtró al vacío y se lavó con EtOH frío (3 x 10 mL). Las aguas madres se neutralizaron con HCl al 10 % (aq.) y se dejaron enfriar. En éstas se formó un sólido que se lavó también con EtOH (3 x 10 mL) y con H₂O

⁵⁹ S. Kojima, H. Ohkawa, T. Hirano, *Tetrahedron Let.*, **1998**, 39, 5239 – 5242.

⁶⁰ J. Dong, K. M. Solntsev, L. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 120385 – 12039.

⁶¹ H. Niwa, S. Inouye, T. Hirano, *Biochemistry*, **1996**, 93, 13617 – 13621.

caliente (3 x 5 mL), añadiéndose al sólido anteriormente obtenido, tras secarlo. Se obtuvieron 7,09 g de **52**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 57 %.



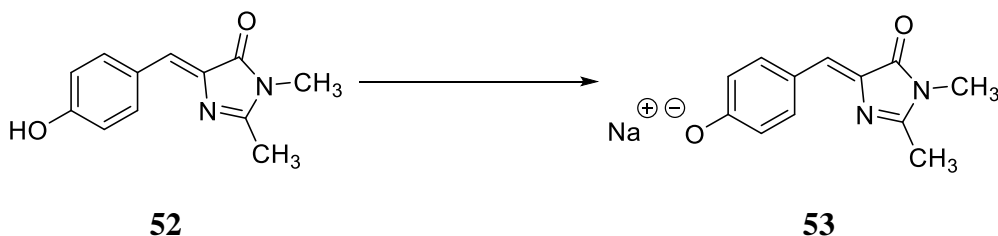
IR (KBr cm^{-1}) 2871, 2793, 2577, 2448, 1739, 1717, 1647, 1599, 1568, 1519, 1473, 1457, 1407, 1366, 1321, 1279, 1219, 1179, 1143, 1025, 997, 906, 838, 742.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 10,08 (1 H, s, b.s., OH), 8,02 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_A), 7,09 (1 H, s, H_C), 6,88 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_B), 3,08 (3 H, s, Me_1), 2,33 (3 H, s, Me_2).

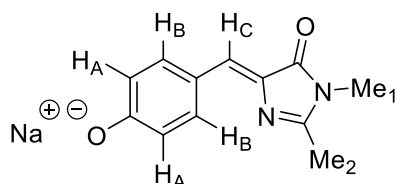
RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 167,4, 164,4, 160,7, 134,5, 127,1, 123,3, 116,3, 26,6, 14,6.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 217,0977$, calculada para $(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2)$ 217,0932.

Síntesis de **53**, 4-((1,2-dimetil-5-oxo-1,5-dihidroimidazol-4-ilideno)metil)fenolato de sodio



Se mezclaron 200 mg de **52**, el (Z)-4-(*p*-hidroxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona o *p*-HBDI (1,0 eq, 1,0 mmol) y 5 mL de NaOH 5 % (aq.) (1,0 eq, 1,0 mmol). Se dejó el sistema en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, la suspensión resultante se filtró al vacío y las aguas de reacción se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Se recogieron las fases acuosas y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 210 mg de **53**, sólido rojo. Rendimiento = 93 %.



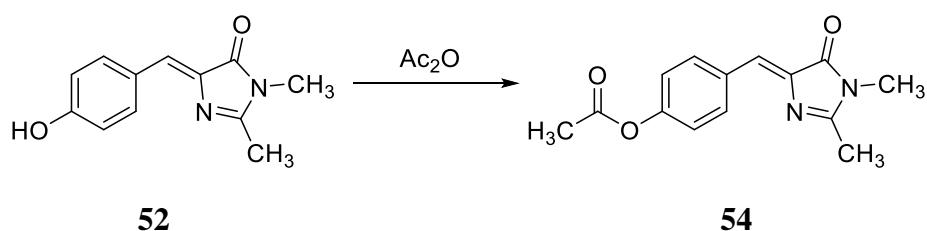
IR (KBr cm^{-1}) 2937, 1699, 1683, 1662, 1646, 1635, 1576, 1541, 1521, 1496, 1489, 1473, 1436, 1419, 1394, 1362, 1299, 1164, 1131, 1027, 993, 808, 759.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 6,73 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz, 2 x H_A), 6,17 (1 H, s, H_C), 6,16 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz, 2 x H_B), 3,04 (3 H, s, Me_1), 2,24 (3 H, s, Me_2).

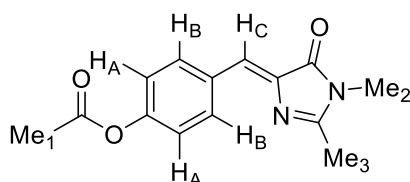
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 176,3, 169,2, 154,4, 135,7, 129,4, 128,8, 120,4, 115,2, 26,0, 15,0.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 239,0752, calculada para (C₁₂H₁₂N₂NaO₂) 236,2218.

Síntesis de **54**, (Z)-4-(4-acetoxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona



Se mezclaron 500 mg de *p*-HBDI (1,0 eq, 2,3 mmol), 7,5 mL de anhídrido acético (34,5 eq, 8,1 g, 79,3 mmol) y 7,5 mL de ácido acético (56,9 eq, 7,87 g, 131,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. Pasado este tiempo, la solución resultante se vertió sobre 70 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante impuro se disolvió en 100 mL de AcOEt y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyentes CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/AcOEt (2:1), CH₂Cl₂/AcOEt (1:1) y AcOEt. Se obtuvieron 299 mg de **54**, sólido amarillo. Rendimiento = 50 %.



IR (KBr cm⁻¹) 2932, 2812, 2737, 2514, 1745, 1740, 1720, 1657, 1600, 1555, 1515, 1461, 1428, 1401, 1352, 1336, 1283, 1255, 1213, 1135, 1015, 945.

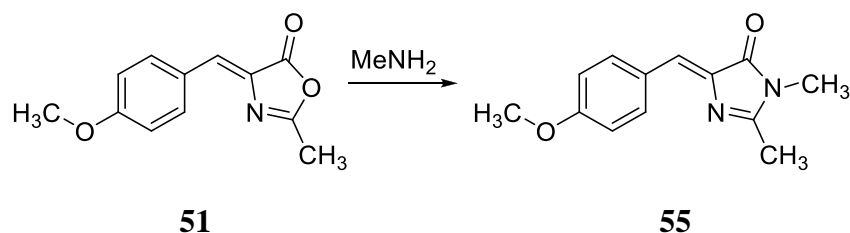
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 7,57 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz, 2 x H_A), 7,28 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz, 2 x H_B), 6,59 (1 H, s, H_C), 3,08 (3 H, s, Me₁), 2,28 (3 H, s, Me₂), 2,11 (3 H, s, Me₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,0, 166,2, 165,1, 149,6, 131,9, 131,3, 128,7, 120,6, 113,7, 30,5, 22,8, 20,4.

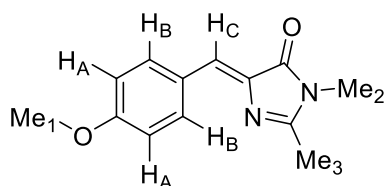
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 259,1038, calculada para (C₁₄H₁₄N₂O₃) 259,1040.

R_f (AcOEt) = 0,25.

Síntesis de **55**, (Z)-4-(4-metoxibenciliden)-1,2-dimetil-1,3-imidazolin-5-ona⁶²



Se disolvieron 400 mg de **51** (1,0 eq, 1,8 mmol) en 10 mL de EtOH y se añadieron 1,5 mL de una disolución acuosa de MeNH₂ al 40 % (24,2 eq, 1,35 g, 43,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras ello se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo que se obtuvo se le añadieron 10 mL de piridina. El sistema se reflujo agitando durante 38 h. Tras ello, la solución resultante se vertió sobre 150 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con HCl al 10 % (aq.) (4 x 15 mL), NaHCO₃ sat. (3 x 30 mL), H₂O (3 x 50 mL) se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadieron 25 mL de isopropanol y se volvió a concentrar a presión reducida otra vez. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/AcOEt (1:1), AcOEt, AcOEt (2 % MeOH), MeOH. Se obtuvieron 60 mg de **55**, sólido marrón. Rendimiento = 14 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3278, 2996, 2924, 2836, 1716, 1699, 1684, 1652, 1635, 1595, 1569, 1558, 1506, 1438, 1426, 1395, 1364, 1288, 1249, 1174, 1128, 1030, 961, 929, 861, 768.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,10 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz, 2 x H_A), 7,08 (1 H, s, H_C), 6,94 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz, 2 x H_B), 3,85 (3 H, s, Me₁), 3,18 (3 H, s, Me₂), 2,32 (3 H, s, Me₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 161,4, 137,6, 134,2, 129,2, 127,6, 127,3, 114,7, 114,4, 55,5, 26,7, 15,8.

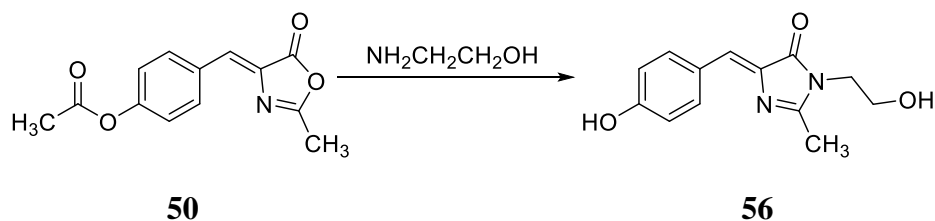
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 231,1125, calculada para (C₁₃H₁₅N₂O₂) 231,1133.

R_f (AcOEt) = 0,68.

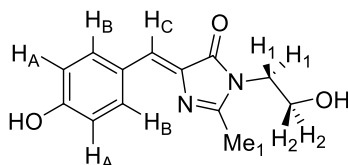
Síntesis de **56**, (Z)-1-(2-hidroxietil)-4-(4-hidroxibenciliden)-2-metil-1,3-imidazolin-5-ona⁶³

⁶² L. Cheng-Yu, Y. C. Chen, H. C. Lin, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 5898 – 5907.

⁶³ M. A. Petersen, P. Riber, L. H. Andersen, *Syntheses*, **2007**, 23, 3635 – 3638.



Se mezclaron 4,0 g de **50** (1,0 eq, 16,3 mmol) y 2,4 g de K_2CO_3 anhidro (1,1 eq, 17,4 mmol) con 32 mL de EtOH absoluto. Se añadieron 1,9 mL de etanolamina (2,0 eq, 1,92 g, 31,5 mmol) y la mezcla se reflujo con agitación 24 h. Tras ello se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido que se obtuvo se disolvió en 50 mL de NaOH 10 % (aq.) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 x 30 mL) y con H_2O (3 x 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/ CH_2Cl_2 (8:2), AcOEt y AcOEt/MeOH (97:3). Se obtuvieron 1,85 g de **56**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 46 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3130, 1706, 1679, 1657, 1640, 1598, 1536, 1514, 1493, 1441, 1365, 1311, 1284, 1254, 1172, 1143, 1106, 1034, 1018, 915, 850.

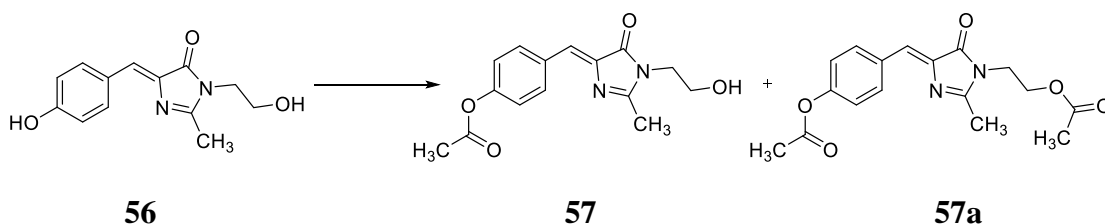
RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 10,08 (1 H, s, b.s., PhOH), 8,06 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_A), 6,86 (1 H, s, H_C), 6,81 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_B), 4,94 (1 H, t, $J = 4,0$ Hz, $-CH_2-OH$), 3,61 (2 H, t, $J = 4,0$ Hz, 2 x H_1), 3,52 (2 H, m, 2 x H_2), 2,36 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 170,3, 162,9, 159,9, 136,6, 134,5, 125,8, 116,2, 59,3, 43,3, 31,1, 16,0.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 247,1095$, calculada para $(C_{13}H_{15}N_2O_3)$ 247,1083.

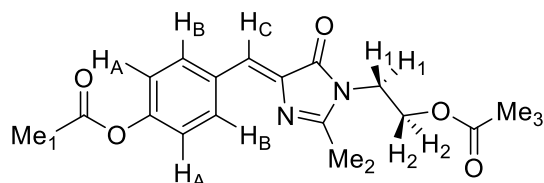
R_f (AcOEt/ CH_2Cl_2 (8:2)) = 0,25.

Síntesis de **57**, (Z)-1-(2-hidroxietil)-4-(4-acetoxibenciliden)-2-metil-1,3-imidazolin-5-ona⁶⁴



⁶⁴ Patent EP1889836, (AI), 2008.

Una mezcla de 66 mg de **56** (1,0 eq, 0,3 mmol) y 0,27 mL de KOH 6,4 M (5,7 eq, 1,7 mmol) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se añadieron 2,7 g de hielo y 25 μ L de Ac₂O (1,0 eq, 0,3 mmol) gota a gota. Después de 45 minutos agitando a temperatura ambiente se añadieron 5 mL de H₂O y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Tras ello, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 4 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna. Eluyendo con un gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂ (8:2) a AcOEt se obtuvieron 36 mg de **57**, sólido amarillo. Rendimiento = 47 %.

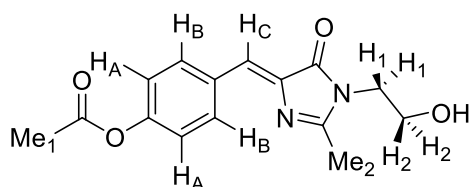


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,15 (2 H, d, J = 8,0 Hz, 2 x H_A), 7,14 (2 H, d, J = 8,0 Hz, 2 x H_B), 7,06 (1 H, s, H_C), 4,24 (2 H, t, J = 4,0 Hz, 2 x H₂), 3,86 (2 H, t, J = 4,0 Hz, 2 x H₁), 2,40 (3 H, s, Me₁), 2,30 (3 H, s, Me₂), 2,05 (3 H, s, Me₃).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 171,2 170,0, 167,8, 166,0, 151,5, 132,0, 131,3, 129,6, 122,5, 115,6, 60,4, 41,3, 23,3, 21,7, 20,3.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 331,1216$, calculada para (C₁₇H₁₉N₂O₅) 331,1249.

R_f (AcOEt) = 0,77.



IR (KBr cm⁻¹) 3223 (b.s), 1741, 1730, 1670, 1651, 1637, 1588, 1520, 1510, 1471, 1436, 1370, 1316, 1270, 1256, 1163, 1156, 1112, 1087, 1036, 1009, 951, 812, 726, 681.

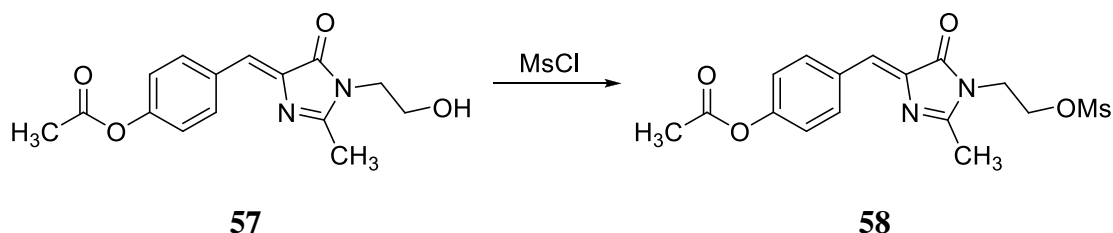
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,26 (2 H, d, J = 8,8 Hz, 2 x H_A), 7,22 (2 H, d, J = 8,8 Hz, 2 x H_B), 6,98 (1 H, s, H_C), 4,98 (1 H, t, J = 5,3 Hz, OH), 3,63 (2 H, t, J = 5,6 Hz, 2 x H₁), 3,53 (2 H, quad. aparente, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 5,3 Hz, 2 x H₂), 2,40 (3 H, s, Me₁), 2,29 (3 H, s, Me₂).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 171,3, 169,2, 163,4, 152,1, 138,3, 133,6, 126,6, 122,0, 60,8, 43,8, 29,8, 21,3, 16,0.

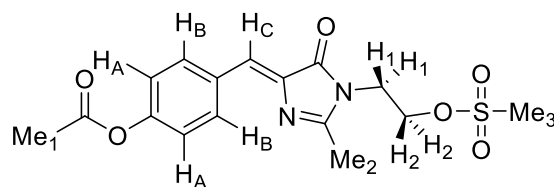
ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 289,1110$, $[M + Na]^+ = 311,1$, $[2M + H]^+ = 577,2$, $[2M + Na]^+ = 599,2$, calculada para (C₁₅H₁₇N₂O₄) 289,1144.

R_f (AcOEt) = 0,54.

Síntesis de **58**, (Z)-1-(2-etilmetilsulfonato)-4-(4-acetoxibenciliden)-2-metil-1,3-imidazolin-5-ona



Se disolvieron 30 mg de **57** (1,0 eq, 0,1 mmol) en 0,08 mL de piridina anhidra (10,0 eq, 1,0 mmol). A continuación se añadieron gota a gota 10 μ L de cloruro de mesilo (1,0 eq, 0,1 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Pasado este tiempo precipitó un sólido de color crema. La mezcla de reacción se vertió sobre 5 mL de H₂O y la solución se acidificó hasta alcanzar un pH = 1 con HCl conc. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) y H₂O (2 x 30 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 33 mg de **58**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 87 %.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,18 (2 H, d, J = 8,2 Hz, 2 x H_A), 7,16 (2 H, d, J = 8,2 Hz, 2 x H_B), 7,09 (1 H, s, H_C), 4,44 (2 H, t, J = 5,3 Hz, 2 x H₂), 3,97 (2 H, t, J = 5,3 Hz, 2 x H₁), 3,00 (3 H, s, Me₃), 2,44 (3 H, s, Me₁), 2,32 (3 H, s, Me₂).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,6, 169,2, 162,0, 152,2, 138,0, 133,7, 127,0, 122,1, 66,7, 40,6, 37,6, 29,8, 21,3, 15,9.

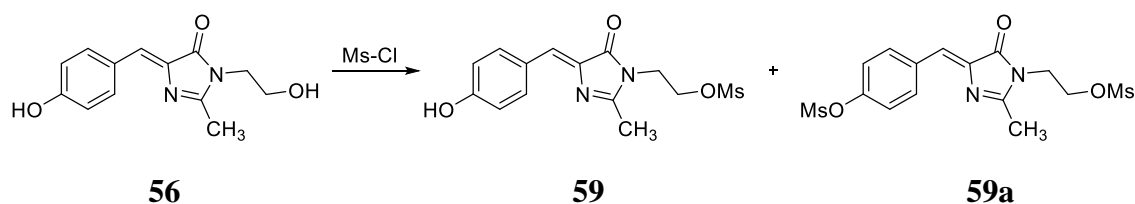
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 367,0886, [M + Na]⁺ = 389,0102, [2M + H]⁺ = 733,2587, [2M + Na]⁺ = 755,2031 calculada para (C₁₆H₁₉N₂O₆S) 367,0919.

R_f (AcOEt) = 0,73.

Síntesis de **59**, (Z)-1-(2-etilmetilsulfonato)-4-(4-hidroxibenciliden)-2-metil-1,3-imidazolin-5-ona⁶⁵

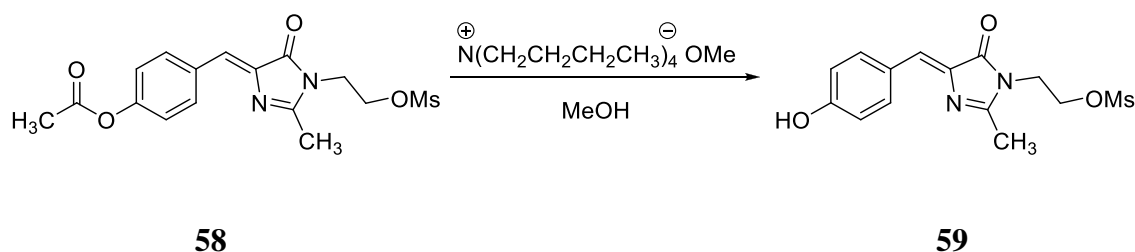
PROCEDIMIENTO 1

⁶⁵ H. Pajouhesh, *Bicyclic pyrimidine derivatives as a calcium channels blockers*, US Patent 280900, (AI), **2008**.

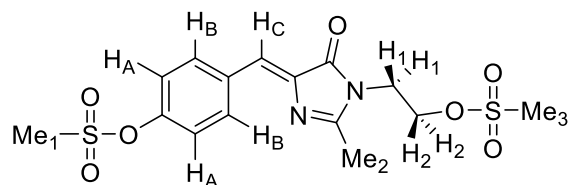


Se disolvieron 200 mg de **56** (1,0 eq, 0,8 mmol) en 1 mL de piridina anhidra (15,5 eq, 12,4 mmol). Seguidamente se añadió, gota a gota, 0,1 mL de cloruro de mesilo (1,6 eq, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 22 h. Pasado este tiempo el contenido del balón se vertió sobre 50 mL de HCl 5 % (aq.). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). La fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO₃ sat. (3 x 50 mL), con H₂O (3 x 50 mL) y con NaCl sat. (3 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 245 mg del compuesto **59**, sólido marrón. Rendimiento = 93 %.

PROCEDIMIENTO 2



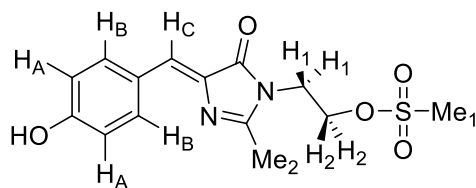
Se disolvieron 30 mg de **58** (1,0 eq, 0,1 mmol) en 0,1 mL de metóxido de tetrabutilamonio al 20 % en MeOH (1,0 eq, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras ello se añadieron 10 mL de H₂O y la solución se acidificó con HCl conc. hasta pH = 1. Seguidamente, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 mL), NaCl sat. (2 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna. Eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (8:2) se obtuvieron 20 mg de **59**, sólido marrón. Rendimiento = 73 %.



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,32 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz, 2 x H_A), 7,43 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz, 2 x H_B), 7,05 (1 H, s, H_C), 4,37 (2 H, t, *J* = 4,0 Hz, 2 x H₂), 3,95 (2 H, t, *J* = 4,0 Hz, 2 x H₁), 3,42 (3 H, s, Me₁), 3,30 (3 H, s, Me₃), 3,19 (3 H, s, Me₂),

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 166,7, 166,5, 150,9, 131,6, 130,3, 128,3, 115,4, 114,6, 61,0, 40,3, 38,9, 37,2, 23,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 403,0555$, calculada para $(C_{15}H_{19}N_2O_7S)$ 403, 0637.



IR (KBr cm^{-1}) 2934, 1706, 1644, 1596, 1561, 1498, 1442, 1347, 1244, 1198, 1171, 1142, 1017, 969, 864, 797.

RMN 1H (400 MHz, $dms\text{-}d_6$, δ ppm) 8,33 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_A), 7,44 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_B), 7,05 (1 H, s, H_C), 4,38 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_2), 3,95 (2 H, t, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_1), 3,42 (3 H, s, Me_1), 3,19 (3 H, s, Me_2).

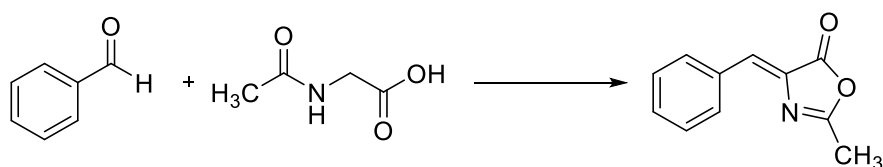
RMN ^{13}C (400 MHz, $dms\text{-}d_6$, δ ppm) 166,8, 166,0, 157,7, 131,6, 130,3, 127,8, 116,8, 114,6, 62,8, 40,3, 38,9, 24,6.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 325,0858$, calculada para $(C_{14}H_{16}N_2O_5S)$ 325,0879.

R_f (AcOEt/ CH_2Cl_2 (8:2)) = 0,54.

Síntesis de **60**, (Z)-4-benciliden-2-metiloxazol-5(4H)-ona^{66, 67}

PROCEDIMIENTO 1



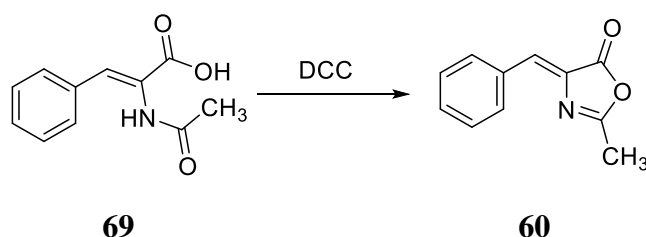
60

Se mezclaron 4 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 25,3 mmol), 4,64 g de AcONa anhidro (1,6 eq, 41,1 mmol), 40,0 mL de Ac_2O (16,7 eq, 43,2 g, 423,2 mmol) y 4,74 mL de benzaldehído (1,4 eq, 4,90 g, 34,2 mmol). La mezcla resultante se llevó a reflujo con agitación durante 6 h. Tras ello se vertió el crudo sobre 120 mL de agua y se agitó la mezcla durante 20 minutos. El sólido amarillo formado se filtró al vacío y se lavó con 60 mL de agua y 120 mL de una mezcla de EtOH/ H_2O (1:1). El sólido se dejó secar al aire. Se obtuvieron 6,33 g de **60**, sólido amarillo. Rendimiento cuantitativo.

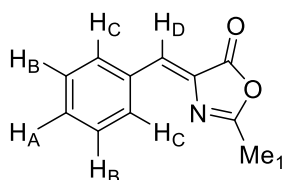
⁶⁶ M. Blanco-Lomas, I. Funes-Ardoiz, P. J. Campos, D. Sampedro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 29, 6611 – 6618.

⁶⁷ M. Blanco-Lomas, P. J. Campos, D. Sampedro, *Org. Lett.*, **2012**, 14 (7), 4334 – 4337.

PROCEDIMIENTO 2



Se disolvieron 101 mg del ácido (*Z*)-2-acetamido-3-fenil-acrílico (1,2 eq, 0,5 mmol) y 85 mg de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,0 eq, 0,4 mmol) en 5 mL de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 h. Pasado este tiempo se filtró la urea formada y al filtrado se le eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido amarillento resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt. Se obtuvieron 43 mg de **60**, sólido amarillo. Rendimiento = 47 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3228, 1729, 1695, 1621, 1491, 1388, 1275, 1242, 1104, 899.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,19 – 8,16 (2 H, m, Ar, 2 x H_B), 7,52 – 7,47 (3 H, m, H_A , 2 x H_C), 7,21 (1 H, s, H_D), 2,39 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 167,4, 166,8, 133,1, 132,6, 131,9, 131,1, 129,8, 128,9, 15,4.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 188,0710$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 210,0527$ calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2)$ 188,0707.

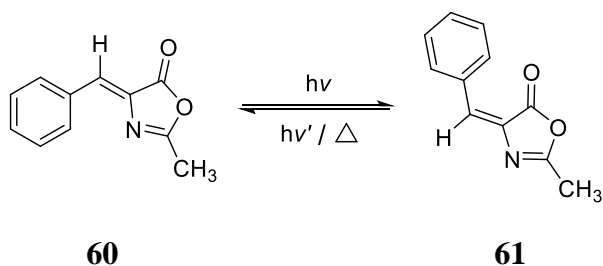
R_f (AcOEt) = 0,92.

P_f = 144 – 146 °C.

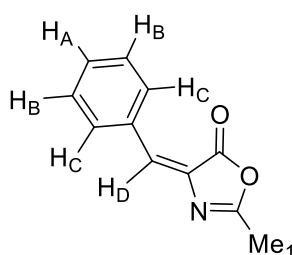
UV-VIS (CH_3CN): λ (nm) 231 ($\epsilon = 7035 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 327 ($\epsilon = 26633 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

UV-VIS (CHCl_3): λ (nm) 241 ($\epsilon = 4783 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 332 ($\epsilon = 28913 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Síntesis de **61**, (*E*)-4-benciliden-2-metiloxazol-5(4*H*)-ona^{66, 67}



El isómero (*Z*)-4-benciliden-2-metiloxazol-5(*4H*)-ona (**60**) se irradió con luz monocromática con diferentes longitudes de onda: $\lambda_{\text{inicial}} = 260 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{máx}} = 330 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{final}} = 370 \text{ nm}$. La intensidad de la luz monocromática en todos los casos fue la misma, llevando a cabo todos los experimentos bajo las mismas condiciones. Se prepararon soluciones de **60** de concentración $1,08 \times 10^{-6} \text{ M}$ en acetonitrilo previamente destilado. Una vez preparadas, 3 mL de cada una de las soluciones anteriores se irradiaron a las longitudes de onda seleccionadas en una cubeta de cuarzo (1,0 cm de camino óptico) usando un monocromador. Las reacciones fueron seguidas por RMN ^1H , para lo que se eliminó el acetonitrilo a presión reducida y el residuo se disolvió en CDCl_3 . El compuesto **61** es un sólido amarillo.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,092 (2 H, m, Ar, 2 x H_B), 7,456 (3 H, m, H_A, 2 x H_C), 7,409 (1 H, s, H_D), 2,342 (3 H, s, Me₁).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 165,0, 163,9, 139,8, 133,6, 132,5, 131,9, 131,7, 128,9, 15,5.

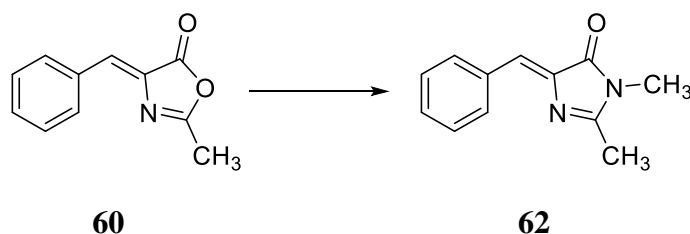
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 188,0708$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2)$ 188,0708.

R_f (AcOEt) = 0,70.

P_f = 142 – 144 °C.

UV-VIS (CH_3CN): λ (nm) 330 ($\epsilon = 15191 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Síntesis de **62**, (*Z*)-4-benciliden-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5(*4H*)-ona^{68, 69}

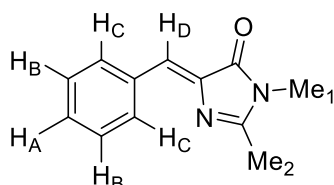


Se disolvieron 500 mg de **60** (1,0 eq, 2,7 mmol) y 574 mg de K_2CO_3 (1,5 eq, 4,2 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto. A continuación se añadieron 1,5 mL de una disolución

⁶⁸ T. Y. Cowie, M. Safarik, J. Sebestík, R. Pohl, P. Bour, P. Stepánek, *Chem. Phys. Chem.*, **2016**, *17*, 2348 – 2354.

⁶⁹ A. Baldrige, S. R. Shampa, N. Jayaraj, V. Romamurthy, L. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (5), 1498 – 1499.

acuosa de MeNH₂ al 40 % (6,5 eq, 1,35 g, 43,6 mmol) y se llevó el sistema a reflujo con agitación 22 h. Transcurrido este tiempo se filtró el exceso de K₂CO₃, se eliminó el EtOH a presión reducida y el aceite marrón obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1). Se obtuvieron 410 mg de **62**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 77 %.



IR (KBr, cm⁻¹) 1680, 1640.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 8,21 – 8,19 (2 H, m (dd), $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, Ar, 2 x H_B), 7,46 – 7,37 (3 H, m, H_A, 2 x H_C), 6,97 (1 H, s, H_D), 3,09 (3 H, s, Me₁), 2,35 (3 H, s, Me₂).

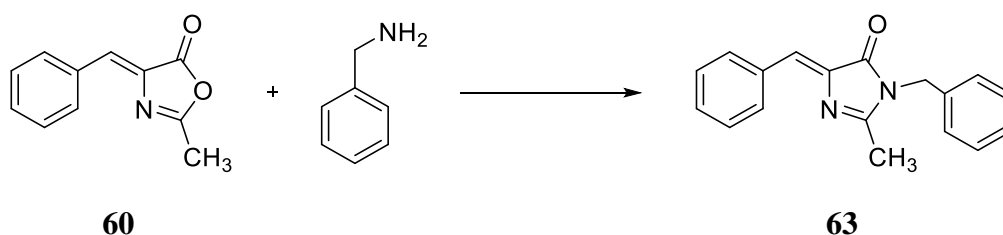
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,9, 162,8, 138,9, 134,3, 132,3, 130,2, 128,8, 127,4, 26,7, 15,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 201,1021, calculada para (C₁₂H₁₃N₂O) 201,1022.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1)) = 0,63, (AcOEt/*n*-hexano (2:1)) = 0,20, (CHCl₃/MeOH (30:1)) = 0,75.

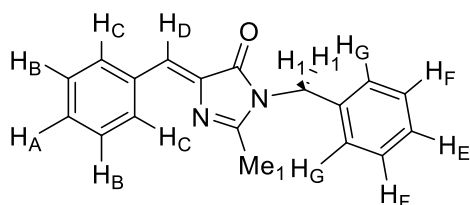
P_f = 115 – 117 °C.

Síntesis de **63**, (Z)-4-benciliden-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona^{33, 70}



Se disolvieron 332 mg de **60** (1,0 eq, 1,8 mmol) y 377 mg de K₂CO₃ (1,5 eq, 2,7 mmol) en 40 mL de EtOH absoluto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió 1,0 mL de bencilamina (5,0 eq, 9,2 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo manteniendo la agitación durante 5 h. Tras ello se filtró el exceso de K₂CO₃ no disuelto y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se digirió con 30 mL de acetona, precipitando un sólido negro que se filtró y lavó con más acetona. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con AcOEt/*n*-hexano (1:9) y AcOEt/*n*-hexano (1:1) como eluyentes. Se obtuvieron 330 mg de **63**, sólido amarillo. Rendimiento = 67 %.

⁷⁰ J. Kang, G. Zhao, J. Xu, W. Yang, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, P. 2868.



IR (KBr cm^{-1}) 3280, 3029, 2923, 2852, 2039, 1713, 1645, 1596, 1571, 1556, 1492, 1450, 1423, 1401, 1372, 1301, 1280, 1211, 1203, 1161, 1136, 1087, 1059, 1024, 1010, 984, 848, 763.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,14 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar), 7,45 – 7,33 (3 H, m, Ar), 7,31 – 7,22 (5 H, m, Ar), 7,18 (1 H, s, H_D), 4,83 (2 H, s, 2 x H_I), 2,27 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 170,7, 162,6, 138,5, 136,1, 134,2, 132,3, 130,2, 129,0, 128,8, 128,0, 127,8, 127,1, 43,9, 16,1.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 277,1337$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O})$ 277,1336.

R_f (AcOEt) = 0,93, (AcOEt/*n*-hexano (2:8)) = 0,25, (AcOEt/*n*-hexano (19:1)) = 0,93.

$\text{P}_f = 137 - 139$ °C.

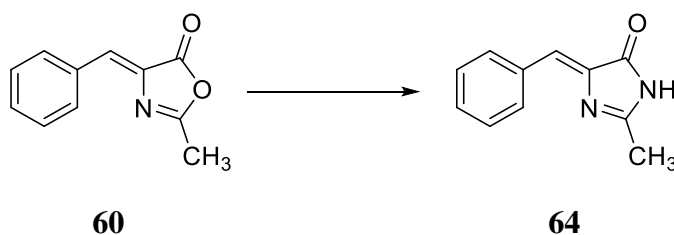
UV/Vis (THF): $\lambda_{\text{max}} = 355$ nm ($\epsilon = 22100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda_{\text{emisión}} = 430$ nm ($\epsilon = 22100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C = 78,05 %, H = 5,74 %, N = 9,93 %, O = 6,28 %.

Hallado: C = 78,24 %, H = 5,84 %, N = 10,14 %, O = 5,78 %, ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$).

Síntesis de **64**, (*Z*)-4-benciliden-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-5-ona^{71, 72, 73}



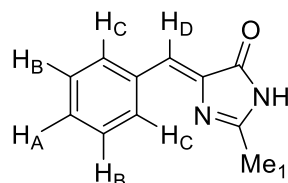
En un tubo de vidrio resistente a la presión, provisto de agitador magnético, se introdujeron 215 mg de **60** (1,0 eq, 1,2 mmol), 278 mg de K_2CO_3 (1,5 eq, 2,0 mmol), 7 mL de EtOH absoluto y 8,0 mL de NH_3 al 30 % en H_2O (104,0 eq, 205,4 mmol). Se

⁷¹ R. Saito, M. Hoshi, A. Kato, C. Ishikawa, T. Komatsu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 125, 965 – 974.

⁷² T. Stafforst, U. Diederichsen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 6, 899 – 911.

⁷³ X. Gong, H. Yang, H. Liu, Y. Jiang, Y. Zhao, H. Fu, *Org. Lett.*, **2010**, 12 (14), 3128 – 3131.

selló el tubo y se calentó a 100 °C durante 24 h con agitación. Se enfrió el tubo a temperatura ambiente y se agitó a dicha temperatura durante 2,5 h. La solución resultante se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt. Se obtuvieron 43 mg de **64**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 20 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3350, 3279, 3123, 1742, 1665, 1630, 1572, 1548, 1491, 1467, 1410, 1345, 1328, 1295, 1265, 1204, 1146, 1121, 1048, 1011, 915, 826.

RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆, δ ppm) 11,32 (1 H, s, b.s., -NH), 8,17 (2 H, d, *J* = 7,2 Hz, 2 x H_C), 7,46 – 7,36 (3 H, m, 2 x H_B, H_A), 6,84 (1 H, s, H_D), 2,25 (3 H, s, Me₁).

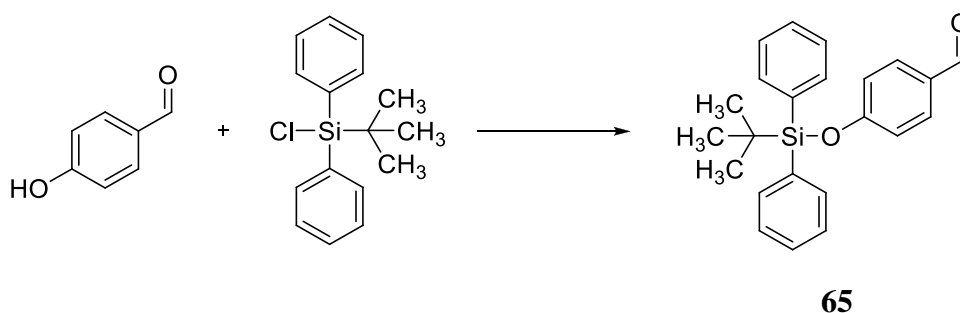
RMN ¹³C (400 MHz, dmsO-d₆, δ ppm) 171,7, 163,8, 140,2, 134,2, 131,7, 129,7, 128,6, 123,4, 16,2.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 187,0870, [M + Na]⁺ = 209,0685, calculada para (C₁₁H₁₁N₂O) 187,0866.

R_f (AcOEt) = 0,74.

P_f = 170 – 172 °C.

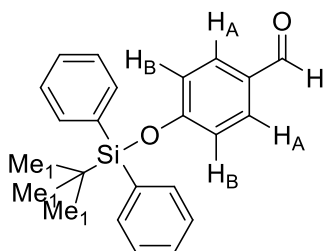
Síntesis de **65**, 4-(*tert*-butildifenilsililoxi)benzaldehído⁷⁴



Se disolvieron 2 g de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq, 16,4 mmol) en 150 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂. Seguidamente se adicionaron, con agitación y gota a gota, 3,5 mL de NEt₃ (1,5 eq, 25,2 mmol) y 4,5 mL de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (TBDPSCI) (1,0 eq, 17,3 mmol) continuando la agitación 22 h. Tras ello se filtró el sólido blanco formado y se eliminó el THF a presión reducida. El crudo aceitoso obtenido se disolvió en 100 mL de AcOEt y la disolución se lavó con HCl 10 % (5 x 20 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en

⁷⁴ Merck Frosst Canada Inc., Patent US5102881, (AI), **1992**.

columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:10). Se obtuvieron 1,6 g de **65**, sólido blanco, que se guardaron bajo atmósfera de N₂. Rendimiento = 26 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3435, 2960, 2859, 2075, 1698, 1634, 1599, 1508, 1473, 1428, 1391, 1362, 1273, 1211, 1157, 1008, 910, 836, 744.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 9,84 (1 H, s -CHO), 7,74 – 7,72 (4 H, m, -SiAr), 7,68 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz, 2 x H_A), 7,50 – 7,39 (6 H, m, -SiAr), 6,89 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz, 2 x H_B), 1,15 (9 H, s, ^tBu).

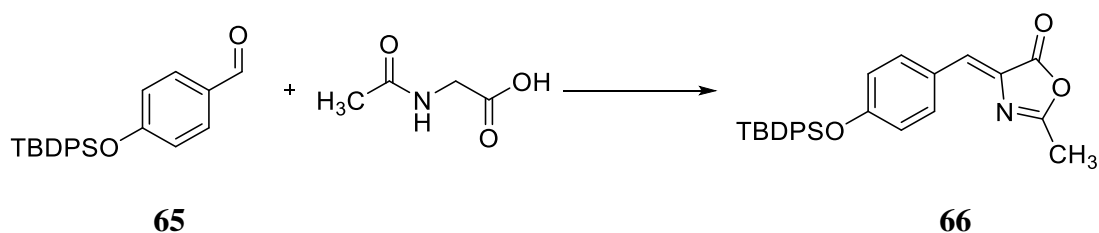
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 190,9, 161,2, 134,8, 131,7, 130,3, 128,0, 120,3, 26,4, 19,5.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 361,1619, [M + Na]⁺ = 383,1439, [2M + Na]⁺ = 743,2980, calculada para (C₂₃H₂₅O₂Si) 361,1618.

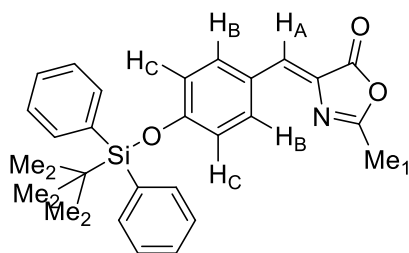
R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:10)) = 0,49.

P_f = 117 – 119 °C.

Síntesis de **66**, (Z)-4-(4-(*tert*-butildifenilsililoxi)benciliden)-2-metiloxazol-5-(4*H*)-ona



Se mezclaron 101 mg de **65** (1,0 eq, 0,3 mmol), 54 mg de *N*-acetilglicina (1,2 eq, 0,5 mmol), 35 mg de AcONa (1,2 eq, 0,4 mmol) y 3,0 mL de Ac₂O (105,7 eq, 3,24 g, 31,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se llevó el sistema a reflujo con agitación 24 h. Pasado este tiempo, el contenido del balón se vertió sobre 120 mL de H₂O/hielo. La emulsión formada se agitó durante 30 minutos más, formándose un sólido marrón abundante que se filtró al vacío, se lavó con 80 mL de una mezcla de EtOH/H₂O (1:1) (4 x 20 mL) y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 66 mg de **66**, sólido beig. Rendimiento = 53 %.



IR (KBr cm^{-1}) 2958, 2927, 2865, 1764, 1698, 1650, 1585, 1574, 1539, 1510, 1493, 1426, 1389, 1372, 1315, 1280, 1231, 1208, 1156, 1058, 997, 919, 825, 738, 608.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,23 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_C), 7,64 (4 H, dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, -SiAr), 7,50 – 7,41 (6 H, m, -SiAr), 7,28 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_B), 7,24 (1 H, s, H_A), 2,29 (3 H, s, Me_1), 1,01 (9 H, s, ^tBu).

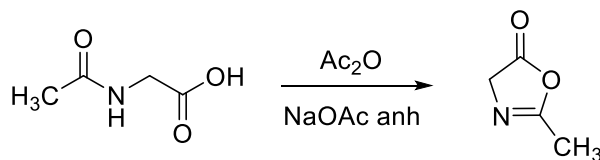
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 166,8, 158,5, 150,9, 134,0, 132,5, 131,6, 131,0, 129,9, 129,4, 128,7, 116,7, 113,2, 32,3, 27,7, 16,8.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 442,1760$, calculada para $(\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Si})$ 442,1794.

$R_f(\text{AcOEt}/n\text{-hexano (1:10)}) = 0,71$.

Síntesis de **67**, 2-metiloxazol-5(4H)-ona^{75, 76, 77, 78}

PROCEDIMIENTO 1



67

Se mezclaron 588 mg de *N*-acetilglicina (2,0 eq, 5,0 mmol), 202 mg de AcONa anhidro (1,0 eq, 2,5 mmol) y 5,0 mL de Ac_2O (21,2 eq, 5,40 g, 52,9 mmol). El sistema se calentó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación durante 1 h. Se enfrió la reacción y se vertió sobre 30 mL de $\text{H}_2\text{O}/\text{hielo}$. La mezcla formada se agitó durante 15 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (5 x 20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillento que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt . Se obtuvieron 75 mg de **67**, aceite incoloro, que fueron guardados a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y en atmósfera de N_2 . Rendimiento = 15 %.

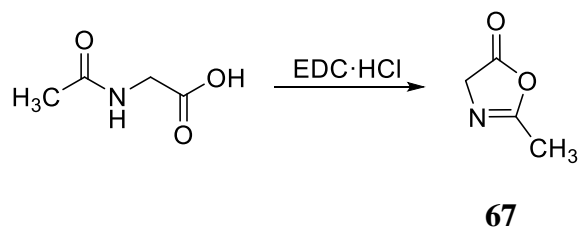
⁷⁵ Mazurkiewicz, *Polish Journal of Chemistry*, **1998**, 72 (1), 113 – 121.

⁷⁶ M. M. Yousif, S. Saeki, M. Hamana, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1980**, 17 (5), 1029 – 1034.

⁷⁷ P. K. Tripathy, *Synthesis*, **1985**, 3, 285.

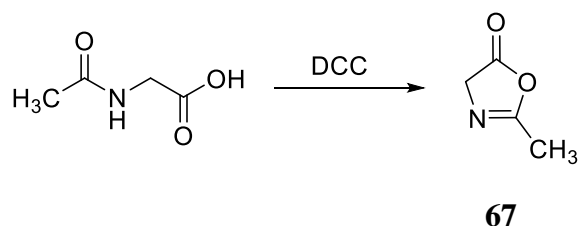
⁷⁸ Kumar, *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, **1980**, 19, (8), 704 – 707.

PROCEDIMIENTO 2

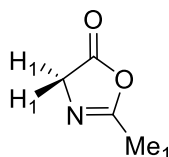


Se disolvieron 151 mg de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 1,3 mmol) y 333 mg de hidrocloreuro de la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (1,3 eq, 1,7 mmol) en 7 mL de CH₂Cl₂ anhidro en atmósfera de N₂. La suspensión formada se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras ello se añadieron 20 mL de H₂O. La mezcla bifásica se decantó y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 15 mL), NaCl sat. (2 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt. Se obtuvieron 5 mg de **67**, aceite incoloro, que se guardaron a 0 °C y en atmósfera de N₂. Rendimiento = 4 %.

PROCEDIMIENTO 3



Se disolvieron 1.139 mg de *N*-acetilglicina (1,2 eq, 9,6 mmol) y 1.654 mg de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,0 eq, 8,0 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 22 h. Tras ello se filtró la urea formada y el filtrado se evaporó a presión reducida. El sólido blanco resultante se sublimó al vacío (T = 25 °C, P = 0,05 mmHg). Se obtuvieron 77 mg de **67**, sólido incoloro aceitoso, que se guardó a 0 °C y bajo atmósfera de N₂. Rendimiento = 8 %.



IR (KBr cm⁻¹) 1818, 1678.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 4,53 (2 H, s, 2 x H₁), 2,43 (3 H, s, Me₁).

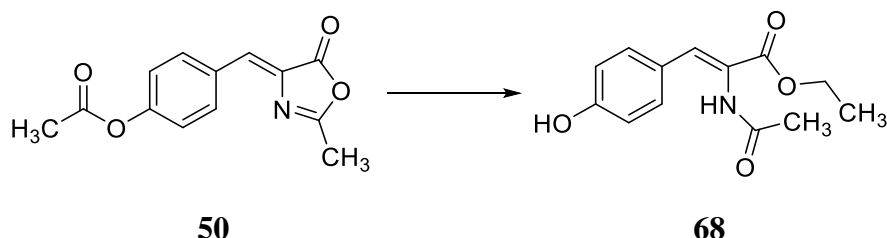
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 177,5, 166,1, 54,9, 19,7.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 100,0396, calculada para (C₄H₆NO₂) 100,0393.

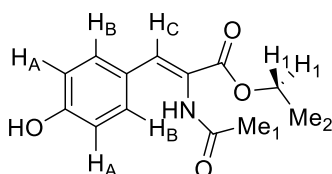
$R_f(\text{AcOEt}(\text{KMnO}_4)) = 0,86$.

$P_f = 33 - 35\text{ }^\circ\text{C}$.

Síntesis de **68**, α -acetamido-*p*-hidroxicinamato de etilo^{79, 80}



Se mezclaron 148 mg de **50** (1,0 eq, 0,6 mmol), 129 mg de K_2CO_3 (1,5 eq, 0,9 mmol) y 10 mL de una mezcla de EtOH/THF (1:1). El sistema se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras ello, la mezcla de reacción se diluyó con 25 mL de H_2O y se añadió gota a gota HCl conc. hasta pH ácido. La mezcla acidificada se extrajo con AcOEt (4 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se digirió con 60 mL de Et_2O . La fase etérea se decantó y se evaporó. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice. Eluyendo con AcOEt/ CH_2Cl_2 (1:1) primero y con AcOEt/MeOH (1:1) después, se obtuvieron 128 mg de **68**, sólido blanco. Rendimiento = 85 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3550 - 3201 (b.s), 3274, 1722, 1662, 1251.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 9,94 (1 H, s, b.s., Ph-OH), 9,41 (1 H, s, b.s., -NH), 7,51 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_A), 7,14 (1 H, s, H_C), 6,80 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_B), 4,13 (2 H, q, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1), 1,99 (3 H, s, Me_1), 1,22 (3 H, t, $J = 6,4$ Hz, Me_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 169,3, 160,6, 156,6, 129,5, 125,7, 122,5, 120,6, 115,7, 61,4, 23,3, 15,2.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 250,1001$, calculada para $(\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4)$ 250,1035.

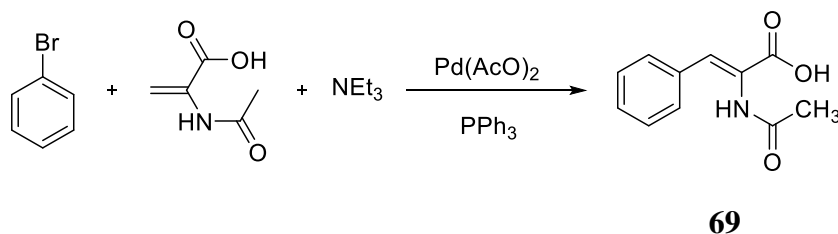
$R_f(\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)) = 0,27.

$P_f = 158 - 161\text{ }^\circ\text{C}$.

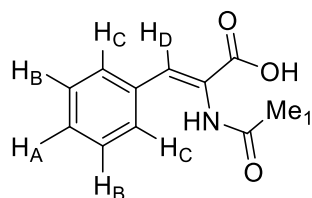
⁷⁹ Patent WO2007/126733, (A2), **2007**.

⁸⁰ P. Jones, G. B. Villeneuve, C. Fei, J. DeMarte, A. J. Haggarty, K. T. Nwe, D. A. Martin, A. M. Lebus, J. M. Finkelstein, B. J. Gour-Salin et al., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3062.

Síntesis de **69**, ácido (Z)-2-acetamido-3-fenil-acrílico^{81, 82}



Se mezclaron 379 mg del ácido 2-acetamidoacrílico (1,2 eq, 2,9 mmol), 25 mg de PPh₃ (0,04 eq, 0,1 mmol) y 5 mg de Pd(AcO)₂ (0,01 eq, 0,02 mmol). Seguidamente se adicionaron gota a gota 0,25 mL de bromobenceno (1,0 eq, 2,4 mmol) y 0,8 mL de NEt₃ (2,3 eq, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se llevó a 110 °C, con agitación vigorosa y bajo atmósfera de N₂ durante 24 h. Pasado este tiempo, se enfrió y el crudo se trató con 60 mL de HCl 10 %, agitando durante 30 minutos. Se formó un sólido marrón que se filtró al vacío y se lavó repetidas veces con H₂O. El sólido resultante se secó. Se obtuvieron 101 mg de **69**, sólido marrón. Rendimiento = 21 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3540, 3300, 1640.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 12,69 (1 H, s, b.s., -COOH), 9,48 (1 H, s, -NH), 7,60 – 7,58 (2 H, m (dd), J = 7,2 Hz, 2 x H_C), 7,41 – 7,33 (3 H, m, 2 x H_B, H_A), 7,21 (1 H, s, H_D), 1,97 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 169,4, 166,5, 133,8, 131,2, 129,8, 129,2, 128,6, 127,5, 22,6.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 206,0739, calculada para (C₁₁H₁₂NO₃) 206,0772.

R_f(AcOEt) = 0,05.

P_f = 188 – 190 °C.

Análisis Elemental

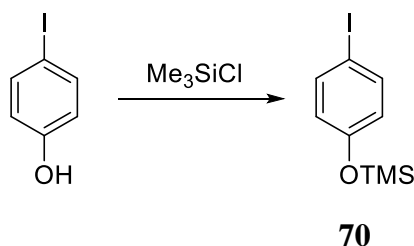
Calculado para C₁₁H₁₁NO₃: C = 64,38 %, H = 5,40 %, N = 6,83 %, O = 23,39 %,

Hallado: C = 64,26 %, H = 5,49 %, N = 6,89 %, O = 23,36 %, (C₁₁H₁₁NO₃).

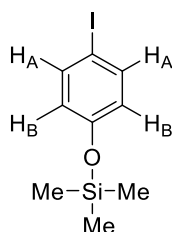
⁸¹ M. Cutolo, V. Fiandanese, F. Naso, O. Sciacovelli, *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24 (42), 4603 – 4606.

⁸² *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49 (17), 2795 – 2798.

Síntesis de **70**, 4-(trimetilsililoxi)yodobenceno^{83, 84}



A una disolución de 1 g de 4-yodofenol (1,0 eq, 4,6 mmol) y 0,8 mL de NEt₃ (1,2 eq, 5,8 mmol) en 10 mL de THF anhidro en atmósfera de N₂ se añadieron 0,6 mL de clorotrimetilsilano (1,0 eq, 4,7 mmol) gota a gota. Se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 22 h. Se eliminó el precipitado de cloruro de trietilamonio por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 1,1 g de **70**, aceite amarillo pálido. Rendimiento = 83 %.



IR (KBr cm⁻¹) 1602.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 7,55 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_A), 6,68 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_B), 0,221 (9 H, s, 3 x Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 156,4, 139,5, 122,8, 82,9, 3,6.

ESI alta resolución (-): encontrada [M - H]⁻ = 291,9780, 292,9814, distribución isotópica de yodo, calculada para (C₉H₁₄IOSi) 291,9780.

P_{eb} (**P_{atm}**) = 100 – 102 °C.

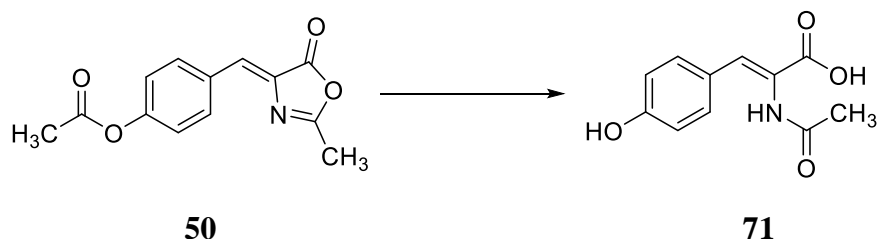
Síntesis de **71**, ácido (Z)-2-acetamido-3-(4-hidroxifenil)acrílico^{85, 86}

⁸³ O. Hassan, F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, A. Operamolla, A. Pedone, *Tetrahedron*, **2011**, 67 (2), 486 – 494.

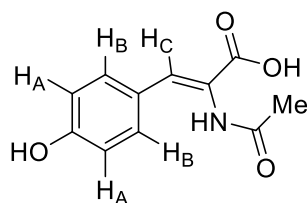
⁸⁴ Amantini, Fringuelli, Pizzo, Vaccaro, *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 66 (20), 6734 – 6737.

⁸⁵ H. N. C. Wong, Z. L. Xu, H. M. Chang, C. M. Lee, *Synthesis*, **1992**, 8, 793 – 797.

⁸⁶ T. Sttaforst, U. Diederichsen, *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 6, 899 – 911.



Se mezclaron 501 mg de **50** (1,0 eq, 2,0 mmol) y 20 mL de HCl 0,2 N. La mezcla se refluxó durante 1 h. Tras ello, se enfrió la mezcla a 30 °C, se eliminó el reactivo sobrante y el filtrado se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite rojizo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice). Eluyendo con un gradiente de AcOEt, AcOEt/MeOH (8:2), AcOEt/MeOH (7:3) y AcOEt/MeOH (1:1), se obtuvieron 289 mg de **71**, sólido naranja. Rendimiento = 64 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3289, 3149, 3015, 1656, 1511, 1432, 1369, 1271, 1193, 1170, 965, 907.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 12,21 (1 H, s, b.s., -COOH), 9,91 (1 H, s, Ph-OH), 9,27 (1 H, s, -NH), 7,48 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz, 2 x H_B), 7,17 (1 H, s, H_C), 6,78 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz, 2 x H_A), 1,97 (3 H, s, Me).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 169,1, 166,6, 158,6, 132,4, 131,7, 124,6, 124,0, 115,4, 22,5.

ESI alta resolución (-): encontrada [M - H]⁻ = 220,0613, [M - COOH - COCH₃]⁻ = 134,0614, [M - COOH]⁻ = 176,0718, [M + TFA]⁻ = 334,0538, [2M - H]⁻ = 441,1299, [(2M - H)⁻ + Na]⁻ = 463,1122, calculada para (C₁₁H₁₀NO₄) 220,0615.

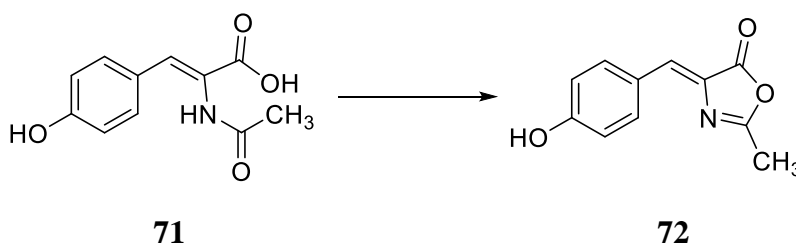
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 222,0760, calculada para (C₁₁H₁₂NO₄) 222,0761. Observaciones: En modo (+) se obtienen peores resultados.

R_f (AcOEt) = 0, (AcOEt/MeOH (7:1)) = 0,15.

P_f = 210 – 211 °C.

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ε) = 225,301 nm.

Síntesis de **72**, (Z)-4-(4-hidroxibenciliden)-2-metiloxazol-5(4H)-ona



PROCEDIMIENTO 1

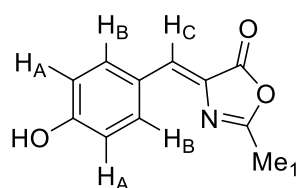
Se disolvieron 323 mg de **71** (1,0 eq, 1,5 mmol) en 10 mL de DMF anhidra. En atmósfera de N₂ se adicionaron 0,75 mL de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (3,0 eq, 4,8 mmol) y se dejó el sistema con agitación a temperatura ambiente durante 22 h. Pasado este tiempo se eliminó la DMF a presión reducida, se añadieron 50 mL de agua y se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 182 mg de **72**, sólido amarillo cristalino. Rendimiento = 61 %.

PROCEDIMIENTO 2

Se disolvieron 245 mg de **71** (1,2 eq, 1,1 mmol) y 197 mg de DCC (1,0 eq, 0,95 mmol) en 15 mL de DMF anhidra en atmósfera de N₂. La mezcla se dejó reaccionar con agitación y a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido este tiempo, la disolución se vertió sobre 200 mL H₂O y la disolución amarilla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂, AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1), AcOEt y AcOEt/MeOH (1:1). Se obtuvieron 97 mg de **72**, sólido amarillo. Rendimiento = 43 %.

PROCEDIMIENTO 3

Se mezclaron 202 mg de **71** (1,2 eq, 0,9 mmol), 148 mg de EDC·HCl (1,0 eq, 0,8 mmol) y 20 mL de H₂O en atmósfera de N₂. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Tras ello se filtró el sólido formado y el filtrado se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 60 mg de **72**, sólido amarillo. Rendimiento = 32 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3432, 3295, 3070, 2925, 2358, 1764, 1731, 1698, 1650, 1574, 1539, 1493, 1426, 1372, 1315, 1280, 1231, 1156, 1058, 998, 919.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 10,85 (1 H, s, Ph-OH), 8,06 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, 2 x H_B), 7,12 (1 H, s, H_C), 6,87 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, 2 x H_A), 2,36 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 168,2, 164,3, 160,7, 134,5, 129,5, 129,1, 118,8, 118,3, 16,4.

ESI alta resolución (-): encontrada $[\text{M} - \text{H}]^- = 202,0508$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_3)$ 202,0512.

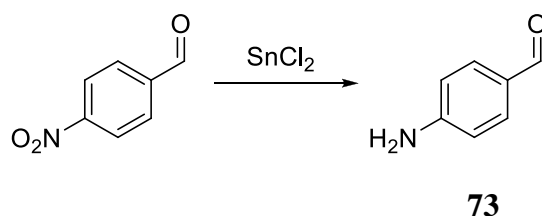
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 204,0655$, $[(\text{M} + \text{H}_2\text{O})]^+ = 222,0763$ (forma abierta, **71**), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 226,0471$, $[(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 244,0587$, $[2\text{M} + \text{H}]^+ = 407,1242$, $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 429,1061$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+ = 443,1433$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 465,1268$, $[4\text{M} + \text{Na}]^+ = 835,2230$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3)$ 204,0655.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 204,0$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3)$ 204,1.

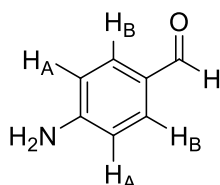
t_r (min) = 8,45.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,40, (AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,78.

Síntesis de **73**, 4-aminobenzaldehído⁸⁷



Se mezclaron 258 mg de 4-nitrobenzaldehído (1,0 eq, 1,7 mmol) y 1.665 mg de SnCl_2 anhidro (5,0 eq, 8,8 mmol) en 25 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se reflujoó con agitación durante 4 h, tras lo que la disolución se vertió sobre 200 g de H_2O /hielo agitando vigorosamente. A esta mezcla se añadió NaHCO_3 sat. hasta $\text{pH} \approx 7 - 8$, se extrajo con AcOEt (4 x 100 mL); la fase orgánica se lavó con NaCl sat. (4 x 50 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 200 mg de **73**, sólido anaranjado marronoso. Dicho producto se guardó a baja temperatura y en atmósfera de N_2 para evitar posibles polimerizaciones. Rendimiento = 97 %.



⁸⁷ Patent US2003/176438, (A1), 2003.

IR (KBr cm^{-1}) 3648, 3344, 3217, 3032, 2921, 2851, 2739, 1669, 1619, 1591, 1516, 1441, 1417, 1362, 1303, 1282, 1226, 1153, 1009, 970, 894.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 9,76 (1 H, s, -CHO), 7,69 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz, 2 x H_B), 6,70 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz, 2 x H_A), 4,24 (2 H, s, b.s., - NH_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 191,3, 153,2, 133,2, 128,5, 114,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 122,0600$, calculada para $(\text{C}_7\text{H}_8\text{NO})$ 122,0601.

ESI alta resolución (-): encontrada $[\text{M} - \text{H}]^- = 120,0456$, calculada para $(\text{C}_7\text{H}_6\text{NO})$ 120,0455.

R_f (AcOEt) = 0,87.

$P_f = 69 - 71$ °C.

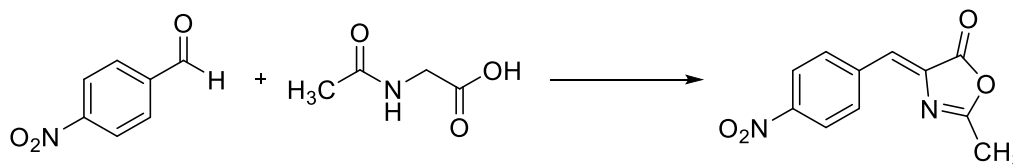
UV/Vis (CH_3OH): $\lambda = 250$ nm ($\epsilon = 27.542 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda = 280$ nm ($\epsilon = 61.659 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

➤ Procedimiento general para la síntesis de (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas substituidas

Se hicieron reaccionar 1,4 eq. de diferentes benzaldehídos sustituidos con 1,0 eq. de *N*-acetilglicina en presencia de 1,6 eq. de NaOAc anhidro y Ac_2O como disolvente. La mezcla se reflujoó 5 h con agitación. Tras ello se atemperó el balón hasta 40 – 50 °C y el contenido se vertió sobre agua-hielo y se agitó el sistema vigorosamente durante 15 minutos más. Apareció un precipitado abundante, que se filtró al vacío, se lavó con una mezcla de EtOH/ H_2O (1:1) frío y se dejó secar al aire.

➤ (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas para-sustituidas

Síntesis de **74**, (Z)-2-metil-4-(4-nitrobenciliden)oxazol-5(4H)-ona^{88, 89, 90}



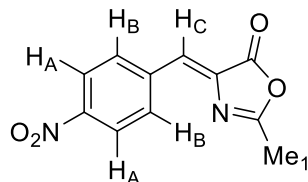
74

⁸⁸ Baskar, Pandian, Priya, Chadha, Anju, *Tetrahedron*, **2005**, 61 (52), 12296 – 12306.

⁸⁹ M. I. Husain, V. Kumar, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry*, **1992**, 31 (4), 285 – 288.

⁹⁰ A. Zonouzi, R. Mirzazadeh, M. Talebi, R. Jafarypoor, A. Peivandi, S. W. Ng, *Heterocycles*, **2010**, 81 (9), 2131 – 2138.

Se siguió el procedimiento general a partir de 310 mg de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 2,7 mmol), 524 mg de 4-nitrobenzaldehído (1,4 eq, 3,5 mmol), 354 mg de NaOAc anhidro (1,6 eq, 4,3 mmol) y 5 mL de Ac₂O (20,0 eq, 52,9 mmol). Se obtuvieron 593 mg de **74**, sólido amarillo cristalino. Rendimiento = 97 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3360, 3106, 3070, 2850, 2450, 2175, 1776, 1713, 1662, 1656, 1602, 1589, 1520, 1493, 1451, 1426, 1382, 1340, 1267, 1239, 1166, 1108, 1051, 1012, 998, 918, 870, 821, 748.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,40 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A), 8,32 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B), 7,34 (1 H, s, H_C), 2,43 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 168,2, 135,7, 132,6, 130,5, 130,4, 128,0, 126,3, 123,9, 123,5, 15,6.

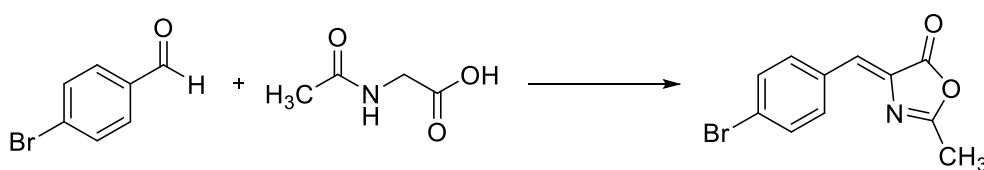
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 233,0551, calculada para (C₁₁H₉N₂O₄) 233,0552.

R_f(AcOEt) = 0,88.

P_f = 178 – 180 °C.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} = 350 nm, (ε = 24769 M⁻¹cm⁻¹).

Síntesis de **75**, (Z)-4-(4-bromobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{91, 92}

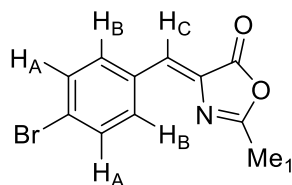


75

Se siguió el procedimiento general a partir de 2 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 17,1 mmol), 4,3 g de 4-bromobenzaldehído (1,4 eq, 11,7 mmol), 2,3 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 27,7 mmol) y 40 mL de Ac₂O (24,8 eq, 43,2 g, 423,2 mmol) El precipitado formado se lavó además de con EtOH/H₂O (1:1) (5 x 15 mL), con *n*-hexano (4 x 10 mL). Se obtuvieron 3,4 g de **75**, sólido amarillo. Rendimiento = 75 %.

⁹¹ G. J. Huang, J. S. Yang, *Chemistry – An Asian Journal*, **2010**, 5 (9), 2075 – 2085.

⁹² T. Runcevski, M. Blanco-Lomas, M. Marazzi, M. Cejuela, D. Sampedro, R. E. Dinnebier, *Angewandte Chemie – International Edition*, **2014**, 53 (26), 6738 – 6742.



IR (KBr cm^{-1}) 3273, 3019, 2935, 2799, 2648, 2586, 2419, 2229, 2161, 1774, 1679, 1649, 1601, 1580, 1522, 1435, 1428, 1380, 1363, 1256, 1201, 1183, 1117, 1069, 1030, 945.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,91 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_A), 7,54 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_B), 7,01 (1 H, s, H_C), 2,39 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 167,7, 166,7, 133,6, 133,2, 132,3, 132,2, 130,0, 125,9, 15,9.

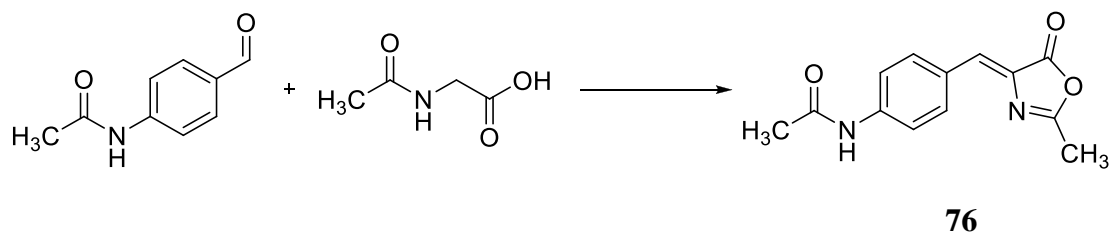
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 265,9812$, calculada para ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNO}_2$) 265,9815.

R_f (AcOEt) = 0,72, (CH_2Cl_2) = 0,91.

P_f = 151 – 153 $^\circ\text{C}$.

UV/Vis (CH_3CN): $\lambda = 227$ nm ($\epsilon = 7457 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda = 234$ nm ($\epsilon = 7119 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda = 243$ nm ($\epsilon = 6101 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda = 333$ nm ($\epsilon = 24407 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda = 348$ nm ($\epsilon = 17966 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Síntesis de 76, (Z)-4-(4-acetamidobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{93, 94, 95}



PROCEDIMIENTO 1

Se siguió el procedimiento general a partir de 1,9 g de 4-acetamidobenzaldehído (1,4 eq, 11,5 mmol), 1 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 8,5 mmol), 1,2 g de NaOAc anhidro (1,7 eq, 14,5) y 20 mL de Ac_2O (24,8 eq, 21,6 g, 211,6 mmol). El precipitado se lavó con EtOH 50 % (6 x 10 mL), con *n*-hexano (3 x 10 mL) y se purificó por cromatografía eluyendo

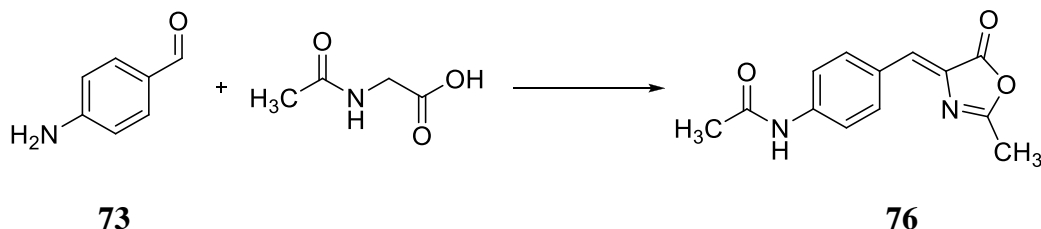
⁹³ K. Takrouri, T. Chen, E. Papadopoulos, R. Sahoo, E. Kabha, H. Chen, S. Cantel, G. Wagner, J. A. Halperin, B. H. Aktas, M. Chorev, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 77, 361 – 377.

⁹⁴ K. M. Khan, U. R. Mughal, M. T. H. Khan, U. Zia, S. Perveen, M. I. Choudhary, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2006**, 14 (17), 6027 – 6033.

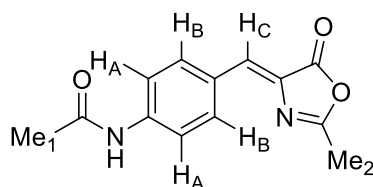
⁹⁵ M. F. Brana, M. L. Garcia, B. Lopez, B. de Pascual-Teresa, A. Ramos, J. M. Pozuelo, M. T. Domínguez, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2004**, 2 (13), 1864 – 1871.

con AcOEt/*n*-hexano (1:1). Se obtuvieron 1,4 g de **76**, sólido naranja. Rendimiento = 67 %.

PROCEDIMIENTO 2



Se siguió el procedimiento general a partir de 1 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 8,8 mmol), 1,4 g de 4-aminobenzaldehído (1,4 eq, 11,8 mmol), 1,2 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 14,4 mmol) y 20 mL de Ac₂O (24,2 eq, 21,6 g, 211,6 mmol). El sólido se lavó con una mezcla de H₂O/EtOH (1:1) (5 x 10 mL), con *n*-hexano (4 x 20 mL) y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:1). Se obtuvieron 1,4 g de **76**, sólido naranja. Rendimiento = 65 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3317, 1700, 1684, 1670, 1663, 1653, 1647, 1635, 1588, 1507, 1491, 1253, 1177, 669, 652, 537.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,11 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_B), 7,69 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_A), 7,26 (1 H, s, H_C), 7,13 (1 H, s, b.s., -NH), 2,19 (3 H, s, Me₁), 1,99 (3 H, s, Me₂).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 168,2, 166,7, 161,9, 140,3, 136,5, 134,7, 132,9, 132,7, 120,4, 26,6, 16,2.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 245,0919, [2M + H]⁺ = 489,1763, calculada para (C₁₃H₁₃N₂O₃) 245,0921.

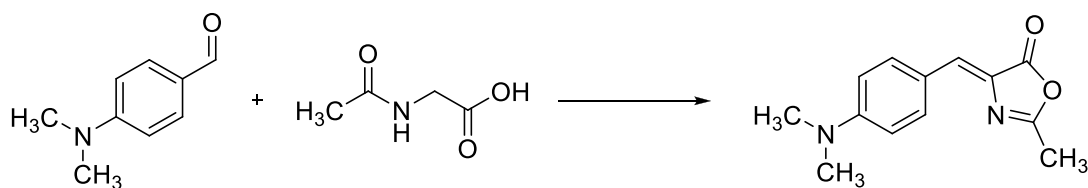
R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,79.

P_f = 225 – 226 °C.

Síntesis de **77**, (Z)-4-(4-dimetilaminobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{96,97}

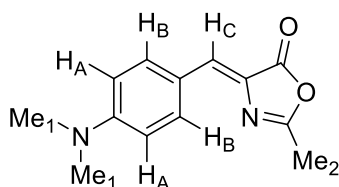
⁹⁶ M. Bhalla, P. K. Naithani, T. N. Bhalla, A. K. Saxena, K. Shanker, *Journal of the Indian Chemical Society*, **1992**, 69 (9), 594 – 595.

⁹⁷ K. Clagg, H. Hou, A. B. Weinstein, D. Russell, S. S. Stahl, S. G. Koenig, *Organic Letters*, **2016**, 18 (15), 3586 – 3589.



77

Se siguió el procedimiento general a partir de 3,3 g del 4-dimetilaminobenzaldehído (1,4 eq, 23,9 mmol), 1,9 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 17,8 mmol), 2,3 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 27,7 mmol) y 20 mL de Ac₂O (11,9 eq, 21,6 g, 211,6 mmol). Se obtuvieron 3 g de **77**, sólido rojo intenso. Rendimiento = 31 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3082, 2908, 2895, 2824, 1776, 1758, 1656, 1648, 1578, 1518, 1493, 1451, 1426, 1366, 1304, 1264, 1231, 1193, 1154, 1125, 935, 897, 815, 520.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 8,03 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B), 7,07 (1 H, s, H_C), 6,78 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A), 3,03 (6 H, s, 2 x Me₁), 2,34 (3 H, s, Me₂).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 168,6, 152,4, 134,6, 134,3, 132,3, 132,1, 129,5, 120,8, 26,7, 15,7.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 231,1125, calculada para (C₁₃H₁₅N₂O₂) 231,1128.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): encontrada [M + H]⁺ = 231,0, calculada para (C₁₃H₁₅N₂O₂) 231,1.

t_r (min) = 9,80.

R_f(AcOEt) = 0,75.

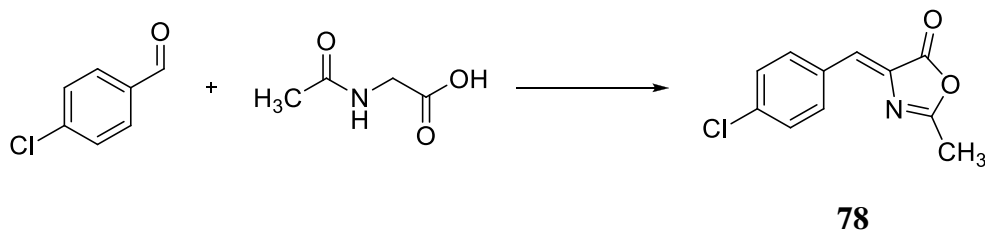
P_f = 167 – 169 °C.

Síntesis de **78**, (Z)-4-(4-clorobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{98, 99, 100}

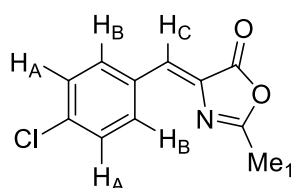
⁹⁸ V. Weber, C. Rubat, E. Duroux, C. Lartigue, M. Madesclaire, P. Coudert, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2005**, 13 (14), 4552 – 4564.

⁹⁹ L. D. S. Yadav, A. Singh, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44 (30), 5637 – 5640.

¹⁰⁰ Northwest University, Patent EP2019090, (AI), **2009**, p. 8.



Se siguió el procedimiento general a partir de 3,3 g de 4-clorobenzaldehído (1,4 eq, 23,1 mmol), 2 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 17,1 mmol), 2,3 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 27,8 mmol) y 40 mL de Ac₂O (24,8 eq, 43,2 g, 423,2 mmol). El residuo se lavó con EtOH 50 % (3 x 15 mL) y con *n*-hexano (3 x 15 mL). Se obtuvieron 3,1 g de **78**, sólido amarillo. Rendimiento = 81 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3070, 1770, 1725, 1678, 1657, 1602, 1582, 1564, 1529, 1451, 1410, 1380, 1313, 1280, 1231, 1164, 1106, 1050, 1018, 994, 889, 846, 712.

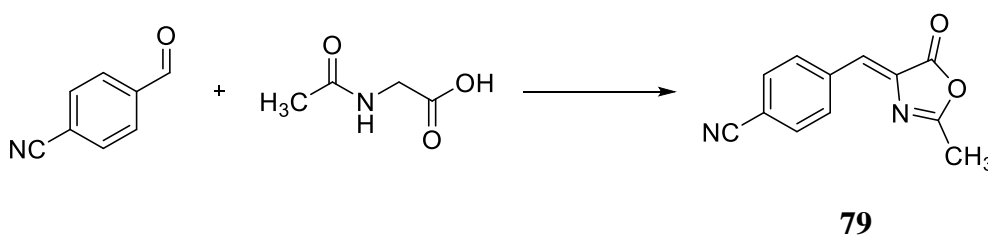
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,05 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz, 2 x H_B), 7,43 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz, 2 x H_A), 7,11 (1 H, s, H_C), 2,44 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 167,1, 166,6, 135,6, 133,4, 133,0, 131,9, 128,9, 128,1, 15,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 222,0318, calculada para (C₁₁H₉ClNO₂) 222,0316.

P_f = 143 – 144 °C.

Síntesis de **79**, (Z)-4-(4-cianobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{101, 102}

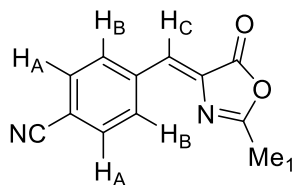


Se siguió el procedimiento general a partir de 2,3 g de 4-cianobenzaldehído (1,4 eq, 17,7 mmol), 1,5 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 12,8 mmol), 1,7 g de NaOAc anhidro (1,7

¹⁰¹ T. G. Barros, S. Pinheiro, Williamson, A. Tanuri, Gomes Jr., H. S. Pereira, Brindeiro, J. B. A. Neto, Antunes, E. M. F. Muri, *Amino Acids*, **2010**, *38* (3), 701 – 709.

¹⁰² H. Jendralla, B. Seuring, J. Herchen, B. Kulitzscher, J. Wunner et al., *Tetrahedron*, **1995**, *51* (44), 12047 – 12068.

eq, 21,2 mmol) y 40 mL de Ac₂O (33,0 eq, 43,2 g, 423,2 mmol). Se obtuvieron 2,3 g de **79**, sólido amarillo. Rendimiento = 84 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3068, 3044, 2224, 1775, 1684, 1656, 1606, 1594, 1539, 1504, 1419, 1379, 1321, 1255, 1228, 1180, 1131, 1094, 1052, 998, 870, 740, 669.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,31 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz, 2 x H_A), 7,94 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz, 2 x H_B), 7,28 (1 H, s, H_C), 2,42 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 168,5, 166,9, 137,4, 135,2, 132,6, 132,1, 126,9, 118,6, 112,4, 15,5.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 213,0666, calculada para (C₁₂H₉N₂O₂) 213,0659.

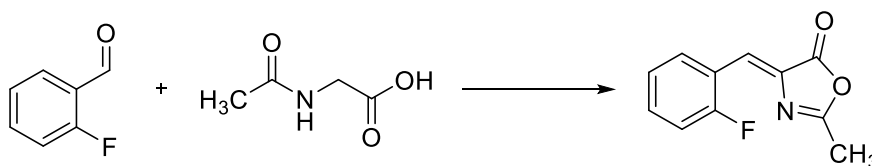
P_f = 192 – 193 °C.

UV/Vis (CH₃CN): λ = 235 nm (ε = 12121 M⁻¹cm⁻¹), λ = 332 nm (ε = 20909 M⁻¹cm⁻¹), λ = 334 nm (ε = 39000 M⁻¹cm⁻¹), λ = 351 nm (ε = 13636 M⁻¹cm⁻¹).

➤ (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas orto-sustituidas

Las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas orto-sustituidas se sintetizaron de manera análoga a las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas para-sustituidas.

Síntesis de **80**, (Z)-4-(2-fluorobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{103, 104}



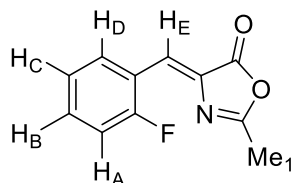
80

Se siguió el procedimiento general a partir de 4,96 mL de 2-fluorobenzaldehído (5,8 g, 1,4 eq, 47,1 mmol), 4 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 34,2 mmol), 4,7 g de NaOAc anhidro (1,7 eq, 56,7 mmol) y 40 mL de Ac₂O (12,4 eq, 43,2 g, 423,2 mmol). El sólido amarillo

¹⁰³ V. R. Arava, S. R. Amasa, B. K. Goud Bhatthula, L. S. Kompella, V. P. Matta, M. C. S. Subha, *Synthetic Communications*, **2013**, 43 (21), 2892 – 2897.

¹⁰⁴ Q. An, J. Shen, D. Liu, Y. Liu, W. Zhang, *Organic Letters*, **2017**, 19 (11), 2925 – 2928.

precipitado se lavó con EtOH 50 % (2 x 10 mL) y CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Se obtuvieron 5,5 g de **80**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 78 %.



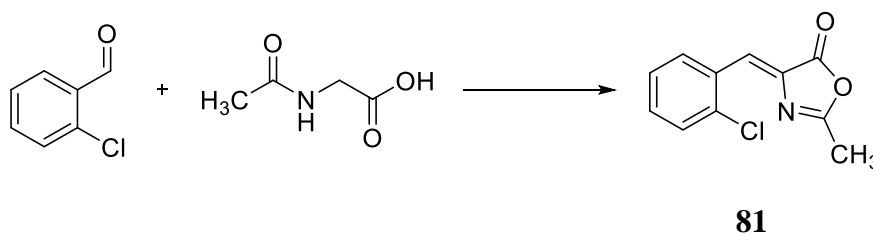
IR (KBr cm⁻¹) 3334, 1793, 1714, 1658, 1627, 1528, 1478, 1227, 1204, 892, 883, 793, 751.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,58 (1 H, td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_B), 7,54 (1 H, td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_C), 7,33 (2 H, m (2 x dd), $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, H_A, H_D), 7,14 (1 H, s, H_E), 2,39 (3 H, s, Me₁).

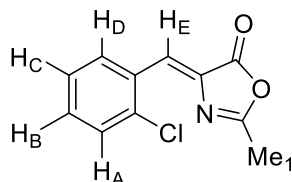
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 167,6, 161,3, 133,8, 131,5, 131,2, 129,9, 129,5, 126,0, 124,7, 124,1, 15,9.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 206,0612, [M + H₂O]⁺ = 224,0717 (posible forma ácido acrílico sustituido), [(M + H₂O) + Na]⁺ = 246,0543, [2(M + H₂O) + H]⁺ = 447,1349, [2(M + H₂O) + Na]⁺ = 469,1190, calculada para (C₁₁H₉FNO₂) 206,0612.

Síntesis de **81, (Z)-4-(2-clorobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona**^{105, 106}



Se siguió el procedimiento general a partir de 5,3 mL de 2-clorobenzaldehído (6,6 g, 1,3 eq, 47,1 mmol), 4 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 34,2 mmol), 4,7 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 55,5 mmol) y 40 mL de Ac₂O (12,4 eq, 43,2 g, 423,2 mmol). Se obtuvieron 7 g de **81**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 92 %.



¹⁰⁵ F. Parmeggiani, S. T. Ahmed, M. P. Thompson, N. J. Weise, J. L. Galman, D. Gahloth, M. S. Dunstan, D. Leys, N. J. Turner, *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2016**, 358 (20), 3298 – 3306.

¹⁰⁶ V. A. Rani, B. Y. Kumari, *Asian Journal of Chemistry*, **2014**, 26 (18), 5931 – 5934.

IR (KBr cm^{-1}) 3327, 3226, 3009, 1714, 1628, 1515, 1466, 1432, 1396, 1280, 1212, 1111, 1035, 959, 745, 720, 601.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,62 – 8,60 (1 H, m (td), H_B), 7,58 – 7,56 (1 H, m (td), H_C), 7,49 – 7,45 (2 H, m (2 x dd), H_A , H_D), 7,30 (1 H, s, H_E), 2,38 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 167,9, 152,8, 134,2, 133,6, 131,7, 129,9, 129,1, 127,8, 126,5, 112,7, 15,8.

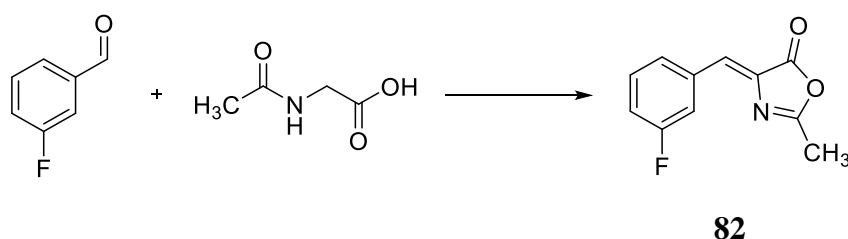
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 222,0320$, $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+ = 240,0423$ (posible forma abierta), $[(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 262,0244$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+ = 479,0780$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 501,0589$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2)$ 222,0316.

$\text{P}_\text{f} = 158 - 160$ °C.

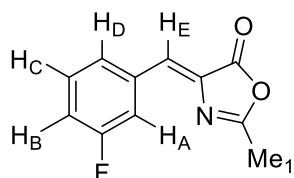
➤ (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas meta-sustituidas

Las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas meta-sustituidas se sintetizaron de manera análoga a las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas para-sustituidas.

Síntesis de **82**, (Z)-4-(3-fluorobenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{97, 107}



Se siguió el procedimiento general a partir de 5 mL de 3-fluorobenzaldehído (5,5 g, 1,4 eq, 47,5 mmol), 4 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 34,2 mmol), 4,6 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 56,1 mmol) y 40 mL de Ac_2O (12,4 eq, 43,2 g, 423,2 mmol). Se obtuvieron 6,3 g de **82**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 90 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3076, 1787, 1654, 1600, 1486, 1439, 1378, 1252, 1157, 881, 856, 783, 682, 647, 527.

¹⁰⁷ A. Yamashita, E. B. Norton, J. A. Kaplan, C. Niu, F. Loganzo, R. Hernández, C. F. Beyer, T. Annable, S. Musto, C. Discifani, A. Zask, S. Ayral-Kaloustian, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2004**, 14 (21), 5317 – 5322.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 7,99 (1 H, dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_D), 7,87 (1 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_A), 7,51 – 7,46 (1 H, m (td), H_C), 7,27 (1 H, td, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_B), 7,14 (1 H, s, H_E), 2,36 (3 H, s, Me_1).

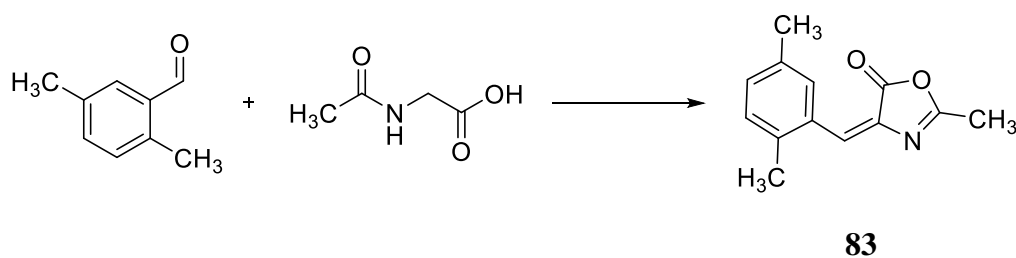
RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 168,2, 152,3, 135,2, 132,0, 131,8, 131,5, 130,0, 129,6, 126,2, 124,3, 15,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 206,0612$, $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+ = 224,0723$ (posible forma abierta, ácido acrílico sustituido), $[(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 246,0540$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O})]^+ = 447,137$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 469,1194$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FNO}_2)$ 206,0612.

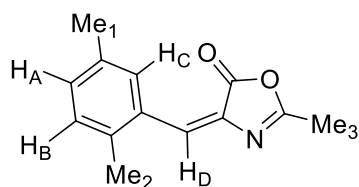
➤ (E)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas disustituidas

Las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas disustituidas se sintetizaron de manera análoga a las (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas *para*-sustituidas.

Síntesis de **83**, (E)-4-(2,5-dimetilbenciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona^{108, 109, 110}



Se siguió el procedimiento general a partir de 6,6 mL de 2,5-dimetilbenzaldehído (6,27 g, 1,4 eq, 46,7 mmol), 4 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 34,2 mmol), 4,7 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 55,5 mmol) y 40 mL de Ac_2O (12,4 eq, 43,2 g, 423,2 mmol). El sólido resultante se lavó con EtOH 50 % (4 x 10 mL), Et_2O (5 x 10 mL) y se purificó por cromatografía. Eluyendo con AcOEt se obtuvieron 2,4 g de **83**, sólido naranja. Rendimiento = 33 %.



¹⁰⁸ M. Cygler, C. P. Huber, J. R. P. Godin, D. J. Phelps, *Canadian Journal of Chemistry*, **1986**, 64, 2064 – 2067.

¹⁰⁹ J. N. Chatterjea, H. Mukherjee, *Journal of the Indian Chemical Society*, **1960**, 37, 379 – 391.

¹¹⁰ K. Ajeesh, Y. D. Bodke, A. N. Gowda, G. Sambasivam, K. G. Bhat, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2017**, 54 (3), 1904 – 1924.

IR (KBr cm^{-1}) 3065, 2925, 1792, 1767, 1674, 1655, 1592, 1567, 1495, 1454, 1380, 1288, 1259, 1165, 1033, 964, 912, 890, 761, 689.

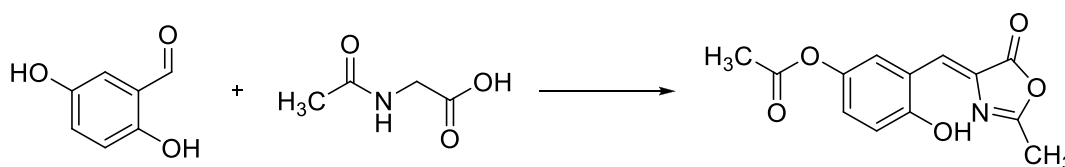
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 8,31 (1 H, s, H_D), 7,23 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz, H_C), 7,20 (1 H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_A), 7,18 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz, H_B), 2,40 (3 H, s, Me_1), 2,39 (3 H, s, Me_2), 2,31 (3 H, s, Me_3).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 168,9, 152,0, 136,2, 135,4, 132,3, 131,6, 129,1, 128,6, 128,1, 112,8, 20,7, 18,9, 15,4.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 216,1020$, $[(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+ = 234,1125$ (posible forma abierta), $[(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 256,0951$, $[2(\text{M} + \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}]^+ = 489,2003$, calculada para $(\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2)$ 216,1019.

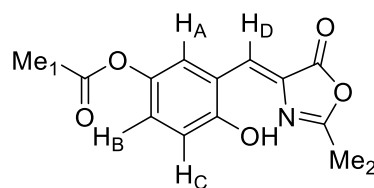
$R_f(\text{AcOEt}) = 0,93$.

Síntesis de **84**, (Z)-4-(2-hidroxi-5-acetoxi-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona¹¹¹



84

Se siguió el procedimiento general a partir de 557 mg del 2,5-dihidroxibenzaldehído (1,4 eq, 4,0 mmol), 360 mg de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 3,1 mmol), 410 mg de NaOAc anhidro (1,6 eq, 5,0 mmol) y 3,5 mL de Ac_2O (12,1 eq, 3,78 g, 37,0 mmol). Tras purificación por cromatografía (gel de sílice, $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$ (1:2) se aislaron 308 mg de **84**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 35 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3329, 3081, 2923, 2851, 1798, 1751, 1674, 1659, 1598, 1576, 1494, 1427, 1364, 1234, 1165, 1153, 1117, 1058, 955, 876, 835, 764, 692.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,79 (1 H, s, Ph-OH), 8,58 (1 H, s, H_D), 7,51 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz, H_A), 7,43 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz, H_C), 7,26 (1 H, dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, H_B), 2,29 (3 H, s, Me_1), 2,17 (3 H, s, Me_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 170,3, 169,3, 157,3, 147,1, 146,9, 125,1, 123,2, 122,6, 120,3, 120,1, 116,8, 23,9, 20,8.

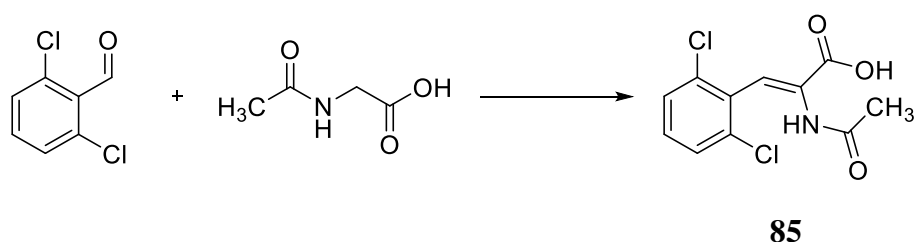
¹¹¹ Neuberger, *Biochemical Journal*, **1948**, 43, 599 – 602.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 262,0713$, $[\text{fragmento}]^+ = 220,0607$ (pérdida del grupo acetoxi), $[M + Na]^+ = 284,0535$, $[2M + Na]^+ = 5450,1166$, calculada para $(C_{13}H_{12}NO_5)$ 262,0710.

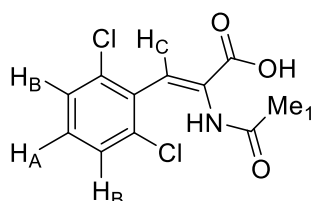
$R_f(\text{AcOEt}/n\text{-hexano (1:2)}) = 0,18$.

$P_f = 140 - 141$ °C.

Síntesis de **85**, ácido (Z)-2-acetamido-3-(2,6-diclorofenil)acrílico



Se siguió el procedimiento general a partir de 2 g de *N*-acetilglicina (1,0 eq, 17,1 mmol), 4 g del 2,6-diclorobenzaldehído (1,4 eq, 23,1 mmol), 2,3 g de NaOAc anhidro (1,6 eq, 28,3 mmol) y 20 mL de Ac_2O (12,4 eq, 21,6 g, 211,6 mmol). El sólido aislado se lavó con EtOH 50 % (4 x 10 mL), CH_2Cl_2 (4 x 15 mL) y se secó. Se obtuvieron 420 mg de **85**, sólido marrón pálido. Rendimiento = 10 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3368, 3270, 3064, 2847, 2782, 1716, 1669, 1650, 1582, 1558, 1425, 1367, 1273, 1248, 1145, 1070, 1043, 941, 783, 757, 663, 596.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 9,36 (1 H, s, b.s., -NH), 7,48 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x H_B), 7,34 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz, H_A), 6,75 (1 H, s, H_C), 1,84 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm) 169,4, 161,6, 135,7, 132,5, 128,3, 126,4, 126,1, 121,9, 23,3.

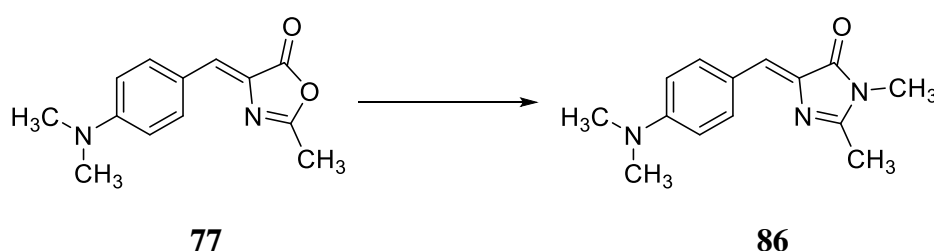
ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 274,0033$, 276,0148, $[M + Na]^+ = 295,9857$, $[2M + H]^+ = 546,9997$, $[2M + Na]^+ = 5568,9815$, calculada para $(C_{11}H_{10}ClNO_3)$ 274,0032.

$R_f(\text{AcOEt}) = 0$.

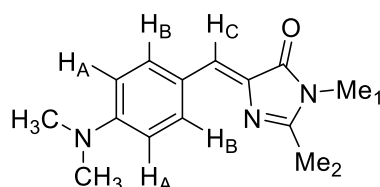
- Procedimiento general para la obtención de (Z)-4-benciliden-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-onas substituidas a partir de (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-onas^{53, 56, 61, 112, 113}

A una disolución de la 1,3-oxazol-5(4H)-ona sustituida (1 eq.) en EtOH absoluto se añadieron 1,5 eq de K₂CO₃ y una amina primaria (6,5 eq. de MeNH₂ ó 5,0 eq. de BnNH₂). La disolución se reflujoó con agitación durante 22 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró el K₂CO₃ sin reaccionar y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Síntesis de **86**, (Z)-4-(4-dimetilaminobenciliden)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5(4H)-ona^{53,}
114



Según el procedimiento general se disolvieron 510 mg de **77** (1,0 eq, 2,2 mol), 472 mg de K₂CO₃ (1,5 eq, 3,4 mmol) y 1,3 mL de MeNH₂ al 40 % en H₂O (1,15 g, 6,5 eq, 14,4 mmol), en 50 mL de EtOH absoluto. El aceite obtenido se cromatografió con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se aisló un sólido que se lavó con Et₂O (4 x 15 mL). Se aislaron 48 mg de **86**, sólido rojo intenso. Rendimiento = 9 %*.



IR (KBr cm⁻¹) 3339, 3077, 2919, 2852, 1678, 1633, 1588, 1557, 1525, 1463, 1394, 1360, 1290, 1228, 1169, 1136, 1116, 1064, 1026, 928, 814, 764, 653, 583.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 8,30 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B, isómero minoritario), 8,05 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_B', isómero mayoritario), 7,11 (1 H, s, H_C, minoritario), 6,86 (1 H, s, H_C', mayoritario), 6,75 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A', mayoritario), 6,74 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz, 2 x H_A, minoritario), 3,09 (3 H, s, Me₁,

¹¹² N. B. Patel, H. R. Patel, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2011**, 48, 373.

¹¹³ K-Y. Chen, Y-M. Cheng, C-H. Lai, C-C. Hsu, M-L. Ho, G-H. Lee, P-T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4534.

¹¹⁴ M. Muselli, L. Colombeau, J. Hédouin, C. Hoarau, L. Bischoff, *Synlett*, **2016**, 27 (20), 2819 – 2825.

* En este caso, **86** era una mezcla de los isómeros Z/E en una relación 1:2 indistinguibles entre sí y determinada por RMN ¹H. Este hecho no influye en las propiedades que se pretenden estudiar.

minoritario), 3,08 (3 H, s, Me₁' , mayoritario), 3,02 (6 H, s, -NMe₂, minoritario), 3,00 (6 H, s, -NMe₂' , mayoritario), 2,32 (3 H, s, Me₂' , mayoritario), 2,23 (3 H, s, Me₂, minoritario).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,8, 159,2, 151,7, 134,8, 134,3, 129,0, 122,4, 111,9, 40,2, 26,7, 15,7.

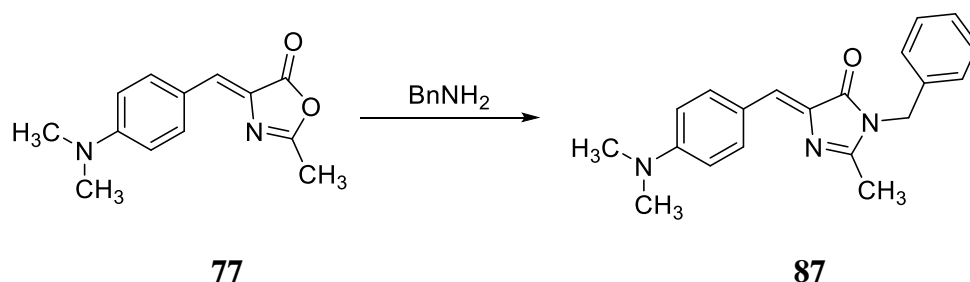
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 244,1446, [M + Na]⁺ = 266,1273 calculada para (C₁₄H₁₈N₃O) 244,1444.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,21.

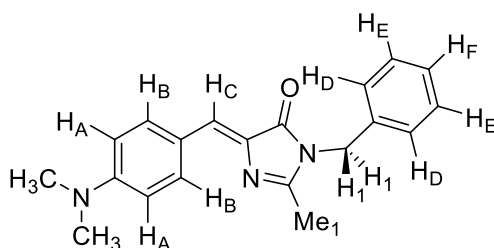
P_f = 207 – 208 °C.

UV/Vis (THF): λ_{max} = 413 nm (ε = 43400 M⁻¹cm⁻¹), λ_{emisión máxima} = 472 nm.

Síntesis de 87, (Z)-4-(4-dimetilaminobenciliden)-1-bencil-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona^{53, 114}



Según el procedimiento general se disolvieron 502 mg de **77** (1,0 eq, 2,2 mmol), 453 mg de K₂CO₃ (1,5 eq, 3,3 mmol) y 1,2 mL de bencilamina (1,18 g, 5,0 eq, 10,9 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto. El crudo se cromatografió con AcOEt/*n*-hexano (1:2), obteniéndose 118 mg de **87**, sólido rojo. Rendimiento = 17 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3370, 3085, 2923, 2857, 1692, 1636, 1593, 1536, 1435, 1369, 1313, 1256, 1229, 1184, 1166, 1139, 1117, 1077, 1033, 1008, 943, 820, 762, 664.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 8,07 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_B), 7,36 (2 H, t_{aparente}, *J*_{aparente} = 7,6 Hz, 2 x H_E), 7,29 (1 H, tt, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, H_F), 7,23 (2 H, dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 2 x H_D), 6,95 (1 H, s, H_C), 6,75 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_A), 4,81 (2 H, s, 2 x H₁), 3,01 (6 H, s, -NMe₂), 2,22 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,8, 159,0, 151,7, 136,6, 134,5, 134,4, 129,5, 128,9, 127,8, 127,2, 122,3, 111,9, 43,9, 40,2, 16,1.

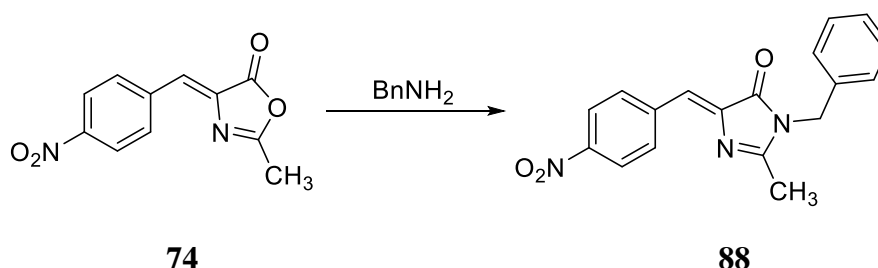
ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 320,1759$, $[M + Na]^+ = 342,1567$, $[2M + H]^+ = 639,3442$, $[2M + Na]^+ = 661,3237$, calculada para $(C_{20}H_{22}N_3O)$ 320,1757.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,28, (AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,79.

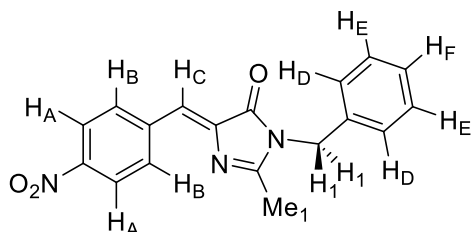
$P_f = 153 - 155$ °C.

UV/Vis (THF): $\lambda_{max} = 417$ nm ($\epsilon = 58100$ M⁻¹cm⁻¹), $\lambda_{emisión} = 477$ nm ($\epsilon = 58100$ M⁻¹cm⁻¹).

Síntesis de 88. (Z)-4-(4-nitrobenziliden)-1-bencil-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona⁵³



Según el procedimiento general se disolvieron 977 mg de **74** (1,0 eq, 4,2 mmol), 881 mg de K₂CO₃ (1,5 eq, 6,4 mmol) y 1,2 mL de bencilamina (1,26 g, 5,0 eq, 11,8 mmol) en 100 mL de EtOH absoluto. El aceite aislado se cromatografía con AcOEt/*n*-hexano (3:7). Se obtuvieron 135 mg de **88**, sólido amarillo. Rendimiento = 10 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3036, 2923, 2043, 1766, 1703, 1646, 1636, 1582, 1552, 1483, 1444, 1397, 1327, 1233, 1210, 1133, 1070, 1008, 932, 824, 730, 660, 553.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,30 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_A), 8,25 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz, 2 x H_B), 7,38 – 7,30 (3 H, m, 2 x H_E, H_F), 7,23 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz, 2 x H_D), 7,14 (1 H, s, H_C), 4,84 (2 H, s, 2 x H_I), 2,31 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,3, 165,3, 147,8, 141,1, 140,3, 135,6, 132,5, 129,1, 128,1, 127,0, 123,8, 123,7, 44,0, 16,2.

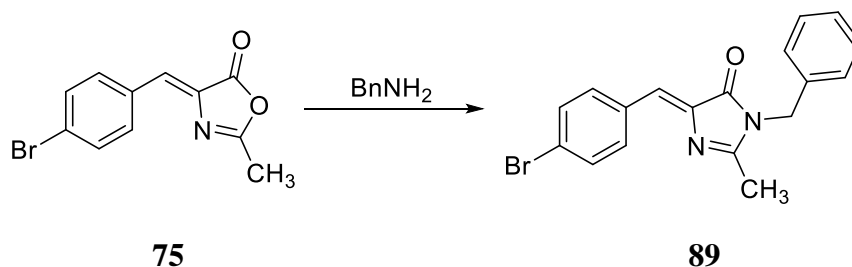
ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 322,1104$, calculada para $(C_{18}H_{16}N_3O_3)$ 322,1113.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (3:7)) = 0,30, (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,40.

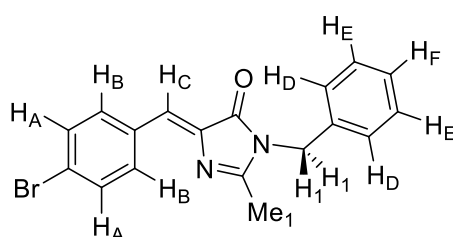
$P_f = 182 - 184$ °C.

UV/Vis (CH₃CN): $\lambda_{max} = 384$ nm ($\epsilon = 25800$ M⁻¹cm⁻¹), $\lambda_{emisión} = 485$ nm.

Síntesis de **89**, (Z)-4-(4-bromobenciliden)-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona⁵³



Según el procedimiento general se disolvieron 303 mg de **75** (1,0 eq, 1,1 mmol), 237 mg de K_2CO_3 (1,5 eq, 1,7 mmol) y 0,7 mL de bencilamina (0,61 g, 5,0 eq, 6,4 mmol) en 50 mL de EtOH absoluto. El sólido resultante se cromatografió con AcOEt/*n*-hexano (1:9). Se obtuvieron 57 mg de **89**, sólido amarillo. Rendimiento = 14 %.



IR (KBr cm^{-1}) 2924, 2042, 1703, 1635, 1583, 1565, 1483, 1397, 1328, 1308, 1133, 1008, 933, 824, 716, 696.

RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 8,17 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz, 2 x H_B), 7,55 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz, 2 x H_A), 7,38 – 7,24 (5 H, m, 2 x H_D , 2 x H_E , H_F), 7,05 (1 H, s, H_C), 4,84 (2 H, s, 2 x H_1), 2,27 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 169,7, 164,3, 138,9, 136,6, 133,7, 133,2, 131,7, 128,8, 127,5, 126,8, 124,1, 123,7, 43,0, 15,7.

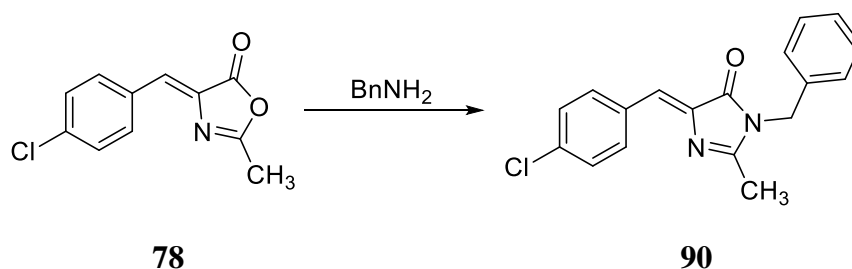
ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 355,0435$, $[M + Na]^+ = 377,0318$, calculada para $(C_{18}H_{16}BrN_2O)$ 355,0446.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:9)) = 0,12, (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,67.

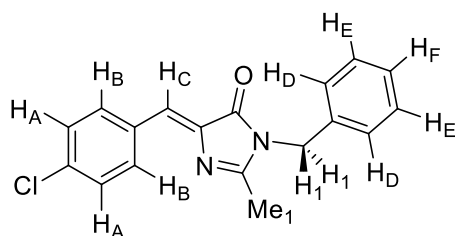
P_f = 122 – 124 °C.

UV/Vis (CH_3CN): $\lambda_{max} = 359$ nm ($\epsilon = 25800$ $M^{-1}cm^{-1}$), $\lambda_{emisión} = 428$ nm.

Síntesis de **90**, (Z)-4-(4-clorobenciliden)-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona⁵³



Según el procedimiento general se disolvieron 845 mg de **78** (1,0 eq, 3,8 mmol), 801 mg de K₂CO₃ (1,5 eq, 5,8 mmol) y 6,1 mL de bencilamina (5,98 g, 5,0 eq, 19,1 mmol) en 100 mL de EtOH absoluto. El sólido aislado se cromatografió empleando AcOEt/*n*-hexano (1:9) como eluyente. Se obtuvieron 145 mg de **90**, sólido amarillo. Rendimiento = 12 %.



IR (KBr cm⁻¹) 2929, 2032, 1718, 1702, 1635, 1585, 1553, 1404, 1397, 1327, 1233, 1137, 1101, 1008, 845, 723, 622, 591.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,09 (2 H, d, *J* = 8,3 Hz, 2 x H_B), 7,39 – 7,29 (5 H, m, 2 x H_D, 2 x H_E, H_F), 7,23 (2 H, d, *J* = 8,3 Hz, 2 x H_A), 7,11 (1 H, s, H_C), 4,82 (2 H, s, 2 x H_I), 2,26 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,5, 163,0, 138,7, 136,2, 136,0, 133,3 132,7, 129,0, 128,0 127,1, 126,2, 44,0, 16,1.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 311,0869, calculada para (C₁₈H₁₆ClN₂O) 311,0873.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:9)) = 0,15.

P_f = 96 – 98 °C.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} = 359 nm (ε = 23500 M⁻¹cm⁻¹), λ_{emisión} = 425 nm.

- Síntesis de (Z)-4-benciliden-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-onas substituidas mediante reacción directa entre la 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona (**91**) y diferentes aldehídos

Los compuestos *tert*-butil-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)carbamato (**92**)^{115, 116}, 2-amino-*N*-bencilacetamida (**93**)^{117, 118} y *N*-bencilacetamida (**94**)^{119, 120} están descritos en las referencias indicadas.

¹¹⁵ C. Da Ros Montes D'Oca, T. Coelho, T. Germani Marinho, C. R. Lopes Hack, R. Costa Duarte, P. Almeida da Silva, M. Gonçalves Montes D'Oca, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 5255 – 5257.

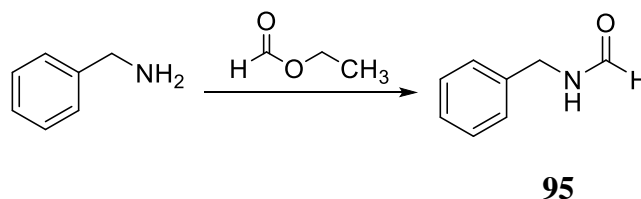
¹¹⁶ L. U. Nordstrom, H. Vogt, R. Masden, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17672.

¹¹⁷ H. Mori, R. Wada, J. Li, T. Ishimoto, M. Mizuguchi, T. Obita, H. Gouda, S. T. Hirono, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2014**, *24*, 3732 – 3735.

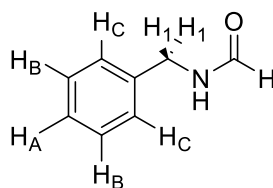
¹¹⁸ J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Wiley, New York, **1961**.

¹¹⁹ Q. M. Kainz, R. Linhardt, P. K. Maity, P. R. Hanson, O. Reiser, *ChemSusChem*, **2013**, *6* (4), 721 – 729.

Síntesis de **95**, *N*-bencilformamida^{121, 122}



Se disolvieron 0,97 mL de bencilamina (1,0 eq, 6,5 mmol) en 8,0 mL de formiato de etilo (15,0 eq, 97,4 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a 45 °C con agitación durante 22 h. Transcurrido este tiempo se eliminó el formiato de etilo a presión reducida. Se obtuvieron 846 mg de **95**, sólido blanco. Rendimiento = 95 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3265, 3045, 2877, 2759, 1960, 1677, 1650, 1637, 1547, 1532, 1498, 1454, 1398, 1352, 1241, 1217, 1080, 959, 847, 738, 696, 577.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (*trans/cis* = 86/14), 8,14 (1 H, s, -CHO (*trans*)), 8,04 (1 H, d, $J = 11,7$ Hz, -CHO (*cis*)), 7,47 – 7,09 (5 H, m, (*trans*), 5 H, m, (*cis*), H_A , 2 x H_B , 2 x H_C), 6,53 (1 H, s, b.s., -NH (*trans*)), 6,27 (1 H, s, b.s., -NH (*cis*)), 4,39 (2 H, t, $J = 5,8$ Hz, 2 x H_1 (*trans*)), 4,33 (2 H, t, $J = 5,8$ Hz, 2 x H_1 (*cis*)).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 164,8, 161,3, 137,7, 128,9, 128,7, 127,7, 127,6, 126,9, 45,7, 42,1.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 136,0758$, calculada para $(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO})$ 136,0718.

R_f (AcOEt) = 0,59.

$\text{P}_f = 59 - 61$ °C.

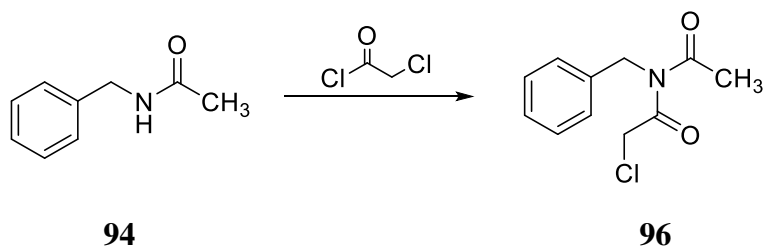
Síntesis de **96**, *N*-acetil-*N*-bencil-2-cloroacetamida¹²³

¹²⁰ S. Bhattacharyya, O. W. Gooding, J. Labadie, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44 (32), 6099 – 6102.

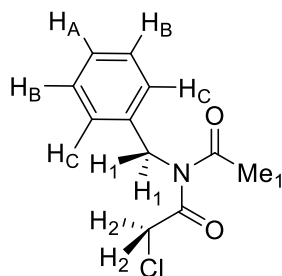
¹²¹ W. J. Guilford, J. Dallas, D. Arnaiz, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2001**, 44 (4), 247 – 256.

¹²² S. Das, F. D. Bobbink, S. Bulut, M. Soudani, P. J. Dyson, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 2497.

¹²³ L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 4089 – 4096.



Sobre una disolución de 16,1 g de *N*-bencilacetamida (1,0 eq, 107,7 mmol) en 200 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se añadieron en atmósfera de N₂ 16,6 mL de NEt₃ (1,1 eq, 119,4 mmol) y después, gota a gota, 8,7 mL de cloruro de cloroacetilo (1,0 eq, 109,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Tras ello, el crudo se lavó con H₂O (3 x 50 mL) y NaCl sat. (3 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 18,6 g de **96**, sólido marrón. Rendimiento = 76 %.

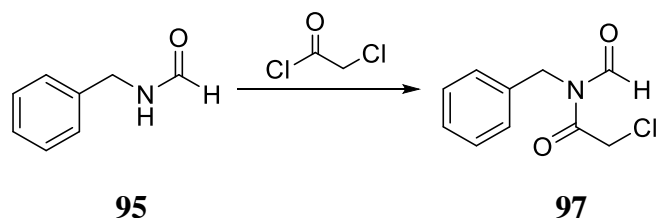


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7,32 – 7,11 (5 H, m, H_A, 2 x H_B, 2 x H_C), 4,83 (2 H, s, 2 x H₁), 4,24 (2 H, s, 2 x H₂), 2,29 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 171,9, 168,8, 136,5, 128,7, 126,9, 126,5, 46,1, 42,8, 24,6.

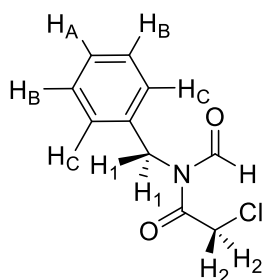
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 226,0527, calculada para (C₁₁H₁₃ClNO₂) 226,0530.

Síntesis de **97**, *N*-bencil-*N*-formil-2-cloroacetamida¹²³



En atmósfera de N₂ y con agitación se mezclaron 316 mg de **95** (1,0 eq, 2,3 mmol), 4 mL de THF anhidro, 0,36 mL de NEt₃ (1,1 eq, 2,6 mmol) y 0,21 mL de cloruro de cloroacetilo (1,1 eq, 2,6 mmol). La disolución se agitó toda la noche. Tras ello, se filtraron las sales de trietilamonio formadas y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se realizaron sucesivos lavados con HCl 5 % (3 x 5 mL), H₂O (3 x 5 mL) y NaCl sat. (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre

MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 259 mg de **97**, aceite marrón. Rendimiento = 52 %.



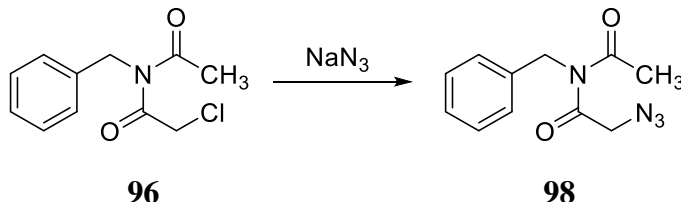
IR (KBr cm⁻¹) 3031, 2927, 2855, 1698, 1665, 1347, 1210.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 9,24 (1 H, s, -CHO), 7,34 – 7,27 (5 H, m, H_A, 2 x H_B, 2 x H_C), 5,29 (2 H, s, 2 x H₁), 4,92 (2 H, s, 2 x H₂).

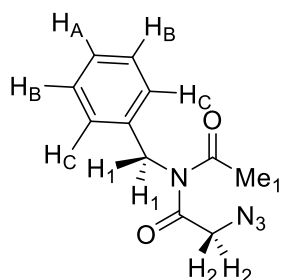
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 169,8, 166,5, 136,7, 128,5, 127,9, 127,1, 42,6, 41,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 212,0371, calculada para (C₁₀H₁₁ClNO₂) 212,0374.

Síntesis de **98**, *N*-acetil-*N*-bencil-2-azidoacetamida¹²³



Se disolvieron los 18,6 g de **96** (1,0 eq, 82,2 mmol) en 200 mL de DMSO y se añadieron lentamente 10,7 g de NaN₃ (2,0 eq, 164,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación, a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se vertió sobre 350 g de hielo/agua. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 100 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (4 x 100 mL), NaCl sat. (3 x 100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt. Se obtuvieron 7,1 g de **98**, sólido marrón claro. Rendimiento = 37 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3031, 2210, 2102, 1965, 1696, 1496, 1454, 1422, 1370, 1331, 1272, 1247, 1182, 1077, 1033, 927, 872, 730, 609.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,37 – 7,14 (5 H, m, H_A , 2 x H_B , 2 x H_C), 4,99 (2 H, s, 2 x H_1), 4,46 (2 H, s, 2 x H_2), 2,31 (3 H, s, Me_1).

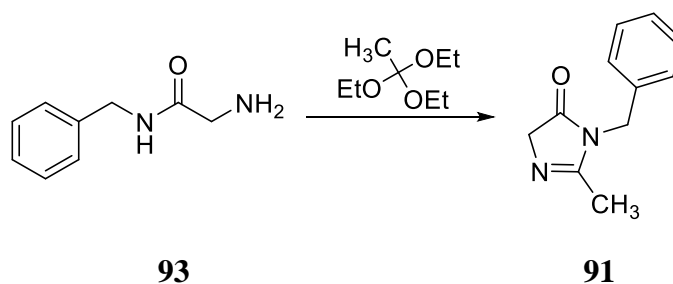
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 171,5, 169,6, 136,9, 128,8, 127,8, 126,4, 55,6, 47,6, 26,5.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 233,1037$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2)$ 233,0994.

$R_f(\text{AcOEt}) = 0,93$.

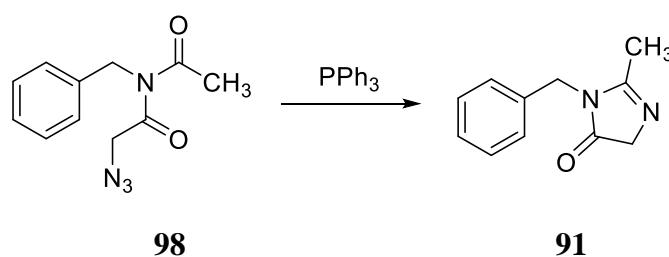
Síntesis de **91**, 1-bencil-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona

PROCEDIMIENTO 1¹²⁴



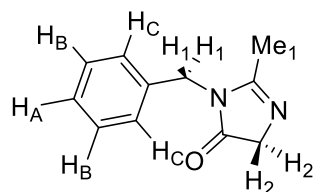
Se mezclaron 198 mg de **93** (1,0 eq, 1,2 mmol), 0,3 mL de ortoacetato de trietilo (1,7 eq, 2,1 mmol) y 2 gotas de CH_3COOH glacial. La mezcla se llevó a 110 °C durante 90 minutos. Tras ello, se enfrió el balón y el crudo se disolvió en 15 mL de AcOEt y se lavó con HCl 5 % (4 x 15 mL). La fase acuosa se basificó con NaHCO_3 sat. hasta pH = 8 – 9 y se extrajo con AcOEt (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando AcOEt/*n*-hexano (1:2) como eluyente. Se obtuvieron 185 mg de **91**, sólido amarillo. Rendimiento = 80 %.

PROCEDIMIENTO 2¹²³



¹²⁴ J. Brunken, G. Bach, *Chemische Berichte*, **1956**, 89, 1363 – 1370.

Se disolvieron 7,1 g de **98** (1,0 eq, 30,6 mmol) en 100 mL de tolueno y se añadieron lentamente 8,9 g de PPh₃ (1,1 eq, 34,0 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C con agitación durante 22 h. Tras ello, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Eluyendo con el gradiente AcOEt, AcOEt/MeOH (20:1), AcOEt/MeOH (10:1), AcOEt/MeOH (5:1) se obtuvieron 701 mg de **91**, sólido marrón oscuro. Rendimiento = 12 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3246, 3063, 2925, 2854, 1719, 1635, 1558, 1496, 1453, 1426, 1399, 1334, 1242, 1156, 1110, 1081, 1058, 1038, 956, 817, 719, 637.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7,37 – 7,20 (5 H, m, H_A, 2 x H_B, 2 x H_C), 4,70 (2 H, s, 2 x H₁), 4,16 (2 H, s, 2 x H₂), 2,10 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 172,1, 167,6, 136,5, 128,9, 127,9, 127,1, 58,3, 43,8, 26,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 189,1031, calculada para (C₁₁H₁₃N₂O) 189,0983.

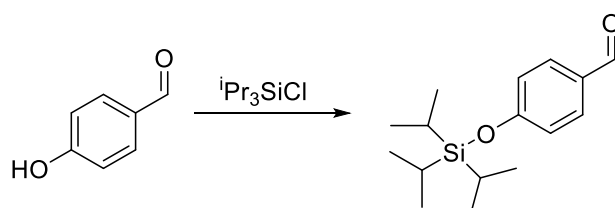
R_f(AcOEt) = 0,20.

P_f = 153 – 155 °C.

➤ Protección del grupo hidroxilo del 4-hidroxibenzaldehído

Los compuestos 4-(acetiloxi)benzaldehído (**50a**)^{55, 125}, 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)benzaldehído (**65**)⁷⁴ y 4-((trimetilsilil)oxi)benzaldehído (**99**)¹²⁶ están descritos en las referencias que se indican.

Síntesis de **100**, 4-((triisopropilsilil)oxi)benzaldehído

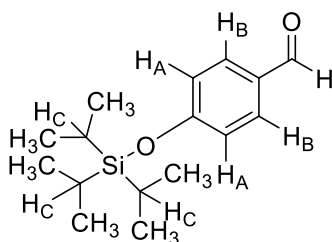


100

¹²⁵ P. A. Champagne, Y. Benhassine, J. Desroches, J-F. Paquin, *Angewandte Chemie – International Edition*, **2014**, 53 (50), 13835 – 13839.

¹²⁶ M.Chalal, D. Vervandier-Fasseur, P. Meunier, H. Cattey, J. C. Hierso, *Tetrahedron*, **2012**, 68 (20), 3899 – 3907.

Sobre una disolución de 2 g de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq, 16,4 mmol) en 20 mL de THF anhidro en atmósfera de N₂ se adicionaron 9,2 mL de NEt₃ (7,6 eq, 124,9 mmol) y 5,5 mL de cloruro de triisopropilsililo (1,9 eq, 31,7 mmol). La mezcla se dejó reaccionar durante 72 h. Pasado este tiempo, se filtraron las sales formadas y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H₂O (4 x 50 mL), NaCl sat. (3 x 40 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 4,3 g de **100**, aceite amarillo pálido. Rendimiento = 94 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3481, 2943, 2865, 2727, 2514, 2412, 1697, 1595, 1574, 1507, 1463, 1421, 1388, 1366, 1274, 1210, 1154, 1071, 1014, 995, 881, 836, 679, 598.

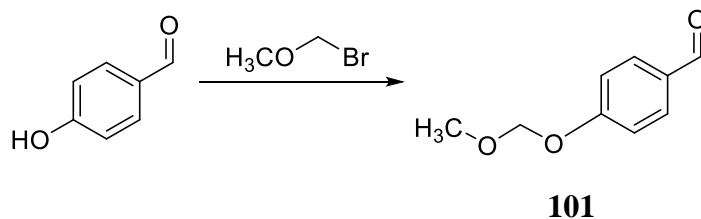
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 9,88 (1 H, s, -CHO), 7,78 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_B), 6,97 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_A), 1,35 – 1,24 (3 H, m (hept.), *J* = 7,2 Hz, 3 x H_C), 1,12 (18 H, d, *J* = 7,2 Hz, 6 x CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 190,8, 162,1, 132,4, 129,8, 121,2, 25,5, 18,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 279,1702, calculada para (C₁₆H₂₇O₂Si) 279,1736.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,95.

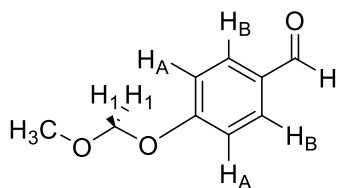
Síntesis de **101**, 4-(metoximetoxi)benzaldehído^{127, 128}



Se mezclaron 1 g de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq, 8,2 mmol), 2,3 g de K₂CO₃ (2,0 eq, 16,4 mmol) y 20 mL de acetona con agitación. A continuación se adicionaron, gota a gota, 0,74 mL de MOMBr (brometil metil éter) (1,0 eq, 8,6 mmol) y el sistema se reflujoó 2 h. Las sales se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 1,3 g de **101**, aceite amarillo pálido. Rendimiento = 94 %.

¹²⁷ C. Fruit, A. Turck, N. Plé, L. Mojovic, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9429 – 9435.

¹²⁸ N. Otto, D. Ferenc, T. Opatz, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 1205.



IR (KBr cm^{-1}) 3445, 3050, 2951, 2827, 2740, 1701, 1678, 1620, 1596, 1577, 1520, 1463, 1442, 1393, 1320, 1305, 1261, 1214, 1161, 1120, 1109, 1078, 974, 832, 756, 643.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 9,90 (1 H, s, -CHO), 7,84 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_B), 7,15 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz, 2 x H_A), 5,26 (2 H, s, 2 x H_1), 3,49 (3 H, s, -OMe).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 190,9, 162,2 131,9, 130,7, 116,3, 94,1, 56,3.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 167,0698$, calculada para $(\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3)$ 167,0699.

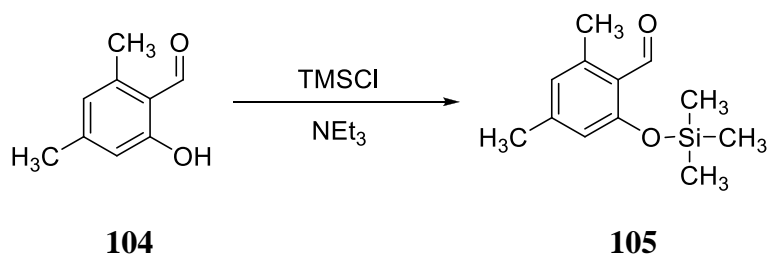
R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,56.

$P_f = 89 - 91$ °C.

➤ Síntesis de otros aldehídos *mono-* y *tri-*sustituídos de interés

Los compuestos 4-mercaptobenzaldehído (**102**)¹²⁹, 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído (**103**)^{130, 131}, 2-hidroxi-4,6-dimetilbenzaldehído (**104**)¹³⁰ y 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,6-dimetilbenzaldehído (**107**)¹³² están descritos en las referencias que se indican.

Síntesis de **105**, 2,4-dimetil-6-((trimetilsilil)oxi)benzaldehído



Se disolvieron 330 mg de **104** (1,0 eq, 2,2 mmol) en 5 mL de THF anhidro en atmósfera de N_2 . Se añadieron con agitación 0,37 mL de NEt_3 (1,2 eq, 2,7 mmol) y 0,29 mL de cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (1,1 eq, 2,3 mmol). La mezcla se mantuvo en esas

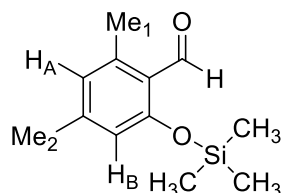
¹²⁹ Y. Liu, J. Kim, H. Seo, S. Park, J. Chae, *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2015**, 357 (10), 2205 – 2212.

¹³⁰ I. Ramos Tomillero, M. Paradís Bas, I. De Pinho Ribeiro Moreira, J. M. Bofill, E. Nicolás, F. Albericio, *Molecules*, **2015**, 20 (4), 5409 – 5422.

¹³¹ K. Yamada, T. Toyota, *New J. Chem.*, **2001**, 25 (5), 667 – 669.

¹³² S. Wang, X. Chen, Q. Ao, H. Wang, H. Zhai, *Chemical Communications*, **2016**, 52 (60), 9454 – 9457.

condiciones durante 22 h. Después se filtraron las sales de trietilamonio formadas y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 20 mL AcOEt y se lavó con HCl 5 % (5 x 10 mL), NaHCO₃ sat. (5 x 10 mL) y NaCl sat. (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 108 mg de **105**, sólido blanco. Rendimiento = 22 %.



IR (KBr cm⁻¹) 2967, 2924, 1672, 1599, 1320, 1147.

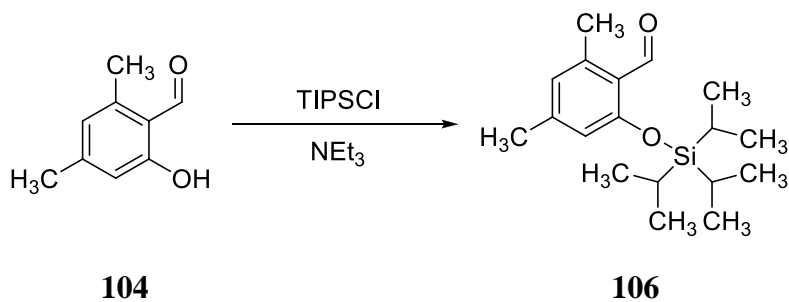
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 10,50 (1 H, s, -CHO), 6,64 (1 H, s, H_B), 6,52 (1 H, s, H_A), 2,53 (3 H, s, Me₁), 2,30 (3 H, s, Me₂), 0,31 (9 H, s, 3 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 192,6, 155,7, 147,9, 141,4, 124,3, 123,2, 116,6, 21,9, 19,2, 3,7.

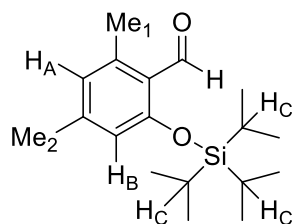
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 223,1115, calculada para (C₁₂H₁₉O₂Si) 223,1100.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,90.

Síntesis de **106**, 2,4-dimetil-6-((triisopropilsilil)oxi)benzaldehído



Se disolvieron 500 mg de **104** (1,0 eq, 3,3 mmol) en 5 mL de THF anhidro en atmósfera de N₂. Se adicionaron 0,56 mL de NEt₃ (1,2 eq, 4,0 mmol) y 0,73 mL de cloruro de triisopropilsililo (TIPSCl) (1,0 eq, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 22 h. Tras ello, se filtraron las sales formadas y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 mL AcOEt y se lavó con HCl 5 % (5 x 10 mL), NaHCO₃ sat. (5 x 10 mL) y NaCl sat. (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:10) se obtuvieron 680 mg de **106**, sólido blanco. Rendimiento = 67 %.



IR (KBr, cm^{-1}) 2944, 2866, 1683, 1606, 1566, 1459, 1400, 1313, 1285, 1240, 1194, 1146, 1082, 1067, 1014, 978, 881, 775, 683.

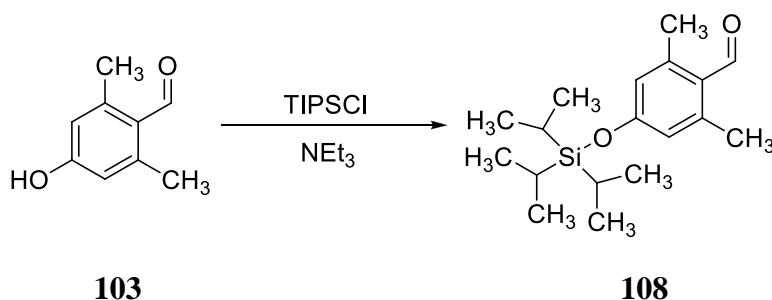
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 10,65 (1 H, s, -CHO), 6,60 (1 H, s, H_B), 6,53 (1 H, s, H_A), 2,53 (3 H, s, Me_1), 2,28 (3 H, s, Me_2), 1,39 – 1,29 (3 H, m (septuplete), $J = 7,4$ Hz, 3 x H_C), 1,11 (18 H, d, $J = 7,4$ Hz, 3 x ^iPr).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 196,3, 164,7, 149,1, 141,8, 126,6, 125,7, 117,5, 25,1, 22,5, 19,8, 17,7.

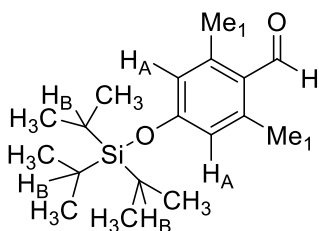
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 307,2049$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si})$ 307,2049.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:10)) = 0,83.

Síntesis de **108**, 2,6-dimetil-4-((triisopropilsilil)oxi)benzaldehído



Se disolvieron 150 mg de **103** (1,0 eq, 1,0 mmol) en 2 mL de THF anhidro en atmósfera de N_2 . A continuación, con agitación, se adicionaron 0,17 mL de NEt_3 (1,2 eq, 1,2 mmol) y 0,22 mL de cloruro de triisopropilsililo (TIPSCl) (1,0 eq, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en esas condiciones 22 h. Tras ello se filtraron las sales formadas y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en AcOEt y se lavó con HCl 5 % (4 x 10 mL), NaHCO_3 sat. (5 x 10 mL) y NaCl sat. (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:3). Se obtuvieron 114 mg de **108**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 37 %.



IR (KBr, cm^{-1}) 2944, 2866, 1683, 1592, 1561, 1508, 1462, 1382, 1311, 1231, 1156, 1070, 1041, 1014, 983, 881, 830, 747, 570.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3 , δ ppm) 10,47 (1 H, s, -CHO), 6,68 (2 H, s, 2 x H_A), 2,57 (6 H, s, 2 x Me_1), 1,41 – 1,29 (3 H, m (septuplete), $J = 7,6$ Hz, 3 x H_B), 1,12 (18 H, d, $J = 7,6$ Hz, 3 x ^iPr).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 187,1, 155,6, 140,2, 120,2, 117,6, 25,8, 19,2, 16,4.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 307,2093$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si})$ 307,2049.

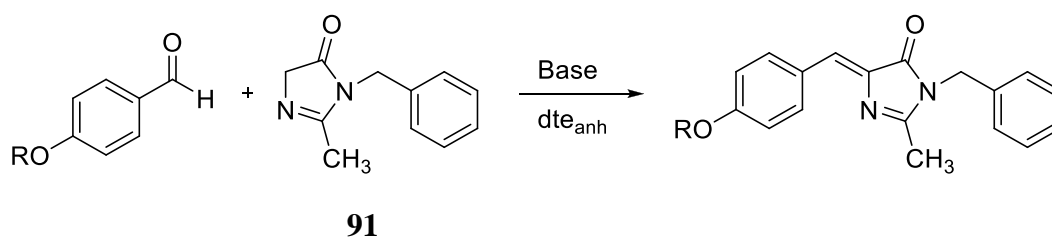
R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:3)) = 0,95.

- Procedimiento general para la obtención de (Z)-1-bencil-4-benciliden-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-onas substituidas mediante condensación de diferentes aldehídos con la 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona (**91**)

Se disolvieron 1,0 eq. de la 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona (**91**) en un disolvente anhidro bajo atmósfera de N_2 . Se adicionaron 1,5 eq. de base y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó 1,0 eq. del aldehído empleado en cada caso. Las condiciones de reacción se especifican para cada compuesto. Finalizada la reacción, el crudo se disolvió en CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 20 mL), NaCl sat. (3 x 20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna con los eluyentes que se especifican en cada caso, así como cualquier peculiaridad que hubiera.

- Condensación con 4-hidroxibenzaldehído y O-sililderivados

Síntesis de **109**, (Z)-4-(4-hidroxibenciliden)-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona⁵³



Condensación con **50a**

Se disolvieron 150 mg de **91** (1,9 eq, 0,8 mmol) y 71 mg de **50a** (1,0 eq, 0,4 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro en atmósfera de N_2 . La disolución se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionaron, gota a gota, 0,18 mL de TiCl_4 (1,3 eq, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y, transcurrido este tiempo, se añadieron gota a gota 0,13 mL de

piridina anhidra (3,8 eq, 1,7 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Después se añadieron 20 mL de NH₄Cl sat. y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Tras ello, se decantaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Se juntaron todos los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 67 mg de **109**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 25 %.

Condensación con **99**

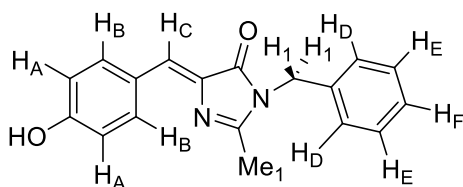
Se siguió el procedimiento general con 161 mg (1,0 eq, 0,9 mmol) de **91**, 166 mg de **99** (1,0 eq, 0,9 mmol), 0,2 mL de DBU (1,5 eq, 1,2 mmol) y 20 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se llevó a 50 °C, con agitación en atmósfera de N₂ durante 16 h. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con AcOEt/*n*-hexano (19:1). Se obtuvieron 32 mg de **109**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 13 %.

Condensación con **100**

Se siguió el procedimiento general con 410 mg (1,0 eq, 2,2 mmol) de **91**, 600 mg de **100** (1,0 eq, 2,2 mmol), 0,48 mL de DBU (1,4 eq, 3,1 mmol) y 15 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se llevó a 50 °C, con agitación en atmósfera de N₂ durante 16 h. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con AcOEt/*n*-hexano (19:1). Se obtuvieron 109 mg de **109**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 19 %.

Condensación con 4-hidroxibenzaldehído

Se siguió el procedimiento general con 150 mg (1,0 eq, 0,8 mmol) de **91**, 98 mg de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq, 0,8 mmol), 0,11 mL de NEt₃ (1,9 eq, 1,5 mmol) y 20 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se llevó a 50 °C, con agitación en atmósfera de N₂ durante 16 h. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando AcOEt/*n*-hexano (1:2) como eluyente y, posteriormente, se recristalizó en MeOH/H₂O (1:1). Se obtuvieron 26 mg de **109**, sólido amarillo intenso. Rendimiento = 17 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3676, 3203, 2922, 2852, 2362, 1707, 1682, 1577, 1560.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm), 8,07 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_B), 7,37 – 7,28 (3 H, m, 2 x H_E, H_F), 7,22 (2 H, d, *J* = 7,5 Hz, 2 x H_D), 7,14 (1 H, s, H_C), 6,87 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, 2 x H_A), 5,39 (1 H, s, b.s., Ph-OH), 4,83 (2 H, s, 2 x H₁), 2,25 (3 H, s, Me₁).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 170,4, 162,0, 160,3, 137,4, 136,3, 134,8, 129,3, 128,0, 127,4, 127,0, 125,8, 116,4, 43,5, 16,0.

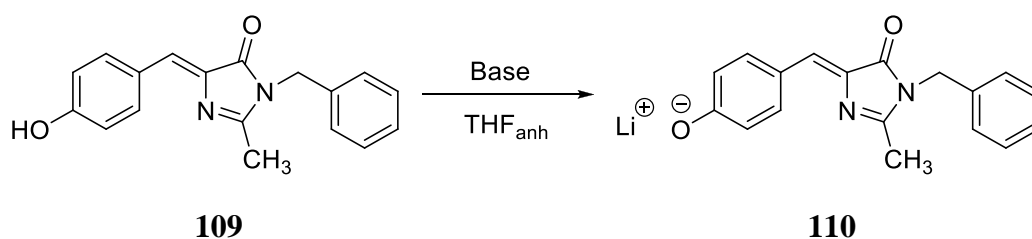
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 293,1214$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2)^+$ 293,1212.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,15, (AcOEt/*n*-hexano (4:6)) = 0,25.

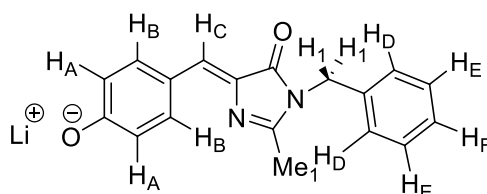
$P_f = 210 - 212$ °C.

UV/Vis (THF): $\lambda_{\text{max}} = 372$ nm ($\epsilon = 30400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\lambda_{\text{emisión}} = 429$ nm ($\epsilon = 30400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Síntesis de **110**, (Z)-4-((1-bencil-2-metil-5-oxo-1*H*-imidazol-4(5*H*)-iliden)metil)fenolato de litio



Se disolvieron 50 mg de **109** (1,0 eq, 0,2 mmol) en 10 mL de THF anhidro en atmósfera de N_2 . Se adicionaron 0,02 mL de *n*-BuLi (2,1 eq, 0,4 mmol), dejando reaccionar a temperatura ambiente y con agitación durante 30 minutos. La sal formada se filtró al vacío, se lavó con THF y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 20 mg de **110**, sólido naranja intenso. Rendimiento = 40 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3368, 3194, 2861, 1946, 1668, 1627, 1576, 1547, 1504, 1495, 1443, 1401, 1395, 1368, 1327, 1281, 1223, 1140, 1102, 1085, 1046, 915, 846, 761, 729, 667.

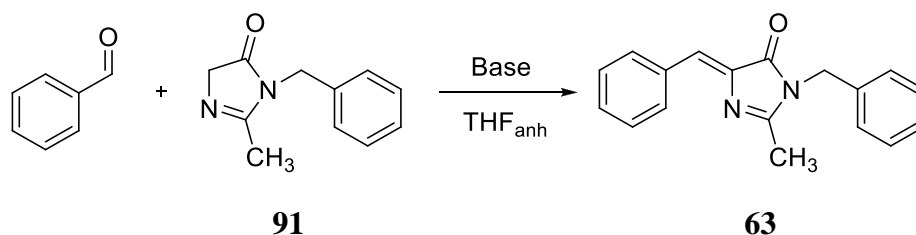
RMN ^1H (400 MHz, D_2O , δ ppm) 7,90 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_B), 7,45 – 7,25 (5 H, m, 2 x H_D , 2 x H_E , H_F), 7,22 (1 H, s, H_C), 6,67 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x H_A), 4,90 (2 H, s, 2 x H_1), 2,28 (3 H, s, Me_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 170,1, 167,5, 166,0, 137,3, 135,2, 132,3, 129,4, 127,9, 126,7, 125,6, 119,7, 115,6, 46,2, 22,8.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 299,1294$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{LiN}_2\text{O}_2)^+$ 299,1327.

- Condensación de **91** con benzaldehído

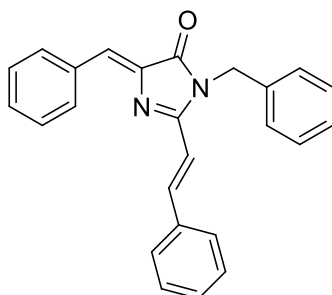
Síntesis de **63**, (Z)-4-benciliden-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona⁵³



Esta reacción se llevó a cabo con varias bases. El procedimiento que llevó a **63** con mejor rendimiento es el que sigue.

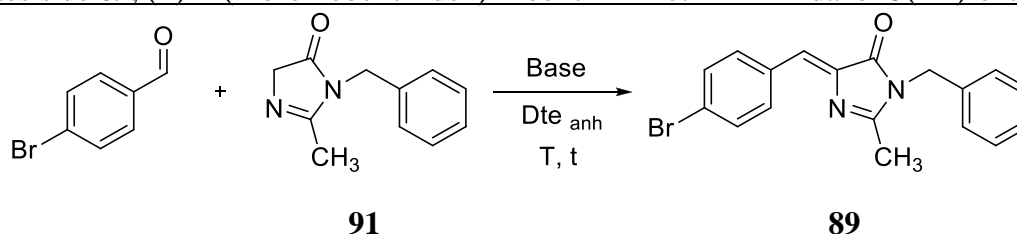
Se siguió el mismo método que con las condensaciones con 4-hidroxibenzaldehído y sus derivados. A partir de 100 mg de **91** (1,0 eq, 0,5 mmol), 0,1 mL de benzaldehído (1,7 eq, 0,9 mmol), 0,12 mL de DBU (1,5 eq, 0,8 mmol) y 10 mL de THF anhidro se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (19:1). Se obtuvieron 88 mg de **63**, sólido amarillo. Rendimiento = 34 %.

Cuando se empleó piperidina se obtuvo como subproducto el de doble condensación, que fue producto único cuando se empleó DIPEA. Los datos espectroscópicos de la caracterización de **63** se han presentado anteriormente.



▪ Condensación de **91** con 4-bromobenzaldehído

Síntesis de **89**, (Z)-4-(4-bromobenciliden)-1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5(4H)-ona⁵³



Igual que en el caso anterior, esta reacción se llevó a cabo con diferentes bases. El procedimiento que llevó a **89** con mejor rendimiento es el que sigue.

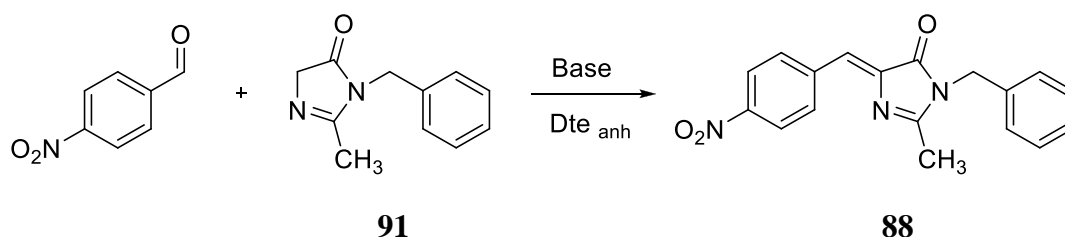
Se utilizó el método general explicado. Se partió de 100 mg (1,0 eq, 0,5 mmol) de **93**, 99 mg del 4-bromobenzaldehído (1,0 eq, 0,5 mmol), 0,08 mL de NEt₃ (1,9 eq, 1,0

mmol) y 10 mL de THF anhidro. El crudo se purificó por cromatografía con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 23 mg de **89**, sólido amarillo. Rendimiento = 12 %.

Cuando se empleó DBU como base solo se obtuvo el producto de doble condensación análogo al anterior y con ^tBuONa no se obtuvo nada definido. Los datos de caracterización de **89** se han presentado anteriormente.

▪ Condensación de **91** con 4-nitrobenzaldehído

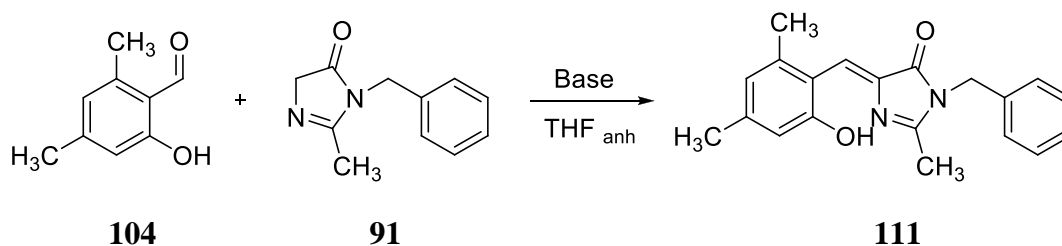
Síntesis de **88**, (Z)-4-(4-nitrobenziliden)-1-bencil-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona⁵³



Siguiendo el procedimiento general descrito se partió de 100 mg (1,0 eq, 0,5 mmol) de **91**, 80 mg de 4-nitrobenzaldehído (1,0 eq, 0,5 mmol), 0,08 mL de NEt₃ (1,9 eq, 1,0 mmol) y 10 mL de THF anhidro. El crudo se purificó por cromatografía con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 50 mg de **88**, sólido amarillo. Rendimiento = 2 %. Los datos de caracterización de **88** se han presentado anteriormente.

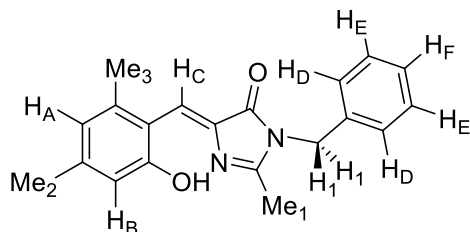
▪ Condensación de **91** con 2-hidroxi-4,6-dimetilbenzaldehído

Síntesis de **111**, (Z)-1-bencil-4-(2-hidroxi-4,6-dimetilbenziliden)-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona¹³³



Siguiendo el procedimiento general descrito se partió de 150 mg (1,0 eq, 0,8 mmol) de **91**, 120 mg de 2-hidroxi-4,6-dimetilbenzaldehído (1,0 eq, 0,8 mmol), 0,11 mL de NEt₃ (1,0 eq, 0,8 mmol) y 5 mL de THF anhidro. El crudo se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:2). Se obtuvieron 60 mg de **111**, sólido amarillo. Rendimiento = 28 %. Con DIPEA como base, el rendimiento fue del 18 %.

¹³³ Y. Hsu, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11805 – 11812.



IR (KBr cm^{-1}) 2921, 1706, 1609, 1571, 1494, 1453, 1409, 1345, 1326, 1291, 1249, 1230, 1197, 1162, 1148, 1020, 976, 879, 815, 735, 657, 595.

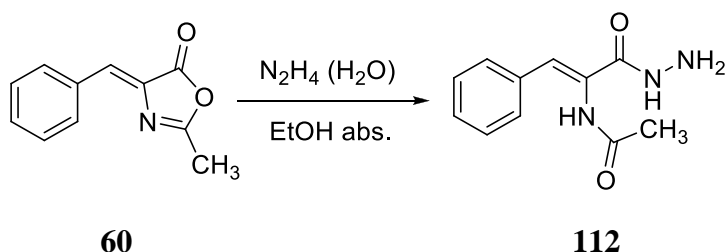
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,59 (1 H, s, H_C), 7,38 – 7,31 (5 H, m, 2 x H_D, 2 x H_E, H_F), 6,65 (1 H, s, H_B), 6,59 (1 H, s, H_A), 4,86 (2 H, s, 2 x H₁), 2,49 (3 H, s, Me₃), 2,28 (3 H, s, Me₂), 2,27 (3 H, s, Me₁). No se observa la señal correspondiente al protón del fenol.

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 167,1, 166,0, 159,2, 144,9, 141,7, 136,6, 131,6, 129,0, 127,1, 126,7, 123,3, 121,4, 117,9, 109,2, 44,1, 23,3, 21,5, 15,6.

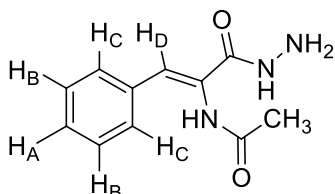
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 321,1601$, calculada para $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2)^+ 321,1568$.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:2)) = 0,65.

Síntesis de **112, *N*-[(*Z*)-1-(hidrazinocarbonil)-2-fenilvinil]acetamida**^{134, 135, 136}



Se hicieron reaccionar 252 mg de **60** (1,0 eq, 1,4 mmol) suspendidos en 20 mL de EtOH absoluto con 0,2 mL de una disolución de hidrato de hidrazina en H_2O al 65 % (2,0 eq, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras ello se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó de MeOH, obteniéndose 90 mg de **112**, sólido blanco. Rendimiento = 31 %.



¹³⁴ Maruthikumar, R. Hanumantha, *Indian Journal of Chemistry, Section B, Organic and Medicinal Chemistry*, **2005**, 44 (7), 1497 – 1499.

¹³⁵ Y. K. Bharathi, *Heterocyclic Communications*, **2007**, 13 (2 – 3), 177 – 182.

¹³⁶ R. Panakala, Rajitha, R. Thirupathi, R. Narasimba, *Heterocyclic Communications*, **2004**, 10 (6), 469 – 474.

IR (KBr cm^{-1}) 3224, 3147, 3014, 2992, 1622, 1537, 1531, 1488, 1446, 1367, 1328, 1292, 1255, 1212, 1170, 1115, 1076, 1029, 955, 848, 745.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,36 (1 H, s, b.s., $-\text{NH}-\text{NH}_2$, intercambiable con D_2O), 9,33 (1 H, s, b.s., $-\text{NHCOCH}_3$, intercambiable con D_2O), 7,53 (2 H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 2 x H_C), 7,38 (2 H, t aparente, $J_{\text{ap}} = 7,6$ Hz, 2 x H_B), 7,31 (1 H, tt, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, H_A), 7,02 (1 H, s, H_D), 4,34 (2 H, s, b.s., $-\text{NH}_2$, intercambiable con D_2O), 1,98 (3 H, s, $-\text{COCH}_3$).

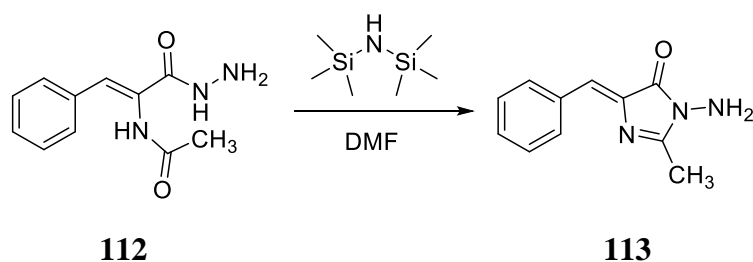
RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 169,4, 164,3, 129,3, 129,0, 128,5, 128,4, 127,6, 23,0.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 220,1080$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 242,0901$, $[2\text{M} + \text{H}]^+ = 439,2069$, $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 461,1906$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2)$ 220,1081.

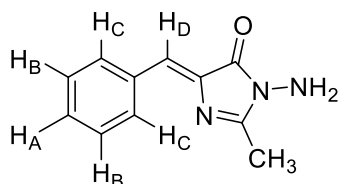
$\text{R}_\text{f}(\text{AcOEt}) = 0$

$\text{P}_\text{f} = 154 - 156$ °C.

Síntesis de **113**, (Z)-3-amino-5-benciliden-2-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona^{136, 137, 138}



Se disolvieron 599 mg de **112** (1,0 eq, 2,7 mmol) en 10 mL de DMF anhidra y, a continuación, se adicionaron, gota a gota, 1,8 mL de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) (3,0 eq, 1,39 g, 8,6 mmol). La mezcla se reflujo durante 30 minutos. Tras ello se añadieron 40 mL de H_2O y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 20 mL), NaCl sat. (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía eluyendo con AcOEt. Se obtuvieron 253 mg de **113**, sólido amarillo. Rendimiento = 46 %.



¹³⁷ B. De, G. V. S. Rama Sarma, *J. Inst. Chemists (India)*, **2001**, 73 (3), 99 – 100.

¹³⁸ V. O. Topuzyan, L. G. Arutyunyan, A. A. Oganessian, G. A. Panosyan, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 43 (6), 936 – 937.

IR (KBr cm^{-1}) 3341, 1719, 1632, 1574, 1492, 1449, 1408, 1371, 1317, 1276, 1139, 1034, 948, 770, 690.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,13 (2 H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2 x H_C), 7,45 – 7,38 (3 H, m, H_A , 2 x H_B), 7,13 (1 H, s, H_D), 4,11 (2 H, s, b.s., $-\text{NH}_2$, intercambiable con D_2O), 2,43 (3 H, s, $-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 170,0, 163,3, 136,8, 134,1, 132,5, 130,5, 128,9, 128,4, 14,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 202,0974$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 224,0793$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O})$ 202,0975.

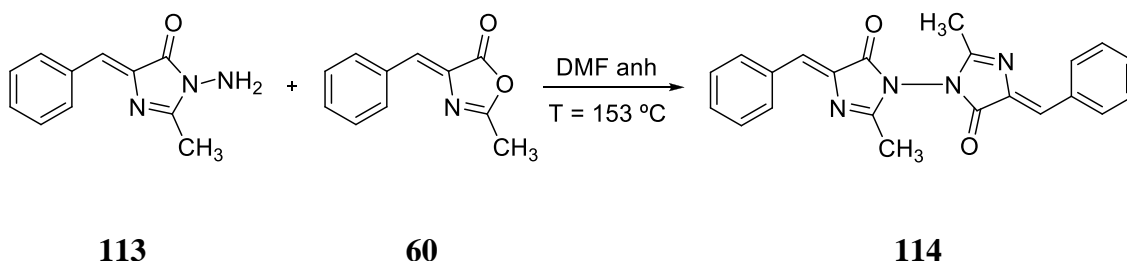
$R_f(\text{AcOEt}) = 0,79$.

$P_f = 175 - 178$ °C.

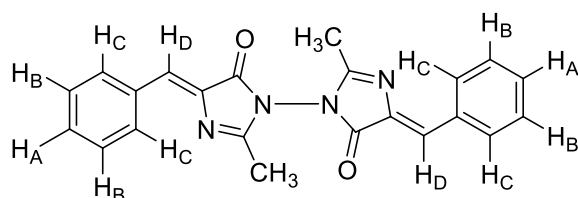
Síntesis de **114, 3,3-bis(5-etiliden-2-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona)¹³⁹**

Esta síntesis se llevó a cabo de dos maneras: a fusión de los reactivos o en disolución de DMF con el mismo rendimiento. Aquí se presenta el procedimiento en disolución.

PROCEDIMIENTO 2



Se disolvieron 70 mg de **113** (1,0 eq, 0,4 mmol) y 69 mg de **60** (1,0 eq, 0,4 mmol) en 1 mL de DMF anhidra. La mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al residuo se añadieron 5 mL de una mezcla de Et_2O /acetona (1:1). El sólido formado se eliminó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió con AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 63 mg de **114**, sólido amarillo. Rendimiento = 49 %.



IR (KBr cm^{-1}) 1730, 1585.

¹³⁹ R. P. Srivastava, S. K. Singh, S. Sharma, S. N. Singh, N. Fatma, R. K. Catterjee, *Indian Journal of Chemistry, Section B*, **1991**, 30 (9), 859 – 864.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,09 – 8,07 (4 H, m, 4 x H_C), 7,48 – 7,42 (6 H, m, 2 x H_A, 4 x H_B), 7,15 (2 H, s, 2 x H_D), 2,41 (6 H, s, 2 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 167,9, 133,3, 132,7, 132,3, 131,7, 131,3, 129,0, 15,9.

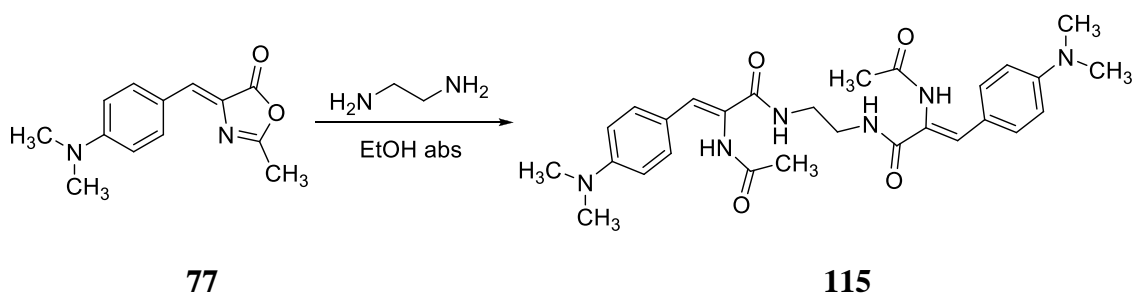
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 371,1502, [M + Na]⁺ = 393,1322, [2M + H]⁺ = 741,2919, [2M + Na]⁺ = 763,2745, calculada para (C₂₂H₁₉N₄O₂) 371,1503.

R_f(AcOEt) = 0,90.

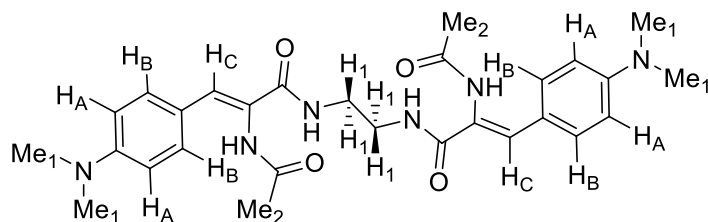
P_f = 122 – 124 °C.

En las siguientes moléculas no se indica la geometría de los dobles enlaces porque no es seguro que sea la representada en las figuras:

Síntesis de **115**, *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(2-acetamido-3-(4-(dimetilamino)fenil)acrilamida)¹⁴⁰



Se disolvieron 500 mg de **77** (1,0 eq, 2,2 mmol), en 5 mL de EtOH absoluto. Se adicionaron gota a gota con agitación 0,15 mL de etilendiamina (1,0 eq, 2,2 mmol) y la disolución se mantuvo en esas condiciones durante 16 h. Se formó un precipitado que se filtró al vacío y se lavó con Et₂O (4 x 5 mL). Se obtuvieron 90 mg de **115**, sólido rojizo. Rendimiento = 8 %.



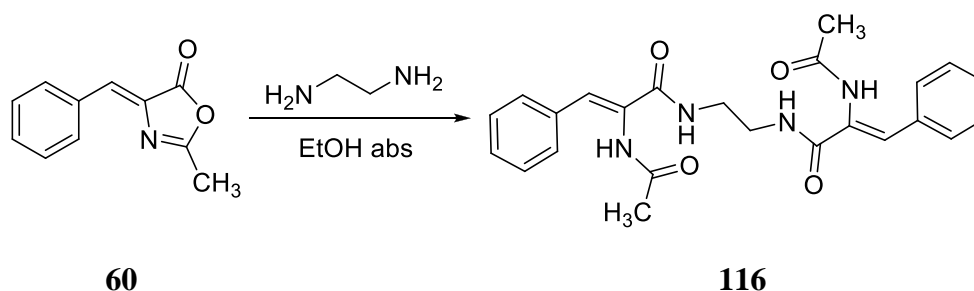
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,30 (2 H, s, b.s., 2 x -NH-CO-CH₃), 8,16 (2 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 2 x -CO-NH-CH₂-), 8,02 (4 H, d, *J* = 9,2 Hz, 4 x H_B), 7,09 (2 H, s, 2 x H_C), 6,81 (4 H, d, *J* = 9,2 Hz, 4 x H_A), 3,42 (4 H, d, *J* = 5,6 Hz, 4 x H₁), 3,02 (12 H, s, 4 x Me₁), 1,98 (6 H, s, 2 x Me₂).

¹⁴⁰ B. Samani Ghaleh Taki, M. Rostami, V. Mirkhani, M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, A. Jamali Moghadam, R. Kia, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2015**, 52 (6), 1848 – 1857.

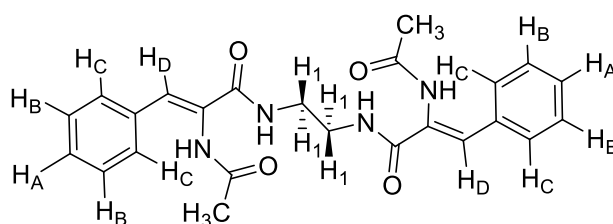
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 171,5, 164,2, 150,6, 130,6, 128,7, 124,9, 116,1, 112,5, 42,1, 38,7, 22,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 521,2863, [M + Na]⁺ = 544,1153, calculada para (C₂₈H₃₇N₆O₄) 521,2879.

Síntesis de **116**, *N,N'*-(etano-1,2-diil)*bis*(2-acetamido-3-fenilacrilamida)¹⁴⁰



Mediante un procedimiento idéntico al anterior, y partiendo de 500 mg de **60** (1,0 eq, 2,7 mmol), 5 mL de EtOH absoluto y 0,18 mL de etilendiamina (1,0 eq, 2,7 mmol) se obtuvieron 116 mg de **116**, sólido blanco. Rendimiento = 10 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3507, 3283, 3145, 3025, 2946, 2752, 1654, 1613, 1547, 1506, 1489, 1441, 1373, 1319, 1292, 1268, 1210, 1186, 1153, 1076, 1029, 926, 845.

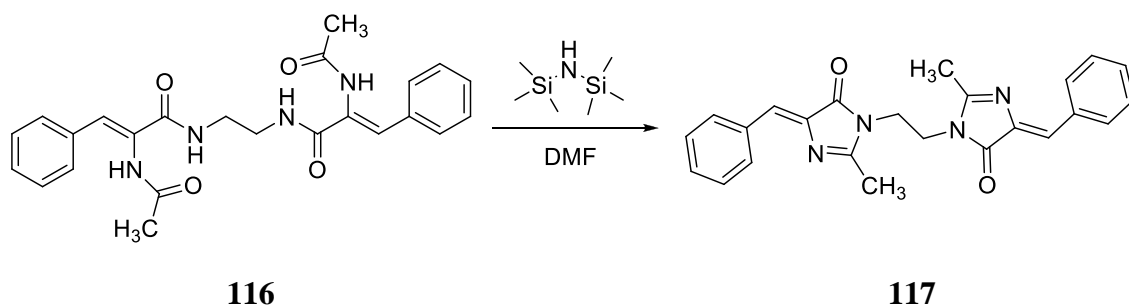
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,46 (2 H, s, b.s., 2 x -NH-CO-CH₃), 8,07 (2 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 2 x -CO-NH-CH₂-), 7,55 – 7,32 (10 H, m, 2 x H_A, 4 x H_B, 4 x H_C), 7,04 (2 H, s, 2 x H_D), 3,27 (4 H, d, *J* = 5,6 Hz, 4 x H₁), 2,01 (6 H, s, 2 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,1, 165,8, 134,6, 130,7, 129,7, 129,0, 127,5, 115,6, 30,9, 23,3.

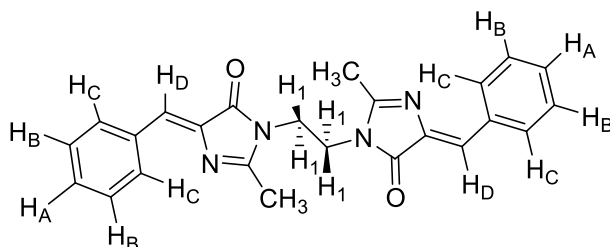
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 435,2028, [M + Na]⁺ = 458,1652, calculada para (C₂₄H₂₇N₄O₄) 435,1988.

R_f (AcOEt) = 0,05.

Síntesis de **117**, 1,1'-(etano-1,2-diil)*bis*(4-benciliden-2-metil-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ona)¹³⁸



Se disolvieron 87 mg de **116** (1,0 eq, 0,2 mmol) en 3 mL de DMF anhidra y se adicionaron, gota a gota, 0,13 mL de HMDS (3,0 eq, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se reflujo durante 30 minutos. Tras ello, el contenido del balón se vertió sobre 10 mL de H₂O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:1). Se obtuvieron 47 mg de **117**, sólido blanco. Rendimiento = 59 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3076, 2923, 2852, 1702, 1643, 1596, 1575, 1560, 1492, 1452, 1362, 1310, 1289, 1210, 1184, 1136, 1033, 1013, 948, 788, 689, 585.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,12 (4 H, dd, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 4 x H_C), 7,44 – 7,38 (6 H, m, 2 x H_A, 4 x H_B), 7,12 (2 H, s, 2 x H_D), 3,89 (4 H, s, 4 x H₁), 2,30 (6 H, s, 2 x -CH₃).

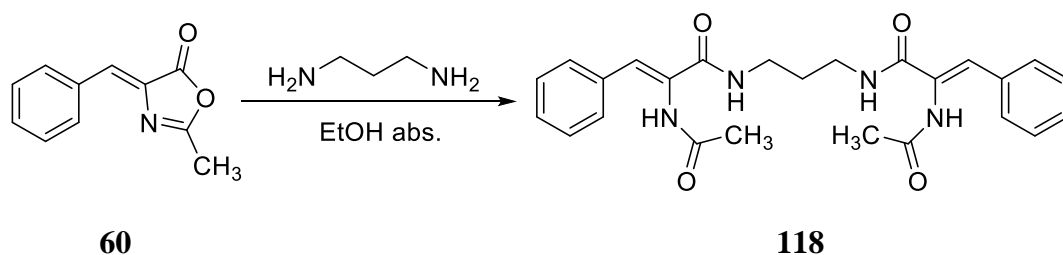
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 169,7, 165,1, 134,8, 130,7, 129,8, 128,7, 127,4, 114,8, 49,3, 23,4.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 399,1778, [M + Na]⁺ = 422,2465, calculada para (C₂₄H₂₃N₄O₂) 399,1776.

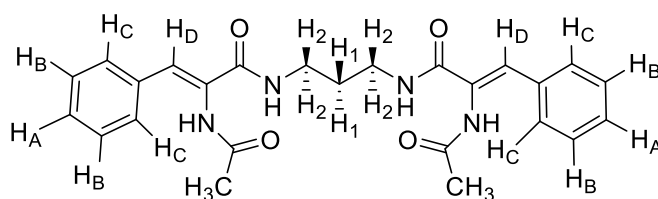
R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,40.

Síntesis de **118**, *N,N'*-(propano-1,3-diil)bis(2-acetamido-3-fenilacrilamida)^{140, 141}

¹⁴¹ P. Kesharwani et. al., *Materials Today*, **2015**, 18 (10), 565 – 572.



Sobre la suspensión formada por 250 mg de **60** (1,0 eq, 1,3 mmol) en 5 mL de EtOH absoluto se añadieron 0,11 mL de 1,3-diaminopropano (1,0 eq, 1,3 mmol). La se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras ello se eliminó la mitad del disolvente a presión reducida y se enfrió la disolución resultante a 0 °C durante un día. El precipitado que se formó se y se lavó con Et₂O (4 x 10 mL). Se obtuvieron 102 mg de **118**, sólido blanco. Rendimiento = 17 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3416, 3324, 3260, 3133, 3026, 2934, 2873, 1660, 1623, 1555, 1519, 1490, 1467, 1432, 1373, 1309, 1282, 1209, 1184, 1153.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,47 (2 H, s, b.s., -NH-CO-CH₃), 8,07 (2 H, t, b.s., *J* = 6,0 Hz, -CO-NH-CH₂-), 7,55 – 7,32 (10 H, m, 2 x H_A, 4 x H_B, 4 x H_C), 7,03 (2 H, s, 2 x H_D), 3,18 (4 H, quad, *J* = 6,0 Hz, 4 x H₂), 2,02 (6 H, s, 2 x -CH₃), 1,60 (2 H, quint, *J* = 6,0 Hz, 2 x H₁).

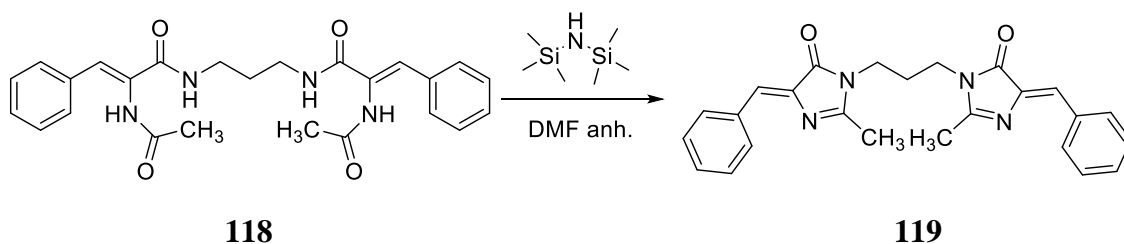
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,1, 165,6, 134,6, 130,8, 129,8, 128,9, 127,8, 115,8, 36,6, 29,6, 23,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 449,2172, [M + Na]⁺ = 472,2491, calculada para (C₂₅H₂₉N₄O₄) 449,2144.

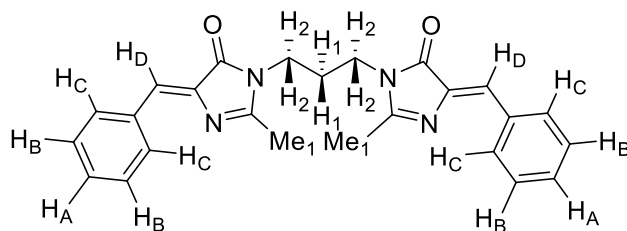
R_f (AcOEt) = 0,05.

Síntesis de 119, 1,3-bis(4-benciliden-2-metil-5-oxo-imidazolidin-1-il)propano^{138, 139}

Esta reacción se llevó a cabo con dos bases, HMDS y piridina. Se presenta el método que dió mejor rendimiento.



Se disolvieron 70 mg de **118** (1,0 eq, 0,2 mmol) en 2 mL de DMF anhidra y se adicionaron 0,10 mL de HMDS (3,0 eq, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se refluyó con agitación durante 30 minutos. Tras ello se añadieron 10 mL de H₂O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:1). Se obtuvieron 36 mg de **119**, sólido blanco cristalino. Rendimiento = 56 %. La reacción análoga con piridina como base y disolvente a la vez rindió 51 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3502, 3392, 3052, 2926, 1711, 1689, 1649, 1596, 1575, 1561, 1491, 1450, 1358, 1321, 1306, 1283, 1253, 1210, 1165, 1135, 1048, 1028, 932, 853, 774.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8,12 (4 H, dd, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 4 x H_C), 7,43 - 7,37 (6 H, m, 2 x H_A, 4 x H_B), 7,10 (2 H, s, 2 x H_D), 3,69 (4 H, t, *J* = 7,2 Hz, 4 x H₂), 2,40 (6 H, s, 2 x -CH₃), 2,03 (2 H, quint, *J* = 7,2 Hz, 2 x H₁).

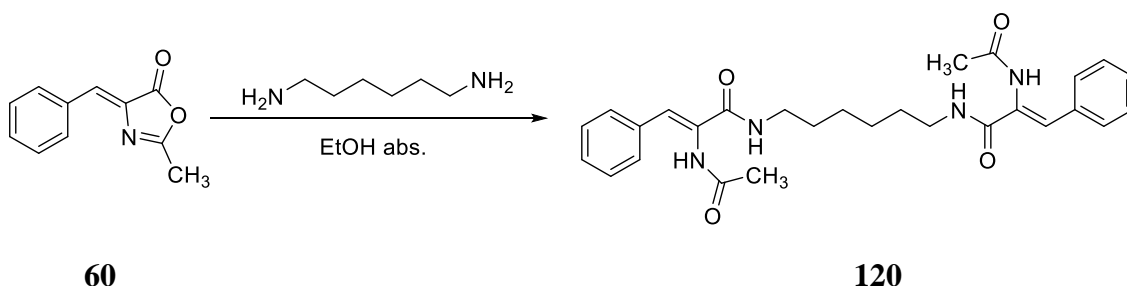
RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,2, 164,3, 139,1, 134,5, 132,4, 129,1, 125,1, 114,8, 38,2, 31,2, 24,5.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 413,1972, calculada para (C₂₅H₂₅N₄O₂) 413,1933.

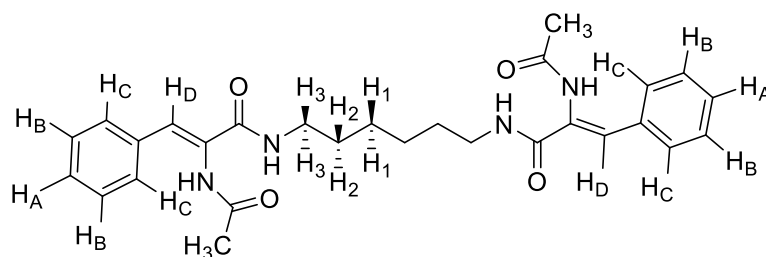
R_f(AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,35.

P_f = 159 – 160 °C.

Síntesis de **120**, *N,N'*-(hexano-1,6-diil)bis(2-acetamido-3-fenilacrilamida)¹⁴⁰



A una suspensión de 500 mg de **60** (1,0 eq, 2,7 mmol) en 5 mL de EtOH absoluto se añadieron 313 mg de 1,6-diaminohexano (1,0 eq, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras ello se filtró el sólido formado y se lavó con Et₂O (5 x 10 mL). Se obtuvieron 210 mg de **120**, sólido blanco. Rendimiento = 16 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3483, 3354, 3235, 3025, 2935, 2860, 1655, 1624, 1541, 1490, 1435, 1369, 1282, 1207, 1182, 1153, 1077, 1040, 982, 888, 760, 693.

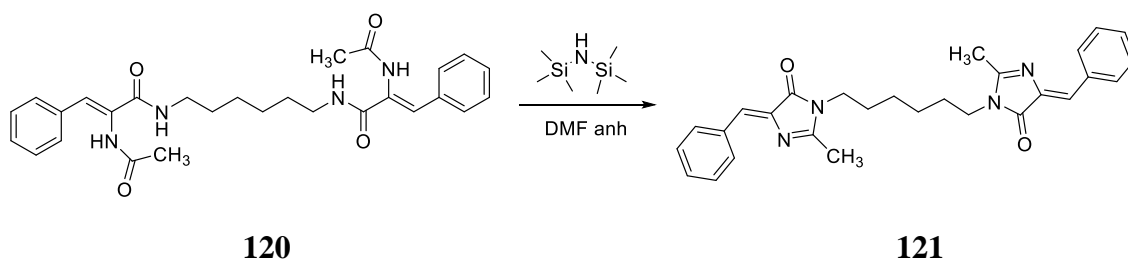
RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,37 (2 H, s, b.s., -NH-CO-CH₃), 7,99 (2 H, t, b.s., *J* = 6,0 Hz, -CO-NH-CH₂), 7,53 – 7,31 (10 H, m, 2 x H_A, 4 x H_B, 4 x H_C), 7,00 (2 H, s, 2 x H_D), 3,13 (4 H, quad aparente, *J* = 6,8 Hz, 4 x H₃), 1,98 (6 H, s, 2 x -CH₃), 1,45 (4 H, quint, *J* = 6,8 Hz, 4 x H₂), 1,05 (4 H, t, *J* = 6,8 Hz, 4 x H₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 169,8, 165,2, 134,7, 130,8, 129,7, 128,9, 128,7, 127,6, 56,5, 29,5, 26,5, 23,3.

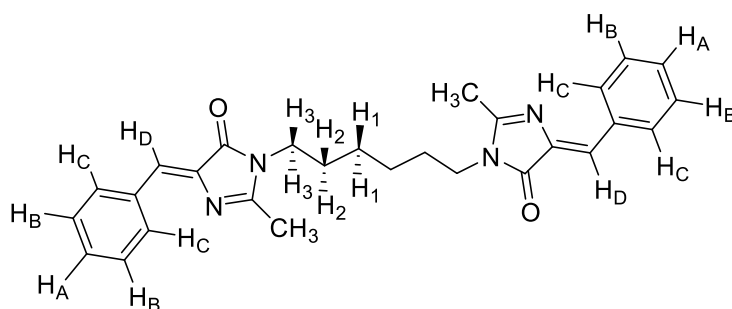
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 491,2612, calculada para (C₂₈H₃₅N₄O₄) 491,2614.

R_f(AcOEt) = 0,02.

Síntesis de **121**, 3,3'-(hexano-1,6-diil)bis(5-(benciliden)-2-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona)¹³⁸



Se siguió el mismo procedimiento que para **119** partiendo de 100 mg de **120** (1,0 eq, 0,2 mmol), 4 mL de DMF anhidra y 0,13 mL de HMDS (3,0 eq, 0,6 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/*n*-hexano (1:1). Se obtuvieron 53 mg de **121**, sólido blanco. Rendimiento = 57 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3399, 3085, 3024, 2939, 2848, 1711, 1649, 1597, 1574, 1491, 1465, 1447, 1380, 1327, 1309, 1285, 1221, 1195, 1177, 1075, 1057, 1046, 1030, 927.

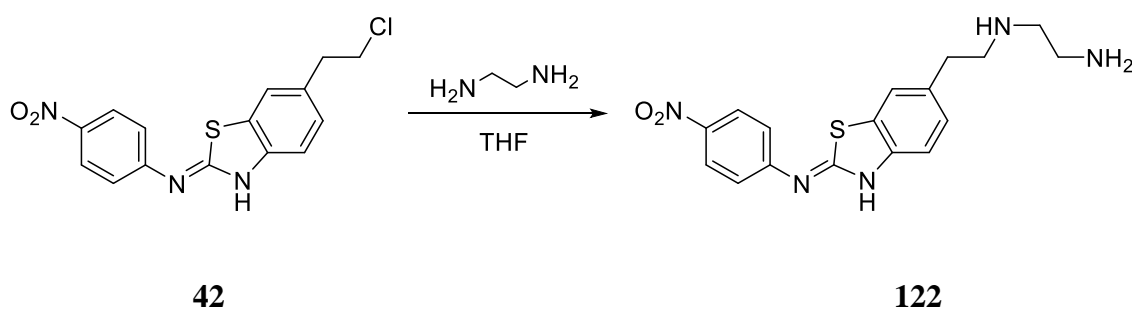
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,12 (4 H, dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 4 x H_C), 7,44 - 7,34 (6 H, m, 2 x H_A , 4 x H_B), 7,09 (2 H, s, 2 x H_D), 3,60 (4 H, t, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_3), 2,39 (6 H, s, 2 x $-\text{CH}_3$), 1,64 (4 H, quint, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_2), 1,39 (4 H, t, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$, δ ppm) 170,3, 164,6, 139,0, 134,6, 132,4, 129,1, 125,2, 114,3, 41,1, 28,7, 26,1, 22,8.

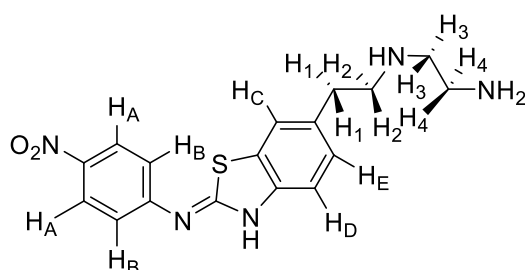
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 455,2406$, calculada para $(\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2)$ 455,2402.

$R_f(\text{AcOEt}/n\text{-hexano (1:1)}) = 0,38$.

Síntesis de **122**, *N*-(2-(2-((4-nitrofenil)imino)-2,3-dihidrobenczo[*d*]tiazol-6-il)etil)etano-1,2-diamina



Se disolvieron 30 mg de **42** (1,0 eq, 0,1 mmol) en 5 mL de THF. Con agitación se adicionaron 0,3 mL de etilendiamina (50,0 eq, 0,27 g, 4,5 mmol) y la disolución se reflujo durante 16 h. Tras se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadieron 15 mL de H_2O . Se ajustó el pH a 8 – 9 por adición de NaHCO_3 . Esta fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 10 mL). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía empleando un gradiente de AcOEt, AcOEt/MeOH (1:1) y MeOH como eluyente. Se obtuvieron 14 mg de **122**, sólido amarillento. Rendimiento = 44 %.



RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$, δ ppm) 11,09 (1 H, b.s., $-\text{NH}$ benzotiazol), 7,98 (2 H, d, $J = 9,4$ Hz, 2 x H_A), 7,58 (2 H, d, $J = 9,4$ Hz, 2 x H_B), 7,47 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz, H_C), 7,33 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz, H_D), 7,05 (1 H, dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_E), 4,56 (1 H, s, b.s., -

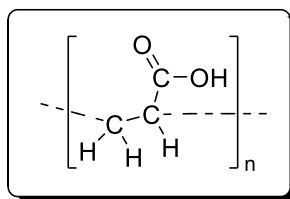
CH₂-NH-CH₂-), 4,11 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H₂), 3,60 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz, 2 x H₃), 2,66 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz, 2 x H₄), 2,57 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, 2 x H₁), 1,52 (2 H, s, b.s., -NH₂).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 160,4, 154,2, 149,7, 147,3, 130,3, 129,8, 126,6, 125,5, 125,2, 123,4, 118,8, 54,6, 50,2, 42,7, 38,1.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 358,1529$, calculada para (C₁₇H₂₀N₅O₂S) 358,1523.

R_f(AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0, (AcOEt) = 0, AcOEt/MeOH (1:1) = 0,35.

Ácido Poliacrílico (PAA)



1. Secado del PAA industrial

El ácido poliacrílico que se utilizó inicialmente era una disolución acuosa al 40 % (p/p). Para utilizar se secó como sigue:

- 1) Se vierte PAA (20 mL) en un vaso de precipitados y se diluye con agua (150 mL).
- 2) Se acidifica con H₂SO₄ concentrado a 0 °C hasta pH ácido.
- 3) Se deja el sistema agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras ello, se observa claramente la aparición de un sólido blanco que se filtra y se seca o por destilación azeotrópica con benceno en un Dean-Stark o por liofilización, que resulta ser el mejor método.
- 4) Se obtiene una pasta densa anaranjada sobre la que se añade acetona para digerirla. Precipita un sólido blanco pulverulento. Se decanta la acetona y se repite este proceso de 4 - 5 veces más.
- 5) Los espectros de RMN ¹H muestran que el PAA obtenido no contiene agua pero sí acetona residual. Triturando el sólido en caliente se eliminan los restos de acetona y se obtiene el PAA puro en forma de un sólido blanco cristalino seco.
- 6) El PAA sólido obtenido se guarda bajo N₂ en un desecador.

2. Caracterización del ácido poliacrílico comercial

Dado lo complejo y largo del procedimiento, después de los primeros ensayos se trabajó con un PAA comercial de peso molecular medio en peso (M_w = 1800 g/mol) y temperatura de transición vítrea (T_g = 106 °C). Como término de comparación este producto se caracterizó como sigue.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) 1,40-1,80 (2 H, t (aparente), bandas anchas, -CH₂-), 2,24 (1 H, s, -CH-).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 184,9 (-COOH), 51,9 (-CH-), 35,2 (-CH₂-).

IR (KBr cm⁻¹) 2929 (banda ancha de COOH), 1691 (C=O, acumulación de señales), 1642, 1631, 1530, 1513, 1483, 1159, 1041, 795.

EM (MALDI-TOF) Distribución gaussiana de cadenas de diferentes longitudes y pesos moleculares medios. Las cadenas principales son:

Distribución 1: m/z 209,0, 281,0, 353,1, 425,1, 497,2, 569,2, 641,3, 713,3, 785,3, 857,4, 929,4, 1001,4, 1073,5, 1145,5, 1217,6, 1289,7, 1361,7, 1577,7 (distribución mayoritaria).

Distribución 2: m/z 251,1, 323,1, 395,1, 479,2, 539,2, 611,3, 695,3, 767,3, 827,4, 899,4, 953,5, 1043,5, 1115,5, 1187,6, 1331,6, 1403,6, 1475,7.

Distribución 3: m/z 221,0, 293,2, 361,9, 437,5, 509,3, 581,2, 655,4, 725,3, 797,5, 869,7, 941,1.

Distribución 4: m/z 263,1, 335,1, 407,1, 479,2, 552,2, 623,2, 695,3, 767,3, 839,4, 911,4, 983,4, 1055,5, 1127,5, 1199,6, 1271,6.

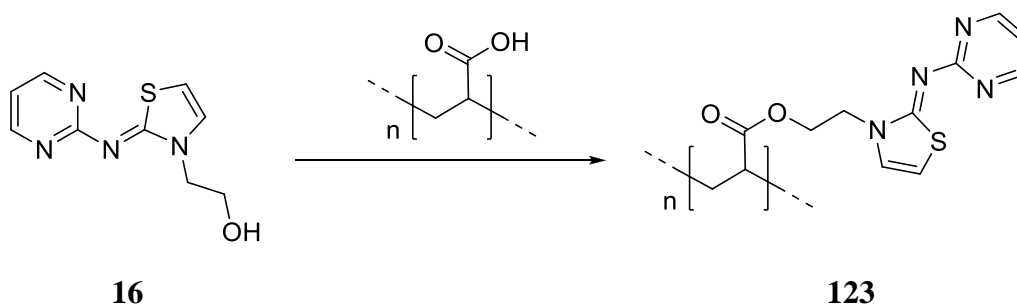
Análisis Elemental

Calculado: C = 50 %, H = 5,55 %, O = 44,45 %, S = 0 %.

Hallado: C = 49,10 %, H = 6,095 %, N = 0,19 %, S = 0 %, O = 44,615 %.

3. Síntesis de derivados del PAA

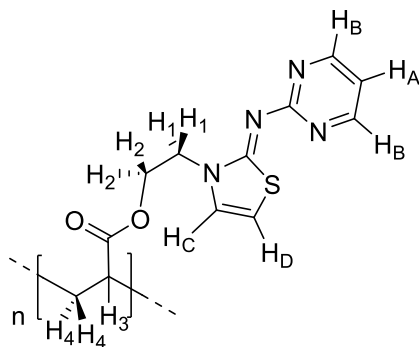
Síntesis de **123**, poliacrilato de 2-(N-(hidroxietyl)-N-(2-pirimidin-2-il)imino)tiazol^{142, 143}



Se disolvieron 30 mg de ácido poliacrílico (1,0 eq, 0,02 mmol), 68 mg de DCC (1,2 eq, 0,3 mmol) y 40 mg de DMAP (1,2 eq, 0,3 mmol) en 30 mL de DMF anhidra en atmósfera de nitrógeno. En otro balón se disolvieron 60 mg de **16** (2,0 eq, 0,3 mmol) en 10 mL de DMF anhidra en atmósfera de N₂ y se canularon hacia la anterior mezcla de reacción. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente 2 días. Se eliminó toda la DMF posible a presión reducida y se añadieron 50 mL de Et₂O con agitación. Se decantó la fase etérea y el crudo resultante de digirió en acetona (3 x 20 mL), se filtró y se secó al aire. Se obtuvieron 15 mg de **123**.

¹⁴² Savage, P. B., Leung, D. Y., US2007/190066, A1, 2007.

¹⁴³ Savage, P. B., Unutmaz, D., US2007/190067, A1, 2007.

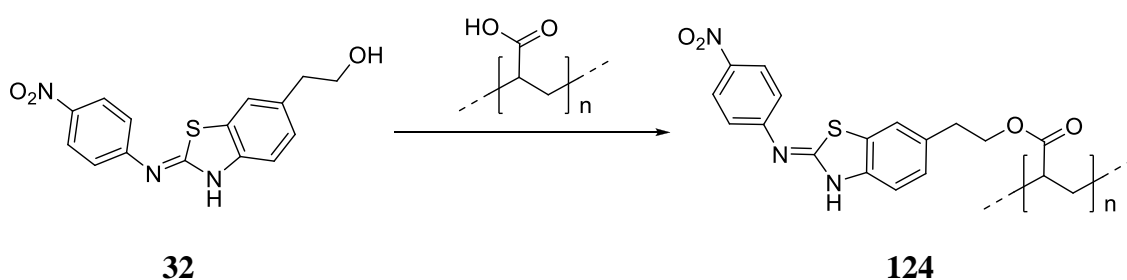


IR (KBr cm^{-1}) 2927 (banda ancha de COOH), 2849, 1626 (C=O, acumulación de señales), 1565, 1535, 1462, 1441, 1308, 1242, 1086, 891.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO, δ ppm) 8,40-8,70 (2 H, s, 2 x H_B), 7,30-7,50 (1 H, s, H_C), 6,70-7,00 (2 H, s, H_A , H_D), 4,70-5,10 (2 H, s, 2 x H_2), 4,20-4,60 (2 H, s, 2 x H_1), 1,60-2,00 (m, H_3), 1,00-1,55 (m, 2 x H_4).

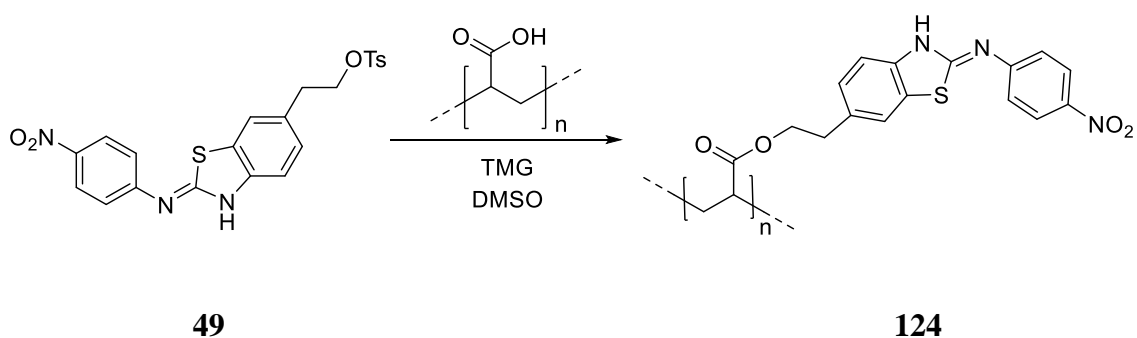
Síntesis de **124**, poliacrilato de *N*-(4-nitrofenil)-6-(2-hidroxietil)benzo[*d*]tiazol-2-imina

Por esterificación directa^{31, 35}

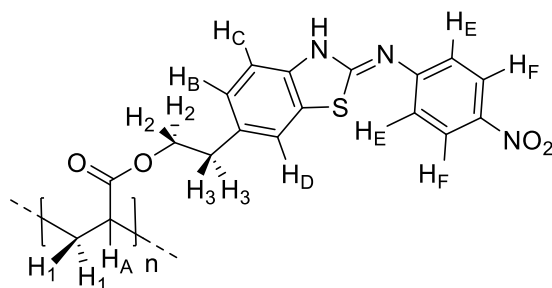


Se disolvieron 360 mg de ácido poliacrílico (1,0 eq, 0,2 mmol), 1.577 mg de **32** (25,0 eq, 5,0 mmol), 617 mg de DMAP (25,0 eq, 5,1 mmol) y 1.042 mg de DCC (25,0 eq, 5,1 mmol) en 35 mL de DMF anhidra y en atmósfera de N_2 . La disolución se mantuvo con agitación durante 4 días. Tras ello, se eliminó la DMF a presión reducida y el residuo se digirió con 80 mL de Et_2O y 80 mL de acetona. Se formó un sólido de color amarillo intenso que se filtró y se lavó con más acetona. Se obtuvieron 590 mg de **124**, sólido amarillo altamente higroscópico.

Mediante ataque nucleófilo¹⁴⁴



Se mezclaron 13 mg de **49** (30,0 eq, 0,03 mmol), 2 mg de ácido poliacrílico (1,0 eq, 0,001 mmol) y se añadieron 1 mL de DMSO y 3 μ L de TMG (30,0 eq, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 días. Tras ello se neutralizó el contenido del balón con CH₃COOH 1 N hasta pH neutro, formándose un sólido anaranjado que se filtró, se lavó con H₂O (3 x 5 mL), acetona (3 x 2 mL) y se secó. Se obtuvieron 5 mg de **124**, sólido amarillo.



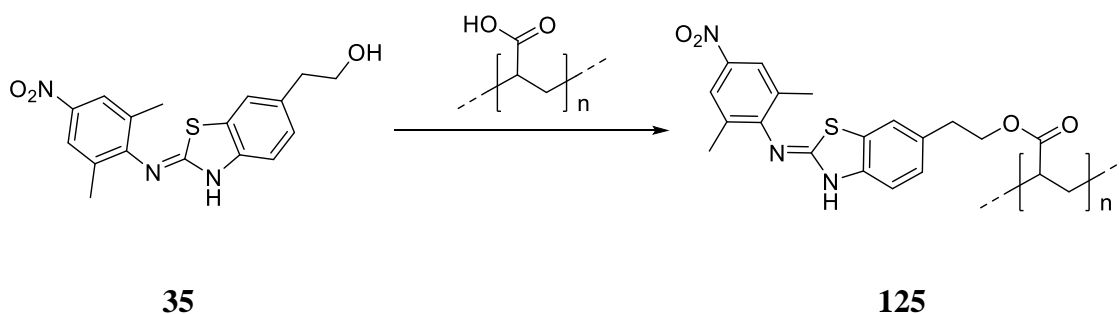
IR (KBr cm^{-1}) 3025, 2946, 1737, 1630, 1535, 1510, 1369, 1328, 1255, 1239, 1110, 1101, 1048, 1035, 981, 926, 837, 811, 784, 628.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 11,28 – 11,12 (1 H, s, b.s., NH), 8,26 – 8,17 (2 H, d, b.s., 2 x H_F), 8,00 – 7,96 (1 H, d, b.s., H_D), 7,80 – 7,62 (1 H, dd, b.s., H_B), 7,29 – 7,14 (1 H, d, b.s., H_C), 6,69 – 7,65 (2 H, d, b.s., 2 x H_E) 4,32 – 4,07 (2 H, t, b.s., 2 x H₂), 3,25 – 3,20 (2 H, t, b.s., 2 x H₃), 2,30 – 2,15 (1 H, s, b.s., H_A), 1,80 – 1,06 (2 H, t, b.s., 2 x H₁). RMN ¹H realizado con lo que se ha logrado disolver en DMSO.

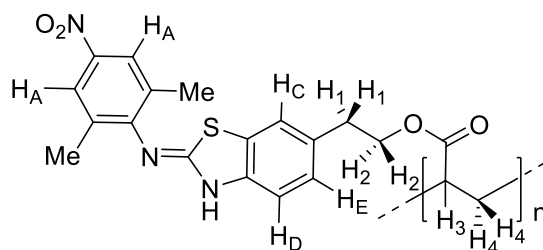
Muestra insoluble en disolventes orgánicos, por lo que tanto el RMN ¹³C como el EM (MALDI-TOF) no se pueden realizar.

R_f (AcOEt) = 0, mancha amarilla intensa.

Síntesis de **125**, poliacrilato de *N*-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-(2-hidroxietil)benzo[*d*]tiazol-2-imina^{16, 18}



Se disolvieron 18 mg de ácido poliacrílico (1,0 eq, 0,01 mmol), 84 mg de **35** (25,0 eq, 0,3 mmol), 31 mg de DMAP (25,0 eq, 0,3 mmol) y 52 mg de DCC (25,0 eq, 0,3 mmol) en 15 mL de DMF anhidra y en atmósfera de N₂. La disolución se mantuvo con agitación durante 4 días. Tras ello, se eliminó la DMF a presión reducida y el residuo se digirió con 50 mL de Et₂O y 50 mL de acetona. Se formó un sólido que se filtró, se lavó con más acetona y se secó. Se obtuvieron 20 mg de **125**, sólido amarillo altamente higroscópico que no se pudo caracterizar por su insolubilidad.



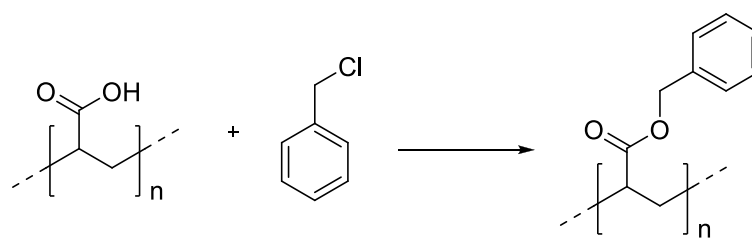
IR (KBr cm⁻¹) 3114, 3017, 2972, 2814, 1735, 1628, 1584, 1533, 1519, 1467, 1417, 1360, 1332, 1240, 1229, 1179, 1141, 1106, 1081, 1065, 1014, 915, 882, 736, 605.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,42 – 8,29 (2 H, d, b.s., 2 x H_A), 8,01 – 7,94 (1 H, d, b.s., H_C), 7,75 – 7,68 (1 H, dd, b.s., H_E), 7,40 – 7,20 (1 H, d, b.s., H_D), 4,76 – 4,42 (2 H, t, b.s., 2 x H₂), 3,59 – 3,22 (2 H, t, b.s., 2 x H₁), 2,38 – 2,05 (1 H, m, b.s., H₄), 1,80 – 1,00 (2 H, m, b.s., 2 x H₃). RMN ¹H realizado con lo que se ha logrado disolver en DMSO.

R_f (AcOEt) = 0, mancha amarilla intensa.

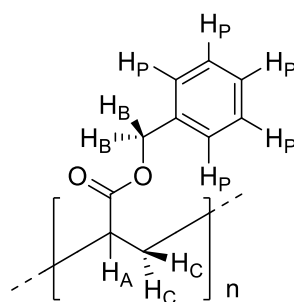
Síntesis del **126**, poliacrilato de bencilo¹⁴⁴

¹⁴⁴ L. Qianbiao, B. Yinyin, W. Hu, D. Fanfan, L. Qing, J. Bangkun, B. Ruke, *Polym. Chem.*, **2013**, 4 (9), 2891 – 2897.



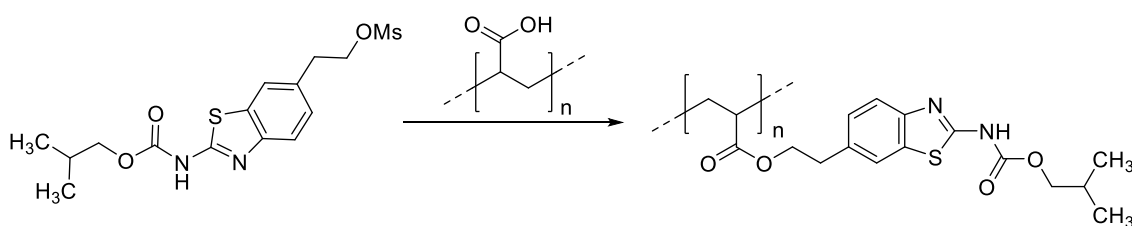
126

Se disolvieron 450 mg de ácido poliacrílico (1,0 eq, 0,3 mmol), 0,03 mL de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,0 eq, 0,3 mmol) y 0,04 mL de cloruro de bencilo (1,5 eq, 0,4 mmol) en 1 mL de DMSO. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello se neutralizó con CH₃COOH 1 N, enturbiándose el crudo de reacción. Se añadieron 70 mL de MeOH y se formó un sólido pastoso. Se decantó el MeOH y el crudo obtenido se purificó tres veces disolviéndolo en 50 mL de THF y precipitándolo de nuevo con 30 mL de MeOH. Finalmente, el sólido se lavó con acetona (6 x 10 mL). Se obtuvieron 300 mg de **126**, pasta blanca densa. Grado de funcionalización = 87 %, calculado a partir de la relación entre las integraciones de los protones H_A y H_B en RMN ¹H, ver capítulo 2, apartado 2.2.5.1.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7,22 (5 H, b.s., 5 x H_P), 4,92 (2 H, b.s., 2 x H_B), 2,33 (1 H, b.s., H_A), 1,85 – 1,12 (2 H, b.s., 2 x H_C).

Síntesis de **127**, poliacrilato de 2-(isobutilcarbamato)-6-(2-(hidroxietyl) benzo[d]tiazol¹⁴⁴

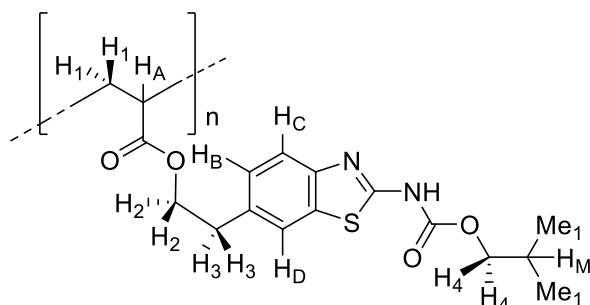


47

127

Se disolvieron 450 mg de PAA (1,0 eq, 0,3 mmol), 140 mg de **47** (1,5 eq, 0,4 mmol) y 0,03 mL de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,0 eq, 0,3 mmol) en 1 mL de DMSO. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante un día. Tras ello se neutralizó con CH₃COOH 1 N, enturbiándose el crudo de reacción por formación de un precipitado amarillento que se filtró, se lavó repetidamente con H₂O y se secó sobre P₂O₅. Se

obtuvieron 68 mg de **127**, sólido ligeramente amarillento. Grado de funcionalización = 70 %, calculado de la misma manera que para **126**.



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 11,96 (1 H, b.s., -NH), 7,85 – 7,67 (1 H, b.s., H_D), 7,64 – 7,50 (1 H, b.s., H_C), 7,37 – 7,12 (1 H, b.s., H_B), 4,47 – 4,32 (2 H, b.s., 2 x H₂), 4,00 – 3,91 (2 H, b.s., 2 x H₄), 3,00 – 2,90 (2 H, b.s., 2 x H₃), 2,33 (1 H, b.s., H_A), 1,98 – 1,82 (1 H, b.s., H_M), 1,85 – 1,12 (2 H, b.s., 2 x H₁), 0,94 – 0,81 (6 H, b.s., 2 x Me₁).

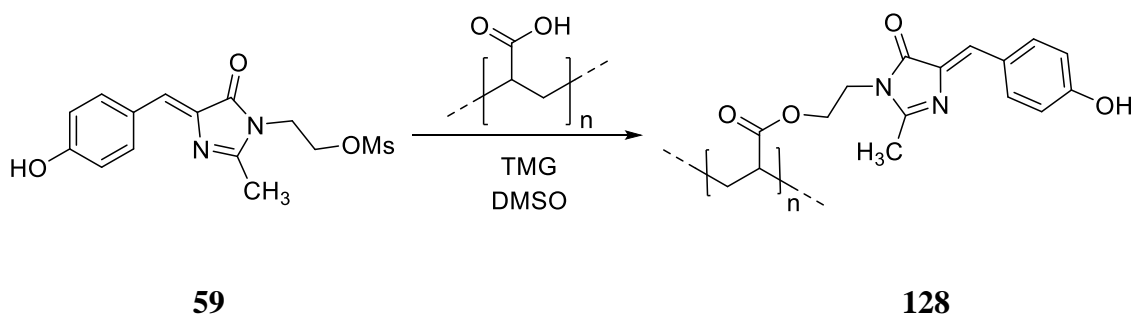
EM (MALDI-TOF) Distribución gaussiana de cadenas de diferentes longitudes y pesos moleculares medios. Las distribuciones de cadenas más importantes son:

Distribución 1: m/z 392,1, 668,3, 944,5, 1220,6, 1496,7, 1772,8.

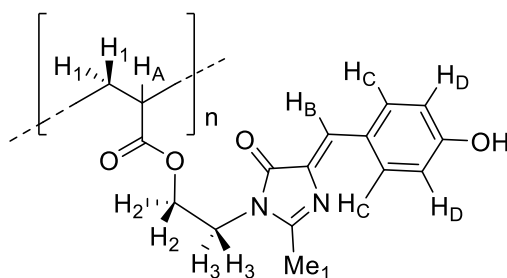
Distribución 2: m/z 464,2, 740,4, 1016,3, 1292,6.

Distribución 3: m/z 318,9, 594,2, 870,4, 1146,5.

Síntesis de **128**, poliacrilato de (Z)-1-(2-hidroxietyl)-4-(4-hidroxienciliden)-2-metil-1,3-imidazolin-5-ona¹⁴⁴



Se disolvieron 11 mg de ácido poliacrílico (1,0 eq, 0,01 mmol), 53 mg de **59** (25,0 eq, 0,2 mmol) y 0,04 mL de TMG (25,0 eq, 0,2 mmol) en 1 mL de DMSO. La disolución se agitó a 30 °C durante 4 días. Tras ello se neutralizó con CH₃COOH 1N, precipitando un sólido marronoso que se filtró, se lavó con H₂O (5 x 10 mL), acetona (5 x 5 mL) y se secó. Se obtuvieron 15 mg de **128**, sólido marrón.



IR (KBr cm^{-1}) 3424, 3233 (b.s.), 2953, 1709, 1641, 1601, 1512, 1445, 1404, 1361, 1254, 1173, 1148, 1036, 952, 906, 839, 767, 708, 660, 634, 607, 539.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 10,16 – 10,06 (1 H, s, b.s., OH), 8,11 – 8,00 (2 H, d, b.s., 2 x H_D), 6,93 – 6,89 (1 H, s, b.s., H_B), 6,88 – 6,78 (2 H, d, b.s., 2 x H_C), 4,23 – 4,03 (2 H, t, b.s., 2 x H_2), 4,01 – 3,91 (2 H, t, b.s., 2 x H_3), 3,87 – 3,67 (2 H, t, b.s., 2 x H_1), 2,47 – 2,39 (1 H, b.s., H_A), 2,37 – 2,26 (3 H, s, b.s., Me_1).

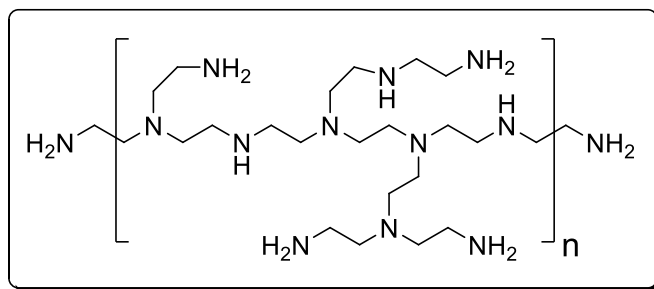
Muestra insoluble en disolventes orgánicos, por lo que tanto el RMN ^{13}C como los EM (ESI-alta resolución, MALDI-TOF) no se pueden realizar.

R_f (AcOEt) = 0.

Análisis Elemental

Hallado: C = 56,915 %, H = 5,785 %, N = 8,74 %, S = 0 %.

Polietilenimina con ramificaciones de etilendiamina (PEI)



1. Caracterización de la polietilenimina ramificada comercial

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 2,69 – 2,57 (6 H, m, acumulación de señales de los diferentes -CH₂- alifáticos y -NH- que forman las cadenas), 1,73 (2 H, s, b.s., -NH₂).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ ppm) 2,83 – 2,58 (6 H, m, acumulación de señales de los diferentes -CH₂- alifáticos y NH que forman las cadenas). No se aprecia la señal correspondiente a los protones de los NH₂ libres.

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 63,3, 58,2, 58,0, 57,9, 57,8, 54,7, 54,5, 54,3, 54,2, 52,7, 52,6, 49,2, 49,1, 47,4, 44,4, 41,5, 39,8, 39,7.

IR (KBr cm⁻¹) 3345, 3276, 3206, 3188, 2929, 2880, 2806, 1685, 1635, 1590, 1579, 1560, 1551, 1541, 1530, 1508, 1452, 1357, 1333, 1290, 1260, 1248, 1210, 1180, 1125, 1041, 897, 885, 780, 765, 664, 604, 591.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): t_r (min) = 2,10 (b.s.), 2,59 (b.s.), 4,95 (b.s.), 11,32 (b.s.).

Análisis Elemental

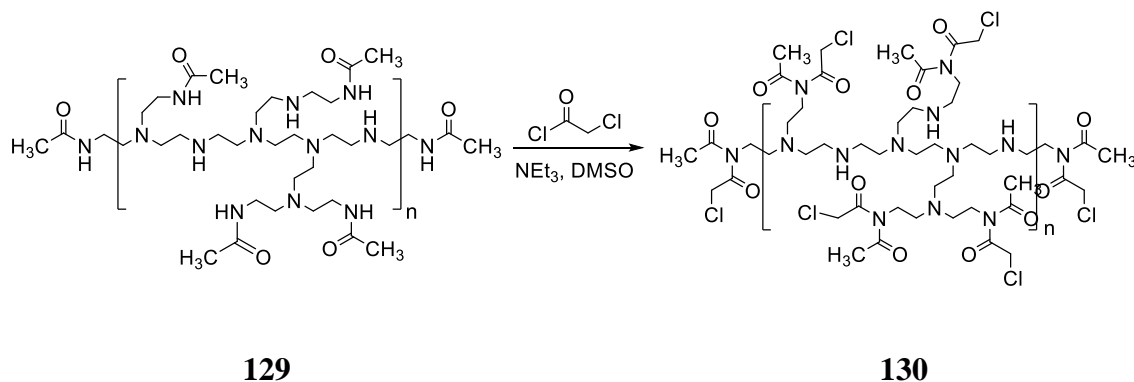
Hallado: C = 52,043 %, H = 13,14 %, N = 31,64 %, S = 0 %, O = 3,177 %.

EM (MALDI-TOF) Distribución gaussiana de cadenas de diferentes longitudes y pesos moleculares medios.

Distribución 1: m/z 276,5, 319,2, 362,2, 405,3, 448,3, 491,4, 534,4, 577,5, 620,5, 663,5, 706,6, 749,7, 792,7, 835,8, 878,8, 921,9, 964,9, 1008,0, 1051,0, 1094,0, 1137,1, 1179,1, 1223,2, 1265,2, 1309,2, 1351,3 (distribución mayoritaria).

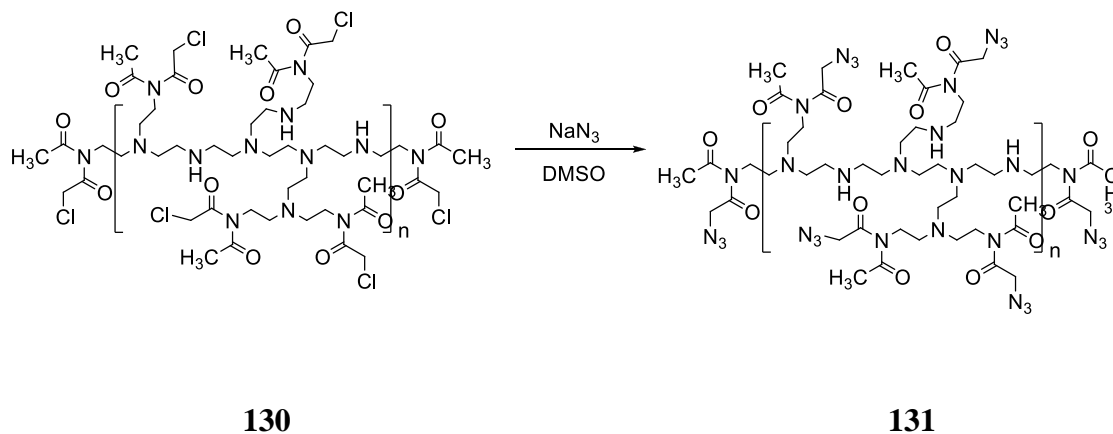
Distribución 2: m/z 260,2, 302,2, 343,2, 388,2, 431,3, 475,3, 515,4, 603,5, 642,5, 690,5, 730,6, 773,7, 819,7, 861,8, 904,8, 948,8, 990,9, 1034,0, 1077,0, 1120,0, 1163,1, 1206,1, 1249,2, 1292,2, 1335,2, 1378,3, 1421,3.

Distribución 3: m/z 329,2, 372,2, 415,2, 458,3, 501,3, 544,4, 587,5, 630,5, 673,6, 716,6, 759,6, 802,7, 845,8, 888,8, 931,9, 974,9, 1017,0, 1060,0, 1103,1, 1146,1, 1190,1, 1232,2, 1275,2.



A una disolución de 2,7 g de **129** en 125 mL de DMSO se añadieron 7,9 mL de NEt_3 (33,0 eq, 99,3 mmol), se enfrió a 0 °C y se adicionaron, gota a gota, durante 1 h, 15,8 mL de cloruro de cloroacetilo (33,0 eq, 113,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a 0 °C y se dejó evolucionar a temperatura ambiente, con agitación durante 16 h. Se filtró el precipitado blanco formado y de la fase orgánica de DMSO se eliminó tanto el exceso de NEt_3 (p. eb. = 88 °C, P atm) como de cloruro de cloroacetilo (p. eb. = 104 – 105 °C, P atm) mediante una destilación a presión reducida (P = 7,0 mbar/ T = 25 °C). La disolución residual se utilizó sin más purificación en la siguiente reacción. Aunque el procedimiento seguido es el mismo que para **96**¹⁸⁷ y **98**¹⁸⁷, debido a la imposibilidad de separación de especies en el sistema macromolecular, hay que tener en cuenta que es posible que algunos cloruros se hayan sustituido por grupos amino en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ dando sales de trietilamonio. De todos modos, estos grupos también son buenos salientes y no deberían afectar al curso de la siguiente reacción.

Síntesis de **131**, PEI *N*-acetil-*N*-(2-azido)acetamida¹²³



A la disolución anterior de **130** en DMSO se añadió un gran exceso de NaN_3 (7,41 g, 113,9 mmol, 33,0 eq.) a 0 °C y el sistema se dejó evolucionar hasta alcanzar temperatura ambiente con agitación durante 2 – 3 días. Se formó un crudo pastoso de color marrón anaranjado que se digirió con acetona formándose un sólido blanco, mezcla de NaCl y NaN_3 , que se filtró al vacío. La disolución resultante se destiló a presión reducida (P = 7 mbar) para eliminar el DMSO y la acetona. Se obtuvieron 3,7 g de **131**, aceite anaranjado.

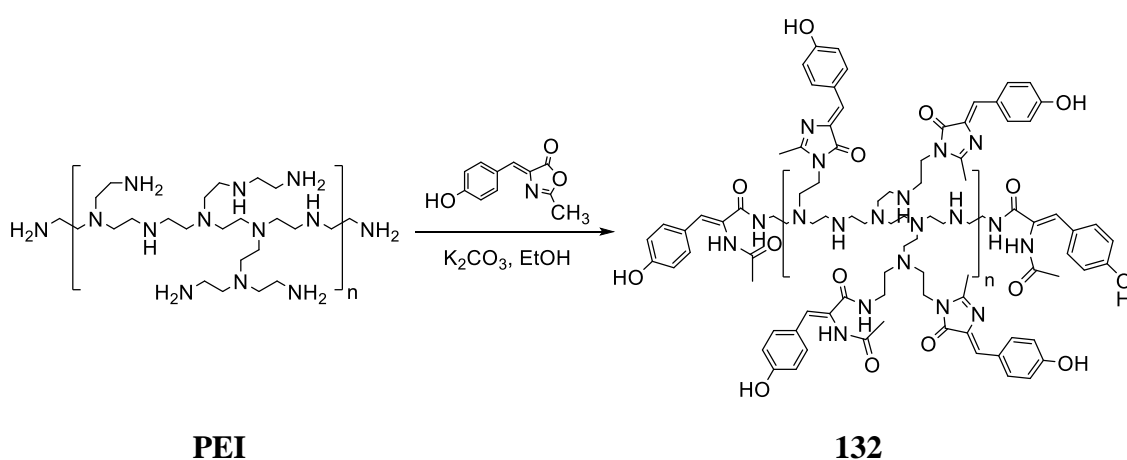
IR (KBr cm^{-1}) 3432, 3390, 3277, 3068, 2108, 1647, 1605, 1535, 1474, 1458, 1418, 1355, 1323, 1309, 1257, 1212, 1149, 1071, 1051, 1013, 996, 906, 825, 715, 697.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , δ ppm) 4,11 – 4,00 (1 H, m, b.s.), 3,95 (2 H, s, b.s., $-\text{CH}_2-\text{N}_3$), 3,82 – 3,49 (2 H, m, b.s.), 3,93 – 2,68 (2 H, m, b.s.), 1,30 (3 H, s, b.s., $-\text{COCH}_3$).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 173,5, 168,9, 55,9, 53,7, 51,2, 49,0, 46,8, 45,8, 38,4, 24,6.

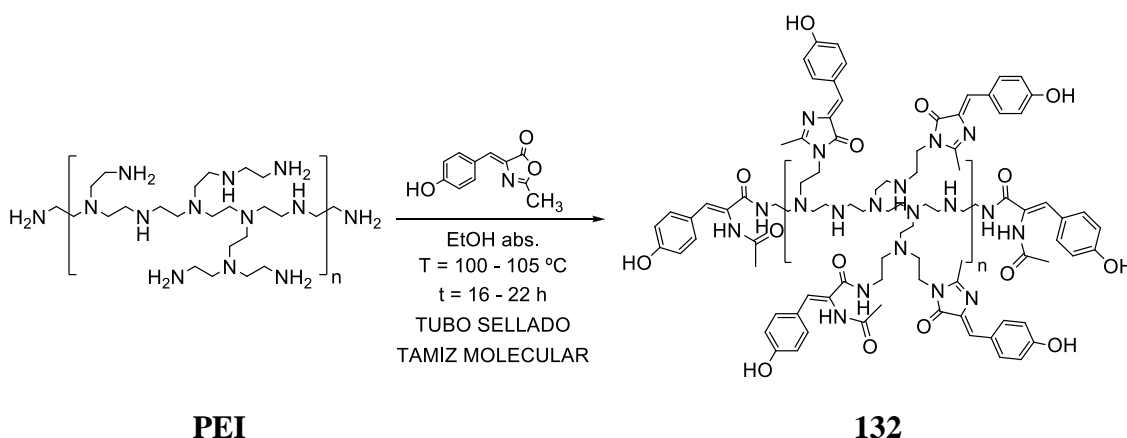
Síntesis de **132**, PEI funcionalizada con **72**

PROCEDIMIENTO 1

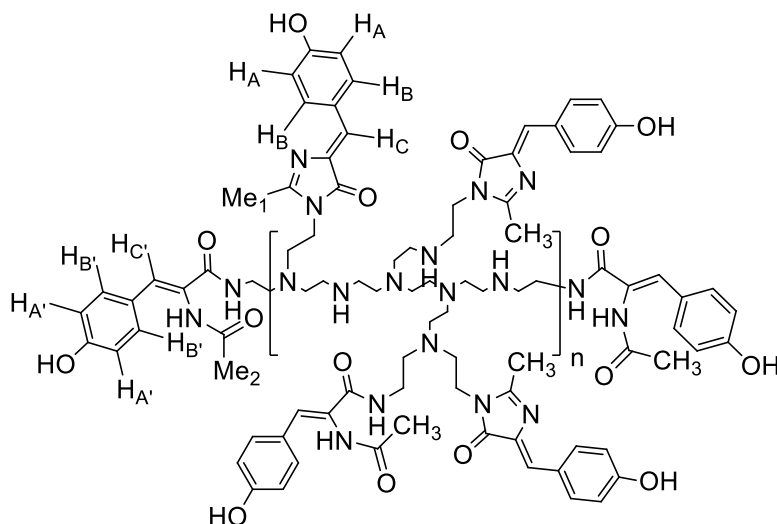


Se mezclaron con agitación 80 mg de **72** (30,0 eq, 0,4 mmol) y 63 mg de K_2CO_3 (30,0 eq, 0,5 mmol) en 3 mL de EtOH absoluto y se adicionaron 12 mg de PEI (1,0 eq, 0,02 mmol) disueltos en 2 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se reflujoó durante 4 h. Tras ello se filtraron el K_2CO_3 y **72** que no habían reaccionado. La disolución se evaporó a presión reducida y el residuo se digirió con acetona. Se obtuvieron 54 mg de **132**, sólido amarillo intenso.

PROCEDIMIENTO 2



En un tubo de presión se disolvieron 255 mg de **72** (30,0 eq, 1,3 mmol) en 10 mL de EtOH absoluto y se añadió una disolución de 36 mg de PEI (0,045 mmol) en 0,5 mL de EtOH absoluto y tamiz molecular. La mezcla de reacción se llevó a 100 – 105 °C durante 22 h con agitación. Tras ello se filtró el tamiz y se eliminó el EtOH a presión reducida. El residuo se digirió con 25 mL de acetona. El sólido resultante se filtró, se lavó con Et₂O y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 30 mg de **132**, sólido amarillo.



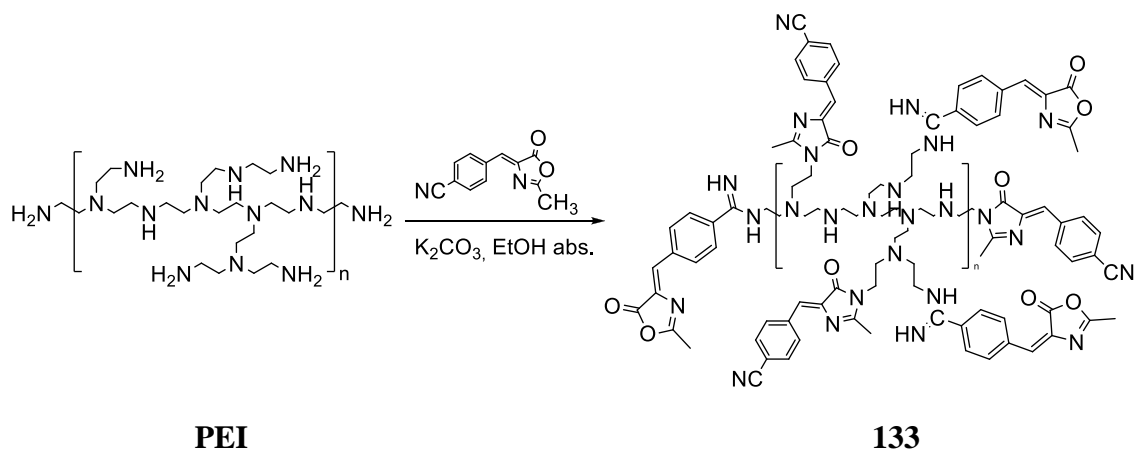
IR (KBr cm⁻¹) 3400, 3273, 3151, 3021, 2954, 2829, 2689, 1703, 1670, 1639, 1602, 1581, 1513, 1445, 1406, 1364, 1310, 1274, 1257, 1172, 1140, 1107, 1092, 1028, 1013, 950, 811, 766, 727.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 9,61 (1 H, s, b.s., Ph-OH), 8,75 (1 H, s, b.s., -NH-CH₃), 8,04 (2 H, d, b.s., 2 x H_{B'}), 7,50 (2 H, d, b.s., 2 x H_B), 7,13 (1 H, s, b.s., H_C), 6,91 (1 H, s, b.s., H_{C'}), 6,81 (2 H, d, b.s., 2 x H_A), 6,67 (2 H, d, b.s., 2 x H_{A'}), 2,66 – 2,32 (6 H, m, acumulación de señales de los diferentes -CH₂- alifáticos y -NH- que forman las cadenas), 2,08 (3 H, s, b.s., Me₁), 1,93 (3 H, s, b.s., Me₂).

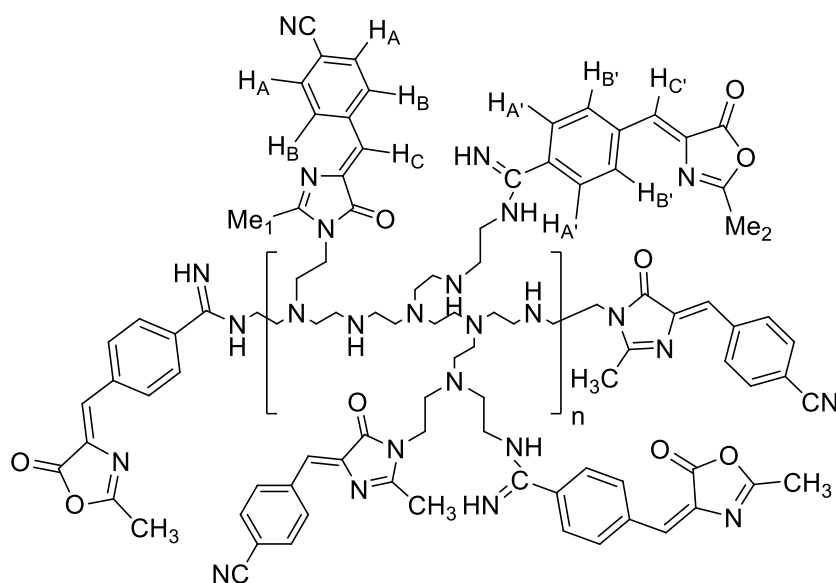
RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 169,2, 165,6, 165,4, 162,1, 156,5, 129,4, 129,1, 126,6, 123,0, 114,6, 114,0, 113,4, 54,7, 52,5, 50,6, 48,4, 45,6, 45,2, 38,4, 38,0, 36,2, 22,6.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): t_r (min) = 6,33 – 7,03 (b.s.).

Síntesis de **133**, PEI funcionalizada con **79**



Sobre una disolución de 419 mg de **79** (30,0 eq, 1,9 mmol) y 287 mg de K_2CO_3 (30,0 eq, 2,1 mmol) en 85 mL de EtOH absoluto se añadió una disolución de 56 mg de PEI (0,07 mmol) en 2 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se llevó a reflujo con agitación durante 4 h. El sólido en suspensión formado estaba constituido por el exceso de K_2CO_3 , **79** y el producto deseado **133**, descartándose el filtrado. El sólido se lavó repetidas veces con H_2O y se digirió con acetona. Se obtuvieron 164 mg de **133**, sólido verde.

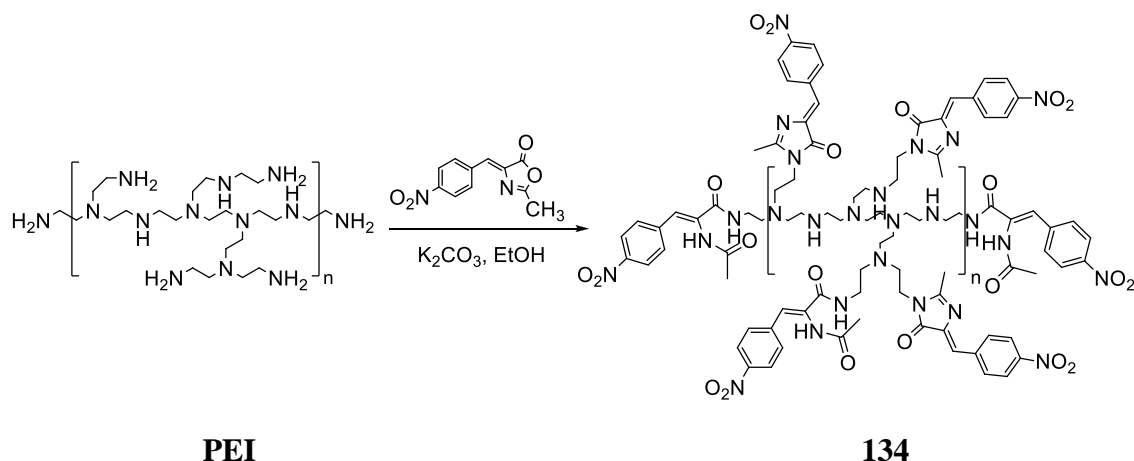


IR ($KBr\ cm^{-1}$) 3118, 3068, 2226, 1704, 1627, 1568, 1520, 1470, 1426, 1359, 1336, 1293, 1227, 1174, 1142, 1111, 1093, 1060, 1019, 879.

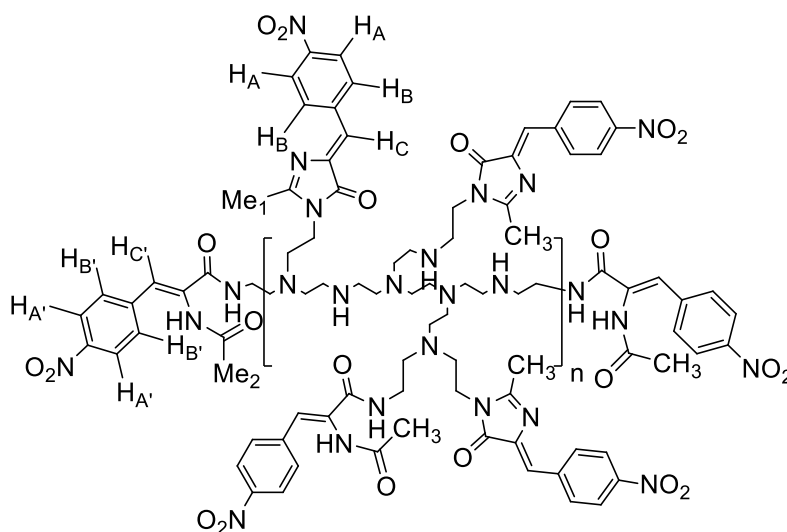
RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 7,91 – 7,82 (4 H, m, b.s., 2 x H_A , H_C , H_C'), 7,56 (2 H, m (d), b.s., 2 x H_B), 7,38 – 7,36 (2 H, m, b.s., H_B'), 7,29 (2 H, m (d), b.s., 2 x H_A'), 3,07 – 2,69 (m, acumulación de señales de los diferentes $-CH_2-$ alifáticos y $-NH-$ que forman las cadenas), 2,17 (3 H, s, b.s., Me_1), 1,16 (3 H, s, b.s., Me_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 168,6, 167,0, 166,4, 164,1, 152,7, 138,4, 135,7, 132,7, 132,1, 131,5, 129,6, 128,2, 127,4, 126,6, 118,7, 115,3, 112,1, 111,7, 58,7, 56,5, 54,1, 52,8, 48,8, 48,1, 46,5, 46,2, 40,4, 39,5, 38,3, 24,3, 18,9.

Síntesis de 134, PEI funcionalizada con 74



Una disolución de 56 mg de PEI (0,07 mmol) en 2 mL de EtOH absoluto se adicionó sobre una disolución de 438 mg de **74** (30,0 eq, 1,9 mmol) y 275 mg de K_2CO_3 (30,0 eq, 2,0 mmol) en 80 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se reflujo con agitación durante 4 h. Al enfriar se formó un sólido negro que se filtró, se lavó con abundante agua y se digirió con acetona. Se obtuvieron 149 mg de **134**, sólido negro.

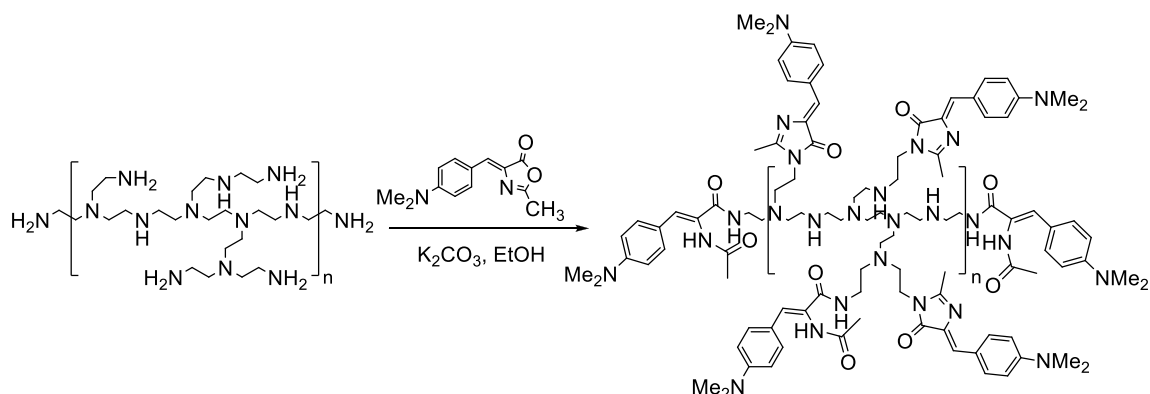


IR (KBr cm^{-1}) 3107, 3075, 2938, 1703, 1632, 1593, 1539, 1514, 1426, 1402, 1339, 1174, 1137, 1105, 1074, 854, 792, 695, 599.

RMN 1H (400 MHz, $dms\text{-}d_6$, δ ppm) 8,35 – 8,21 (4 H, m, (2 x d), b.s., 2 x H_A , 2 x $H_{A'}$), 8,18 - 8,03 (4 H, m, (2 x d), b.s., 2 x H_B , 2 x $H_{B'}$), 7,95 (1 H, s, b.s., H_C), 6,85 (1 H, s, b.s., $H_{C'}$), 3,07 – 2,69 (m, acumulación de señales de los diferentes $-CH_2-$ alifáticos y $-NH-$ que forman las cadenas), 2,28 (3 H, s, b.s., Me_1), 1,86 (3 H, s, b.s., Me_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, $dms\text{-}d_6$, δ ppm) 169,6, 165,9, 165,2, 162,5, 148,3, 140,5, 139,5, 129,6, 128,4, 126,7, 122,6, 114,8, 113,6, 54,1, 50,5, 48,6, 48,2, 45,5, 45,0, 38,7, 38,0, 36,4, 22,8, 20,1.

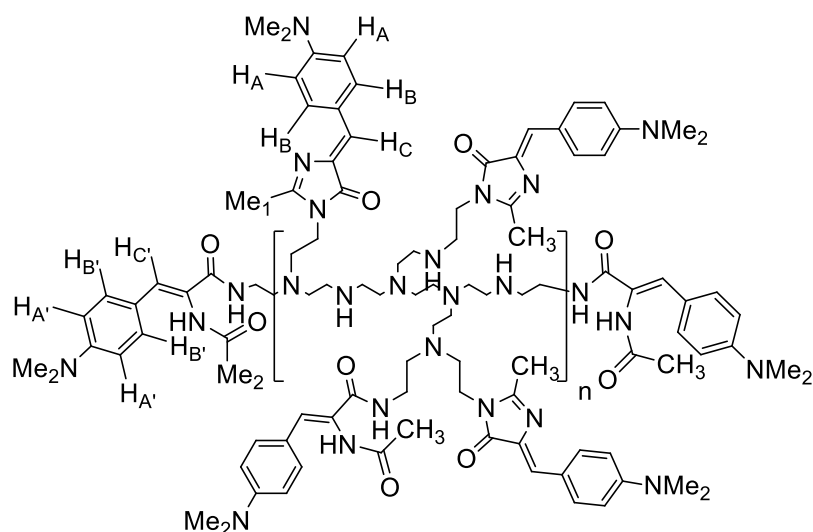
Síntesis de 135, PEI funcionalizada con 77



PEI

135

Una disolución de 53 mg de PEI (0,066 mmol) en 3 mL de EtOH absoluto se adicionó sobre una disolución de 466 mg de **77** (30,0 eq, 2,0 mmol) y 296 mg de K_2CO_3 (30,0 eq, 2,1 mmol) en 80 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se reflujoó con agitación durante 4 h. Tras ello, la mezcla de reacción se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo se disgregó con acetona dando un sólido que se filtró y se secó. Se obtuvieron 99 mg de **135**, sólido rojo intenso.

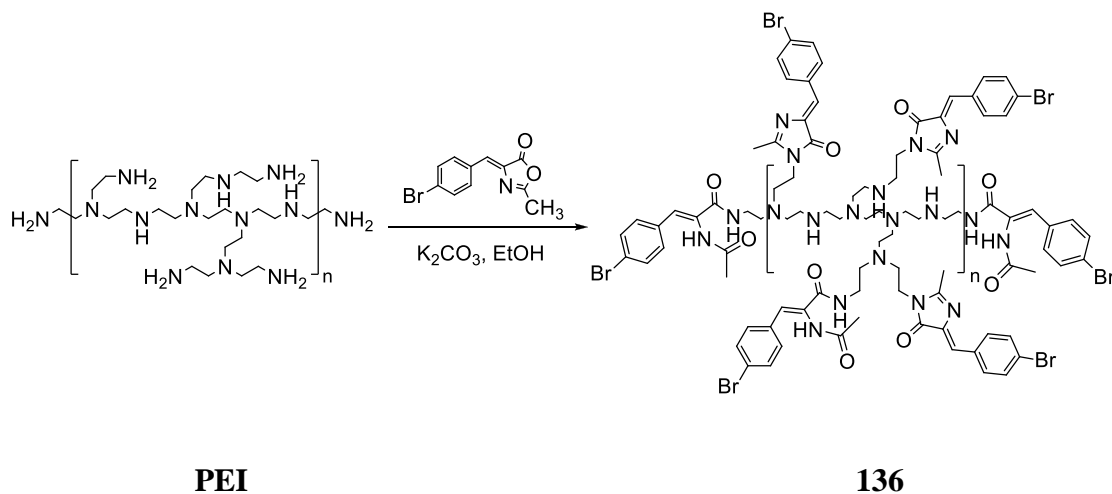


IR (KBr cm^{-1}) 3235, 3080, 2979, 2912, 2894, 2847, 1652, 1634, 1591, 1520, 1479, 1441, 1352, 1317, 1227, 1187, 1166, 1139, 1061, 944, 918, 815, 706, 669, 564.

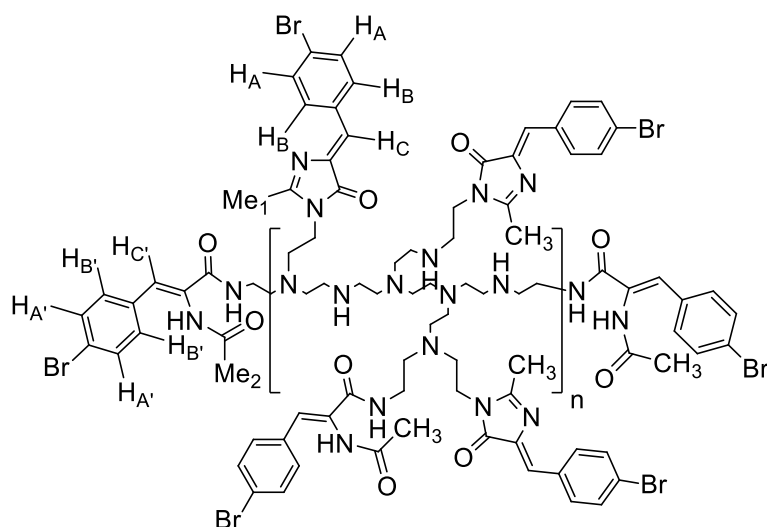
RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 8,07 (2 H, s, b.s., -NH), 7,72 – 7,69 (4 H, s (2 x d), b.s., 2 x H_B , 2 x $H_{B'}$), 7,52 (1 H, s, b.s., H_C), 6,91 – 6,71 (5 H, m, b.s., 2 x H_A , 2 x $H_{A'}$, $H_{C'}$), 3,06 (3 H, s, b.s., -NMe₂), 3,02 – 2,73 (m, acumulación de señales de los diferentes -CH₂- alifáticos y -NH- que forman las cadenas), 2,11 (3 H, s, b.s., Me₁), 1,81 (3 H, s, b.s., Me₂).

RMN ^{13}C (400 MHz, $dmsO-d_6$, δ ppm) 169,4, 167,5, 166,0, 162,8, 148,7, 131,6, 128,7, 127,2, 125,8, 123,7, 116,1, 114,8, 112,7, 57,1, 54,1, 50,8, 49,6, 48,5, 47,8, 45,6, 41,9, 38,6, 38,0, 37,4, 25,3.

Síntesis de 136, PEI funcionalizada con 75



Una disolución de 52 mg de PEI (0,065 mmol) en 2 mL de EtOH absoluto se adicionó sobre una disolución de 510 mg de **75** (30,0 eq, 2,0 mmol) y 287 mg de K_2CO_3 (30,0 eq, 2,1 mmol) en 80 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se reflujoó con agitación durante 4 h. Tras ello, la mezcla de reacción se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo se lavó con H_2O y se disgregó con acetona, dando lugar a un sólido que se filtró y se secó. Se obtuvieron 90 mg de **136**, sólido marrón oscuro.

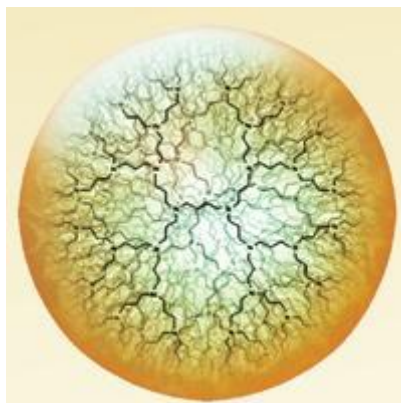


IR ($KBr\ cm^{-1}$) 2928, 2916, 2827, 1703, 1639, 1583, 1567, 1552, 1486, 1402, 1354, 1310, 1278, 1169, 1135, 1105, 1071, 831, 746, 675, 572.

RMN 1H (400 MHz, $dms\text{-}d_6$, δ ppm) 8,03 (2 H, s, b.s., -NH), 7,61 – 7,55 (8 H, m (4 x d), b.s., 2 x H_A , 2 x $H_{A'}$, 2 x H_B , 2 x $H_{B'}$), 7,29 (1 H, s, b.s., H_C), 6,98 (1 H, s, b.s., $H_{C'}$), 3,26 – 2,39 (m, acumulación de señales de los diferentes - CH_2 - alifáticos y -NH- que forman las cadenas), 2,15 (3 H, s, b.s., Me_1), 1,84 (3 H, s, b.s., Me_2).

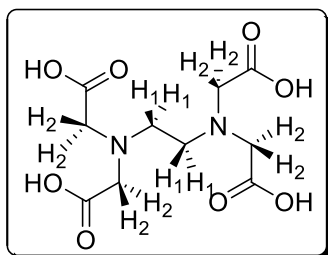
RMN ^{13}C (400 MHz, $dms\text{-}d_6$, δ ppm) 170,1, 166,5, 165,7, 163,0, 133,9, 132,9, 131,3, 130,0, 128,3, 127,5, 122,0, 114,9, 114,3, 55,6, 53,4, 51,5, 49,3, 48,2, 46,5, 46,1, 39,3, 38,7, 37,3, 23,0, 22,7.

Dendrimeros



1. Síntesis de dendrimeros de generación 0 derivados del EDTA

Caracterización del ácido 2,2',2'',2'''-(etano-1,2-dii(bis(azanotriil))tetraacético (EDTA) comercial



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 3,5 (4 H, s, b.s., -COOH), 3,46 (8 H, s, 8 x H₂), 2,78 (4 H, s, 4 x H₁).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 172,0, 54,7, 51,3.

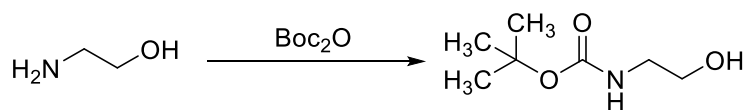
IR (KBr cm⁻¹) 3016, 2996, 2953, 2854, 1697, 1464, 1423, 1385, 1344, 1314, 1266, 1214, 1156, 1144, 1094, 1064, 1048, 1006, 977, 965, 872, 789, 717, 583, 472.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 293,0907, calculada para (C₁₀H₁₇N₂O₈) 293,0940.

Síntesis de **137**, 2-((*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)etanol^{145, 146}

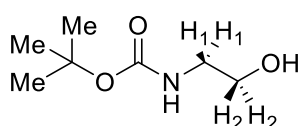
¹⁴⁵ Patent US5834454, (A1), **1998**.

¹⁴⁶ A. Heydari, S. E. Hosseini, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1929 – 1932.



137

Se disolvieron 0,81 mL de 2-aminoetanol (1,2 eq, 13,0 mmol) y 2,5 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,0 eq, 11,5 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera N₂, con agitación y a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello, se añadieron 25 mL de Et₂O y la fase orgánica resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (4 x 15 mL) y NaCl sat. (4 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 1,4 g de **137**, aceite amarillo pálido. Rendimiento = 80 %.



IR (KBr cm⁻¹) 2978, 2871, 1680, 1510, 1453, 1392, 1365, 1275, 1249, 1167, 1069, 999, 969, 899, 868, 781, 757.

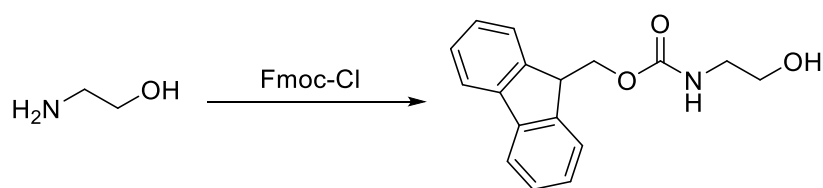
RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 6,65 (1 H, t, b.s., -NH), 4,56 (1 H, t, *J* = 4,0 Hz, -OH), 3,36 (2 H, q, *J* = 4,0 Hz, 2 x H₂), 2,97 (2 H, q, *J* = 4,0 Hz, 2 x H₁), 1,37 (9 H, s, ^tBu).

RMN ¹³C (400 MHz, dmsó-d₆, δ ppm) 156,9, 79,7, 62,7, 43,2, 28,4.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 162,1052, calculada para (C₇H₁₆NO₃) 162,1085.

R_f (AcOEt, (KMnO₄)) = 0,45.

Síntesis de **138**, 2-(*N*-(9-fluorenilmetoxicarbonil)amino)etanol^{147, 148}



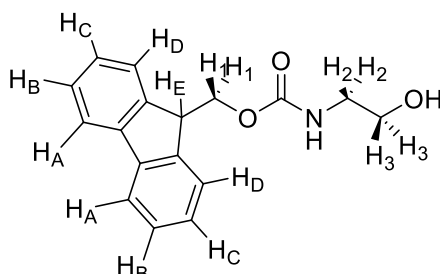
138

Se mezclaron 0,08 mL de 2-aminoetanol (1,0 eq, 0,08 g, 1,3 mmol), 400 mg de cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonil (2,0 eq, 1,6 mmol) y 15 mL de Na₂CO₃ al 10 %. La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. Tras ello, la mezcla de reacción

¹⁴⁷ M. Bollinger, F. Manzenrieder, R. Kolb, A. Bochen, S. Neubauer, L. Marinelli, V. Limongelli, E. Novellino, G. Moessmer, R. Pell, W. Lindner, J. Fanous, A. Hoffman, H. Kessler, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 871 – 882.

¹⁴⁸ A. Porcheddu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5786 – 5797.

se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 15 mL), H₂O (2 x 15 mL) y NaCl sat. (1 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía eluyendo con un gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1) a AcOEt. Se obtuvieron 379 mg de **138**, sólido blanco. Rendimiento = 98 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3333 b.s. (NH), 1692 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 7,89 (2 H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_A), 7,70 (2 H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_D), 7,41 (2 H, td, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_B), 7,33 (2 H, td, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_C), 7,22 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz, -NH), 4,62 (1 H, t, $J = 5,4$ Hz, -OH), 4,28 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz, 2 x H₁), 4,20 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz, H_E), 3,39 (2 H, q, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 5,4$ Hz, 2 x H₃), 3,05 (2 H, q, $J = 6,0$ Hz, 2 x H₂).

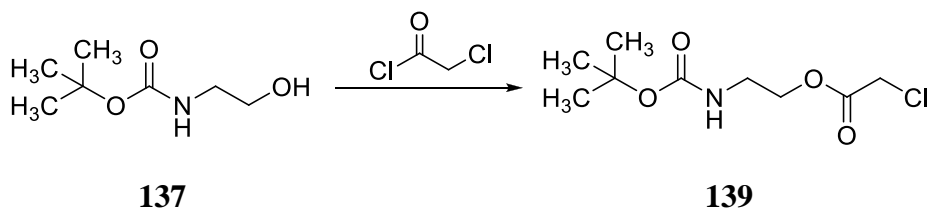
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 155,3, 144,3, 141,6, 128,0, 127,2, 125,1, 120,1, 68,1, 58,3, 49,0, 43,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 284,1208, [fragmento]⁺ = 179,0866 (correspondiente a C₁₄H₁₀, 9-metilen-9H-fluoreno), [M + Na]⁺ = 305,1211 calculada para (C₁₇H₁₈NO₃) 284,1242.

R_f (AcOEt) = 0,65.

P_f = 144 – 145 °C.

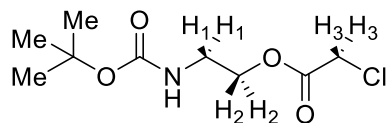
Síntesis de **139**, cloroacetato de 2-((*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)etanol¹⁴⁹



A una disolución de 607 mg de **137** (1,0 eq, 3,8 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro se añadieron, gota a gota durante 15 minutos, 0,61 mL de cloruro de cloroacetilo (2,0 eq, 0,87 g, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, la disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (4 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión

¹⁴⁹ Z. Zeng, L. Spiccia, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15 (47), 12941 – 12944.

reducida. El crudo se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1), obteniéndose así 520 mg de **139**, aceite marronoso. Rendimiento = 58 %.



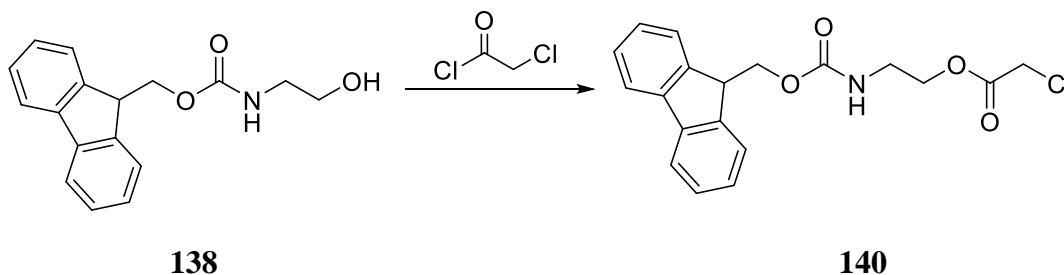
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4,81 (1 H, s, b.s., -NH), 4,24 (2 H, t, *J* = 5,3 Hz, 2 x H₂), 4,07 (2 H, s, 2 x H₃), 3,42 (2 H, q, *J* = 5,3 Hz, 2 x H₁), 1,43 (9 H, s, ^tBu).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 167,4, 155,9, 79,9, 65,5, 40,9, 39,7, 28,5.

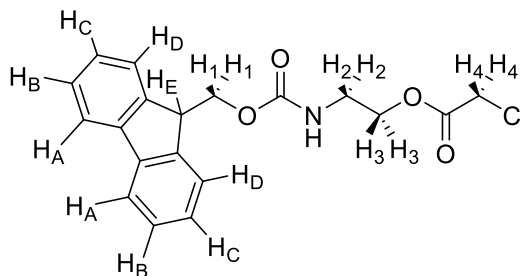
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 238,0738, [M + Na]⁺ = 260,0092, [2M + Na]⁺ = 497,0102 calculada para (C₉H₁₇ClNO₄) 238,0768.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (8:2), KMnO₄) = 0,93.

Síntesis de **140**, cloroacetato de 2-(*N*-(9-fluorenilmetoxicarbonil)amino)etanol¹⁴⁹



Se disolvió 1 g de **138** (1,0 eq, 3,5 mmol) en 80 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se añadieron, gota a gota, a lo largo de 20 minutos, 0,56 mL de cloruro de cloroacetilo (1,8 eq, 0,80 g, 7,0 mmol). La disolución se agitó durante 16 h, bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente. Tras ello, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat. (4 x 45 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ (8:2). Se obtuvieron 1,2 g de **140**, sólido blanco. Rendimiento cuantitativo.



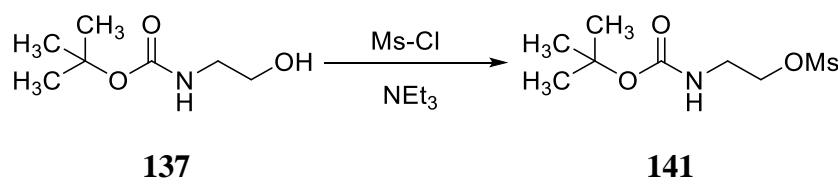
RMN ¹H (400 MHz, dms^o-d₆, δ ppm) 7,89 (2 H, dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 2 x H_A), 7,68 (2 H, dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 2 x H_D), 7,44 (1 H, t, b.s., -NH), 7,42 (2 H, td, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 2 x H_B), 7,33 (2 H, td, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 2 x H_C), 4,36 (1 H, s, 2 x H₄), 4,32 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₁), 4,22 (1 H, t, *J* = 6,4 Hz, H_E), 4,13 (2 H, t, *J*₁ = 6,0 Hz, 2 x H₃), 3,25 (2 H, q, *J* = 6,0 Hz, 2 x H₂).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 167,3, 156,2, 143,8, 140,7, 127,6, 127,0, 125,1, 120,1, 65,4, 64,2, 46,7, 41,1, 30,7.

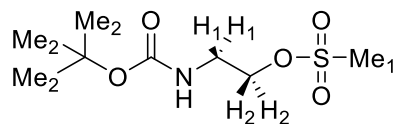
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 360,0845, [fragmento]⁺ = 179,0866 (correspondiente a C₁₄H₁₀, 9-metilen-9H-fluoreno), [M + Na]⁺ = 382,0419, [2M + Na]⁺ = 742,6241 calculada para (C₁₉H₁₉ClNO₄) 360,0924.

R_f (AcOEt/CH₂Cl₂ (8:2)) = 0,83.

Síntesis de 141, 2-((N-tert-butoxicarbonil)amino)etil metansulfonato^{150, 151}



Se disolvieron 4,0 mL de cloruro de metansulfonilo (1,5 eq, 5,92 g, 51,5 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro en atmósfera de N₂. Se añadieron 5,7 g de *N*-Boc-etanolamina (1,0 eq, 5,5 mL, 35,5 mmol) y 7,0 mL de NEt₃ (1,4 eq, 50,2 mmol). La disolución resultante se agitó durante 18 h. Pasado este tiempo, el contenido del balón se lavó con HCl 0,5 M (4 x 10 mL), NaCl sat. (3 x 20 mL), NaHCO₃ sat. (4 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 8,5 g de **141**, aceite amarillo que se usó sin purificación. Rendimiento cuantitativo.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4,89 (1 H, s, b.s., -NH), 4,28 (2 H, t, *J* = 5,1 Hz, 2 x H₂), 3,47 (2 H, q, *J* = 5,1 Hz, 2 x H₁), 3,03 (3 H, s, Me₁), 1,45 (9 H, s, ^tBu).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 156,9, 79,5, 62,8, 40,5, 37,8, 28,4.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 240,0827, [M - Boc]⁺ = 140,0376, [M + Na]⁺ = 262,0725, [2M + Na]⁺ = 501,1560 calculada para (C₈H₁₈NO₅S) 240,0861.

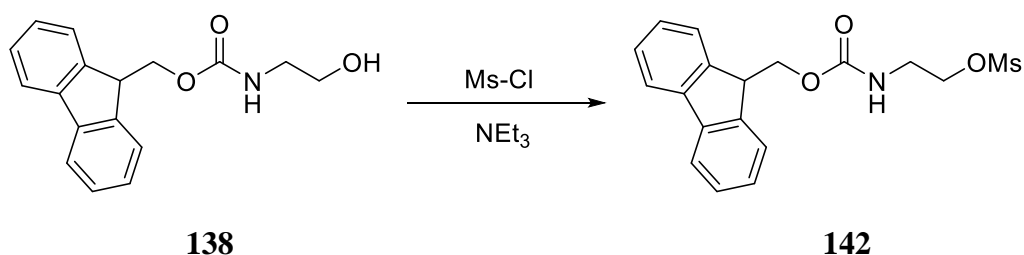
R_f (AcOEt, (KMnO₄)) = 0,87.

De manera análoga, pero con piridina como base y disolvente, se obtuvo **141** con un rendimiento del 97 %.

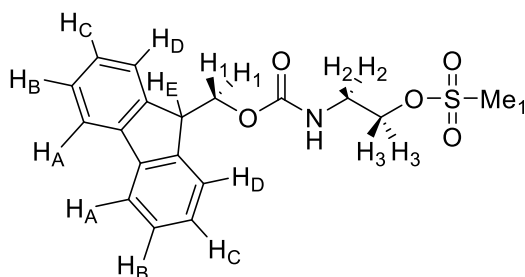
¹⁵⁰ ACUCELA INC., Patent US2010/93865, (A1), **2010**, 94 – 95.

¹⁵¹ M. Sato, H. Kawakami, T. Motomura, H. Aramaki, T. Matsuda, M. Yamashita, Y. Ito, Y. Matsuzaki, K. Yamataka, S. Ikeda, H. Shinkai, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 52 (15), 4869 – 4882.

Síntesis de **142**, 2-(*N*-(9-fluorenilmetoxicarbonil)amino)etil metansulfonato^{152, 153}



Se disolvieron 567 mg de **138** (1,0 eq, 2,0 mmol) y 0,36 mL de NEt₃ (1,3 eq, 0,26 g, 2,6 mmol) en 10 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,2 mL de cloruro de metansulfonilo (1,3 eq, 0,30 g, 2,6 mmol), gota a gota lentamente. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtró el cloruro de trietilamonio formado y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt, obteniéndose 687 mg de **142**, sólido blanco. Rendimiento = 95 %.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7,77 (2 H, dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_A), 7,59 (2 H, dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_D), 7,44 (2 H, td, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_B), 7,40 (2 H, td, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_C), 7,20 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz, -NH), 4,43 (1 H, t, $J = 6,8$ Hz, H_E), 4,30 (2 H, d, $J = 6,8$ Hz, 2 x H₁), 3,40 (2 H, t, $J = 6,0$ Hz, 2 x H₃), 3,05 (2 H, q, $J = 6,0$ Hz, 2 x H₂), 3,02 (3 H, s, Me₁).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 156,3, 143,7, 141,2, 124,7, 127,0, 124,9, 120,0, 68,6, 66,8, 47,1, 40,4, 37,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 362,0984, [fragmento]⁺ = 179,0863 (correspondiente a C₁₄H₁₀, 9-metilen-9*H*-fluoreno), [M + NH₄]⁺ = 379,1215, [M + Na]⁺ = 384,0905, [2M + H]⁺ = 723,0913, [2M + Na]⁺ = 745,1905 calculada para (C₁₈H₂₀NO₅S) 362,1017.

R_f (AcOEt) = 0,78.

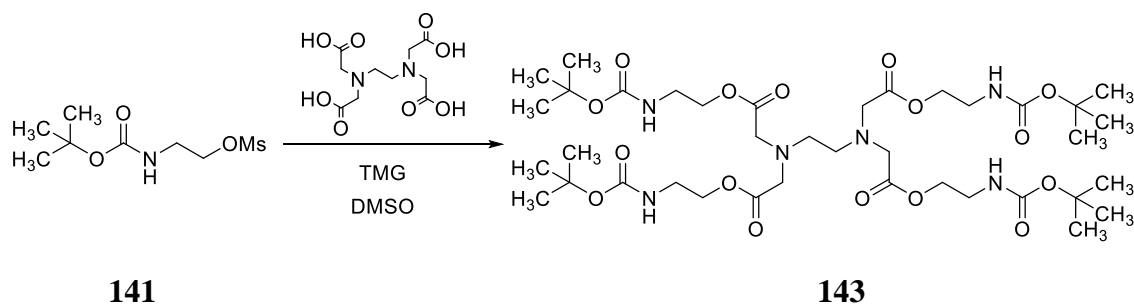
P_f = 118 – 120 °C.

Síntesis de **143**¹⁵⁴

¹⁵² Y. Y. Chen, L. T. Chang, H. W. Chen, C. Y. Yang, L. W. Hsin, *ACS Combinatorial Science*, **2017**, 19 (3), 131 – 136.

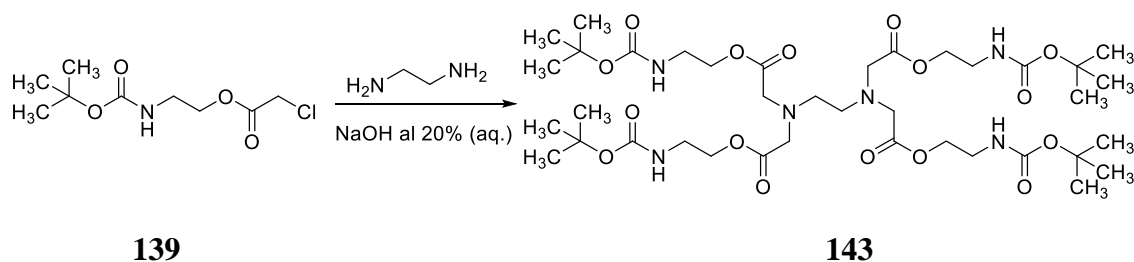
¹⁵³ A. J. Brouwer, M. C. F. Monnee, M. R. J. Liskamp, *Synthesis*, **2000**, 1579 – 1584.

PROCEDIMIENTO 1

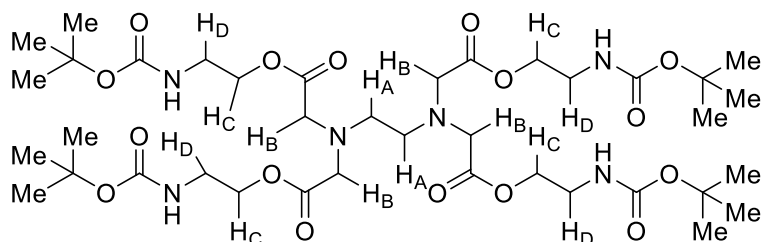


Se disolvieron 1.130 mg de **141** (5,0 eq, 4,7 mmol), 350 mg de EDTA (1,0 eq, 1,2 mmol) y 0,67 mL TMG (5,0 eq, 0,62 g, 5,3 mmol) en 25 mL de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Pasado este tiempo, el contenido del balón se vertió sobre 45 mL de una disolución de HCl 1 M y, dicha solución se llevó a pH = 8 – 9 con NaHCO₃. Se formó un aceite que se separó por decantación de la fase acuosa y se disolvió en 25 mL de CH₂Cl₂. La disolución se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 124 mg de **143**, aceite amarillo. Rendimiento = 12 %.

PROCEDIMIENTO 2



Sobre 10 mL de NaOH al 20 % (42,0 eq, 50,0 mmol) se añadieron 80 μL de etilendiamina (1,0 eq, 0,07 g, 1,2 mmol) y 1.137 mg de **139** (4,0 eq, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Pasado este tiempo se añadió HCl al 10 % hasta neutralizar la mezcla de reacción, que después se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 155 mg de **143**, aceite amarillo. Rendimiento = 15 %.



¹⁵⁴ L. Hrubá, M. Budesinský, J. Pichá, J. Jiráček, V. Vanek, *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 6296 – 6297.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5,05 (1 H, t, b.s., -NH), 4,17 (2 H, t, *J* = 5,1 Hz, H_C), 3,64 (2 H, s, H_B), 3,39 (2 H, q, *J* = 5,1 Hz, H_D), 2,17 (2 H, s, H_A), 1,44 (9 H, s, ^tBu).

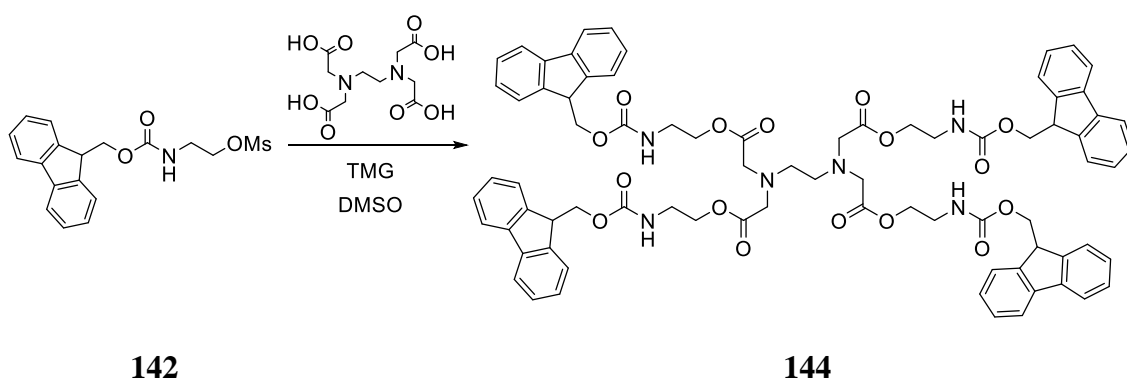
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 171,2, 156,0, 79,7, 64,1, 55,2, 52,0, 396,8, 28,6.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 865,4801, [M + Na]⁺ = 888,1214, calculada para (C₃₈H₆₉N₆O₁₆) 865,4725.

R_f (AcOEt, KMnO₄) = 0,67.

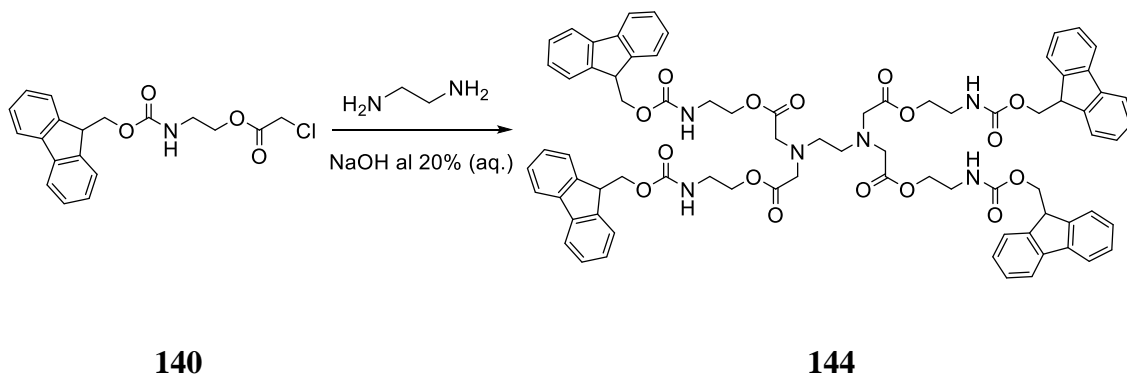
Síntesis de **144**¹⁵⁴

PROCEDIMIENTO 1



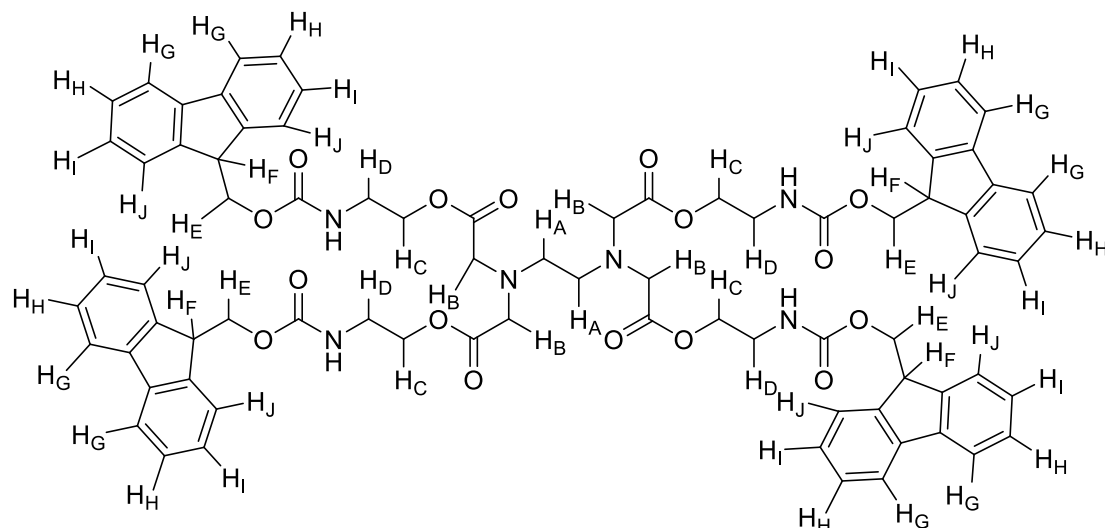
Aplicando el procedimiento 1 para la obtención de **143**, y partiendo de 1.731 mg de **142** (4,8 eq, 4,8 mmol), 350 mg de EDTA (1,0 eq, 1,2 mmol), 0,6 mL de TMG (4,8 eq, 4,8 mmol) y 25 mL de DMSO, se obtuvieron 227 mg de **144**, aceite ligeramente amarillento. Rendimiento = 14 %.

PROCEDIMIENTO 2



Se aplica el procedimiento 2 para la obtención de **143**, partiendo de 50 μL de etilendiamina (1,0 eq, 0,05 g, 0,8 mmol), 10 mL de NaOH 20 % (67,0 eq, 50,0 mmol) y 1.074 mg de **140** (4,0 eq, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a

temperatura ambiente durante 2,5 días y refluendo durante 5 h más. Se obtuvieron 162 mg de **144**, sólido blanco. Rendimiento = 16 %.

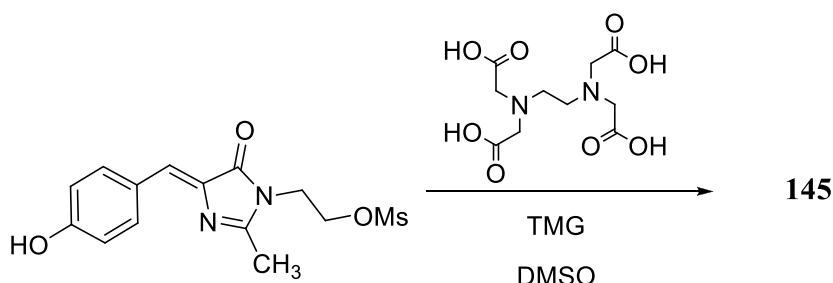


RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 7,80 (2 H, dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_G), 7,64 (2 H, dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_J), 7,50 (2 H, td, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_H), 7,45 (2 H, td, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 2 x H_I), 5,10 (1 H, t, b.s., -NH), 4,40 (1 H, t, $J = 6,8$ Hz, H_F), 4,33 (2 H, d, $J = 6,8$ Hz, 2 x H_E), 4,19 (2 H, t, $J = 5,1$ Hz, H_C), 3,62 (2 H, s, H_B), 3,37 (2 H, q, $J = 5,1$ Hz, H_D), 2,15 (2 H, s, H_A).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,5, 156,7, 142,5, 141,6, 125,6, 125,1, 124,3, 120,6, 67,3, 62,4, 57,0, 54,6, 47,1, 39,8.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 1354,5318$, $[\text{fragmento}]^+ = 179,0866$ (correspondiente a C₁₄H₁₀, 9-metilen-9H-fluoreno), $[M + NH_4]^+ = 1372,2325$, $[M + Na]^+ = 1377,0482$, $[2M + H]^+ = 2708,3265$, $[2M + Na]^+ = 2731,0145$, calculada para (C₇₈H₇₇N₆O₁₆) 1354,5351.

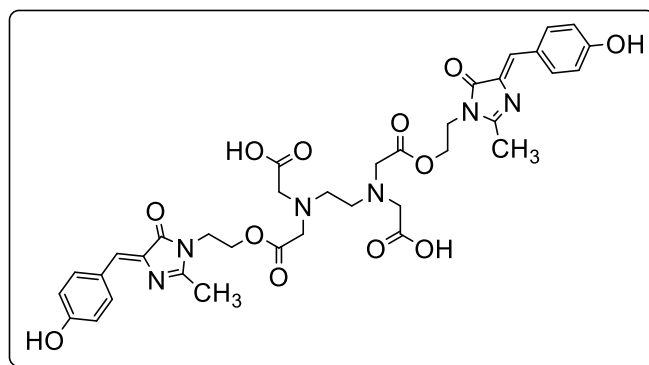
Síntesis de 145, a, b ó c



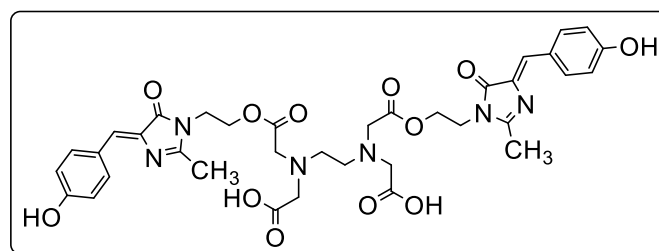
59

Se disolvieron en 10 mL de DMSO 23 mg de EDTA (1,0 eq, 0,1 mmol), 100 mg de **59** (4,0 eq, 0,3 mmol) y 40 μL de TMG (4,0 eq, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello, se añadieron 50 mL de H₂O y se

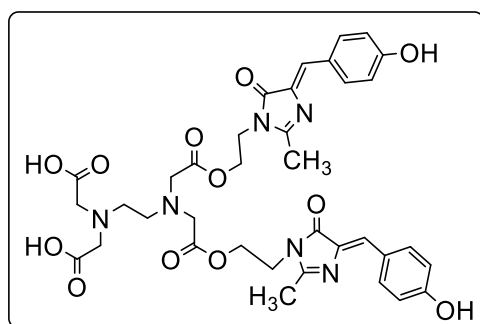
acidificó la mezcla con HCl 1 M hasta pH = 1. Se formó un precipitado que se filtró, se lavó con H₂O (40 mL), acetona y se secó (compuesto higroscópico). Se obtuvieron 9 mg de una molécula o mezcla de moléculas que, de acuerdo con el EM, era/n el resultado de la doble condensación de **59** con EDTA (**145 (a, b, c)**). No fue posible determinar si era una única molécula o la mezcla de varias de ellas con el mismo peso molecular ni si también contenía pequeñas proporciones de productos con 1, 2, 3 ó 4 unidades de **59** no detectadas.



145a



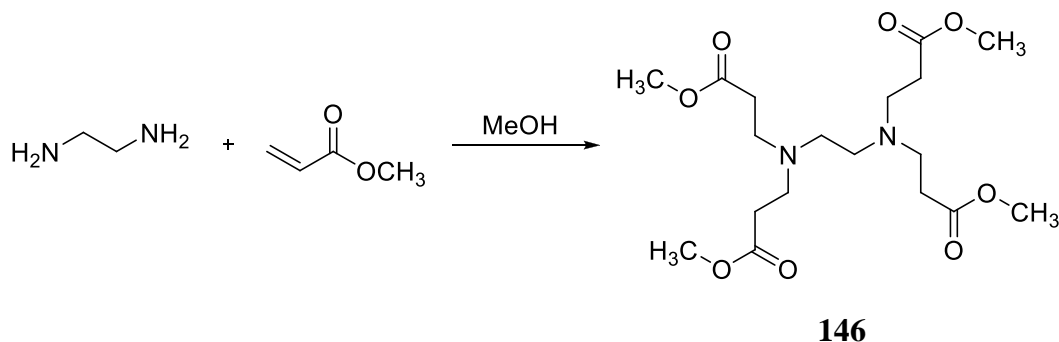
145b



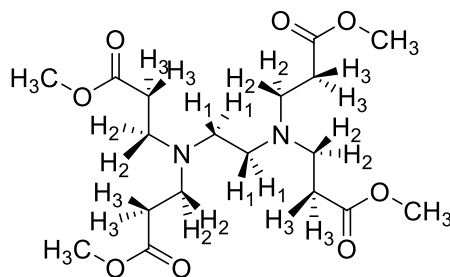
145c

2. Síntesis de dendrímeros de generación 0 y 1 del tipo PAMAM con núcleo y ramificaciones de etilendiamina^{155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162}

Síntesis de 146, PAMAM G_{-0.5}



En un matraz de 50 mL, protegido de la luz, se disolvieron 1,11 mL de etilendiamina (1,0 eq, 1,00 g, 16,6 mmol) en 15 mL de MeOH. Se purgó cuidadosamente la disolución con N₂ y se añadieron, gota a gota, a lo largo de 1 h, 7,5 mL de acrilato de metilo (5,0 eq, 7,17 g, 83,3 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminaron a presión el MeOH y el exceso de acrilato de metilo. Se obtuvieron 6,9 g de **146**, aceite incoloro denso. Rendimiento cuantitativo.



¹⁵⁵ Beezer, King, Martin, Mitchel, Twyman, Wain, *Tetrahedron*, **2003**, 59 (22), 3873 – 3880.

¹⁵⁶ D. Soto Castro, J. A. Cruz Morales, M. T. Ramírez Apan, P. Guadarrama, *Bioorganic Chemistry*, **2012**, 41 – 42, p. 13 – 21.

¹⁵⁷ S. Bao, W. Qin, Q. Wu, G. Liang, F. Zhu, Q. Wu, *Dalton Trans.*, **2013**, 42 (15), 5242 – 5246.

¹⁵⁸ H-J. Kim, M. S. Kwon, J. S. Choi, B. H. Kim, J. K. Yoon, K. Kim, J-S. Park, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2007**, 15 (4), 1708 – 1715.

¹⁵⁹ D. R. Swanson, B. Huang, H. G. Abdelhady, D. A. Tomalia, *New J. Chem.*, **2007**, 31 (7), 1368 – 1378

¹⁶⁰ L. J. Twyman, A. E. Beezer, Esfand, M. J. Hardy, J. C. Mitchel, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40 (9), 1743 – 1746.

¹⁶¹ J. López Andarias, J. Guerra, G. Castañeda, S. Merino, V. Cena, P. Sánchez Verdú, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 12, 2331 – 2337.

¹⁶² M. Sadeghi-Kiakhani, A. R. Tehrani-Bagha, *Dyes and Pigments*, **2016**, 125, 323 – 330.

IR (KBr cm^{-1}) 2952, 2823, 1730, 1435, 1357, 1327, 1252, 1194, 1170, 1121, 1036, 1004, 890, 842, 788, 699.

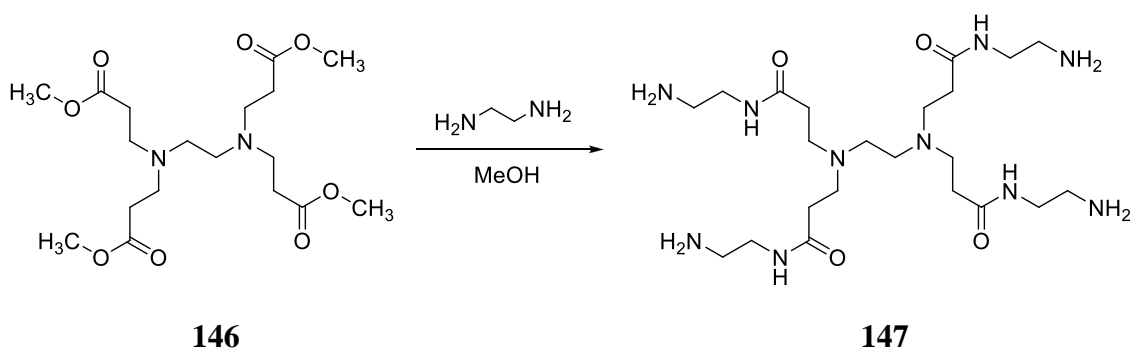
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 3,65 (12 H, s, 4 x $-\text{COCH}_3$), 2,74 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz, 8 x H_2), 2,47 (4 H, s, 4 x H_1), 2,42 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz, 8 x H_3).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 173,1, 52,4, 51,6, 49,9, 32,7.

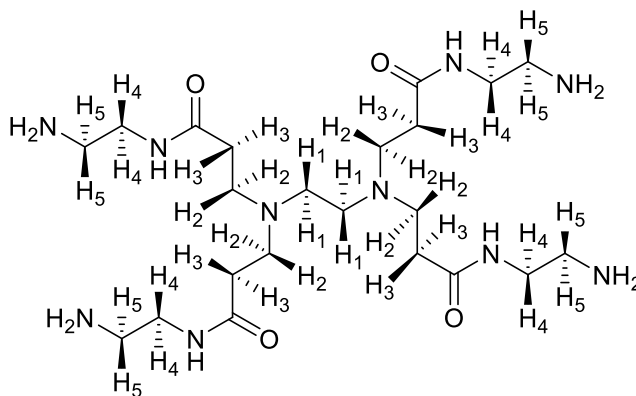
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 405,2229$, $[\text{fragmento}]^+$ ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3)_2$) = 216,1232, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 427,0101$, $[\text{M} + \text{K}]^+ = 443,0151$, calculada para $(\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8)$ 405,2231.

R_f (AcOEt, KMnO_4) = 0,50.

Síntesis de **147**, PAMAM G_0



Se disolvieron 2 g de **146** (1,0 eq, 5,0 mmol) en 70 mL de MeOH bajo atmósfera de N_2 . A continuación se adicionaron, gota a gota a lo largo de 1 h, 24,8 mL de etilendiamina (76,0 eq, 22,3 g, 371,1 mmol). La reacción, protegida de la luz, se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió una mezcla azeotrópica de tolueno/metanol (9:1 (v/v)) para eliminar el exceso de etilendiamina a presión reducida. Este proceso se repitió 3 veces. Finalmente se añadieron 50 mL de MeOH, que fueron eliminados a presión reducida. Se obtuvieron 2,7 g de **147**, aceite ligeramente amarillento denso. Rendimiento cuantitativo.



IR (KBr cm^{-1}) 3274, 3059, 2924, 2816, 1637, 1545, 1459, 1433, 1388, 1337, 1282, 1250, 1212, 1190, 1112, 1032, 942, 868, 696, 593, 536.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,98 (1 H, s, b.s., -NH), 7,62 (2 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, 2 x -NH), 7,22 (1 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, -NH), 3,22 (8 H, q, $J = 5,6$ Hz, 8 x H_4), 2,75 (8 H, t, $J = 5,6$ Hz, 8 x H_5), 2,62 (8 H, t, $J = 6,0$ Hz, 8 x H_3), 2,37 (4 H, s, 4 x H_1), 2,30 (8 H, t, $J = 6,0$ Hz, 8 x H_2), 1,78 (8 H, s, b.s., 4 x - NH_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 173,3, 50,7, 50,1, 42,4, 41,6, 34,4.

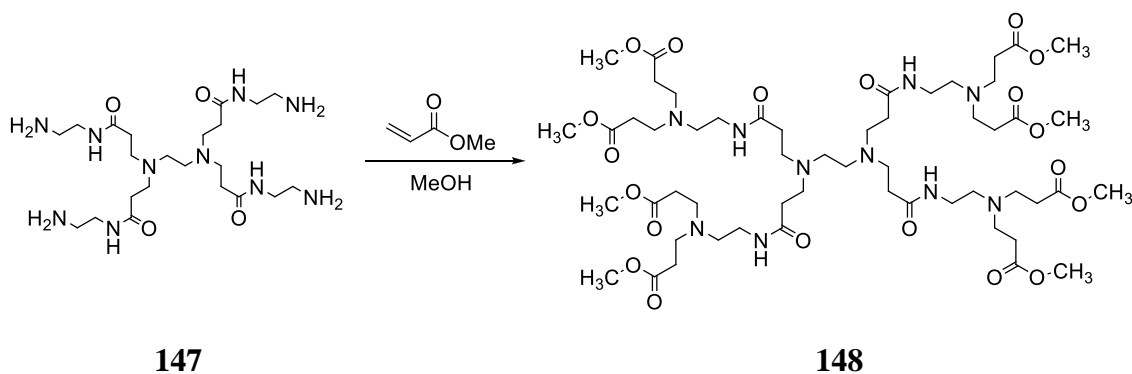
HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 517,4$, calculada para $(\text{C}_{22}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_4)$ 517,4.

t_r (min): 1,52.

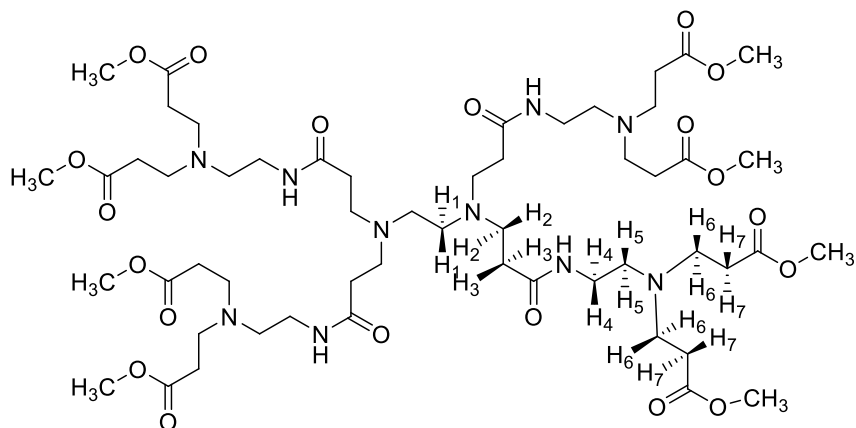
ESI alta resolución (+) (MeOH + HCOOH): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 517,3929$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 259,2014$, $[\text{fragmento}]^+ = 403,3150$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 539,3757$, $[\text{M} + \text{K}]^+ = 555,3211$, calculada para $(\text{C}_{22}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_4)$ 517,3933.

R_f (AcOEt, KMnO_4) = 0

Síntesis de **148**, PAMAM $\text{G}_{0,5}$



En un matraz de 100 mL, protegido de la luz, se disolvió 1 g de **147** (1,0 eq, 1,9 mmol) en 40 mL de MeOH. Se purgó cuidadosamente la disolución con N_2 y se añadieron, gota a gota, a lo largo de 30 min, 2,10 mL de acrilato de metilo (10,0 eq, 2,01 g, 23,3 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello, se eliminaron a presión el MeOH y el exceso de acrilato de metilo. Se obtuvieron 2,2 g de **148**, aceite ligeramente amarillento denso. Rendimiento = 79 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3294, 3067, 2950, 2821, 1713, 1643, 1535, 1435, 1357, 1335, 1254, 1194, 1175, 1128, 1043, 921, 892, 841, 774, 730, 669, 645, 585, 553, 531.

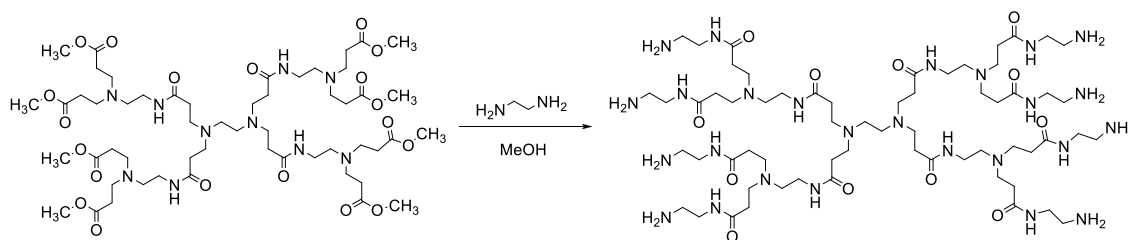
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,06 (1 H, s, b.s., -NH), 7,11 (2 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, 2 x -NH), 6,86 (1 H, t, b.s., $J = 5,2$ Hz, -NH), 3,63 (24 H, s, 8 x COCH_3), 3,24 (8 H, m (dt), 8 x H_4), 2,72 (24 H, t, $J = 7,5$ Hz, 16 x H_6 , 8 x H_2), 2,54 (8 H, t, $J = 5,0$ Hz, 8 x H_5), 2,51 (16 H, t, $J = 7,5$ Hz, 16 x H_6), 2,49 (4 H, s, 4 x H_1), 2,44 (16 H, t, $J = 7,5$ Hz, 16 x H_7), 2,36 (8 H, t, $J = 7,5$ Hz, 8 x H_3).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 173,0, 172,4, 53,0, 51,7, 50,3, 49,4, 49,3, 37,3, 33,9, 32,8.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1205,6855$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 1227,2063$, $[\text{M} + \text{K}]^+ = 1243,4532$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 603,3472$, [fragmento 1] $^+ = 1119,6479$, [fragmento 2] $^+ = 1005,5701$, [fragmento 3] $^+ = 919,5351$, [fragmento 4] $^+ = 801,4709$, calculada para ($\text{C}_{54}\text{H}_{97}\text{N}_{10}\text{O}_{20}$) 1205,6852.

$R_f(\text{AcOEt}, \text{KmnO}_4) = 0,54$.

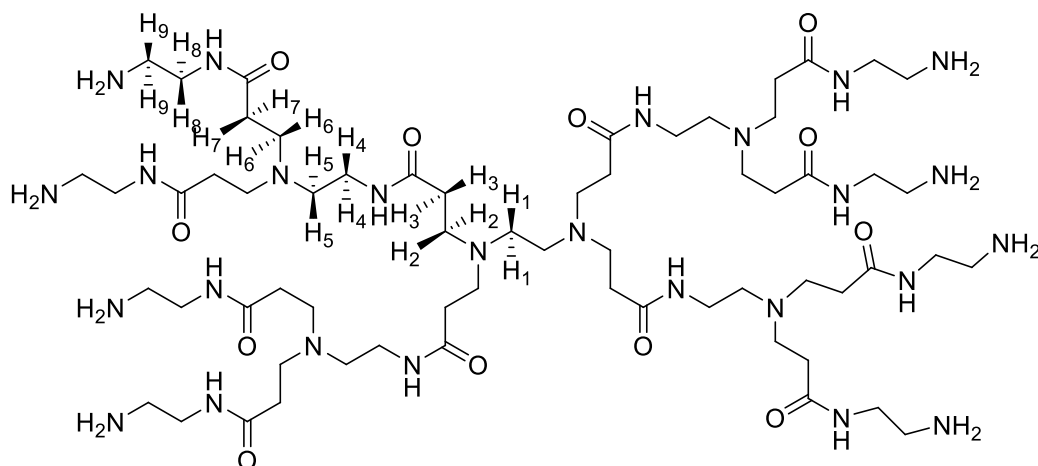
Síntesis de **149**, PAMAM G_1



148

149

Se disolvieron 2,2 g de **148** (1,0 eq, 1,8 mmol) en 70 mL de MeOH. A continuación se purgó el sistema con una corriente de N_2 , se adicionaron, gota a gota, a lo largo de 1 h, 29,2 mL de etilendiamina (238,0 eq, 26,30 g, 437,6 mmol) y la disolución se agitó protegida de la luz a temperatura ambiente durante 7 días. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió una mezcla azeotrópica de tolueno/metanol (9:1 (v/v)) para eliminar el exceso de etilendiamina a presión reducida. Este proceso se repitió 4 veces. Finalmente se añadieron 50 mL de MeOH, que fueron eliminados a presión reducida. Se obtuvieron 2,8 g de **149**, aceite amarillento denso. Rendimiento cuantitativo.



IR (KBr cm^{-1}) 3273, 3063, 2925, 2848, 1638, 1547, 1461, 1453, 1434, 1356, 1285, 1250, 1195, 1152, 1126, 1031, 914, 823, 699, 664, 642, 587, 550, 532, 527.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ ppm) 3,25 (24 H, t, $J = 7,5$ Hz, 8 x H_4 , 16 x H_8), 2,80 (24 H, t, $J = 7,5$ Hz, 8 x H_2 , 16 x H_6), 2,74 (24 H, t, $J = 7,5$ Hz, 16 x H_9 , 8 x H_5), 2,59 (8 H, t, $J = 5,6$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 2,56 (4 H, t, $J = 5,6$ Hz, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 2,54 (4 H, s, 4 x H_1), 2,36 (24 H, t, $J = 7,5$ Hz, 8 x H_3 , 16 x H_7), 1,46 (16 H, s, b.s., $-\text{NH}_2$).

RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD , δ ppm) 173,8, 171,5, 53,1, 52,2, 49,7, 48,6, 42,2, 41,3, 39,5, 36,9, 33,4.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1430,0254$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 1452,0077$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 715,5177$, $[\text{M} + 3\text{H}]^{3+} = 477,3474$, calculada para ($\text{C}_{62}\text{H}_{129}\text{N}_{26}\text{O}_{12}$) 1430,0278.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1430,1$ calculada para ($\text{C}_{62}\text{H}_{129}\text{N}_{26}\text{O}_{12}$) 1430,0.

t_r (min): 1,52.

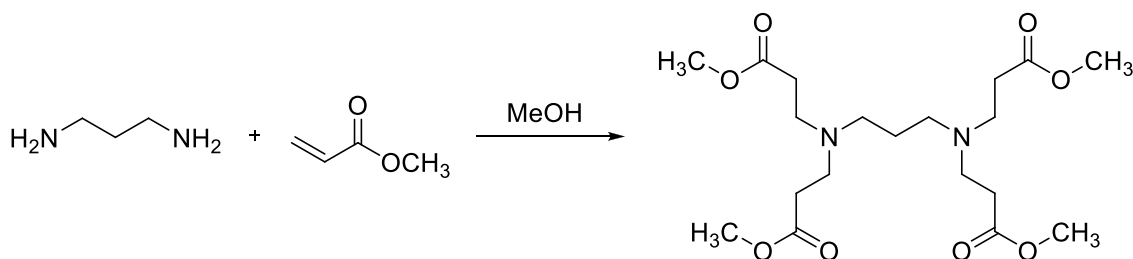
R_f (AcOEt, KMnO_4) = 0

3. Síntesis de dendrímeros de generación -0,5 y 0 del tipo PAMAM con núcleo y ramificaciones diferentes al de etilendiamina

Síntesis de **150**, PAMAM $\text{G}_{-0,5}$ ^{163, 164}

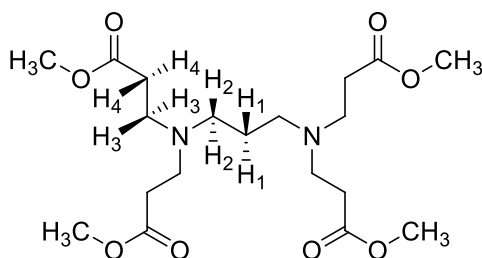
¹⁶³ W. Chen, P. An, Y-X. Chen, Y. Li, X-L. Yan, L-G. Chen, *Synthetic Communications*, **2012**, 42 (10), 1419 – 1425.

¹⁶⁴ N. Lai, Y. Zhang, Q. Xu, N. Zhou, H. Wang, Z. Ye, *RSC Advances*, **2016**, 6 (39), 32586 – 32597.



150

Aplicando el mismo procedimiento que para **145**, y partiendo de 2,3 mL de 1,3-diaminopropano (1,0 eq, 2,00 g, 26,9 mmol), 12,3 mL de acrilato de metilo (5,0 eq, 11,80 g, 137,1 mmol) y 10 mL de MeOH, se obtuvieron 11,3 g de **150**, aceite incoloro denso. Rendimiento cuantitativo.



IR (KBr cm^{-1}) 3853, 3744, 3619, 3526, 3459, 2870, 1696, 1617, 1596, 1577, 1559, 1507, 1427, 1376, 1301, 1120, 1030, 1011, 891, 842, 720, 668, 596.

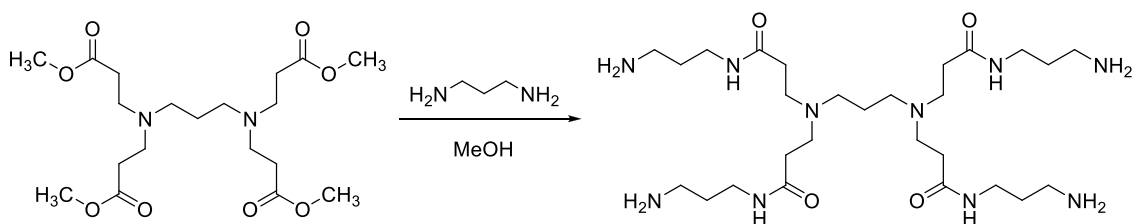
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 3,64 (12 H, s, 4 x $-\text{COOCH}_3$), 2,72 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz, 8 x H_3), 2,41 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz, 8 x H_4), 2,37 (4 H, t, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_2), 1,51 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz, 2 x H_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 173,1, 51,6, 49,3, 32,5, 24,9.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 419,2392$, $[\text{fragmento}]^+ (-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3) = 333,2015$, $[\text{fragmento}]^+ (-\text{CH}_2\text{COOCH}_3) = 347,2174$, $[\text{fragmento}]^+ (-\text{COOCH}_3) = 361,2327$, calculada para $(\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8)$ 419,2391.

$R_f(\text{AcOEt}, \text{KMnO}_4) = 0,39$.

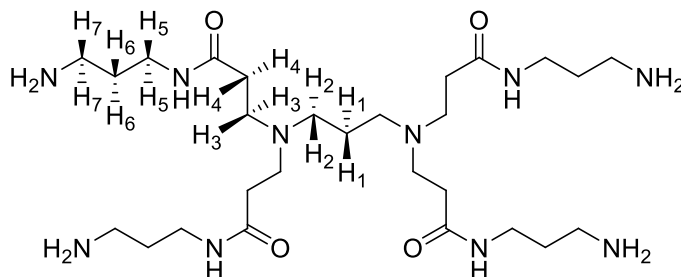
Síntesis de **151**, PAMAM G_0 ¹⁶⁴



150

151

Aplicando el mismo procedimiento que para **147**, y partiendo de 2 g de **150** (1,0 eq, 4,9 mmol), 31,0 mL de 1,3-diaminopropano (75,0 eq, 27,59 g, 372,2 mmol) y 70 mL de MeOH, se obtuvieron 2,8 g de **151**, aceite ligeramente amarillento denso. Rendimiento cuantitativo.



IR (KBr cm^{-1}) 3654, 3520, 3508, 2795, 2737, 1790, 1713, 1667, 1582, 1567, 1539, 1505, 1487, 1471, 1446, 1435, 1384, 1360, 1320, 1253, 1228, 1201, 1127, 1016, 959.

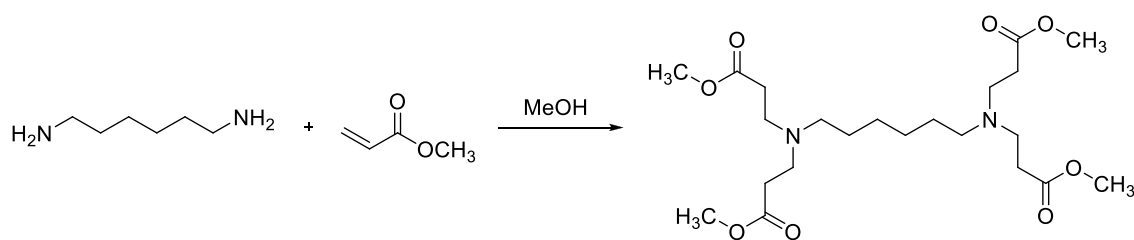
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,73 (2 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, 2 x -NH), 7,63 (1 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, -NH), 7,58 (1 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, -NH), 3,18 (8 H, quad, $J = 6,8$ Hz, 8 x H_3), 2,68 – 2,62 (12 H, m, 4 x H_2 , 8 x H_5), 2,57 (8 H, quad, $J = 6,4$ Hz, 8 x H_7), 2,27 – 2,19 (8 H, m, 8 x H_4), 1,52 (8 H, quint, $J = 6,4$ Hz, 8 x H_6), 1,47 (2 H, quint, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1), 1,33 (8 H, s, b.s., 4 x - NH_2).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 174,2, 56,1, 52,4, 39,8, 37,3, 33,6, 24,8.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 587,4709$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 609,4538$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 294,2395$, [fragmento 1] $^+$ (- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) = 513,3864, [fragmento 1 + 2H] $^{2+} = 257,1972$, [fragmento 2] $^+$ (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) = 459,3760, [fragmento 3] $^+$ (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ y - $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) = 385,2922, calculada para ($\text{C}_{27}\text{H}_{59}\text{N}_{10}\text{O}_4$) 587,4715.

R_f (AcOEt, KMnO_4) = 0.

Síntesis de **152**, PAMAM G $_{-0,5}$ ^{163, 165}

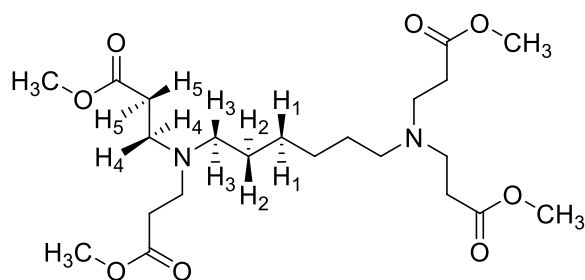


152

Aplicando el mismo procedimiento que para **146** y **150**, y partiendo de 2 g de 1,6-diaminohexano (1,0 eq, 17,2 mmol), 7,8 mL de acrilato de metilo (5,0 eq, 7,46 g, 86,6

¹⁶⁵ Tsvetkov, Cheshev, Tuzikov, Chinarev, Pazynina, Sablina, Gambaryan, Bovin, Rieben, Shashkov, Nifant'ev, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **2002**, 28 (6), 470 – 486.

mmol) y 30 mL de MeOH, se obtuvieron 7,5 g de **152**, aceite ligeramente amarillento y denso. Rendimiento = 95 %.



IR (KBr cm^{-1}) 3654, 3582, 3557, 3457, 3170, 2950, 2851, 1740, 1650, 1642, 1513, 1462, 1437, 1357, 1328, 1314, 1254, 1174, 1126, 1044, 1004, 939, 891, 784, 701, 673.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 3,58 (12 H, s, 4 x $-\text{COOCH}_3$), 2,67 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz, 8 x H_4), 2,35 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz, 8 x H_5), 2,31 (4 H, t, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_3), 1,32 (4 H, quint, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_2), 1,16 (4 H, quint, $J = 7,2$ Hz, 4 x H_1).

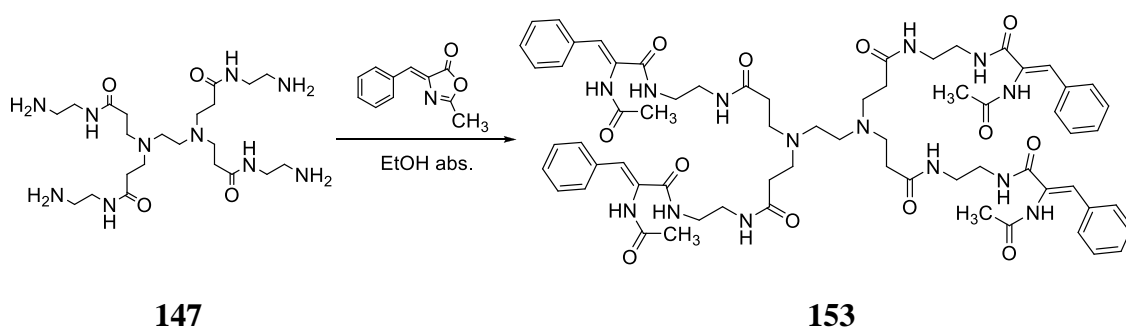
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 173,2, 53,9, 51,6, 49,4, 32,7, 27,4, 27,3.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 461,2854$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 231,1468$, calculada para $(\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8)$ 461,2857.

R_f (AcOEt, KMnO_4) = 0,28.

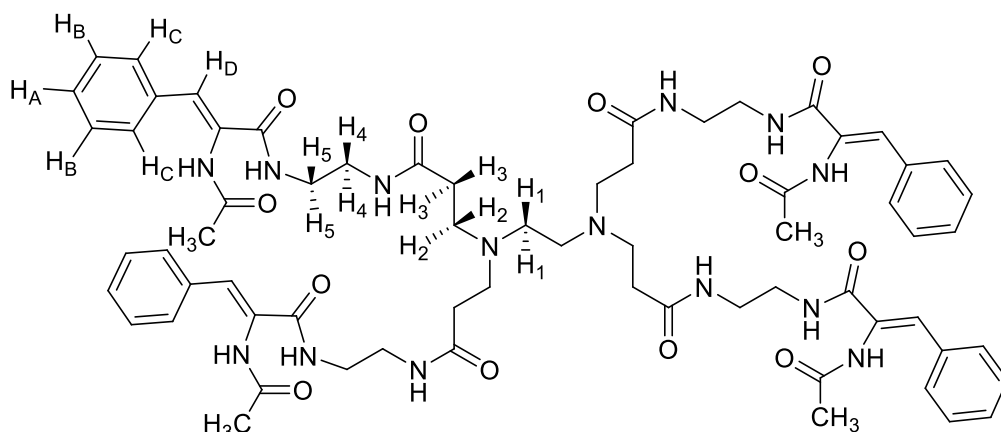
4. Síntesis de derivados funcionalizados de 152, dendrímero tipo PAMAM de generación 0 con núcleo y ramificaciones de etilendiamina

Síntesis de 153, derivado de 147 y 60



Se suspendieron 362 mg de **60** (4,0 eq, 1,9 mmol) en 30 mL de EtOH absoluto y se adicionó una disolución de 249 mg de **147** (1,0 eq, 0,5 mmol) en 1,0 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se mantuvo a 30 °C con agitación y atmósfera de N_2 durante 3 días. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. Al sólido aceitoso resultante se le añadieron 25 mL de acetona y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, observándose la formación de un sólido amarillo que se filtró y se lavó repetidas veces con Et_2O . Se obtuvieron 116 mg de **153**, sólido amarillo.

Rendimiento = 20 %. De acuerdo con los datos de espectrosópicos, el producto es el resultante de la condensación de cuatro unidades de **60**, las cuatro en su forma abierta.



IR (KBr cm^{-1}) 3277, 3068, 2973, 2940, 2874, 2830, 1650, 1535, 1446, 1433, 1406, 1368, 1275, 1207, 1115, 1077, 1030, 1013, 1002, 981, 931, 761, 693, 608.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,46 (4 H, s, b.s., 4 x $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$), 8,08 (4 H, t, b.s., $J = 5,2$ Hz, 4 x $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 7,93 (4 H, t, b.s., $J = 4,8$ Hz, 4 x $=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 7,53 – 7,29 (20 H, m, b.s., 4 x H_A , 8 x H_B , 8 x H_C), 7,00 (4 H, s, b.s., 4 x H_D), 3,17 (8 H, quad, b.s., $J = 6,0$ Hz, 8 x H_4), 2,65 (8 H, t, b.s., $J = 6,0$ Hz, 8 x H_5), 2,44 (8 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, 8 x H_3), 2,35 (4 H, s, 4 x H_1), 2,20 (8 H, t, b.s., $J = 5,6$ Hz, 8 x H_2), 2,00 (12 H, s, 4 x $-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 171,8, 169,7, 165,2, 134,2, 129,3, 128,7, 128,5, 127,3, 115,5, 64,9, 49,7, 33,2, 30,7, 22,9, 15,2.

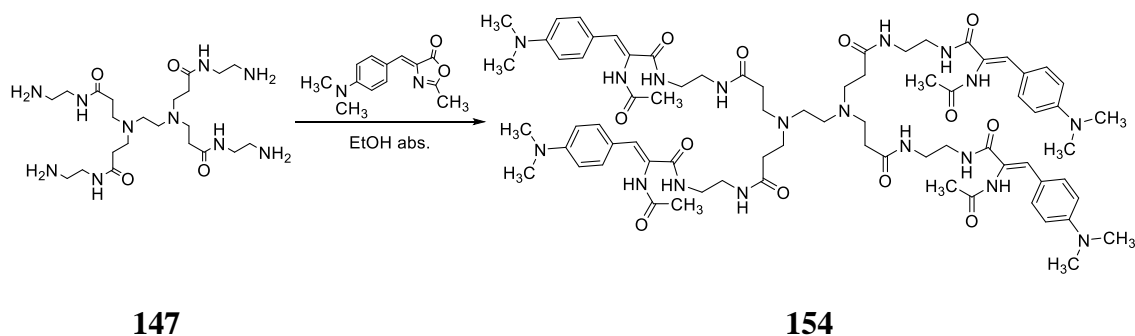
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1265,6439$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 633,3261$, $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^{2+} = 644,3167$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 1287,6249$, $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+ = 1247,6364$, $[\text{M} - 2\text{H}_2\text{O}]^+ = 1229,6252$, $[\text{M} - 3\text{H}_2\text{O}]^+ = 1211,6144$, $[\text{M} + 2\text{H} - \text{H}_2\text{O}]^{2+} = 624,3213$, $[\text{M} + 2\text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^{2+} = 615,3157$, calculada para $(\text{C}_{66}\text{H}_{85}\text{N}_{14}\text{O}_{12})$ 1265,6466.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN , 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1265,5$, calculada para $(\text{C}_{66}\text{H}_{85}\text{N}_{14}\text{O}_{12})$ 1265,6.

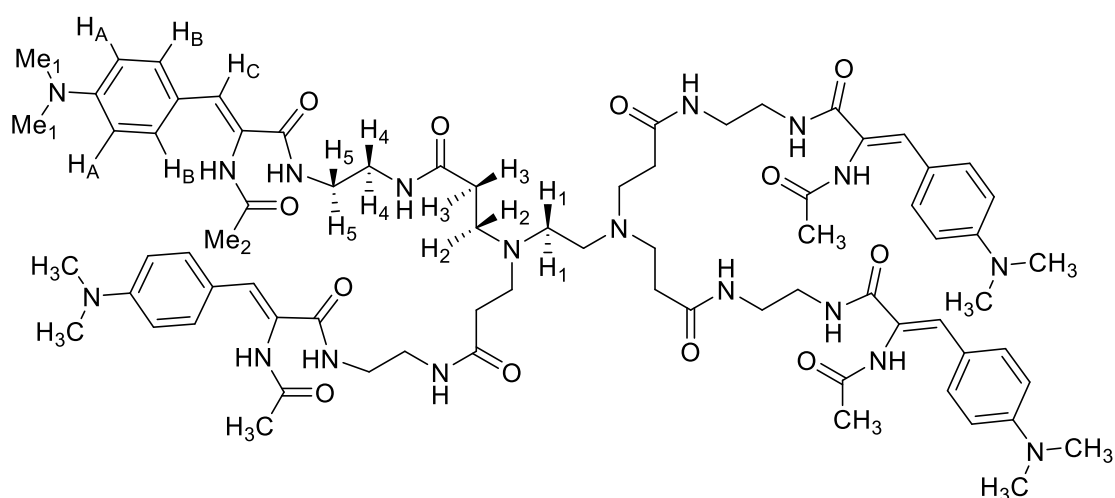
t_r (min): 5,92.

R_f (AcOEt) = 0.

Síntesis de **154**, derivado de **147** y **77**



Seguindo el mismo procedimiento que para **153**, y partiendo de 125 mg de **147** (1,0 eq, 0,2 mmol) disueltos en 1,0 mL de EtOH absoluto y 250 mg de **77** (4,5 eq, 1,1 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 66 mg de **154**, sólido naranja pálido. Rendimiento = 19 %.



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,25 (4 H, s, b.s., 4 x -NH-CO-CH₃), 7,93 (4 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 4 x -CH₂-NH-CO-CH₂-), 7,88 (4 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 4 x =CH-CO-NH-CH₂-), 7,40 (8 H, d, b.s., *J* = 8,8 Hz, 8 x H_B), 7,03 (4 H, s, b.s., 4 x H_C), 6,69 (8 H, d, b.s., *J* = 8,8 Hz, 8 x H_A), 3,15 (8 H, quad, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₄), 3,05 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₅), 2,93 (24 H, s, 8 x Me₁), 2,65 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₃), 2,43 (4 H, s, 4 x H₁), 2,20 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₂), 2,02 (12 H, s, 4 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,6, 169,4, 162,3, 149,2, 128,6, 128,4, 123,5, 114,7, 111,5, 54,4, 50,2, 40,3, 39,1, 37,2, 32,6, 22,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 1438,8121, [M + 2H]²⁺ = 719,4113, calculada para (C₇₄H₁₀₅N₁₈O₁₂) 1438,8127.

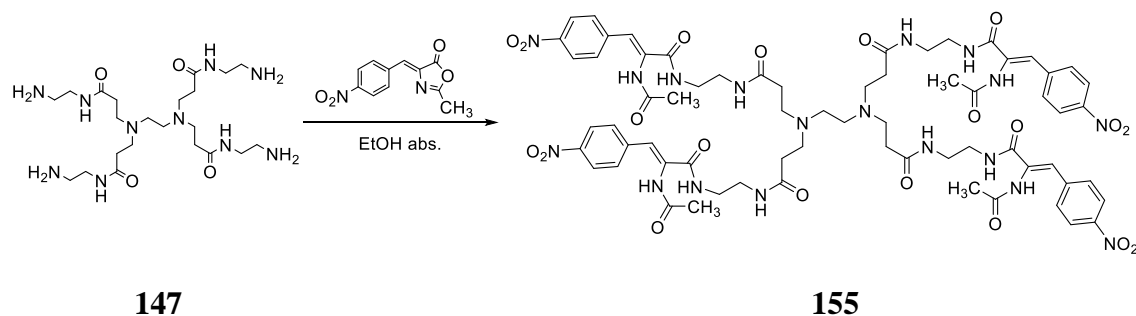
HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): encontrada [M + H]⁺ = 1438,5, calculada para (C₇₄H₁₀₅N₁₈O₁₂) 1438,8.

t_r (min): 7,52.

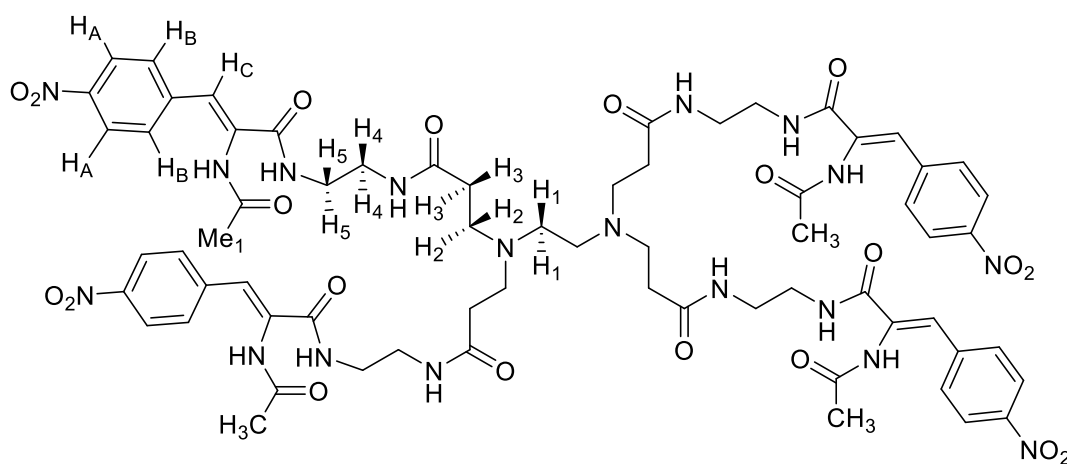
R_f (AcOEt) = 0.

De nuevo, las cuatro unidades condensadas de **77** resultaron en su forma abierta.

Síntesis de 155, derivado de 147 y 74



Siguiendo el mismo procedimiento que para **153** y **154**, partiendo de 307 mg de **74** (4,5 eq, 1,3 mmol) disueltos en 20 mL de EtOH absoluto y 153 mg de **147** (1,0 eq, 0,3 mmol) disueltos en 1,0 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 156 mg de **155**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 36 %.



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,66 (4 H, s, b.s., 4 x -NH-CO-CH₃), 8,41 (4 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 4 x -CH₂-NH-CO-CH₂-), 8,23 (4 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 4 x =CH-CO-NH-CH₂-), 7,72 (8 H, d, b.s., *J* = 9,2 Hz, 8 x H_A), 7,03 (8 H, d, b.s., *J* = 9,2 Hz, 8 x H_B), 6,97 (4 H, s, b.s., 4 x H_C), 3,25 (8 H, quad, b.s., *J* = 5,4 Hz, 8 x H₄), 3,17 (8 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 8 x H₅), 2,51 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₃), 2,39 (4 H, s, 4 x H₁), 2,37 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₂), 2,08 (12 H, s, 4 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,1, 168,9, 161,7, 147,4, 141,8, 128,0, 127,8, 124,2, 116,4, 56,6, 52,6, 40,1, 37,2, 35,4, 24,0.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 1446,5796$, $[M + 2H]^{2+} = 723,3546$, calculada para (C₆₆H₈₁N₁₈O₂₀) 1446,5803.

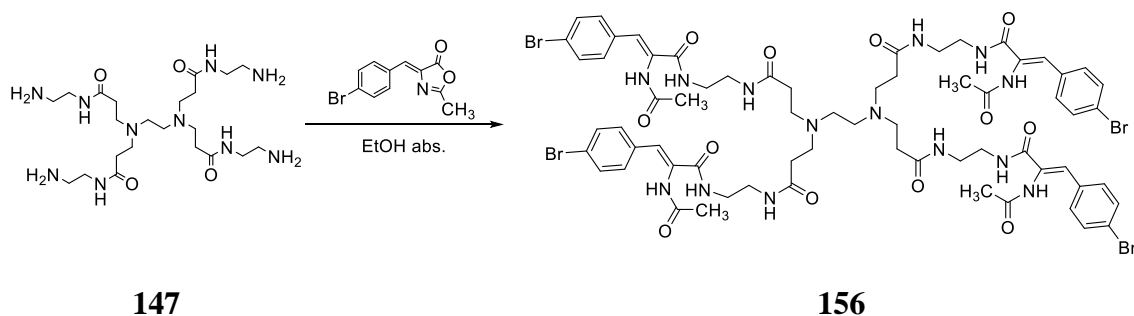
HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): encontrada $[M + H]^+ = 1446,6$, calculada para (C₆₆H₈₁N₁₈O₂₀) 1446,6.

t_r (min): 6,57.

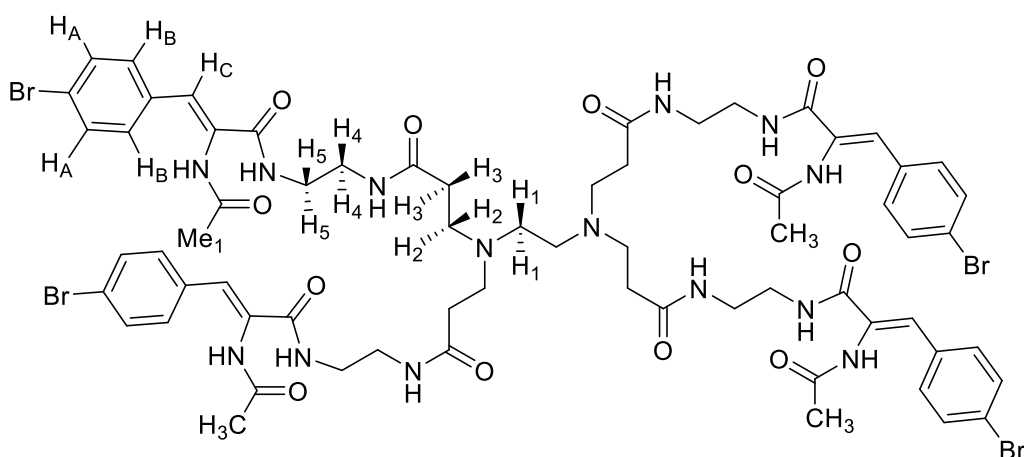
R_f (AcOEt) = 0.

De nuevo, las cuatro unidades condensadas de **74** resultaron en su forma abierta.

Síntesis de 156, derivado de 147 y 75



Seguindo el mismo procedimiento que para **153**, **154** y **155**, partiendo de 304 mg de **75** (4,5 eq, 1,1 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto y 132 mg de **147** (1,0 eq, 0,3 mmol) en 1,0 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 117 mg de **156**, sólido color rojizo. Rendimiento = 29 %.



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,46 (4 H, s, b.s., 4 x -NH-CO-CH₃), 8,13 (4 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 4 x -CH₂-NH-CO-CH₂-), 7,91 (4 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 4 x =CH-CO-NH-CH₂-), 7,57 (8 H, d, b.s., *J* = 8,0 Hz, 8 x H_A), 7,45 (8 H, d, b.s., *J* = 8,0 Hz, 8 x H_B), 6,94 (4 H, s, b.s., 4 x H_C), 3,16 (8 H, quad, b.s., *J* = 5,4 Hz, 8 x H₄), 2,63 (8 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 8 x H₅), 2,43 (8 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 8 x H₃), 2,35 (4 H, s, 4 x H₁), 2,19 (8 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 8 x H₂), 2,08 (12 H, s, 4 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 170,1, 169,4, 161,5, 133,8, 132,6, 129,1, 128,8, 122,4, 114,8, 54,3, 51,9, 37,7, 36,6, 32,7, 23,0.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 1582,2773, [M + 2H]²⁺ = 792,2436, calculada para (C₆₆H₈₁Br₄N₁₄O₁₂) 1582,2793.

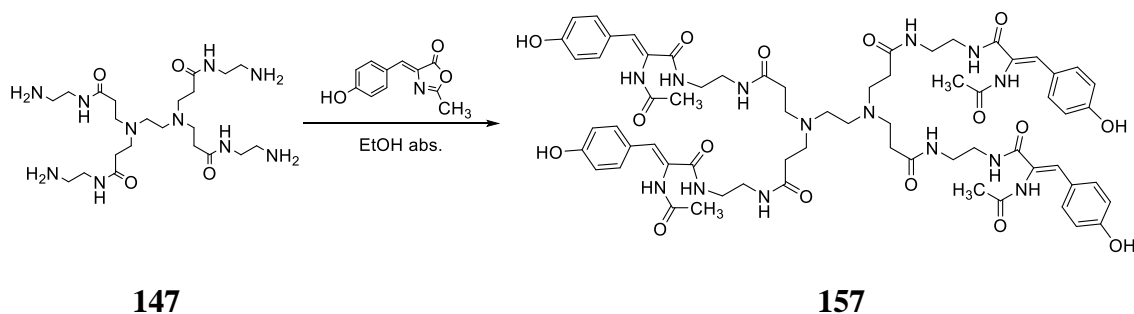
HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): encontrada [M + H]⁺ = 1582,2, calculada para (C₆₆H₈₁Br₄N₁₄O₁₂) 1582,1.

t_r (min): 7,32.

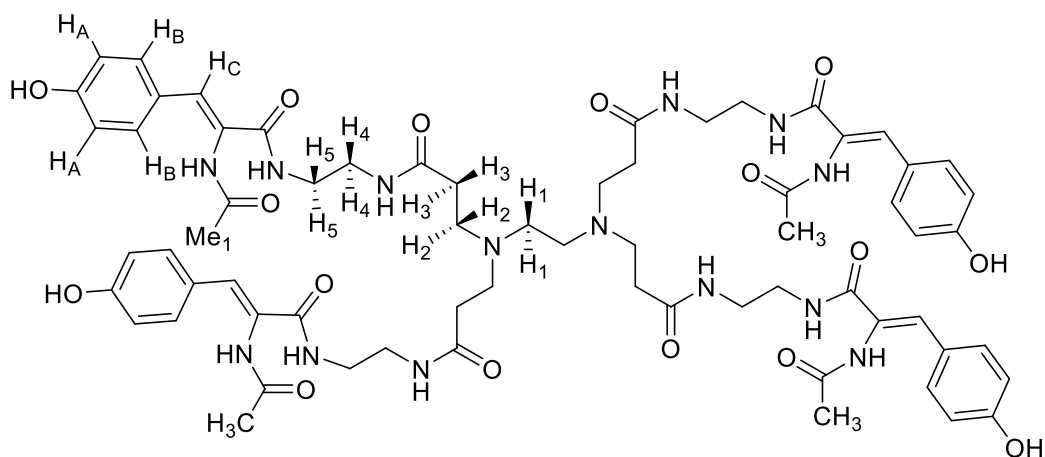
R_f (AcOEt) = 0.

De nuevo, las cuatro unidades condensadas de **75** resultaron en su forma abierta.

Síntesis de 157, derivado de 147 y 72



Siguiendo el mismo procedimiento que para **153**, **154**, **155** y **156**, partiendo de 276 mg de **72** (4,5 eq, 1,4 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto y 157 mg de **147** (1,0 eq, 0,3 mmol) en 1,0 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 133 mg de **157**, sólido amarillo. Rendimiento = 33 %.



RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,81 (4 H, s, b.s., 4 x Ph-OH), 9,30 (4 H, s, b.s., 4 x -NH-CO-CH₃), 8,07 (4 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 4 x -CH₂-NH-CO-CH₂-), 7,94 (4 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 4 x =CH-CO-NH-CH₂-), 7,39 (8 H, d, b.s., *J* = 8,4 Hz, 8 x H_B), 6,99 (4 H, s, b.s., 4 x H_C), 6,77 (8 H, d, b.s., *J* = 8,4 Hz, 8 x H_A), 3,15 (8 H, quad, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₄), 2,66 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₅), 2,58 (8 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 8 x H₃), 2,45 (4 H, s, 4 x H₁), 2,21 (8 H, t, b.s., *J* = 5,4 Hz, 8 x H₂), 2,01 (12 H, s, 4 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 172,1, 170,3, 162,0, 157,5, 129,3, 127,8, 123,6, 115,8, 115,2, 55,0, 52,2, 39,3, 37,1, 33,2, 22,7.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 1330,6190$, $[M + 2H]^{2+} = 666,4246$, calculada para (C₆₆H₈₅N₁₄O₁₆) 1330,6192.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): encontrada $[M + H]^+ = 1330,6$, calculada para (C₆₆H₈₅N₁₄O₁₆) 1330,6.

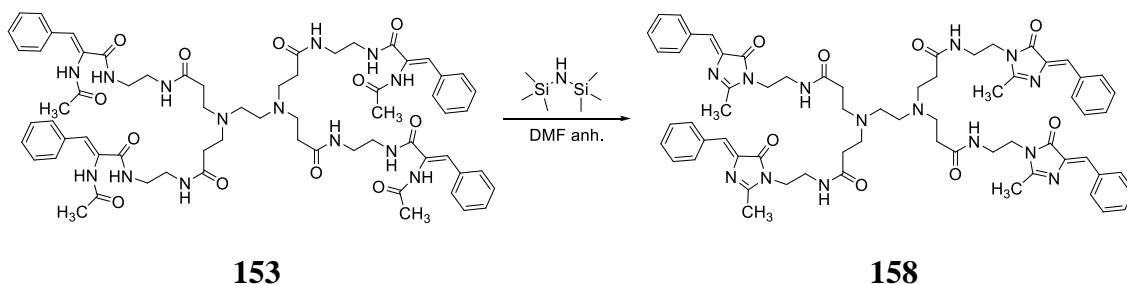
t_r (min): 6,16.

R_f (AcOEt) = 0.

De nuevo, las cuatro unidades condensadas de **72** resultaron en su forma abierta.

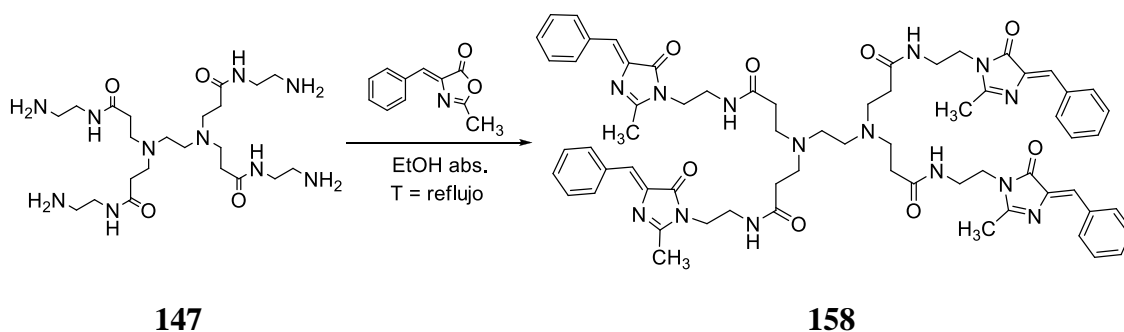
Síntesis de 158

Por ciclación de 153¹³⁸



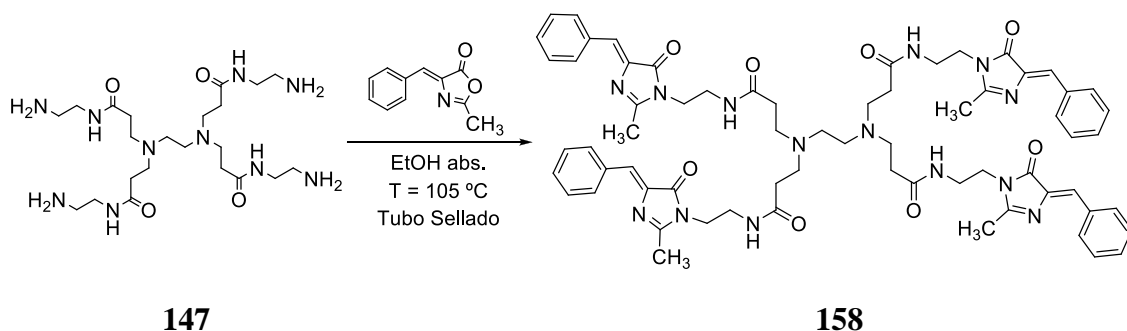
Se disolvieron 101 mg de **153** (1,0 eq, 0,1 mmol) en 2 mL de DMF anhidra. A continuación, se adicionaron, gota a gota, 0,2 mL de HMDS (12,0 eq, 0,16 g, 1,0 mmol) y el sistema se reflujoó con agitación durante 3 h. Tras ello, la mezcla de reacción se vertió sobre 25 mL de Et₂O. El sólido formado se filtró y se lavó con más Et₂O y acetona. Se obtuvieron 42 g de **158**, sólido marrón (amarillo pálido). Rendimiento = 44 %.

Por reacción de 147 con 60 a reflujo de etanol

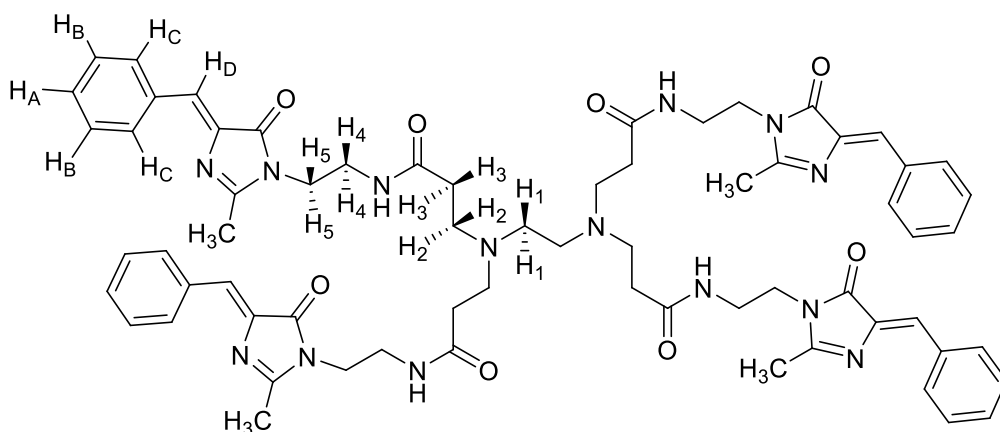


Se suspendieron 300 mg de **60** (8,0 eq, 1,6 mmol) en 10 mL de EtOH absoluto, se adicionaron 103 mg de **147** (1,0 eq, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se reflujoó con agitación durante 16 h. Tras ello, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se digirió con Et₂O, formándose un sólido que se filtró al vacío, se lavó con más Et₂O, y acetona. Se obtuvieron 83 mg de **158**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 35 %.

Por reacción a presión entre 147 y 60



En un tubo de presión se introdujeron 300 mg de **60** (8,0 eq, 1,6 mmol), 15 mL de EtOH absoluto, 103 mg de **147** (1,0 eq, 0,2 mmol) disueltos en 1 mL de EtOH absoluto y tamiz molecular. La reacción se llevó a 105 °C con agitación durante 16 h. Tras ello, se filtró el tamiz, se eliminó a presión reducida el disolvente de la disolución y el sólido resultante se lavó con Et₂O y acetona. Se obtuvieron 69 mg de **158**, sólido amarillo pálido. Rendimiento = 29 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3298, 3063, 2937, 2874, 1708, 1646, 1555, 1521, 1493, 1447, 1410, 1369, 1331, 1282, 1245, 1211, 1184, 1152, 1134, 1104, 1029, 773, 695, 585.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 8,17 (4 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 4 x -CH₂-NH-CO-CH₂-), 7,42 – 7,19 (20 H, m, b.s., 4 x H_A, 8 x H_B, 8 x H_C), 6,94 (4 H, s, b.s., 4 x H_D), 3,60 (8 H, quad, b.s., *J* = 5,8 Hz, 8 x H₄), 3,19 (8 H, t, b.s., *J* = 5,8 Hz, 8 x H₅), 3,08 (8 H, t, b.s., *J* = 5,8 Hz, 8 x H₃), 2,57 (4 H, s, 4 x H₁), 2,33 (8 H, t, b.s., *J* = 5,8 Hz, 8 x H₂), 2,14 (12 H, s, 4 x -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 169,9, 168,5, 166,2, 135,1, 130,4, 128,6, 128,5, 127,7, 114,6, 57,6, 51,7, 49,8, 34,8, 32,4, 22,8.

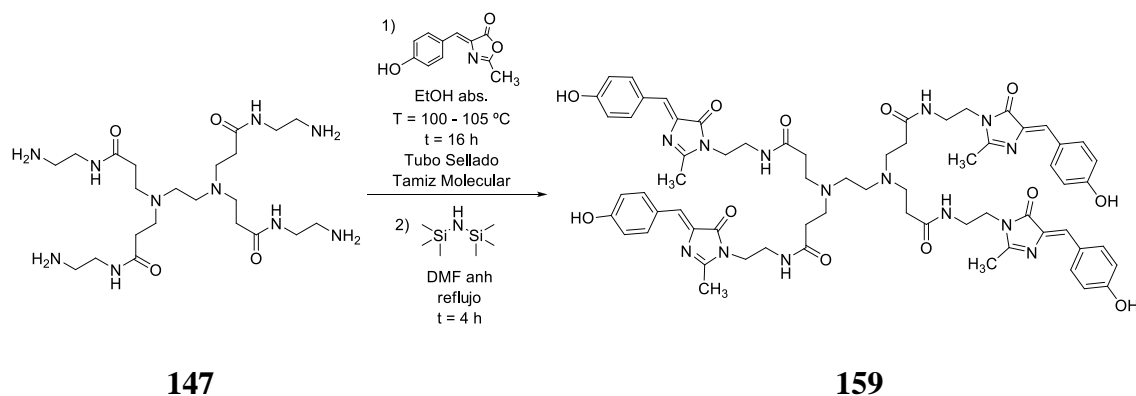
ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 1193,6011, [M – H₂O]⁺ = 1174,5846, [M + 2H]²⁺ = 597,3035, [M + 3H]³⁺ = 398,2140, calculada para (C₆₆H₇₇N₁₄O₈) 1193,6043.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H₂O / 95 % ACN, 20 minutos, C₁₈): encontrada [M + H]⁺ = 1193,7, calculada para (C₆₆H₇₇N₁₄O₈) 1193,6.

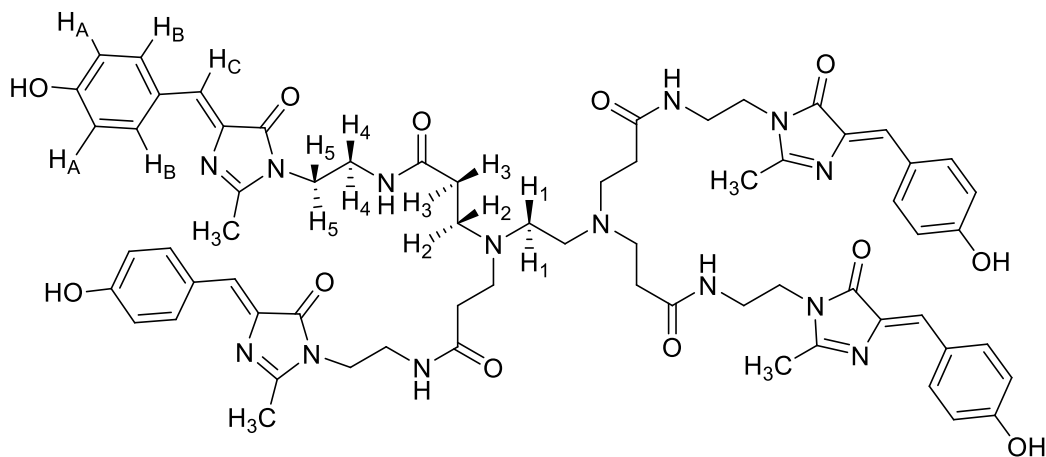
t_r (min): 7,85.

R_f (AcOEt) = 0.

Síntesis de 159



Seguindo el procedimiento anterior a presión, y partiendo de 300 mg de **72** (8,0 eq, 1,5 mmol), 15 mL de EtOH absoluto y 100 mg de **147** (1,0 eq, 0,2 mmol) en 1 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 171 mg de un sólido que por HPLC-EM (columna C₁₈, gradiente de 5 % H₂O / 95 % ACN) se determinó que era una mezcla de todas las combinaciones posibles de imidazolonas, sus precursores abiertos e incluso el compuesto **68**. Por ello, a esta mezcla se le aplicó el procedimiento de ciclación por reacción con HMDS. Así, a partir de los 171 mg de la mezcla de compuestos, 5 mL de DMF anhidra y 0,2 mL de HMDS (12,0 eq, 0,154 g, 1,0 mmol), se obtuvo un sólido amarillento anaranjado que se purificó por RP-HPLC (HPLC de fase reversa), empleando una columna C₁₈, un gradiente de 25 % H₂O / 75 % ACN – 35 % H₂O / 65 % ACN – 100 % H₂O / 0 % ACN durante 20 minutos y un flujo de eluyente de 30 mL/min. Se juntaron las fracciones que contenían el producto deseado **159** y se liofilizó durante 3 días para eliminar el H₂O y los restos de disolvente presentes en la muestra. Se obtuvieron 90 mg de **159**, sólido naranja. Rendimiento global = 37 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3434, 2925, 2852, 1681, 1644, 1602, 1557, 1515, 1442, 1406, 1384, 1372, 1277, 1248, 1203, 1175, 1136, 1035, 841, 722, 643, 576.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,75 (4 H, s, b.s., 4 x Ph-OH), 8,03 (4 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 4 x -CH₂-NH-CO-CH₂-), 7,46 (8 H, d, b.s., *J* = 8,2 Hz, 8 x H_B), 7,01 (4 H, s, b.s., 4 x H_C), 6,85 (8 H, d, b.s., *J* = 8,2 Hz, 8 x H_A), 3,26 (8 H, quad, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₄), 2,68 (8 H, t, b.s., *J* = 5,6 Hz, 8 x H₅), 2,47 (8 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 8 x H₃), 2,37 (4 H, s, 4 x H₁), 2,25 (8 H, t, b.s., *J* = 5,2 Hz, 8 x H₂), 2,05 (12 H, s, 4 x -CH₃).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 171,5, 166,3, 165,0, 156,6, 129,6, 129,3, 128,4, 116,9, 115,7, 55,0, 53,9, 50,6, 38,3, 34,5, 24,6.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1258,6797$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 630,1355$, $[\text{M} + 3\text{H}]^{3+} = 420,3345$, calculada para ($\text{C}_{66}\text{H}_{77}\text{N}_{14}\text{O}_{12}$) 1258,6801.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1258,7$ calculada para ($\text{C}_{66}\text{H}_{77}\text{N}_{14}\text{O}_{12}$) 1258,7.

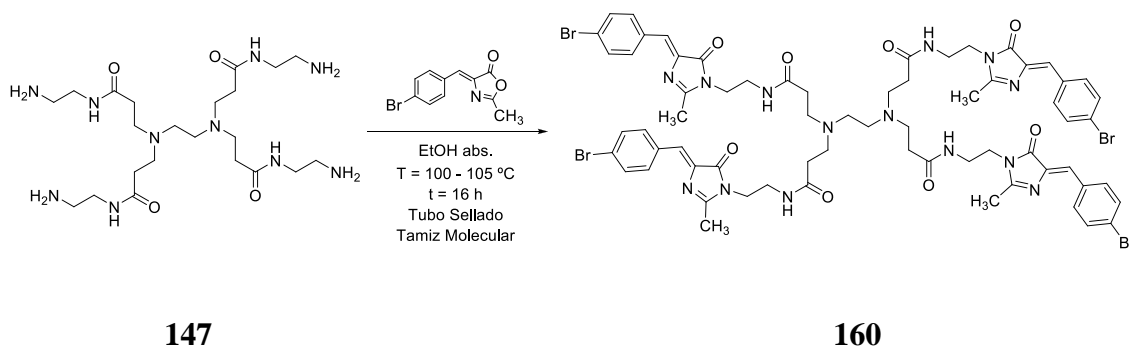
t_r (min): 7,08.

RP-HPLC (Gradiente 25 % H_2O / 75 % ACN – 35 % H_2O / 65 % ACN – 100 % H_2O / 0 % ACN durante 20 minutos, C_{18} (flujo de eluyente 30 mL/min)): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1258,7$ calculada para ($\text{C}_{66}\text{H}_{77}\text{N}_{14}\text{O}_{12}$) 1258,7.

t_r (min): 6,85.

R_f (AcOEt) = 0.

Intento de síntesis de **160**



Aplicando el procedimiento anterior en tubo cerrado a presión, y partiendo de 303 mg de **75** (8,0 eq, 1,1 mmol), 15 mL de EtOH absoluto y 73 mg de **147** (1,0 eq, 0,1 mmol) en 1 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 118 mg de **160**, sólido amarillo pálido, mezcla de compuestos con grupos ciclados y sin ciclar. El producto no se purificó mediante RP-HPLC ni se aisló, simplemente se caracterizó de un modo cualitativo por HPLC-EM.

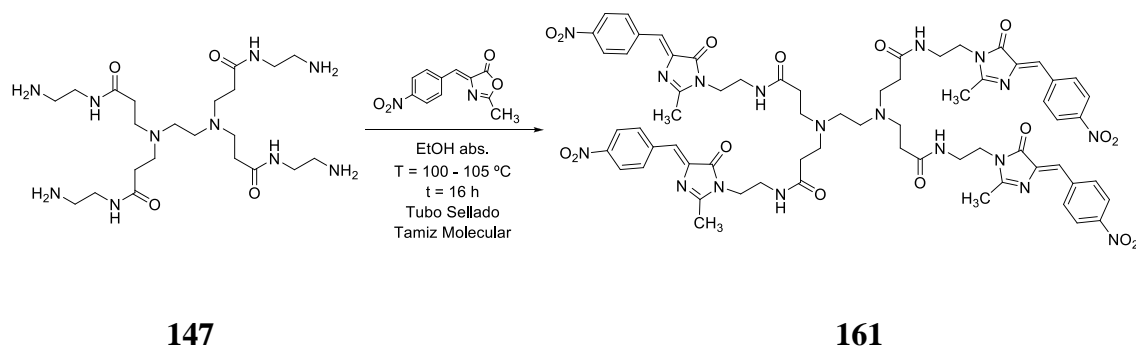
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1509,2350$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 755,5912$, $[\text{M} + 3\text{H}]^{3+} = 504,1635$, calculada para ($\text{C}_{66}\text{H}_{73}\text{Br}_4\text{N}_{14}\text{O}_8$) 1509,2384.

HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1509,1$ calculada para ($\text{C}_{66}\text{H}_{73}\text{Br}_4\text{N}_{14}\text{O}_8$) 1509,1.

t_r (min): 9,86.

R_f (AcOEt) = 0.

Intento de síntesis de 161



Como en el caso anterior, a partir de 37 mg de **74** (8,0 eq, 0,2 mmol) en 10 mL de EtOH absoluto y 10 mg de **147** (1,0 eq, 0,02 mmol) disueltos en 0,5 mL de EtOH absoluto, se obtuvieron 16 mg de **161**, sólido amarillo mezcla de compuestos. Análogamente a **160**, no se creyó necesario seguir con la síntesis. El producto no se purificó mediante RP-HPLC, simplemente se caracterizó cualitativamente mediante HPLC-EM.

ESI alta resolución (+): encontrada $[M + H]^+ = 1374,2574$, $[M + 2H]^{2+} = 687,5168$, $[M + 3H]^{3+} = 458,6615$, calculada para $(C_{66}H_{73}N_{18}O_{16})$ 1374,2584.

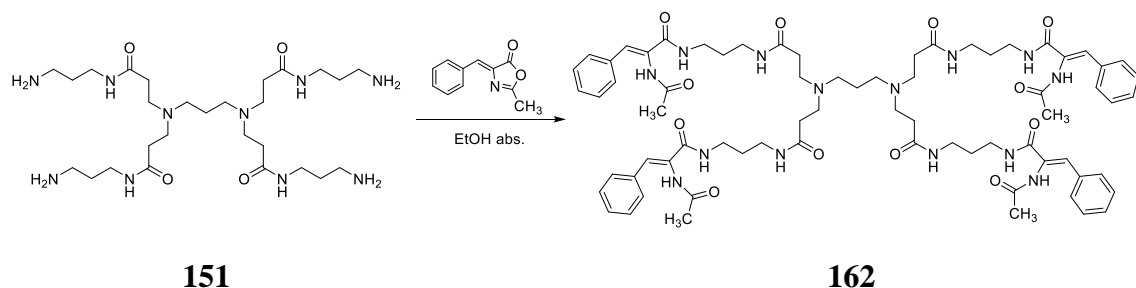
HPLC-EM (+) (Gradiente 5% H_2O / 95% ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[M + H]^+ = 1374,2$ calculada para $(C_{66}H_{73}N_{18}O_{16})$ 1374,3.

t_r (min): 8,56.

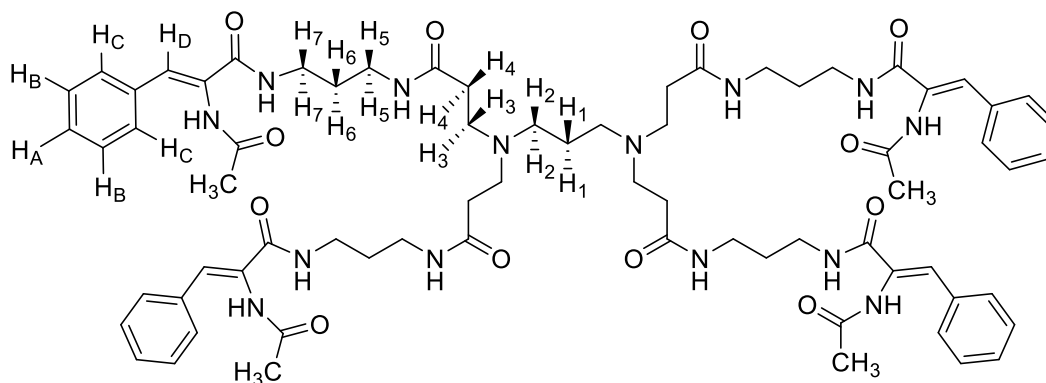
R_f (AcOEt) = 0.

5. Síntesis de un derivado funcionalizado de 156, dendrímero tipo PAMAM de generación 0 con núcleo y ramificaciones de 1,3-diaminopropano

Síntesis de 162, condensación de 151 con 60



Aplicando el mismo procedimiento que en la reacción de **147** con **60** a reflujo de etanol, se partió de 300 mg de **60** (4,5 eq, 1,6 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto y 201 mg de **151** (1,0 eq, 0,3 mmol) disueltos en 1,0 mL de EtOH absoluto, obteniéndose 135 mg de **162**, sólido marrón arena. Rendimiento = 30 %.



RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 9,46 (4 H, s, b.s., 4 x $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$), 8,04 (4 H, t, b.s., $J = 6,4$ Hz, 4 x $=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 7,91 (4 H, t, b.s., $J = 6,8$ Hz, 4 x $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 7,54 – 7,31 (20 H, m, b.s., 4 x H_A , 8 x H_B , 8 x H_C), 7,02 (4 H, s, b.s., 4 x H_D), 3,11 (8 H, quad, $J = 6,8$ Hz, 8 x H_3), 2,63 (12 H, m, $J = 6,4$ Hz, 4 x H_2 , 8 x H_5), 2,36 (8 H, quad, $J = 6,4$ Hz, 8 x H_7), 2,21 (8 H, t, b.s., $J = 6,8$ Hz, 8 x H_4), 2,02 (12 H, s, 4 x $-\text{CH}_3$), 1,67 (8 H, quint, $J = 6,4$ Hz, 8 x H_6), 1,54 (2 H, quint, $J = 6,4$ Hz, 2 x H_1).

RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm) 174,2, 169,5, 163,6, 133,1, 129,6, 129,4, 127,9, 127,7, 116,0, 56,1, 52,4, 40,8, 37,3, 33,6, 27,7, 25,8, 23,4.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1336,7176$, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 669,5165$, calculada para $(\text{C}_{71}\text{H}_{95}\text{N}_{14}\text{O}_{12})$ 1336,7209.

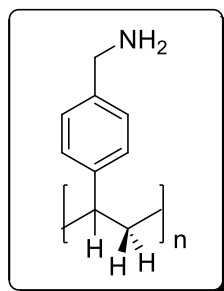
HPLC-EM (+) (Gradiente 5 % H_2O / 95 % ACN, 20 minutos, C_{18}): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1336,4$, calculada para $(\text{C}_{71}\text{H}_{95}\text{N}_{14}\text{O}_{12})$ 1336,7.

t_r (min): 5,98.

$R_f(\text{AcOEt}) = 0$.

Las cuatro unidades condensadas de **60** resultaron en su forma abierta.

(aminometil)poliestireno reticulado (AMPS)



1. Caracterización del (aminometil)poliestireno reticulado comercial utilizado en este trabajo

IR (KBr cm^{-1}) 3370, 3023, 2917, 2848, 1944, 1874, 1803, 1717, 1657, 1600, 1510, 1492, 1450, 1371, 1305, 1181, 1154, 1111, 1067, 1027, 982, 952, 951, 904, 816, 755, 696, 620, 537.

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , δ ppm) 7,14 (b.s.), 3,95 (b.s.), 2,90 – 2,36 (b.s.), 1,59 (b.s.), 0,885 (b.s.).

RMN ^{13}C (400 MHz, CD_2Cl_2 , δ ppm) 128,8 (b.s.), 46,6 (b.s.), 41,1 (b.s.), 25,7 (b.s.).

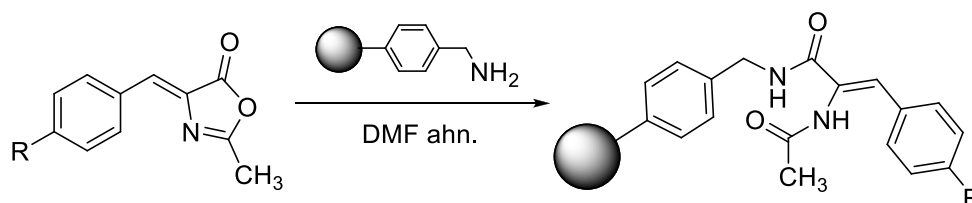
Análisis Elemental

Calculado: C = 81,20 %, H = 8,27 %, N = 10,53 %, O = 0 %, S = 0 %.

Hallado: C = 84,90 %, H = 7,85 %, N = 3,79 %, S = 0 %, O = 3,45 %.

2. Condensación de (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-onas sustituidas con AMPS reticulado

Primera etapa

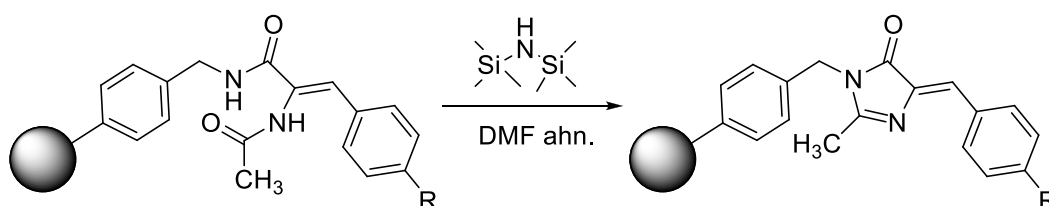


En un tubo resistente a la presión y que se pueda cerrar herméticamente se introduce 1 eq. de la resina previamente acondicionada^{**}, 3,0 eq. de la (Z)-4-(4-benciliden)-2-metil-oxazol-5(4H)-ona sustituida correspondiente y la mínima cantidad de DMF calidad

^{**} De acuerdo con la metodología de trabajo estándar en síntesis sobre resinas de Merrifield.

HPLC. El tubo se cierra y se lleva a 90 °C, agitando suavemente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se enfría el tubo y el contenido del mismo se filtra a vacío en una jeringuilla de polipropileno provista de dos filtros de disco de polietileno. El sólido se lava con DMF (5 lavados de 1 minuto), H₂O (3 lavados de 1 minuto), DMF (5 lavados de 1 minuto) y CH₂Cl₂ (5 lavados de 1 minuto). El polímero obtenido se seca manteniendo el vacío durante 30 minutos. Una vez seco, el producto obtenido se caracteriza y se guarda a baja temperatura parafilado.

Segunda etapa

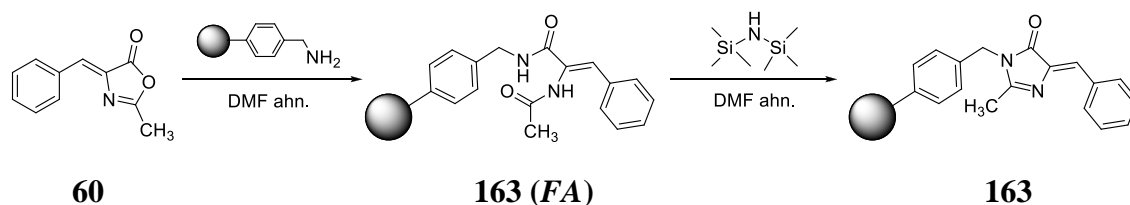


En muchas ocasiones, en la reacción anterior no se obtuvo la imidazolona deseada sino la correspondiente forma abierta. Cuando esto ocurrió se aplicó una segunda etapa de ciclación como ya se ha descrito, tanto en fase homogénea como en los anteriores soportes macromoleculares.

El polímero funcionalizado anterior se introduce en un tubo resistente a la presión con la mínima cantidad de DMF anhidra y 3,0 eq de HMDS. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 4 h con agitación. Pasado este tiempo, el contenido del tubo se filtra en una jeringuilla como antes y se lava con DMF (5 lavados de 1 minuto) y CH₂Cl₂ (5 lavados de 1 minuto). El residuo se seca al vacío 30 minutos y se almacena a baja temperatura.

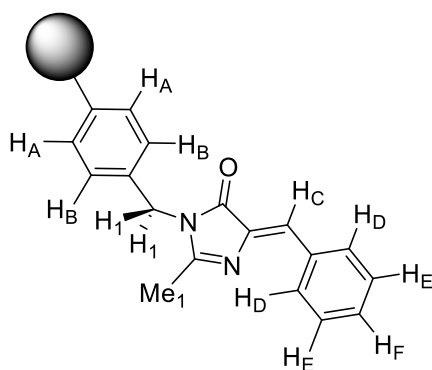
3. Síntesis de derivados del (aminometil)poliestireno reticulado

Síntesis de **163**¹³⁸



Se aplicó el procedimiento en dos etapas descrito anteriormente partiendo de 254 mg de resina (0,5 mmol), 282 mg de **60** (3,0 eq, 1,5 mmol) y 5 mL de DMF anhidra en la primera etapa. Se obtuvieron 436 mg de la forma abierta **163 (FA)**, sólido amarillo anaranjado.

En la segunda etapa se partió de 254 mg de **163 (FA)**, 0,33 mL de HMDS (3,0 eq, 1,6 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 115 mg de **163**, sólido negro.

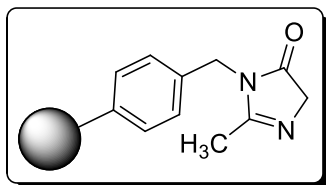


IR (KBr cm^{-1}) 3649, 3440, 3315, 3082, 3057, 2917, 2852, 1948, 1884, 1745, 1712, 1643, 1619, 1600, 1574, 1557, 1538, 1513, 1490, 1449, 1424, 1398, 1365, 1324, 1286, 1265, 1244, 1203, 1180, 1153, 1134, 1113, 1089, 1070, 1027, 989, 930, 839, 748, 607.

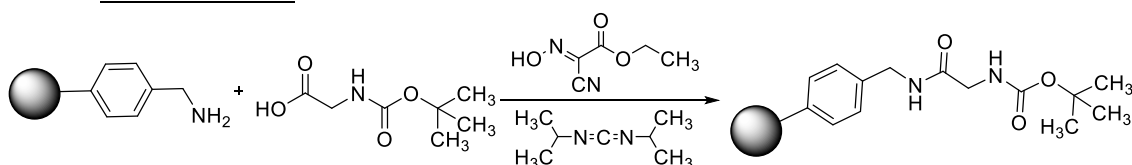
RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 (fase gel), δ ppm) 8,73 – 8,39 (2 H, b.s., 2 x H_B), 8,10 – 7,97 (5 H, b.s., 2 x H_D , 2 x H_E , H_F), 7,96 – 7,94 (1 H, b.s., H_C), 7,84 – 7,60 (2 H, b.s., 2 x H_A), 5,26 – 4,97 (2 H, b.s., 2 x H_1), 3,18 – 2,77 (2 H, b.s., $-\text{CH}_2-$ poliestireno), 2,73 – 2,45 (3 H, b.s., Me_1), 2,18 – 1,80 (1 H, b.s., $-\text{CH}-$ poliestireno).

RMN ^{13}C (400 MHz, CD_2Cl_2 , (fase gel), δ ppm) 162,9, 156,7 – 104,5 (b.s.), 36,8, 31,6, 24,9.

Síntesis de **164** por construcción sobre soporte polimérico^{123, 124}



➤ Síntesis de **165**

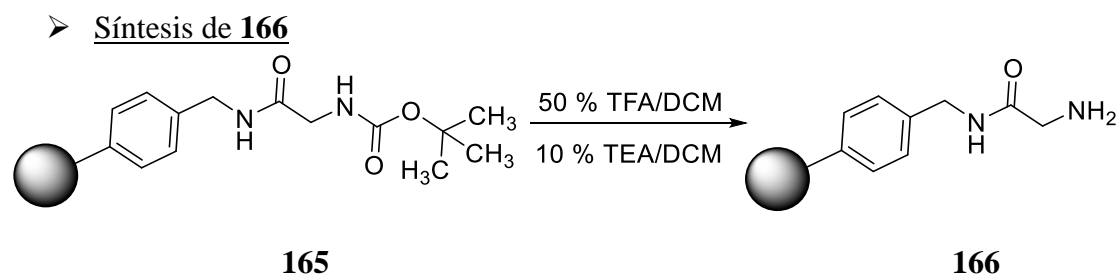


165

Se llevó a cabo el acoplamiento de Boc-glicina-OH, aplicando la metodología estándar de síntesis de péptidos en fase sólida, sobre 179 mg (0,4 mmol) de resina previamente acondicionada, empleando 250 mg de Boc-glicina-OH (4,0 eq, 1,4 mmol), 204 mg de acetato de etil ciano (hidroxiimino) (4,0 eq, 1,4 mmol) y 222 mg de DIC (4,0 eq, 1,8 mmol) como agentes de acoplamiento. Se realizó el proceso de ‘capping’ de los posibles grupos amino que no hubieran reaccionado tratando la resina con 102 μL de Ac_2O (3,0 eq, 0,11 g, 1,1 mmol) y 561 μL de DIEA (9,0 eq, 0,42 g, 3,2 mmol) en

CH₂Cl₂ agitando 10 minutos. Tras lavar y secar la resina se obtuvieron 180 mg de **165**, sólido ligeramente anaranjado.

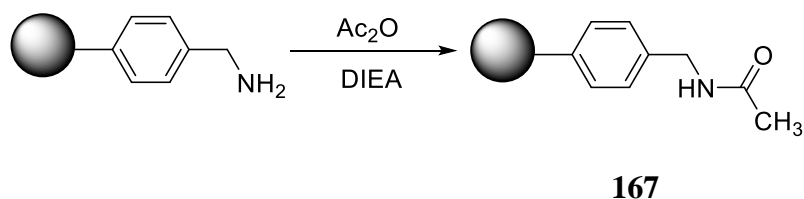
IR (KBr cm⁻¹) 3304, 3057, 3024, 2977, 2921, 2848, 2343, 2085, 2015, 1992, 1945, 1656, 1600, 1509, 1492, 1451, 1390, 1365, 1265, 1247, 1162, 1067, 1025, 942, 908, 859, 758, 733, 697, 537.



Los 180 mg de resina **165** obtenidos anteriormente se lavaron con CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto de duración, 8 mL) en una jeringuilla de 10 mL de polipropileno equipada con dos filtros de disco de polietileno. Seguidamente se añadieron 2 mL de una disolución al 50 % de TFA en CH₂Cl₂ (10 mL de disolución/g resina) y se agitó durante 15 minutos con una varilla de polietileno. Tras ello, se filtró el contenido de la jeringuilla y se volvieron a añadir 2 mL de la disolución al 50 % de TFA en CH₂Cl₂, agitando 20 minutos. Se filtró nuevamente el contenido de la jeringuilla y se lavó con CH₂Cl₂ (2 lavados de 1 minuto, 8 mL) e isopropanol (2 lavados de 1 minuto, 8 mL). Se neutralizaron los grupos amino protonados de la resina con NEt₃ al 10 % en CH₂Cl₂ (3 x 2 mL) (10 mL de disolución/g resina) agitando cada vez 10 min con la varilla de polietileno. Por último, la resina se lavó con CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto, 8 mL), isopropanol (3 lavados de 1 minuto, 8 mL) y CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto, 8 mL). El producto obtenido se secó a vacío. Se obtuvieron 60 mg de **166**, sólido ligeramente anaranjado.

IR (KBr cm⁻¹) 3305, 3057, 3024, 2918, 2848, 2176, 2166, 2077, 2023, 1985, 1946, 1802, 1651, 1600, 1581, 1513, 1492, 1450, 1422, 1352, 1264, 1180, 1154, 1113, 1069, 1020, 963, 906, 811, 756, 735, 696, 538.

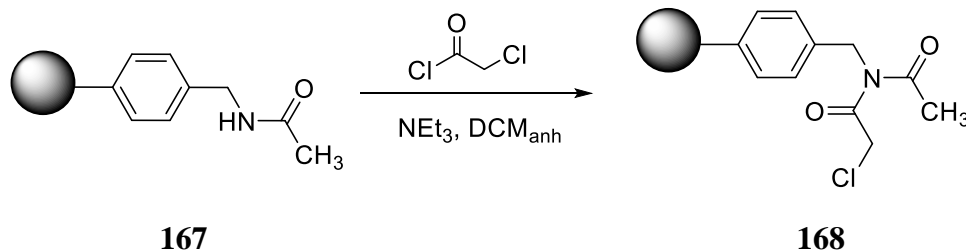
➤ Síntesis de **167**¹²³



En una jeringuilla de 10 mL de polipropileno con dos filtros de disco de polietileno se pesaron 1.021 mg de AMPS acondicionado (2,0 mmol), se añadieron 0,6 mL de Ac₂O (3,0 eq, 0,65 g, 6,4 mmol) y 4,0 mL de DIEA (9,0 eq, 2,97 g, 22,9 mmol) disueltos en 2 mL de CH₂Cl₂, agitando vigorosamente en un agitador automático (“*shaker*”) durante 10 minutos. El contenido de la jeringuilla se filtró al vacío y se lavó con DMF (3 lavados de 1 minuto, 8 mL), CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto, 8 mL), DMF (3 lavados de 1 minuto, 8 mL) y CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto, 8 mL). El proceso se repitió hasta dar negativo el ensayo de la ninhidrina. Se obtuvieron 1.210 mg de **172**, sólido amarillo pálido.

IR (KBr cm⁻¹) 3271, 3057, 3024, 2921, 2848, 1822, 1753, 1711, 1649, 1600, 1547, 1512, 1492, 1451, 1368, 1275, 1181, 1121, 994, 809, 758, 698, 540.

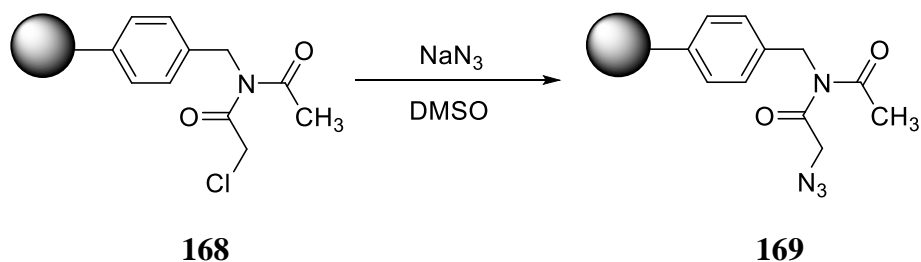
➤ Síntesis de **168**¹²³



En una jeringuilla de 10 mL de polipropileno provista con dos filtros de disco de polietileno se pesaron los 1.210 mg de **167** obtenidos anteriormente. Se añadieron 4 mL de CH₂Cl₂ y, a continuación, y por ese orden, 1,0 mL de cloruro de cloroacetilo (5,0 eq, 1,42 g, 12,6 mmol) gota a gota agitando con la varilla de polietileno y después, también gota a gota, 1,7 mL de NEt₃ (5,0 eq, 1,23 g, 12,2 mmol) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Tras ello, se filtró el contenido de la jeringuilla lavando con CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto, 8 mL), MeOH (3 lavados de 1 minuto, 5 mL), DMF (3 lavados de 1 minuto, 8 mL) y CH₂Cl₂ (3 lavados de 1 minuto, 8 mL) y el sólido resultante se secó a vacío durante 30 minutos. Se obtuvieron 1.218 mg de **168**, sólido marrón oscuro.

IR (KBr cm⁻¹) 3902, 3880, 3853, 3838, 3820, 3750, 3735, 3711, 3689, 3675, 3649, 3628, 3587, 3566, 3024, 2920, 1792, 1772, 1733, 1684, 1670, 1653, 1636, 1616, 1576, 1569, 1558, 1540, 1533, 1507, 1491, 1473, 1451, 1419, 1371, 1339, 1265, 1177, 1028, 973, 893, 758, 734, 697, 538.

➤ Síntesis de **169**¹²³

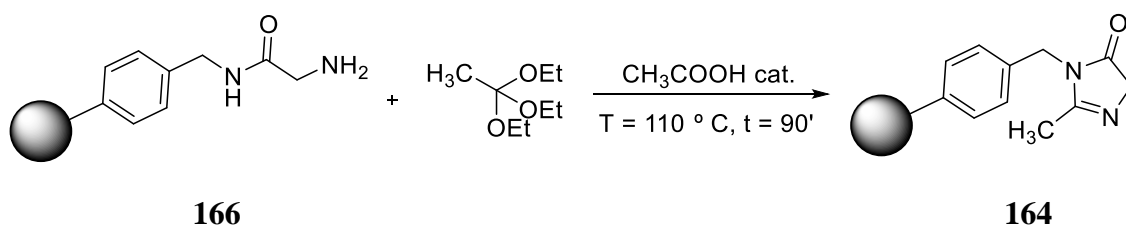


En una jeringuilla de polipropileno con dos filtros de disco de polietileno se introdujeron 1.218 mg de **168**, 799 mg de NaN_3 (5,0 eq, 12,3 mmol) y 9 mL de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo se filtró el contenido de la jeringuilla, se lavó con DMSO (5 lavados de 1 minuto, 7 mL), DMF (4 lavados de 1 minuto, 7 mL) y CH_2Cl_2 (5 lavados de 1 minuto, 8 mL). El sólido se secó al vacío durante 30 minutos. Se obtuvieron 1.040 mg de **169**, sólido marrón.

IR (KBr cm^{-1}) 3294, 3057, 3024, 2919, 2848, 2107, 1657, 1600, 1511, 1492, 1450, 1422, 1392, 1370, 1264, 1182, 1153, 1113, 1070, 1027, 906, 817, 757, 734, 697, 534.

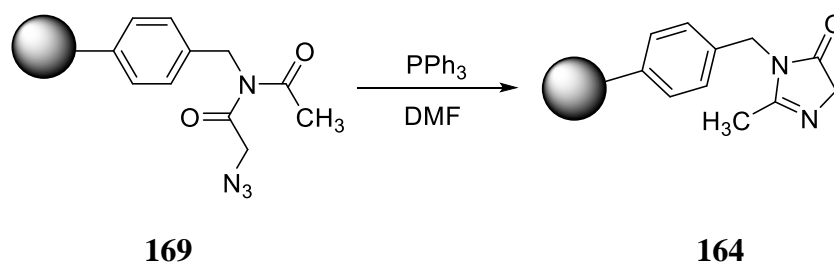
Síntesis de **164**

PROCEDIMIENTO 1¹²⁴

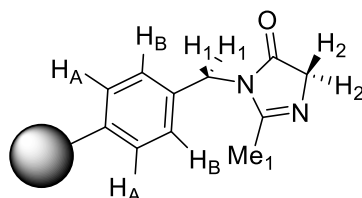


En un tubo resistente a la presión se pesaron los 60 mg de **166** y se añadió un gran exceso de ortoacetato de trietilo (36,0 eq, 0,8 mL, 4,4 mmol), 5 gotas de ácido acético como catalizador y la mezcla de reacción se llevó a 110 °C durante 90 minutos con agitación. Tras ello, el contenido del tubo se filtró al vacío sobre una jeringuilla con filtro de polietileno y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (5 lavados de 1 minuto, 8 mL), dejando secar conectado al vacío. El test de ninhidrina dio positivo, por lo que se bloquearon los grupos amino libres con 0,6 mL de Ac_2O (50,0 eq, 0,65 g, 6,4 mmol) y 0,48 mL de piridina (50,0 eq, 0,47 g, 5,9 mmol) en 7 mL de DMF agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtró la resina al vacío y se lavó con DMF (3 lavados de 1 minuto, 7 mL), isopropanol (3 lavados de 1 minuto, 7 mL) y CH_2Cl_2 (3 lavados de 1 minuto, 7 mL). Test de Kaiser: negativo. Se obtuvieron 80 mg de **164**, sólido marrón, que se almacenó a baja temperatura.

PROCEDIMIENTO 2¹²³



En un tubo resistente a la presión se pesaron 1.040 mg de **169**, 3.690 mg de PPh₃ (6,0 eq, 14,1 mmol), 15 mL de DMF y la mezcla se agitó a 50 – 60 °C durante 16 h. Tras ello, el contenido del tubo se filtró sobre una jeringuilla de polipropileno con filtros de polietileno y se lavó con DMF (5 lavados de 1 minuto, 9 mL) y CH₂Cl₂ (6 lavados de 1 minuto, 9 mL). El sólido resultante se secó al vacío durante 20 minutos. Se obtuvieron 1.093 mg de **164**, sólido marrón.

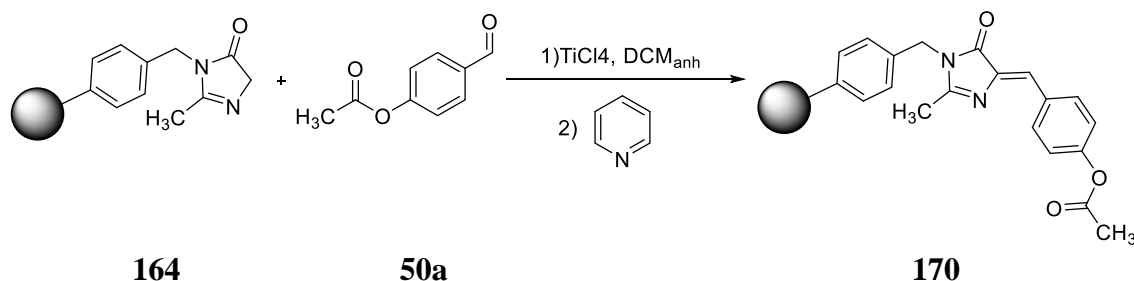


IR (KBr cm⁻¹) 3309, 3293, 3056, 3024, 2919, 2849, 1979, 1947, 1716, 1665, 1655, 1601, 1560, 1512, 1492, 1450, 1440, 1396, 1373, 1332, 1264, 1154, 1114, 1051, 1028, 1019, 962, 840, 757, 733, 696.

IR (KBr cm⁻¹) tras bloquear los grupos amino residuales: 3338, 3057, 3024, 2918, 2848, 2285, 1712, 1665, 1641, 1601, 1546, 1512, 1492, 1450, 1440, 1393, 1370, 1240, 1154, 1114, 1051, 1028, 1019, 962, 840, 757, 734, 696, 607, 538.

Síntesis de 170

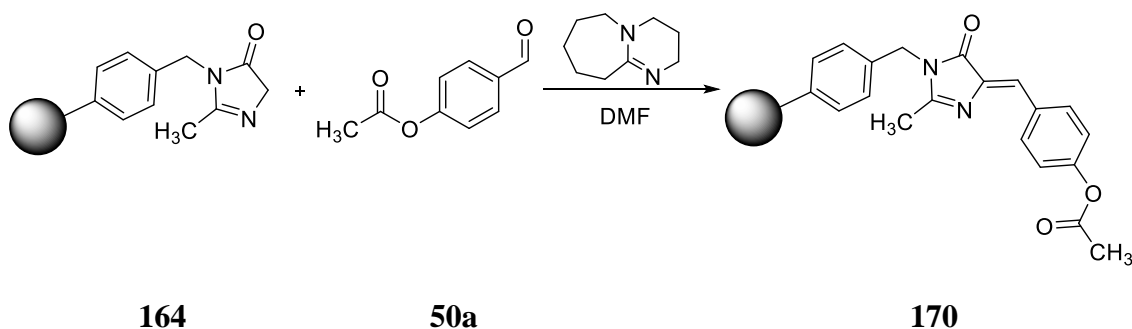
PROCEDIMIENTO 1



En un tubo resistente a la presión con agitador magnético se introdujeron 301 mg de **164**, se purgó el sistema con N₂ y se llevó a -10 °C. Se adicionaron 1 mL de CH₂Cl₂ anhidro y, gota a gota, una disolución de 0,53 mL de TiCl₄ (8,0 eq, 4,83 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂ anhidro con agitación suave. A continuación se adicionaron 404 mg de **50a**

(4,0 eq, 2,5 mmol) disueltos en 0,5 mL de CH_2Cl_2 anhidro y la mezcla se dejó reaccionar con agitación a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 45 minutos. Pasado este tiempo se añadieron gota a gota, durante 30 minutos, 0,4 mL de piridina (8,0 eq, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h más, tras las que se dejó al sistema con agitación y sin enfriar 16 h. Tras ello, el contenido del tubo se filtró sobre una jeringuilla con filtros de polietileno y se lavó con DMF (3 lavados de 1 minuto, 8 mL) y CH_2Cl_2 (3 lavados de 1 minuto, 8 mL). Finalmente, la resina se secó al vacío. Se obtuvieron 364 mg de **170**, sólido ocre.

PROCEDIMIENTO 2

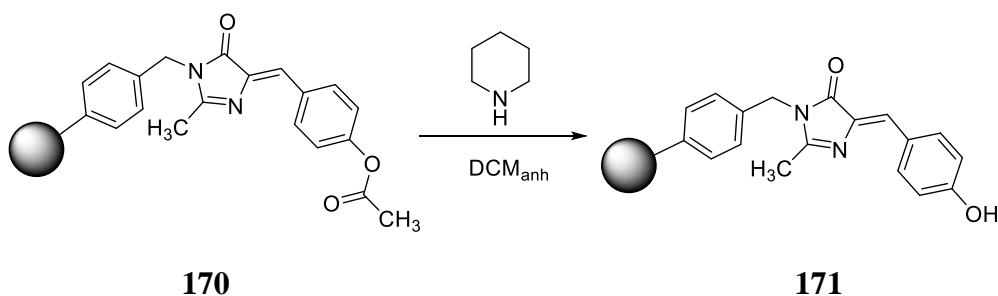


En un tubo resistente a la presión se pesaron 455 mg de **164**, 791 mg de **50a** (5,0 eq, 4,6 mmol), 0,15 mL de DBU (1,1 eq, 1,0 mmol) y 2 mL de DMF. La mezcla de reacción se llevó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h con agitación suave. Tras ello, el contenido del mismo se filtró sobre una jeringuilla con filtros de polietileno. El residuo se lavó con DMF (5 lavados de 1 minuto, 4 mL), CH_2Cl_2 (6 lavados de 1 minuto, 4 mL) y se secó al vacío durante 30 minutos. Se obtuvieron 491 mg de **170**, sólido marrón ocre.

IR (KBr cm^{-1}) 3187, 3081, 3057, 3023, 2917, 2848, 1763, 1715, 1670, 1656, 1623, 1612, 1583, 1572, 1560, 1540, 1524, 1509, 1492, 1468, 1442, 1421, 1391, 1368, 1350, 1323, 1265, 1238, 1194, 1165, 1113, 1088, 1071, 1061, 1027, 1013, 964, 937, 871, 814, 732, 696, 640, 595, 578.

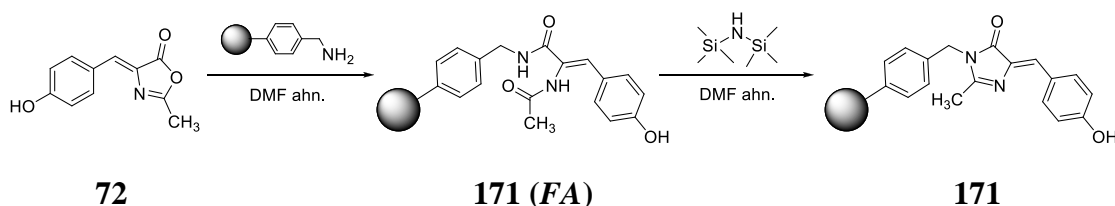
Síntesis de **171**

PROCEDIMIENTO 1



A 5 mL de CH_2Cl_2 se adicionaron 150 mg de **170** y 5 mL de piperidina (exceso, 50,6 mmol). El sistema se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello, la mezcla de reacción se filtró en una jeringuilla de polipropileno provista de filtros de polietileno y la resina obtenida se lavó con MeOH (3 lavados de 1 minuto, 6 mL), DMF (3 lavados de 1 minuto, 6 mL) y CH_2Cl_2 (3 lavados de 1 minuto, 6 mL) y se secó a vacío. Se obtuvieron 87 mg de **171**, sólido marrón claro.

PROCEDIMIENTO 2¹³⁸



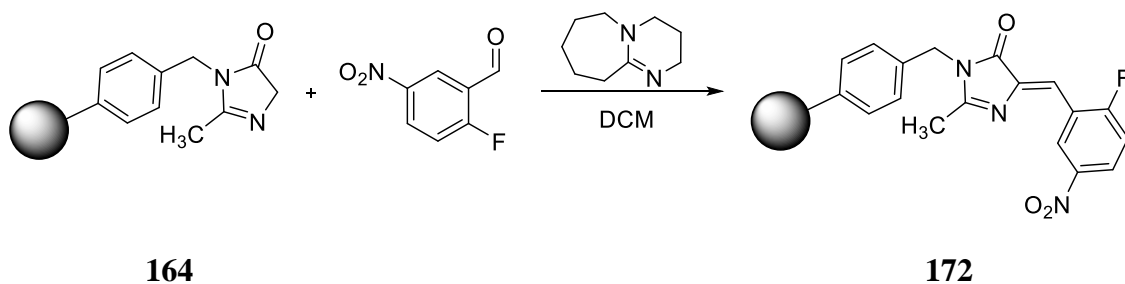
Se siguió el procedimiento en dos etapas descrito anteriormente. En la primera etapa se partió de 100 mg de de la aminoresina (0,2 mmol), 124 mg de **72** (3,0 eq, 0,6 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 149 mg de lo que se supuso era la forma abierta de **171 (FA)**.

En la segunda etapa se partió de 109 mg de **171 (FA)**, 0,14 mL HMDS (3,0 eq, 0,7 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 88 mg de **171**, sólido marrón amarillento.

IR (KBr cm^{-1}) 3620, 3293, 3277, 3219, 3081, 3056, 3024, 3003, 2918, 2849, 2811, 1945, 1806, 1704, 1682, 1668, 1651, 1640, 1618, 1599, 1581, 1560, 1541, 1535, 1511, 1505, 1492, 1467, 1450, 1423, 1400, 1397, 1364, 1356, 1323, 1309, 1278, 1265, 1240, 1182, 1166, 1155, 1136, 1113, 1105, 1098, 1068, 1026, 1020, 1001, 992, 962, 954, 906, 838, 818, 812, 756, 733, 697, 665, 643, 635, 618, 608, 571, 558, 536.

No se pudieron registrar los espectros de RMN en fase gel.

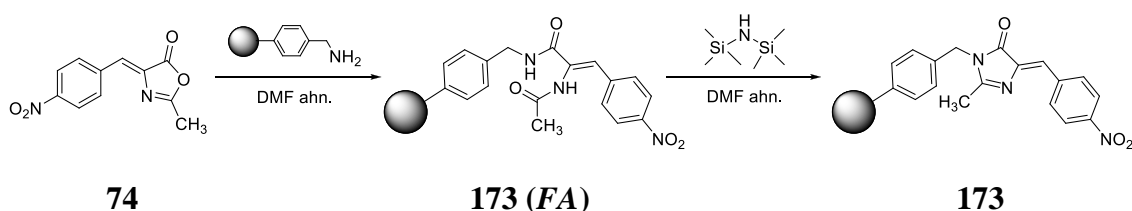
Síntesis de **172**



Se siguió el mismo procedimiento 2 empleado para **170**. Se partió de 123 mg de **164**, 212 mg de 2-fluoro-5-nitrobenzaldeído (5,0 eq, 1,3 mmol), 0,1 mL de DBU (2,0 eq, 0,7 mmol) y 3 mL de CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 199 mg de **172**, sólido anaranjado.

IR (KBr cm^{-1}) 3292, 3081, 3056, 3024, 2917, 2848, 1714, 1658, 1600, 1590, 1565, 1526, 1512, 1492, 1450, 1393, 1368, 1344, 1264, 1180, 1154, 1111, 1085, 1027, 964, 937, 907, 818, 756, 747, 734, 697, 630, 531.

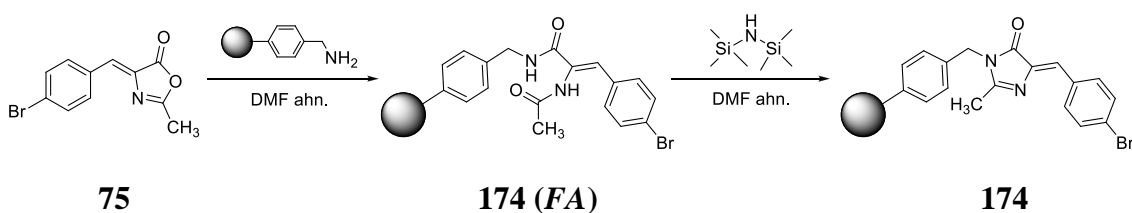
Síntesis de 173¹³⁸



Se siguió el procedimiento en dos etapas descrito anteriormente. En la primera etapa se partió de 205 mg de AMPS (0,4 mmol), 315 mg de **74** (3,0 eq, 1,4 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 176 mg de la forma abierta **173 (FA)**, que se utilizaron en la segunda etapa junto con 0,23 mL HMDS (3,0 eq, 1,1 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 155 mg de **173**, sólido negro.

IR (KBr cm^{-1}) 3434, 3391, 3081, 3057, 3024, 2919, 2849, 1715, 1660, 1651, 1645, 1634, 1597, 1558, 1539, 1515, 1508, 1493, 1450, 1409, 1394, 1371, 1339, 1272, 1222, 1178, 1142, 1105, 1067, 1027, 1016, 960, 905, 873, 849, 819, 751, 734, 696, 656, 621, 608, 584, 529.

Síntesis de 174¹³⁸

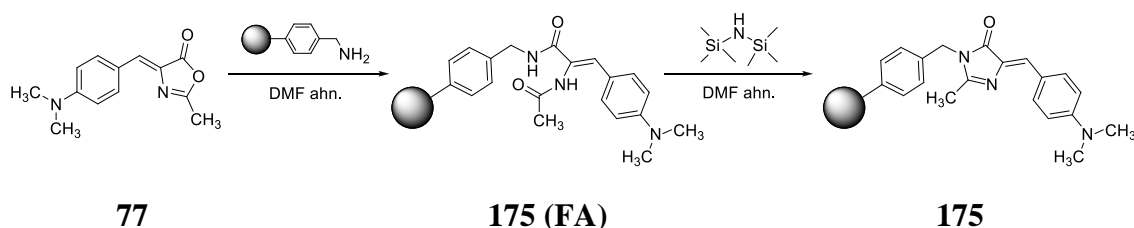


Se siguió el procedimiento en dos etapas descrito anteriormente. En la primera etapa se partió de 158 mg de AMPS (0,3 mmol), 252 mg de **75** (3,0 eq, 1 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 305 mg de la forma abierta **174 (FA)**.

En la segunda etapa se partió de 176 mg de **174 (FA)**, junto con 0,23 mL HMDS (3,0 eq, 1,1 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 136 mg de **174**, sólido negro.

IR (KBr cm^{-1}) 3646, 3417, 3391, 3082, 3057, 3024, 2916, 2849, 2809, 1743, 1713, 1681, 1666, 1650, 1614, 1601, 1583, 1567, 1539, 1519, 1505, 1488, 1450, 1415, 1398, 1367, 1338, 1264, 1236, 1180, 1154, 1147, 1103, 1071, 1029, 1010, 934, 902, 818, 757, 697, 529.

Síntesis de 175¹³⁸

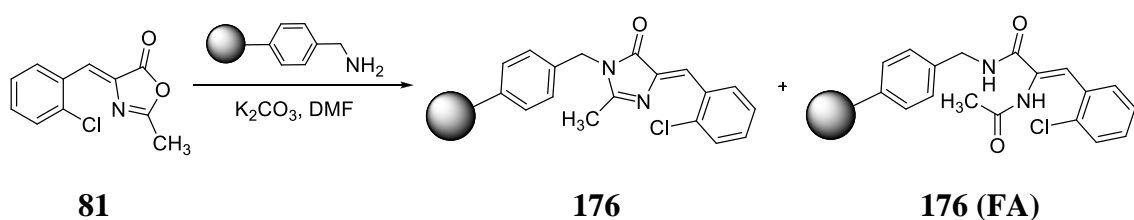


Se siguió el procedimiento en dos etapas descrito anteriormente. En la primera etapa se partió de 159 mg de la aminoresina (0,3 mmol), 258 mg de **77** (3,0 eq, 1,1 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 331 mg de la forma abierta **175 (FA)**, que se utilizaron en la segunda etapa junto con 0,43 mL HMDS (3,0 eq, 1,1 mmol) y 5 mL de DMF anhidra. Se obtuvieron 266 mg de **175**, sólido rojizo.

IR (KBr cm^{-1}) 3340, 3081, 3024, 2916, 2847, 1946, 1769, 1715, 1660, 1651, 1636, 1623, 1593, 1558, 1543, 1520, 1492, 1449, 1418, 1398, 1359, 1316, 1278, 1265, 1224, 1186, 1167, 1139, 1120, 1062, 1027, 1019, 1003, 964, 904, 841, 733, 644, 578.

Para la síntesis de **176**, **177**, **178**, **179**, **180** y **181** se aplicó la primera etapa del procedimiento en dos etapas descrito anteriormente añadiendo un exceso base al inicio de la reacción, concretamente, 2,0 eq. de K_2CO_3 . En todos los casos es probable que, junto al producto deseado, se haya formado la correspondiente forma abierta.

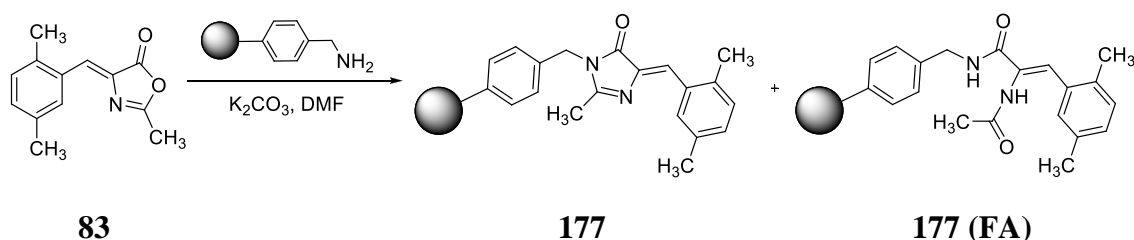
Síntesis de 176



Se partió de 341 mg de AMPS (0,7 mmol), 454 mg de **81** (3,0 eq, 2,1 mmol), 206 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,5 mmol) y 4 mL de DMF. Se obtuvieron 402 g de **176**, sólido ligeramente amarillento.

IR (KBr cm^{-1}) 3057, 3024, 2917, 2847, 1715, 1660, 1651, 1644, 1600, 1558, 1538, 1514, 1506, 1492, 1471, 1451, 1392, 1329, 1265, 1181, 1053, 1028, 964, 906, 841, 816, 754, 735, 696, 537.

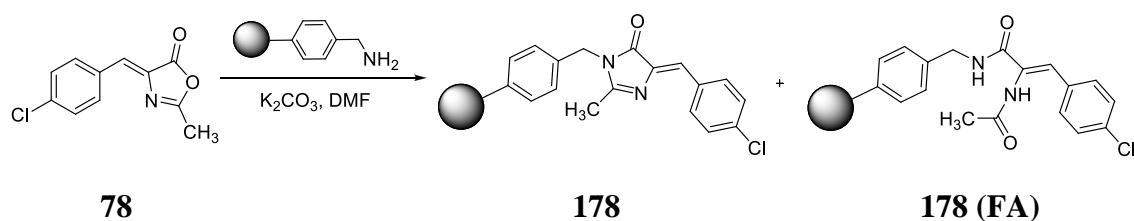
Síntesis de 177



Se partió de 242 mg de la resina aminometilada (0,5 mmol), 310 mg de **83** (3,0 eq, 1,4 mmol), 137 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,0 mmol) y 4 mL de DMF. Se obtuvieron 296 mg de **177**, sólido amarillo pálido.

IR (KBr cm^{-1}) 3270, 3081, 3057, 3024, 2918, 2848, 1709, 1658, 1635, 1601, 1563, 1557, 1538, 1514, 1493, 1470, 1462, 1450, 1400, 1367, 1336, 1293, 1265, 1229, 1140, 1109, 1068, 1028, 1019, 900, 812, 797, 758, 733, 697, 609, 540.

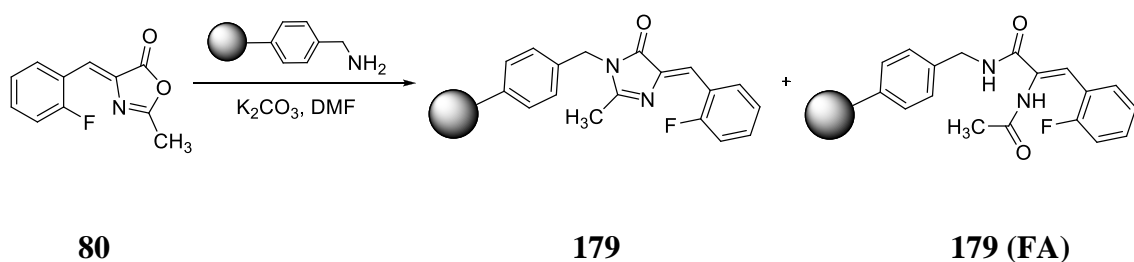
Síntesis de **178**



Se partió de 269 mg de la amino resina (0,5 mmol), 352 mg de **78** (3,0 eq, 1,6 mmol), 158 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,1 mmol) y 4 mL de DMF. Se obtuvieron 310 mg de **178**, sólido marrón claro.

IR (KBr cm^{-1}) 3057, 3024, 2917, 2848, 1713, 1644, 1600, 1587, 1568, 1557, 1539, 1519, 1515, 1490, 1450, 1423, 1398, 1338, 1280, 1089, 1014, 901, 836, 818, 757, 736, 697, 607, 529.

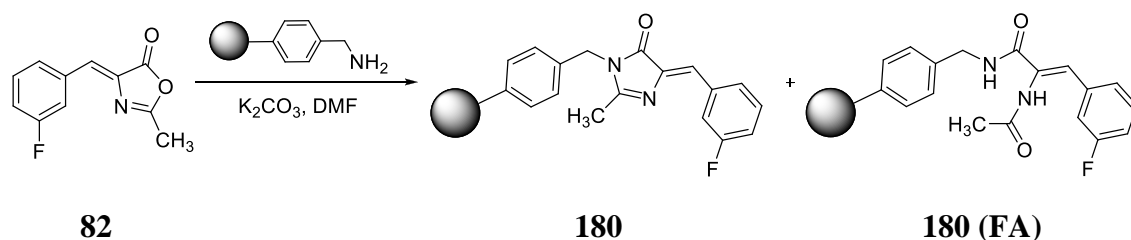
Síntesis de **179**



Se partió de 303 mg de AMPS (0,6 mmol), 370 mg de **80** (3,0 eq, 1,8 mmol), 193 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,4 mmol) y 4 mL de DMF. Se obtuvieron 371 mg de **179**, sólido beige.

IR (KBr cm^{-1}) 3057, 3024, 2918, 2847, 1714, 1651, 1644, 1601, 1581, 1563, 1557, 1539, 1515, 1506, 1492, 1451, 1398, 1338, 1230, 1190, 1137, 1093, 1068, 1029, 949, 939, 903, 842, 805, 755, 736, 697, 627, 607, 537.

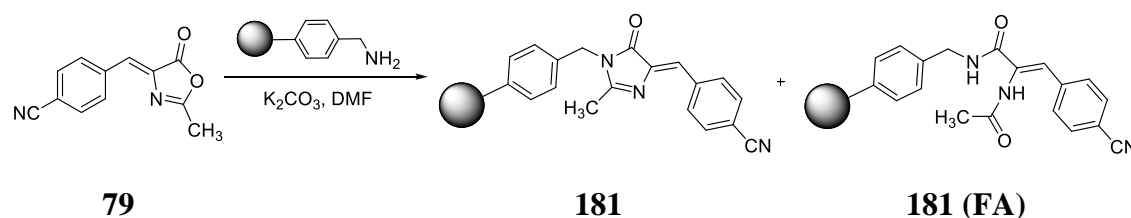
Síntesis de **180**



Se partió de 307 mg de la amino resina (0,6 mmol), 380 mg de **82** (3,0 eq, 1,9 mmol), 208 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,5 mmol) y 4 mL de DMF. Se obtuvieron 375 mg de **180**, sólido marrón claro.

IR (KBr cm^{-1}) 3057, 3024, 2916, 2847, 1713, 1681, 1645, 1614, 1601, 1558, 1539, 1519, 1492, 1444, 1398, 1338, 1293, 1259, 1148, 1132, 1071, 1028, 1019, 947, 895, 845, 785, 757, 697, 663, 538.

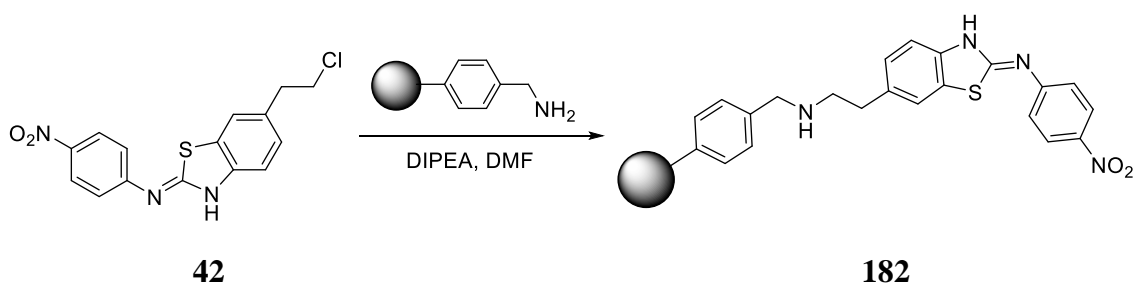
Síntesis de **181**



Se partió de 365 mg de AMPS (0,7 mmol), 458 mg de **79** (3,0 eq, 2,2 mmol), 203 mg de K_2CO_3 (2,0 eq, 1,5 mmol) y 4 mL de DMF. Se obtuvieron 423 mg de **181**, sólido ocre.

IR (KBr cm^{-1}) 3057, 3024, 2918, 2848, 2227, 1714, 1645, 1601, 1562, 1539, 1531, 1513, 1492, 1450, 1423, 1397, 1342, 1317, 1265, 1178, 1135, 1111, 1068, 1028, 1019, 964, 834, 733, 697.

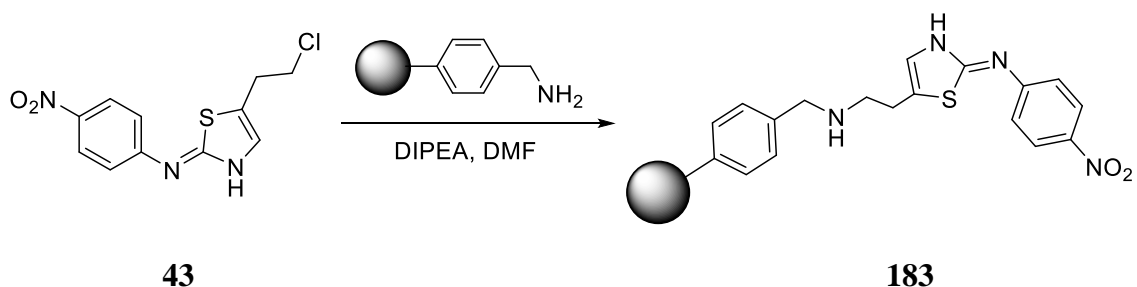
Síntesis de **182**



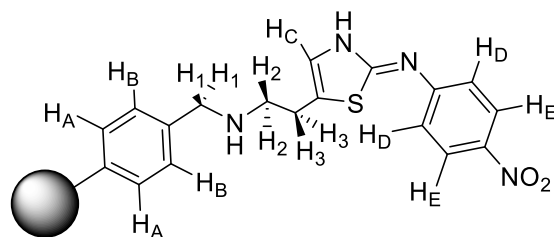
En un tubo resistente a la presión se introdujeron 81 mg (0,2 mmol) de la resina aminometilada previamente acondicionada, 78 mg de **42** (1,5 eq, 0,2 mmol), 6 mL de DMF y, gota a gota, 0,04 mL de DIPEA (1,5 eq, 0,2 mmol). Se cerró herméticamente el tubo y se mantuvo con agitación a 80 °C durante 16 h. Tras ello, el contenido del tubo se filtró sobre una jeringuilla de polipropileno con dos filtros de disco de polietileno y el sólido se lavó con DMF (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), CH₂Cl₂ (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), DMF (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), CH₂Cl₂ (3 – 4 lavados de 2 minutos, 4 mL) y se secó al vacío durante 30 minutos. Se obtuvieron 90 mg de **182**, sólido anaranjado/amarillento.

IR (KBr cm⁻¹) 3367, 3081, 3057, 3024, 2917, 2848, 1655, 1648, 1600, 1582, 1561, 1541, 1509, 1492, 1450, 1421, 1375, 1328, 1305, 1264, 1180, 1153, 1112, 1068, 1028, 1019, 964, 906, 821, 755, 736, 696, 620, 538.

Síntesis de 183

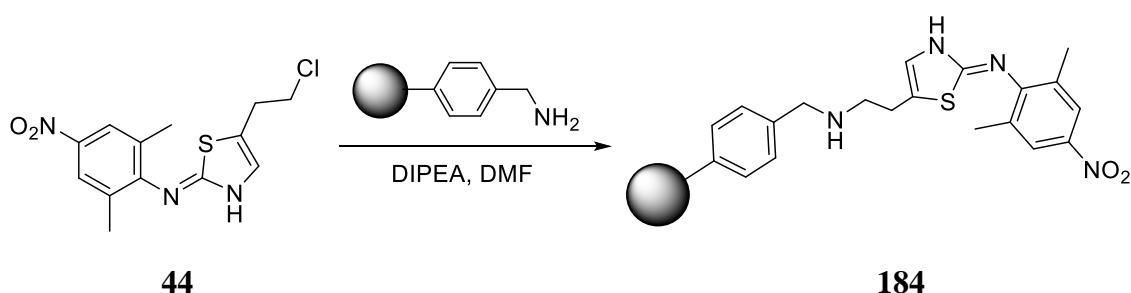


En un tubo resistente a la presión se introdujeron 20 mg (0,04 mmol) de la aminoresina previamente acondicionada, 12 mg de **43** (1,5 eq, 0,04 mmol), 6 mL de DMF y, gota a gota, 0,01 mL de DIPEA (1,5 eq, 0,06 mmol). Se cerró el tubo y se mantuvo con agitación a 80 °C durante 16 h. Tras ello, el contenido del tubo se filtró sobre una jeringuilla de polipropileno con dos filtros de disco de polietileno y el sólido se lavó con DMF (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), CH₂Cl₂ (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), DMF (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), CH₂Cl₂ (3 – 4 lavados de 2 minutos, 4 mL) y se secó al vacío durante 30 minutos. Se obtuvieron 28 mg de **183**, sólido amarillo.



IR (KBr cm^{-1}) 3391, 3081, 3057, 3024, 2917, 2847, 1716, 1652, 1645, 1601, 1583, 1558, 1540, 1510, 1492, 1451, 1421, 1372, 1328, 1303, 1265, 1180, 1154, 1111, 1069, 1028, 1018, 1003, 963, 906, 821, 756, 735, 696, 619, 607, 541.

Síntesis de 184

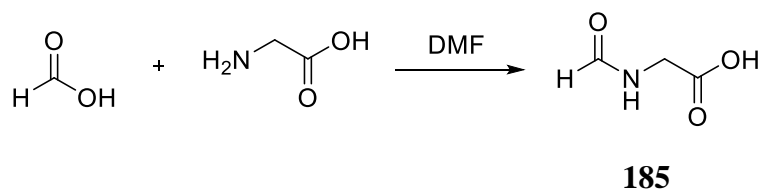


En un tubo resistente a la presión se introdujeron 22 mg (0,04 mmol) de AMPS previamente acondicionado, 20 mg de **44** (1,5 eq, 0,06 mmol), 6 mL de DMF y, gota a gota, 0,01 mL de DIPEA (1,5 eq, 0,06 mmol). Se cerró el tubo y se mantuvo con agitación a 80 °C durante 16 h. Tras ello, el contenido del tubo se filtró sobre una jeringuilla con filtros de polietileno y el sólido se lavó con DMF (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), CH_2Cl_2 (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), DMF (3 lavados de 2 minutos, 4 mL), CH_2Cl_2 (3 – 4 lavados de 2 minutos, 4 mL) y se secó al vacío durante 30 minutos. Se obtuvieron 28 mg de **184**, sólido amarillo marronoso.

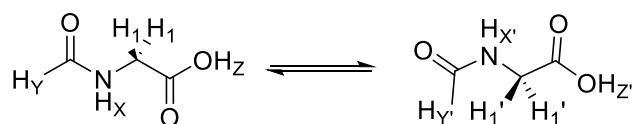
IR (KBr cm^{-1}) 3380, 3081, 3057, 3024, 2917, 2848, 1715, 1651, 1644, 1600, 1582, 1548, 1537, 1511, 1492, 1451, 1421, 1371, 1306, 1265, 1180, 1154, 1112, 1069, 1028, 1099, 964, 905, 820, 756, 735, 696, 620, 538.

SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE OTRAS MOLÉCULAS CON POSIBLES ESTADOS POLIRRADICALARIOS TÉRMICAMENTE ASEQUIBLES DESCRITAS EN EL CAPÍTULO 8.

Síntesis de **185**, *N*-formil-glicina¹⁶⁶



Sobre una disolución de 1 g de glicina (1,0 eq, 13,3 mmol) en 7 mL de DMF se adicionaron, gota a gota, 0,9 mL de ácido fórmico (1,8 eq, 1,09 g, 23,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo 2 h y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se digirió con 20 mL de Et₂O frío y se filtró al vacío lavando con más Et₂O. El sólido se recristalizó en 15 mL de tolueno. Se obtuvieron 865 mg de **185**, sólido beig. Rendimiento = 63 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3374, 3036, 2931, 2852, 2746, 2630, 1944, 1713, 1624, 1522, 1446, 1433, 1363, 1254, 1232, 1215, 1129, 1066, 1036, 1017, 994, 945, 889, 786, 685, 572.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, δ ppm) 9,50 (2 H, s, b.s., -COOH_Z, -COOH_{Z'}), 8,28 (2 H, t, b.s., *J* = 6,4 Hz, -NH_X, -NH_{X'}), 7,07 (1 H, s, -COH_{Y'}, rot. min.), 7,06 (1 H, s, -COH_Y, rot. mayor.), 3,84 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H_{1'}, rot. min.), 3,79 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz, 2 x H₁, rot. mayor.).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 172,1, 170,9, 165,6, 161,5, 42,7, 39,4.

ESI baja resolución (-): encontrada [M - H]⁻ = 102,0, calculada para (C₃H₄NO₃) 102,1.

R_f (AcOEt, KMnO₄) = 0,02.

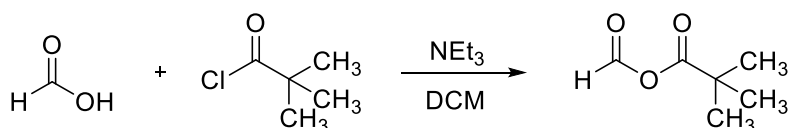
P_f = 150 – 152 °C.

Síntesis de **186**, anhídrido mixto fórmico trimetilacético^{167, 168}

¹⁶⁶ J. M. Aizpurúa, C. Palomo, *Synthetic Communications*, **1983**, 13 (9), 745 – 752.

¹⁶⁷ P. D. Bapuso, K. Patel, A. Prasad, K. Deo, M. Prasad, Patente US2010/179335, (AI), **2010**, columna 2.

¹⁶⁸ E. J. Vlietstra, J. W. Zwikker, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *Rec. Trav. Chim.*, **1982**, 101, 460.



186

A una disolución de 3,22 mL de ácido fórmico (2,0 eq, 3,93 g, 85,4 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionaron, gota a gota, 5,0 mL de cloruro de pivaloilo (1,0 eq, 4,90 g, 40,6 mmol) y 5,70 mL de NEt_3 (1,0 eq, 4,15 g, 41,0 mmol) manteniendo la temperatura entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $-5\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó a esa temperatura con agitación durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con H_2O (3 x 30 mL) y la fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 5,3 g de **186**, aceite incoloro. Rendimiento cuantitativo.

IR (KBr cm^{-1}) 2981, 2876, 1783, 1757, 1701, 1086, 1020, 895.

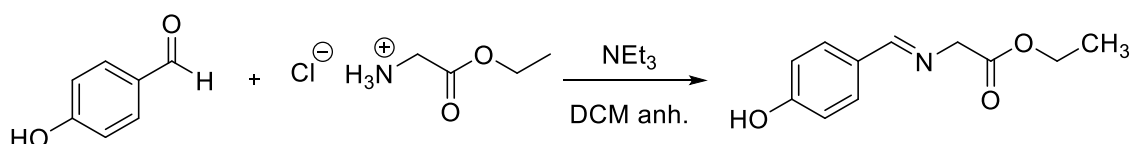
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 9,11 (1 H, s, $-\text{COH}$), 1,31 (9 H, s, 3 x $-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 175,4, 156,7, 27,0, 26,3.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 131,0630$, calculada para $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3)$ 131,0663.

$\text{P}_f = 38 - 40\text{ }^\circ\text{C}$.

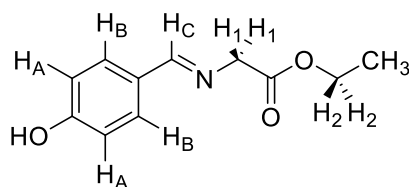
Síntesis de **187**, ester etílico del [(4-hidroxibenciliden)amino]acetato de etilo¹⁶⁹



187

Una disolución de 515 mg de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq, 4,2 mmol) y 609 mg del hidrocloreuro de glicinato de etilo (1,0 eq, 4,4 mmol) en 45 mL de CH_2Cl_2 anhidro se purgó con una corriente de N_2 . A esta disolución, agitada a temperatura ambiente, se añadió, gota a gota, otra formada por 0,61 mL de NEt_3 (1,0 eq, 4,4 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla de reacción se agitó a ebullición 2 h mateniendo la atmósfera de N_2 y, a continuación, se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h más. La solución resultante se lavó con H_2O (4 x 30 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/n -hexano (1:1), obteniéndose 560 mg de **187**, aceite color salmón. Rendimiento = 64 %.

¹⁶⁹ S. D. Sharma, S. Kanwar, S. Rajpoot, *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43 (1), 11 – 19.



IR (KBr cm^{-1}) 3316, 1745.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8,18 (1 H, s, H_C), 7,58 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, 2 x H_B), 6,77 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, 2 x H_A), 4,36 (2 H, s, 2 x H_1), 4,21 (2 H, quad, $J = 7,2$ Hz, 2 x H_2), 1,26 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz, $-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 171,8, 162,4, 159,6, 129,6, 129,1, 117,2, 61,5, 57,7, 15,5.

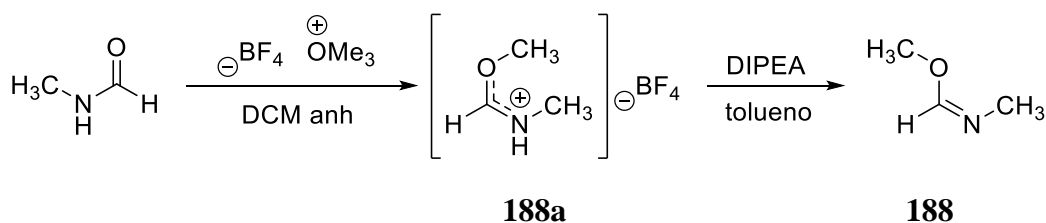
ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 208,0872$, calculada para $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3)$ 208,0875.

R_f (AcOEt/*n*-hexano (1:1)) = 0,61.

P_f = 193 – 194 $^\circ\text{C}$.

Síntesis de **188**, (*Z*)-*N*-metilformimidato de metilo^{170, 171, 172}

PROCEDIMIENTO 1



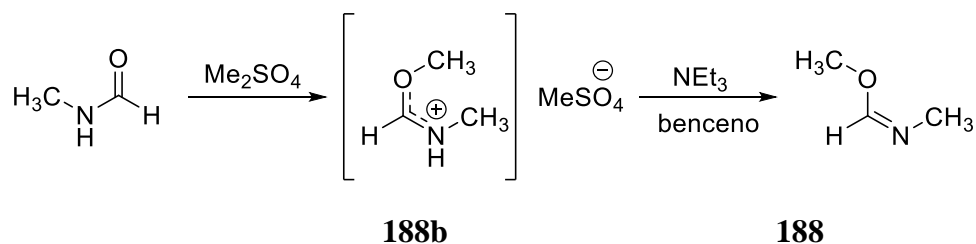
Sobre una suspensión de 2,556 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,0 eq, 17,3 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 se adicionaron 0,97 mL de *N*-metilformamida (1,0 eq, 0,98 g, 16,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello, se eliminó el disolvente a presión reducida y el aceite incoloro resultante se lavó con Et_2O (4 x 20 mL), decantando y descartando las fases orgánicas y eliminando el exceso de Et_2O del residuo a presión reducida. Al aceite anterior se añadieron 15 mL de tolueno, 2,9 mL de DIPEA (1,0 eq, 2,15 g, 16,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello, se filtraron las sales formadas y el crudo se purificó por destilación simple. Se obtuvieron 570 mg de **188**, aceite incoloro. Rendimiento = 47 %.

¹⁷⁰ H. Bredereck et al., *Chemische Berichte*, **1965**, 98, 2754 – 2761.

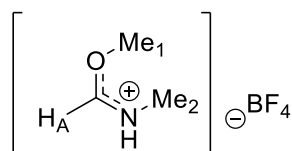
¹⁷¹ H. Bredereck et al., *Angewandte Chemie*, **1963**, 75, 790 – 791.

¹⁷² D. H. Aue, D. Thomas, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (26), 3855 – 3859.

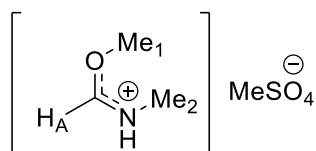
PROCEDIMIENTO 2



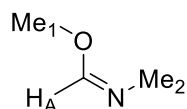
En un balón de 5 mL se añadieron 0,40 mL de Me_2SO_4 (2,0 eq, 0,53 g, 4,2 mmol), 0,12 mL de *N*-metilformamida (1,0 eq, 0,12 g, 2,1 mmol), se purgó el sistema con N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El aceite resultante se lavó con Et_2O (4 x 5 mL), decantando las fases orgánicas y eliminando el exceso de Et_2O del producto a presión reducida. Al aceite anterior se añadieron 10 mL de benceno, 0,29 mL de NEt_3 (1,0 eq, 2,11 g, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ello se filtraron las sales formadas y el crudo se purificó por destilación simple. Se obtuvieron 95 mg de **188**, aceite incoloro. Rendimiento = 63 %.



RMN ^1H (400 MHz, D_2O , δ ppm) 8,16 (1 H, s, H_A), 3,79 (3 H, s, Me_1), 2,61 (3 H, s, Me_2).



RMN ^1H (400 MHz, D_2O , δ ppm) 8,02 (1 H, s, H_A), 3,76 (3 H, s, Me_1), 2,58 (3 H, s, Me_2).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7,59 (1 H, s, H_A), 3,73 (3 H, s, Me_1), 3,50 (3 H, s, Me_2).

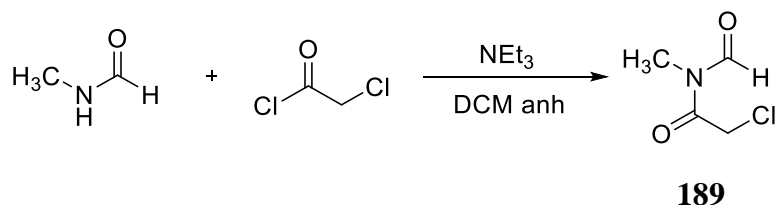
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 159,8, 52,6, 39,2.

ESI alta resolución (+): encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+ = 74,0528$, calculada para $(\text{C}_3\text{H}_8\text{NO})$ 74,0561.

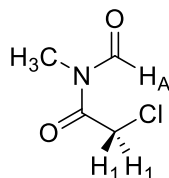
P_{eb} = 47 – 49 °C (P atm)

CG (gradiente de la temperatura de la columna del horno = 31 °C durante 5', 2 °C/min hasta alcanzar 60 °C a lo largo de 1' y 30 °C/min hasta alcanzar 180 °C durante 2', 26,50 minutos totales de gradiente): $t_r = 2,029$ min (isómero mayoritario), $t_r = 2,109$ (isómero minoritario).

Síntesis de **189**, 2-cloro-*N*-formil-*N*-metilacetamida¹²³



A una disolución de 4,95 mL de *N*-metilformamida (1,0 eq, 5,00 g, 84,6 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro se adicionaron, gota a gota durante 30 minutos, y en atmósfera de N₂, 6,80 mL de cloruro de cloroacetilo (1,0 eq, 9,64 g, 85,4 mmol), seguidos de 11,80 mL de NEt₃ (1,0 eq, 8,57 g, 84,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La fase orgánica se lavó con H₂O (5 x 30 mL), NaCl sat. (2 x 30 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo negrozco obtenido se purificó por cromatografía con AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 1.648 mg de **189**, aceite marrón. Rendimiento = 20 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3544, 3395, 2954, 1721, 1671, 1464, 1418, 1338, 1297, 1156, 1082, 1054, 981, 826, 798, 713, 644.

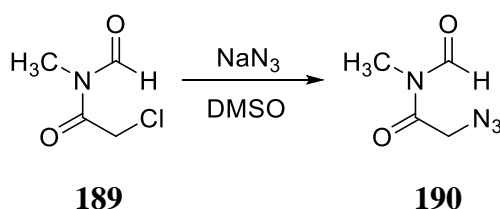
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 9,18 (1 H, s, b.s., H_A), 4,36 (2 H, s, 2 x H₁), 3,18 (3 H, s, -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 169,8, 162,9, 43,7, 26,3.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 136,0058, calculada para (C₄H₇ClNO₂) 136,0087.

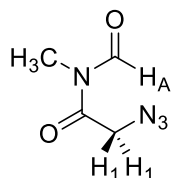
R_f (AcOEt, KMnO₄) = 0,90.

Síntesis de **190**, 2-azido-*N*-formil-*N*-metilacetamida¹²³



A una disolución de 1,6 g de NaN₃ (2,0 eq, 24,8 mmol) en 20 mL de DMSO anhidro se adicionaron, gota a gota, los 1,7 g de **189** obtenidos previamente (1,0 eq, 12,2 mmol) disueltos en 10 mL de DMSO anhidro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de N₂. Pasado este tiempo, el crudo se vertió

sobre 200 mL de agua/hielo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase acuosa formada se extrajo con AcOEt (6 x 80 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con H₂O (3 x 50 mL), NaCl sat. (3 x 40 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 1,3 g de **190**, aceite marrón claro. Rendimiento = 75 %.



IR (KBr cm⁻¹) 3613, 3547, 3398, 2213, 2160, 1728, 1681, 1468, 1420, 1363, 1319, 1272, 1238, 1086, 1022, 994, 921, 836, 744, 655.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 9,07 (1 H, s, b.s., H_A), 4,25 (2 H, s, 2 x H₁), 3,15 (3 H, s, -CH₃).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 170,2, 161,9, 53,2, 25,8.

ESI alta resolución (+): encontrada [M + H]⁺ = 143,0493, calculada para (C₄H₇N₄O₂) 143,0491.

R_f (AcOEt, KMnO₄) = 0,80.

**ANEXO 1. PRINCIPIOS
BÁSICOS DEL EPR**

A1.1. Fundamentos de la Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE ó EPR)

Básicamente, el EPR se fundamenta en la excitación del spin electrónico de los electrones desapareados y no del spin nuclear^{A1.1}, caso de la RMN, siendo el EPR es una técnica mucho más sensible que la RMN. Este hecho es fundamental, ya que es absolutamente imprescindible precisar de una técnica con alta sensibilidad debido a que en los sólidos orgánicos estudiados solamente un bajo porcentaje de moléculas se hallan en un estado electrónico triplete de capas abiertas.

A modo de ejemplo básico, los sistemas con una configuración electrónica doblete con un único electrón desapareado y sin acoplamiento entre éste y el núcleo, dicho electrón posee un momento magnético y un número cuántico de spin $S = 1/2$ ($m_s = + 1/2$ y $m_s = - 1/2$), que en presencia de un campo magnético externo, B_0 , se alinea paralelamente ($m_s = - 1/2$) o antiparalelamente ($m_s = + 1/2$), produciendo un desdoblamiento de los estados energéticos inicialmente degenerados, efecto conocido como efecto Zeeman^{A1.2} (**Figura A1.1**).

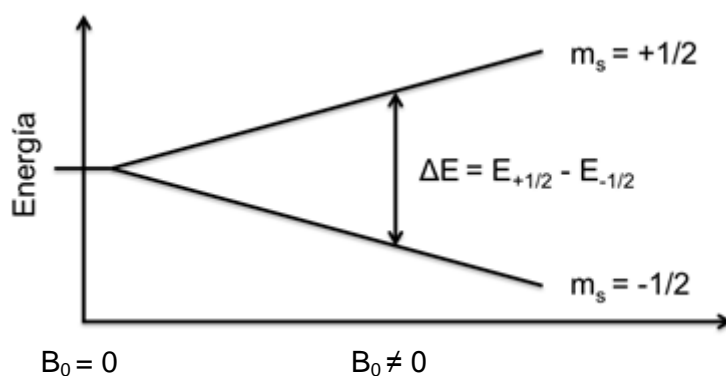


Figura A1.1. Desdoblamiento de los estados energéticos $m_s = +1/2$ y $m_s = -1/2$, inicialmente degenerados, en presencia de un campo magnético externo (B_0).

La energía de un electrón sometido a un campo magnético externo viene dada por la siguiente expresión^{A1.2}:

$$E = m_s \cdot H_0 \cdot \gamma_e \cdot \hbar$$

Donde \hbar es la constante de Planck reducida y γ_e es la constante giromagnética del electrón, que se expresa como:

$$\gamma_e = \frac{e}{2me} \cdot g_e = \frac{ge \cdot \mu_B}{\hbar}$$

μ_B es el valor del magnetón de Bohr, constante física que expresa el momento magnético de un electrón debido a su momento angular orbital y de spin. g_e es el factor - g Landé, que para un electrón libre tiene el valor aproximado de 2.0023. Por lo tanto, la separación energética ΔE entre los estados para un electrón de $S = 1/2$, se define como:

^{A1.1} S. S. Eaton, G. R. Eaton, *Characterization of Materials*, 2003, 2, 792 – 804.

^{A1.2} J. A. Weil, J. R. Bolton: *Electron Paramagnetic Resonance, Elementary Theory and Practical Applications*; John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2006.

$$\Delta E = B_0 \cdot g_e \cdot \mu_B$$

La emisión o absorción de un fotón $h\nu$ puede provocar una transición del spin electrónico, y hace que esta diferencia energética también se puede expresar como $\Delta E = h\nu$. Así, tenemos que:

$$h\nu = B_0 \cdot g_e \cdot \mu_B$$

Para los sistemas con dos electrones desapareados^{A1.3}, éstos se pueden alinear de manera antiparalela ($S = 0$), que corresponde al estado electrónico singulete de capas abiertas y que presenta una multiplicidad singulete ($M = 2 \cdot S + 1 = 2 \cdot 0 + 1 = 1$), habiendo solamente un único nivel electrónico con $S = 0$ diamagnético. En cambio, cuando los dos electrones se hallan alineados paralelamente ($S = 1$), la multiplicidad del estado electrónico es triplete ($M = 2 \cdot S + 1 = 2 \cdot 1 + 1 = 3$), y por lo tanto, existe un desdoblamiento en tres niveles energéticos entre los que se pueden producir transiciones electrónicas. Por ello, las señales que se observan en el EPR provienen exclusivamente de transiciones que se den en moléculas en un estado electrónico triplete.

Según las reglas de selección de spin^{A1.4} son transiciones permitidas las que cumplen $\Delta m_s = \pm 1$, mientras que son transiciones prohibidas las que cumplen $\Delta m_s = \pm 2$. En el caso anterior, entre los estados electrónicos $m_s = -1$, $m_s = 0$ y $m_s = +1$ hay dos transiciones permitidas y una transición prohibida, conocida como *transición de campo medio* (concretamente entre $m_s = -1$ y $m_s = +1$), **Figura A1.2**.

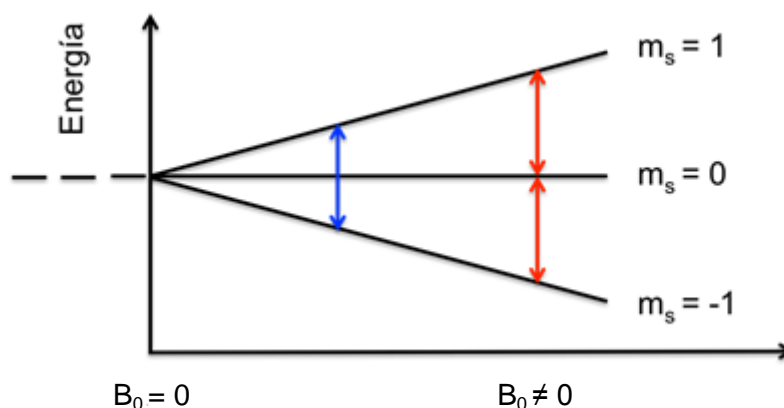


Figura A1.2. Estados electrónicos del sistema triplete aplicando un campo magnético externo B_0 . En rojo, transiciones permitidas, $\Delta m_s = \pm 1$. En azul, la transición prohibida, $\Delta m_s = \pm 2$, también llamada transición del campo medio.

Así, en los espectros EPR de los compuestos sintetizados se observan, en casi todos los casos, dos señales: una señal sobre 3350 G típica de sistemas con electrones desapareados y otra señal a campo medio aproximadamente a 1600 G, confirmando que se trata de un sistema electrónico triplete.

^{A1.3} M. Qixi, *Diss. Abstr. Int. B*, **2009**, 70 (4), 2324.

^{A1.4} A. M. Ellis, M. Fehér, T. G. Wright: *Transition probabilities. Electronic and photoelectron spectroscopy: fundamentals and case studies*. Cambridge University Press, Cambridge, **2005**.

La obtención de los espectros de EPR se realiza experimentalmente irradiando la muestra a una frecuencia fija (normalmente la frecuencia de la banda X, entre 9.000 – 10.000 MHz) y aumentando el campo magnético externo B_0 hasta alcanzar exactamente el valor de ΔE , momento en el que se produce la transición electrónica. Mediante cálculos realizados previamente por nuestro grupo, se ha visto que para una frecuencia de microondas (9388,2 MHz), el valor del campo magnético aplicado para producir la transición es de 3350 G.

Al irradiar los electrones desapareados de las muestras, la absorción de energía por parte de éstos es un proceso relativamente rápido que genera bandas excesivamente anchas, motivo por el cual, los espectros EPR se representan como la primera derivada de la absorción del electrón^{A1.5} (**Figura A1.3**).

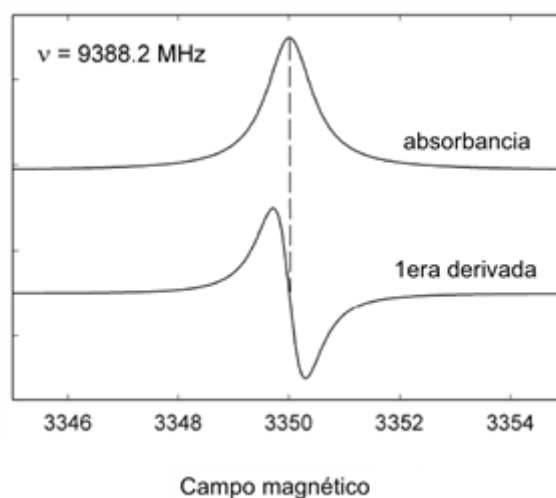


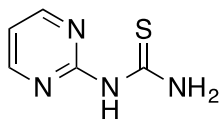
Figura A1.3. Transición electrónica a la frecuencia de 9388.2 MHz (microondas) y campo magnético externo de 3350 G. Arriba se muestra el espectro de absorción del electrón y abajo su primera derivada, señal típica en el espectro de RPE.

Por regla general, en los espectros de EPR se suele representar la intensidad de la señal frente a g , factor - g Landé, en lugar del campo magnético aplicado B_0 , ya que g sería independiente del campo. En el presente trabajo no se ha considerado este hecho por simplicidad a la hora de elaborar los espectros de EPR.

^{A1.5} V. V. Grecu, F. F. Popescu, V. Popescu, *Exp. Trends Phys.*, **1979**, 103 – 116.

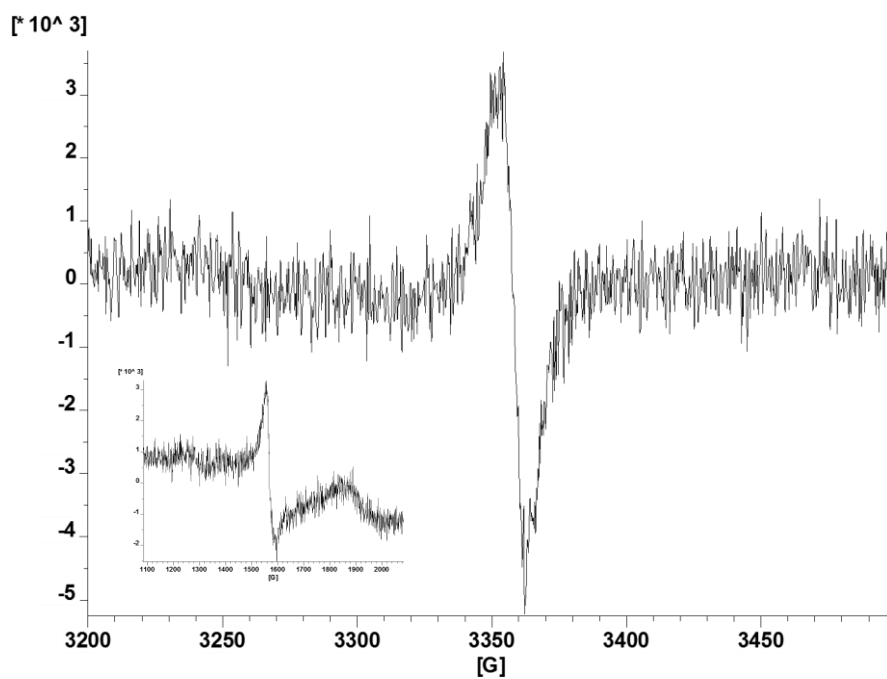
ANEXO 2. ESPECTROS EPR

A2.1. Espectros EPR de moléculas discretas

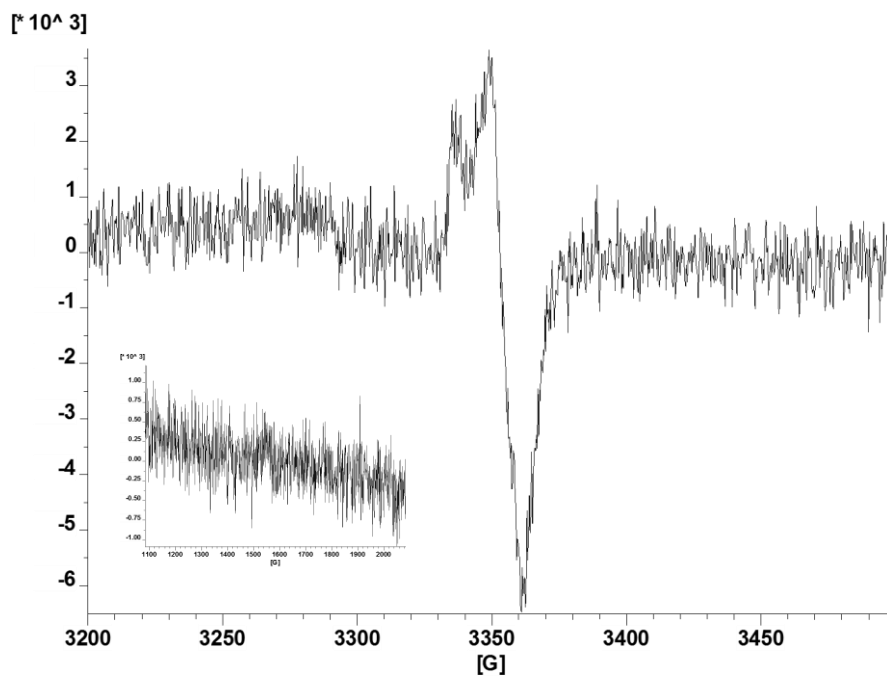


EPR de 6 en estado sólido

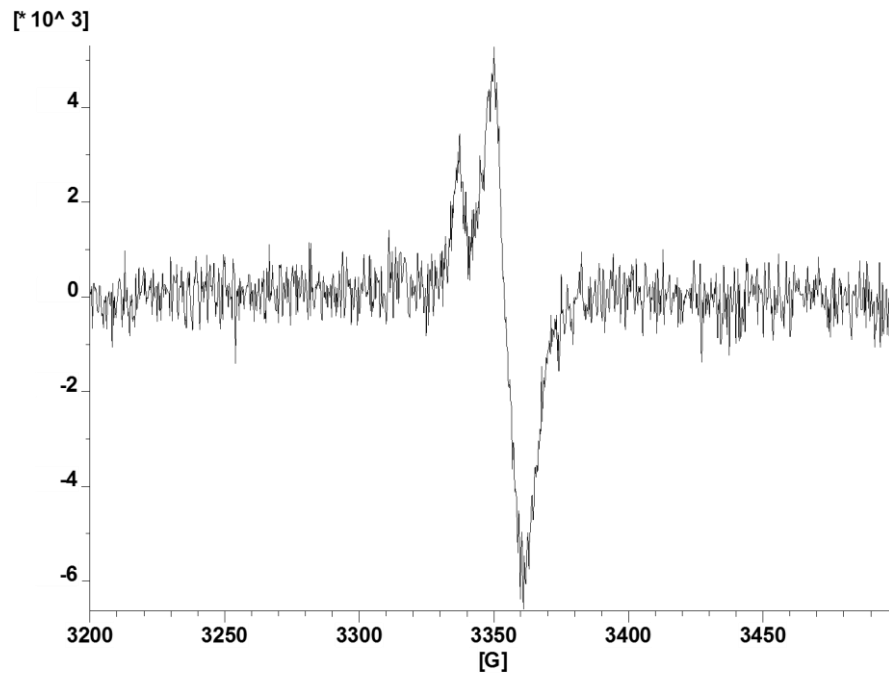
5 K:



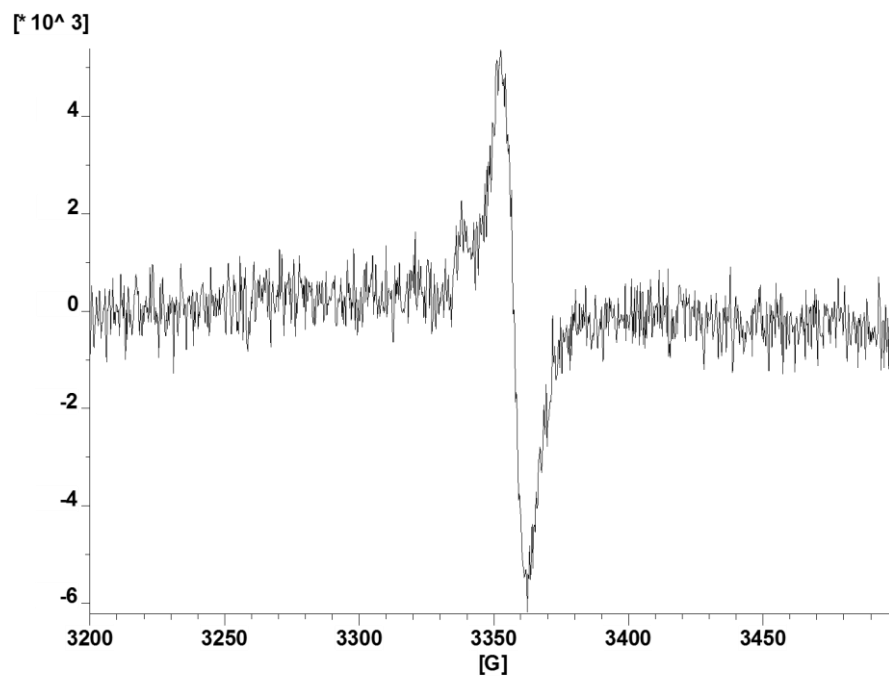
30 K:

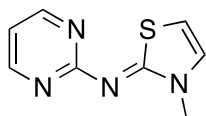


100 K:



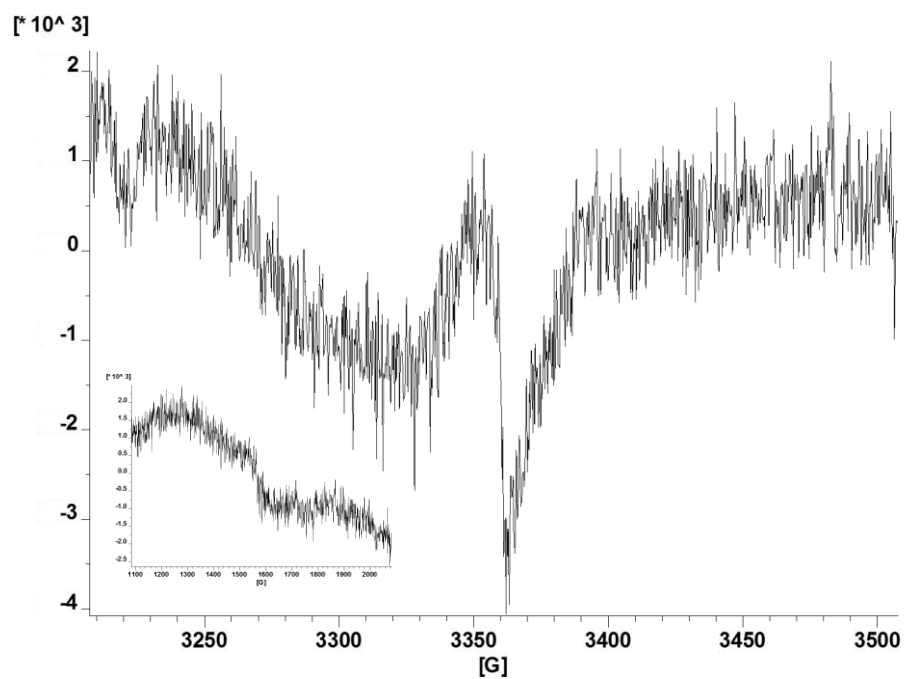
300 K:



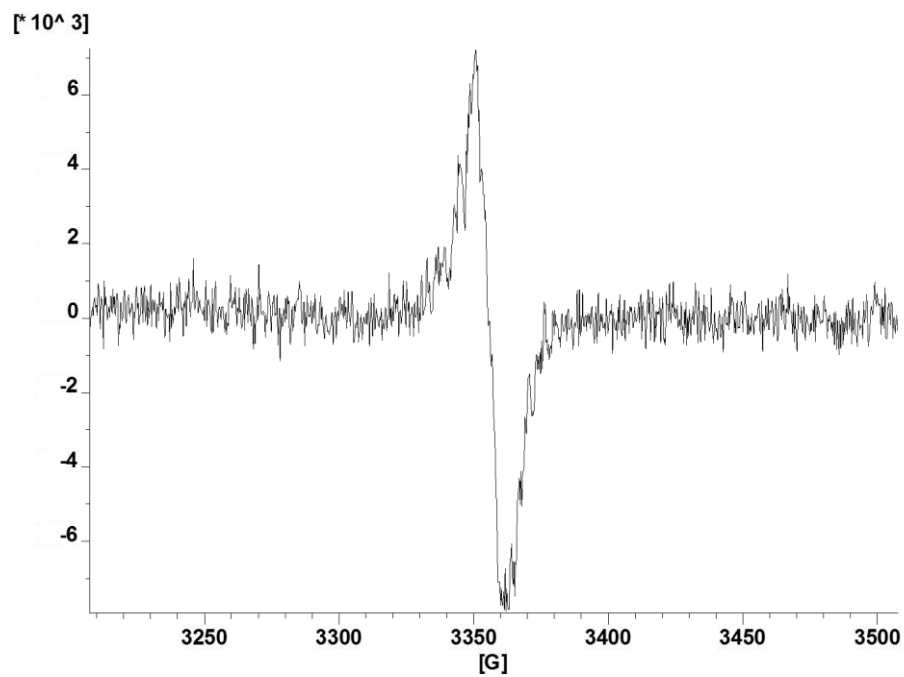


EPR de 9 en estado sólido

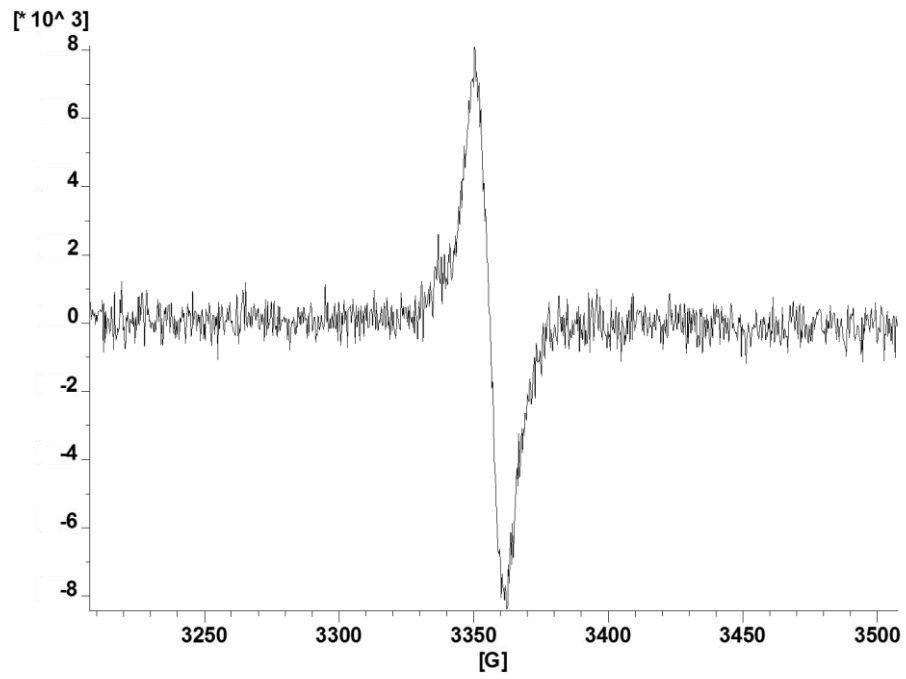
5 K:



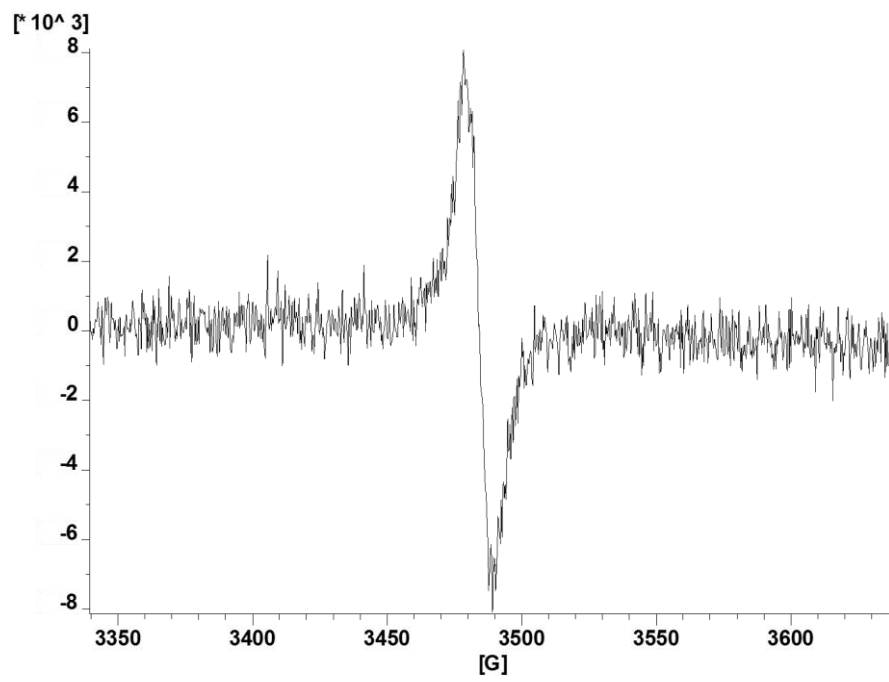
30 K:

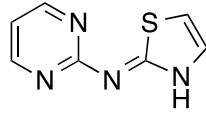


100 K:



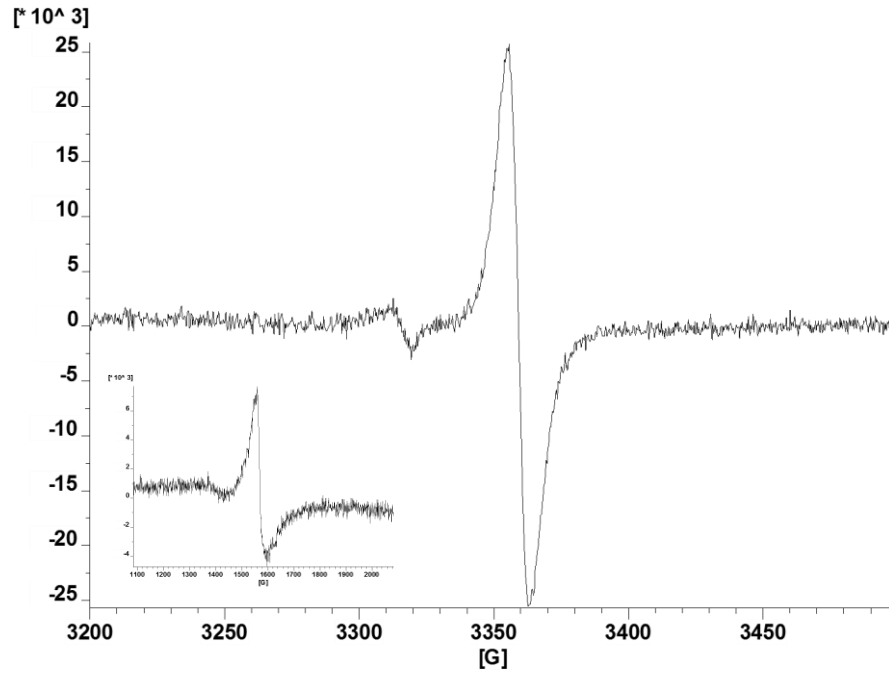
300 K:



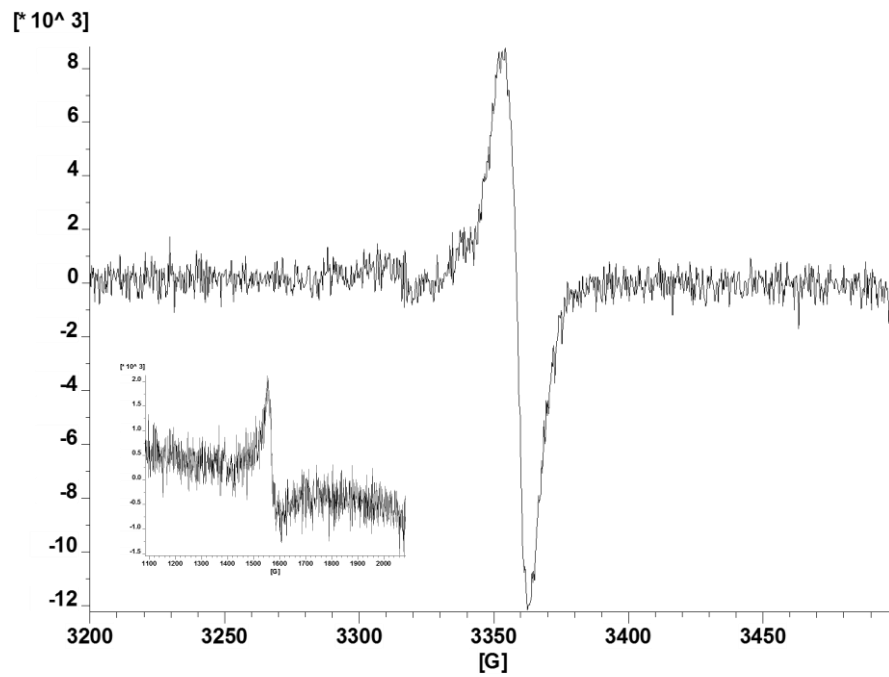


EPR de **10** en estado sólido

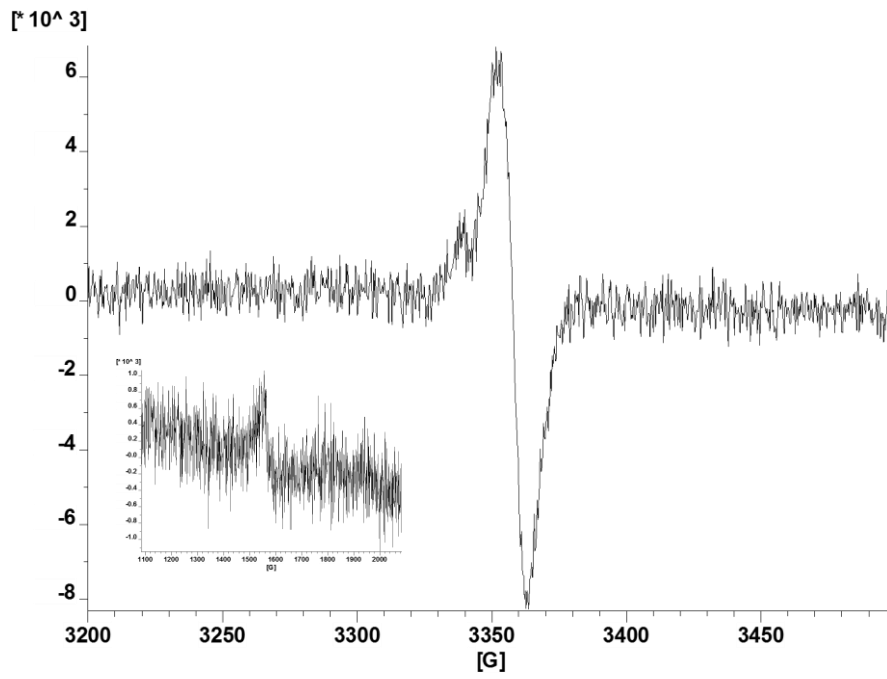
5 K:



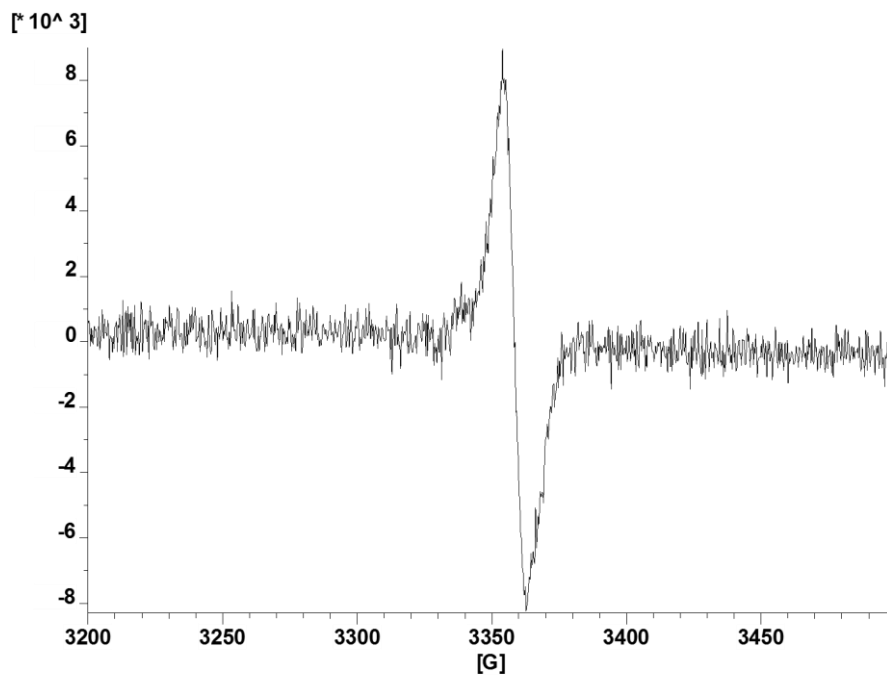
30 K:

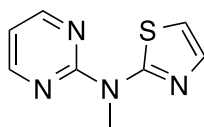


100 K:



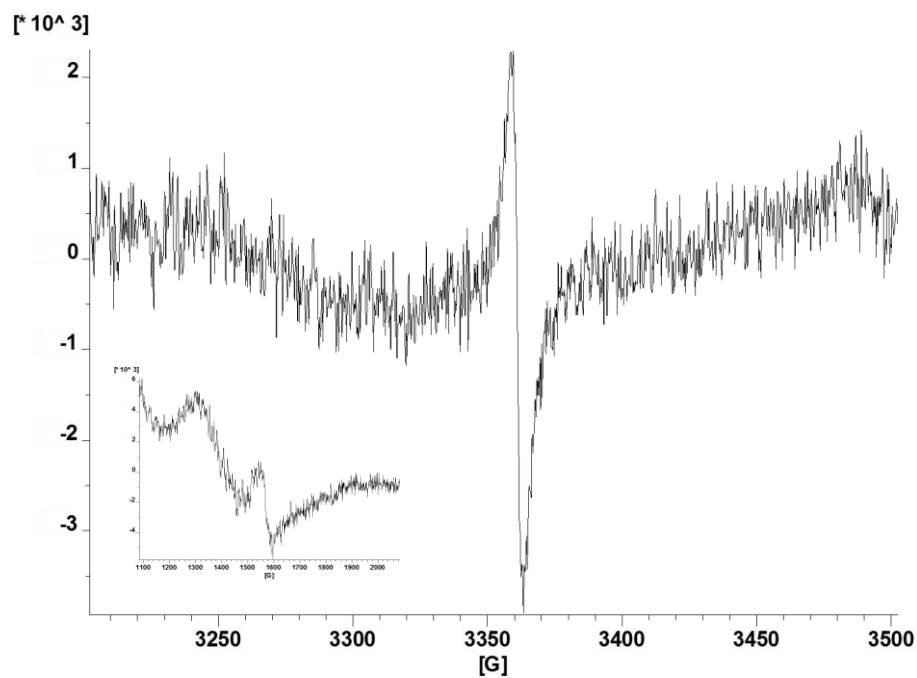
300 K:



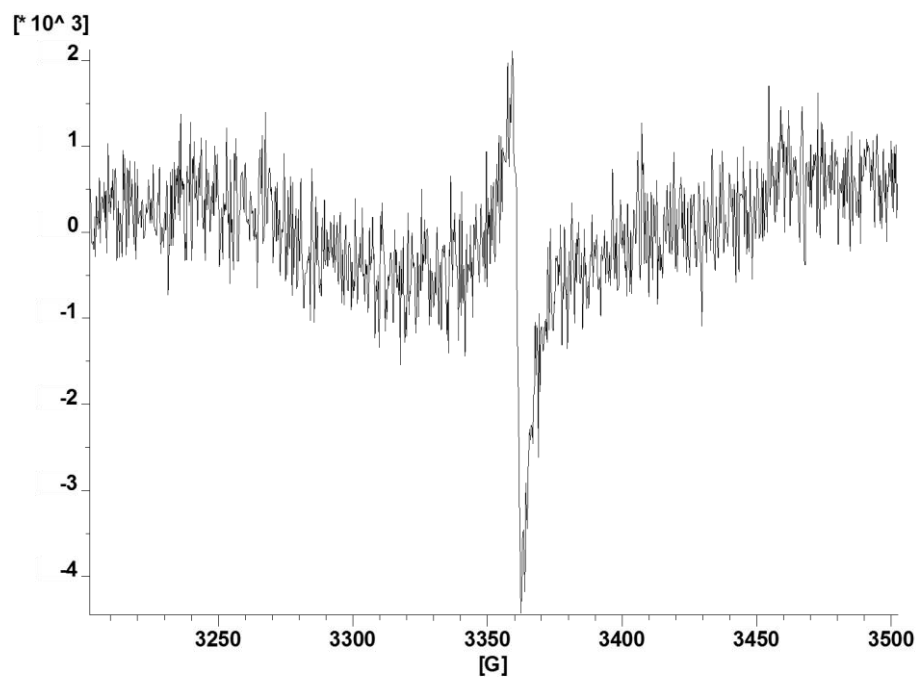


EPR de **11** en estado sólido

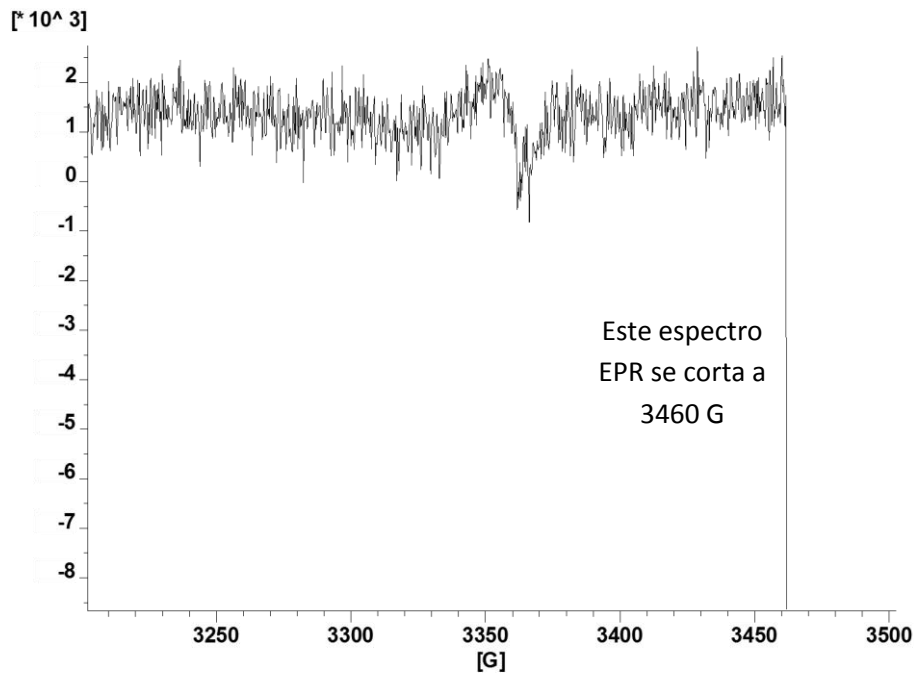
5 K:



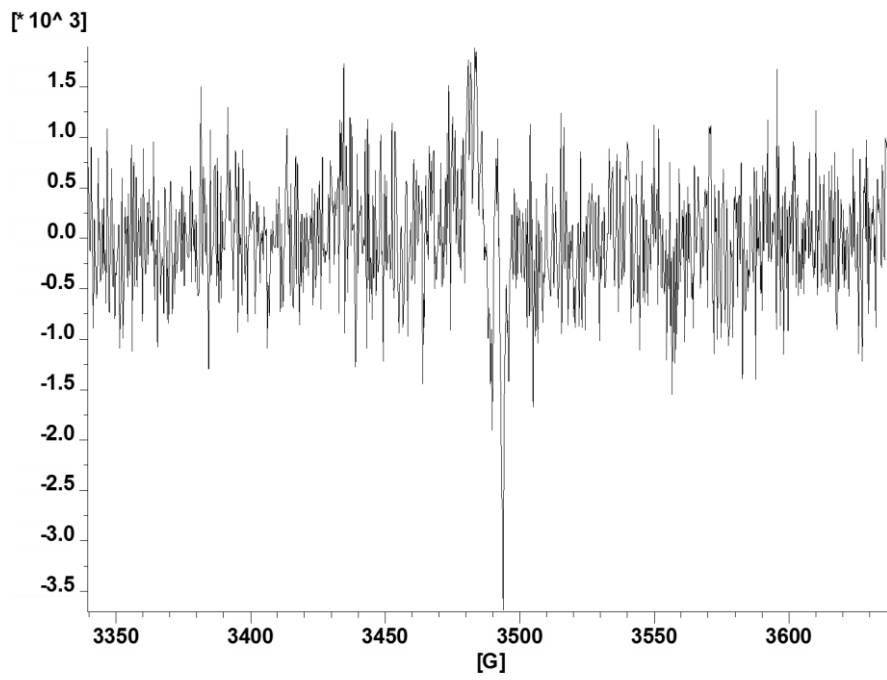
30 K:

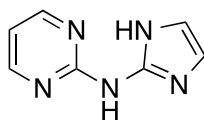


100 K:



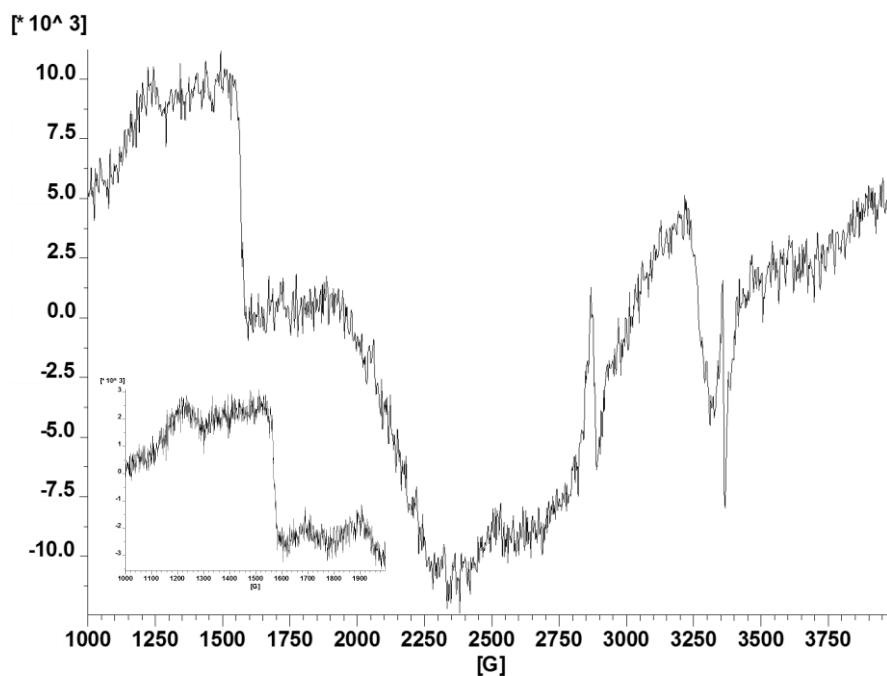
300 K:



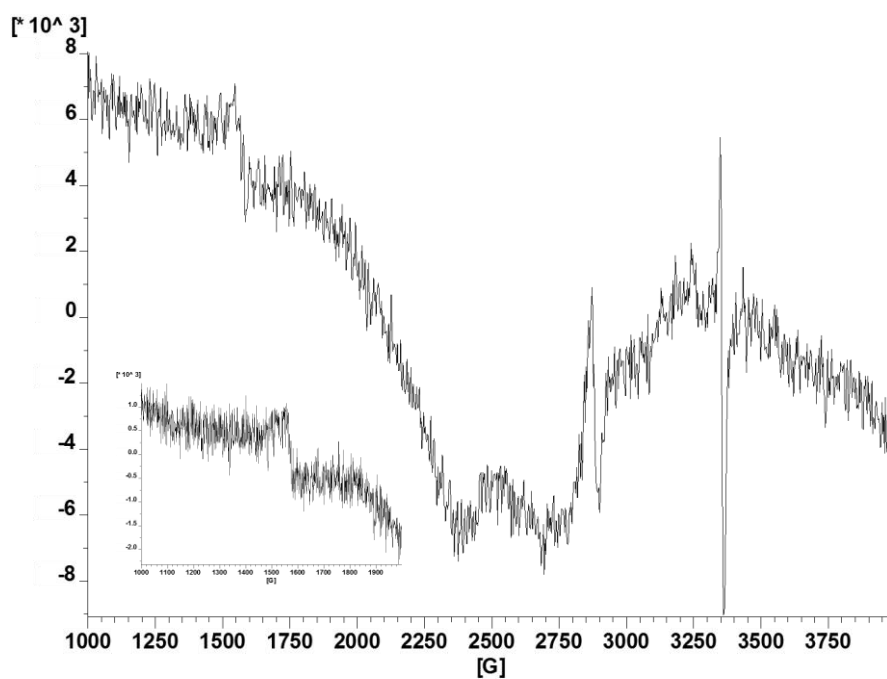


EPR de 17 en estado sólido

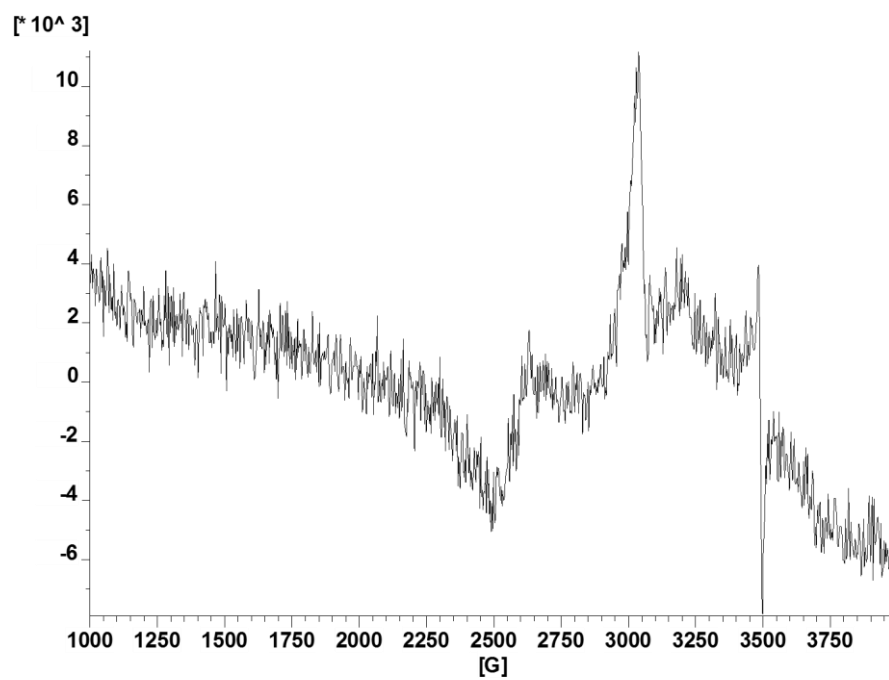
5 K:

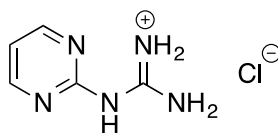


30 K:



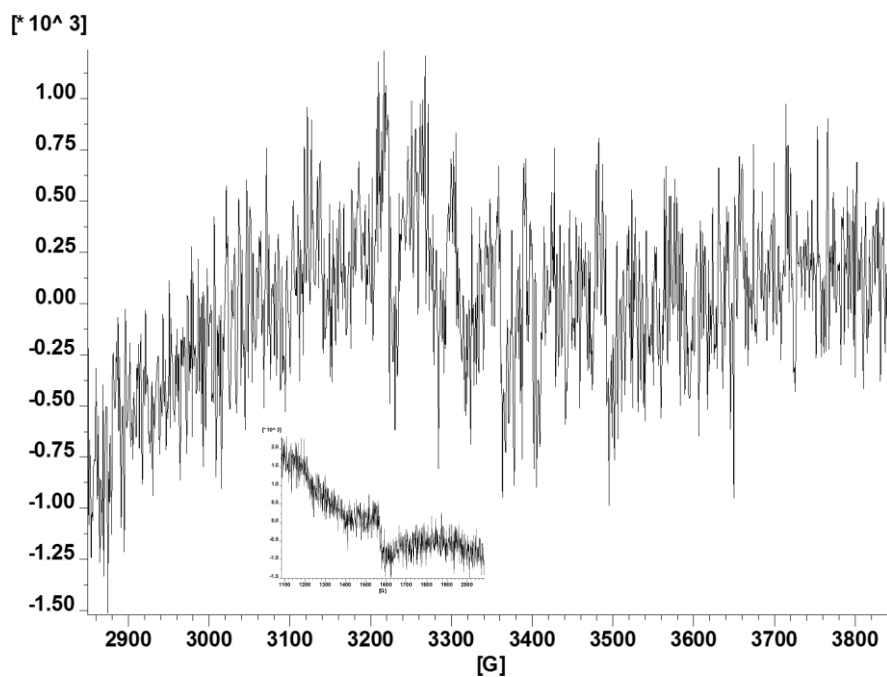
300 K:



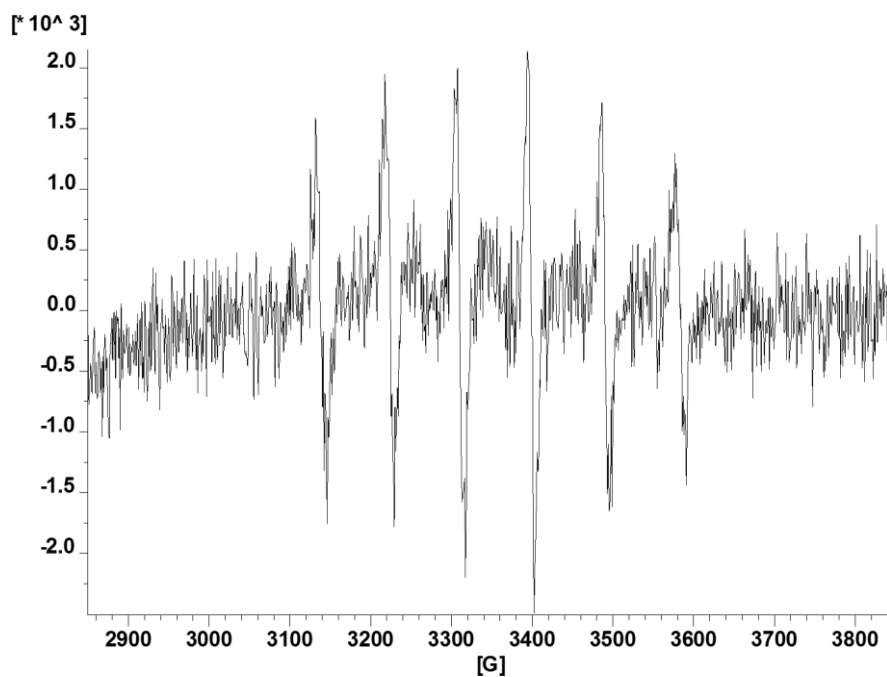


EPR de 17c (hidrocloruro) en estado sólido

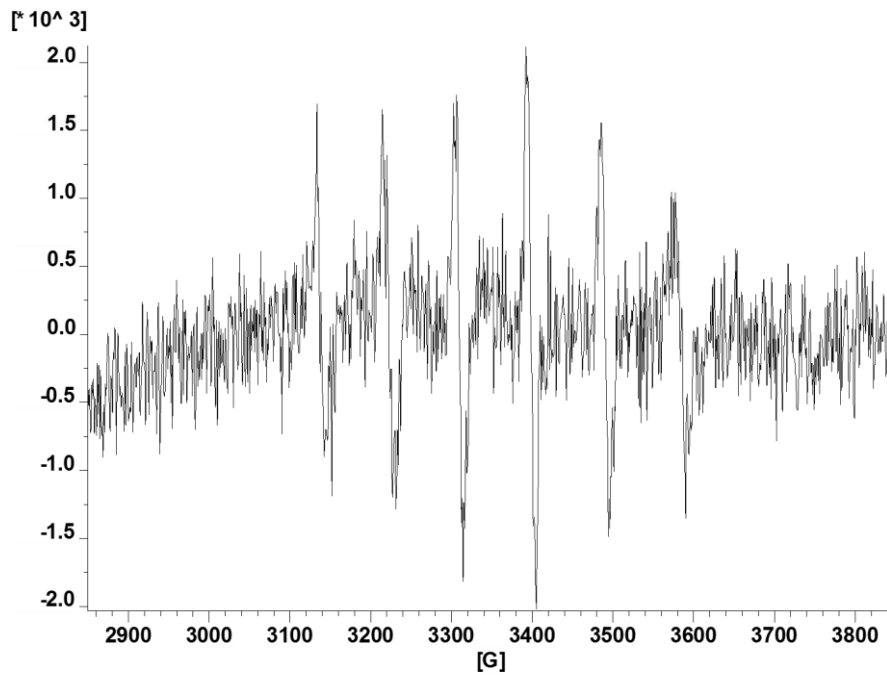
5 K:



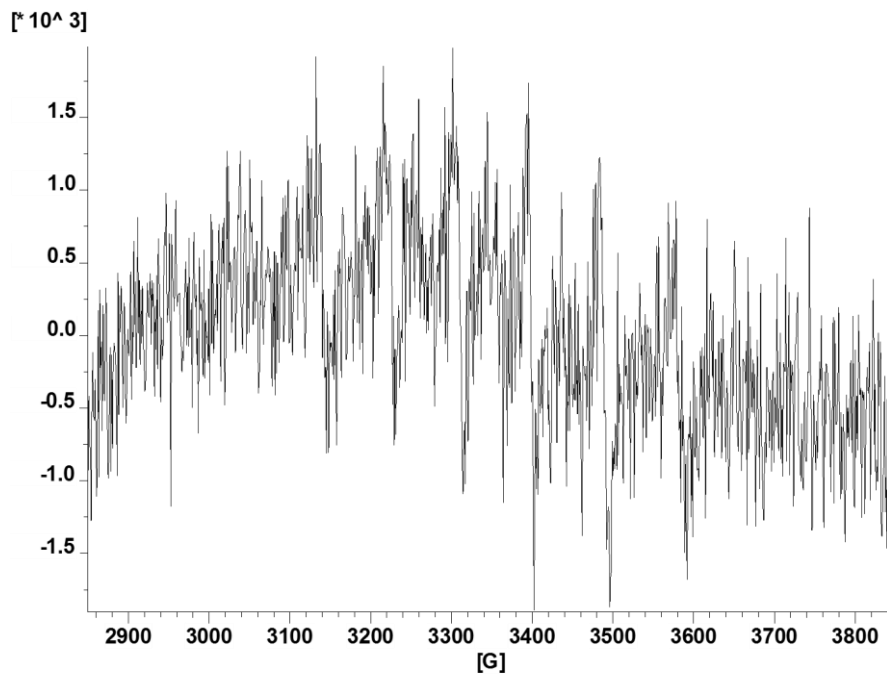
30 K:

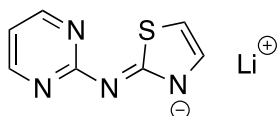


100 K:



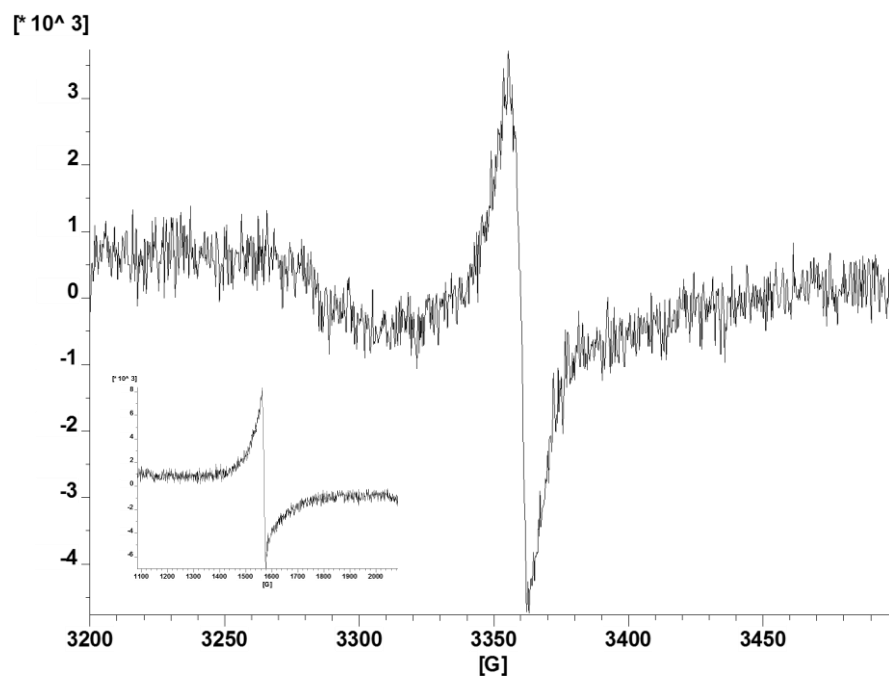
300 K:



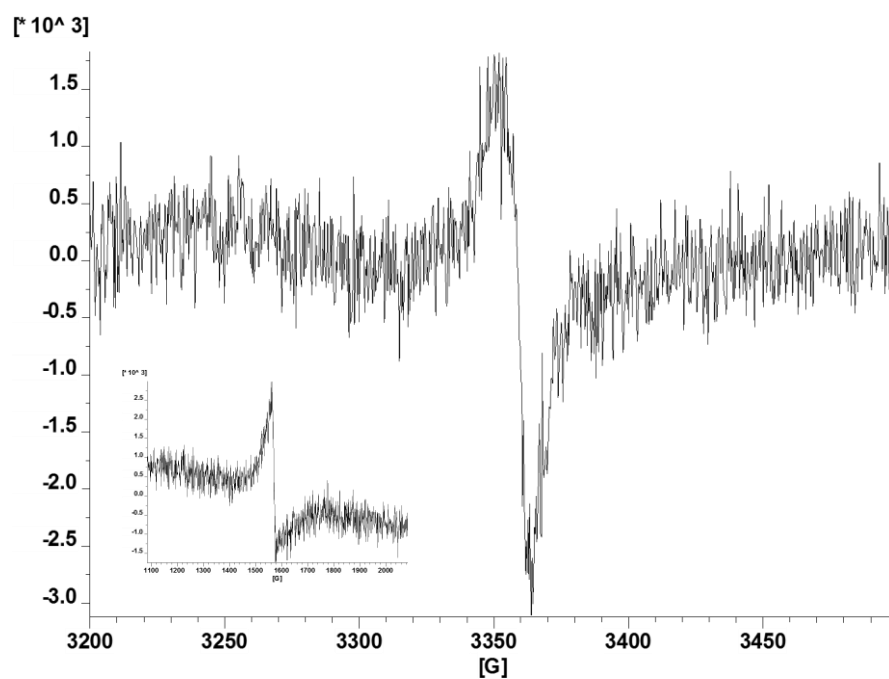


EPR de 18 en estado sólido

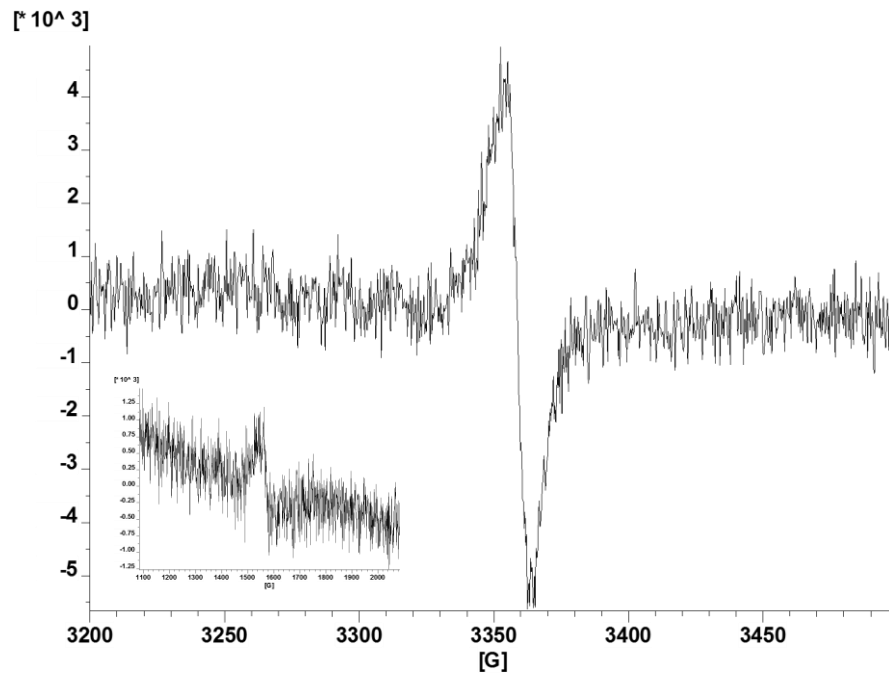
5 K:



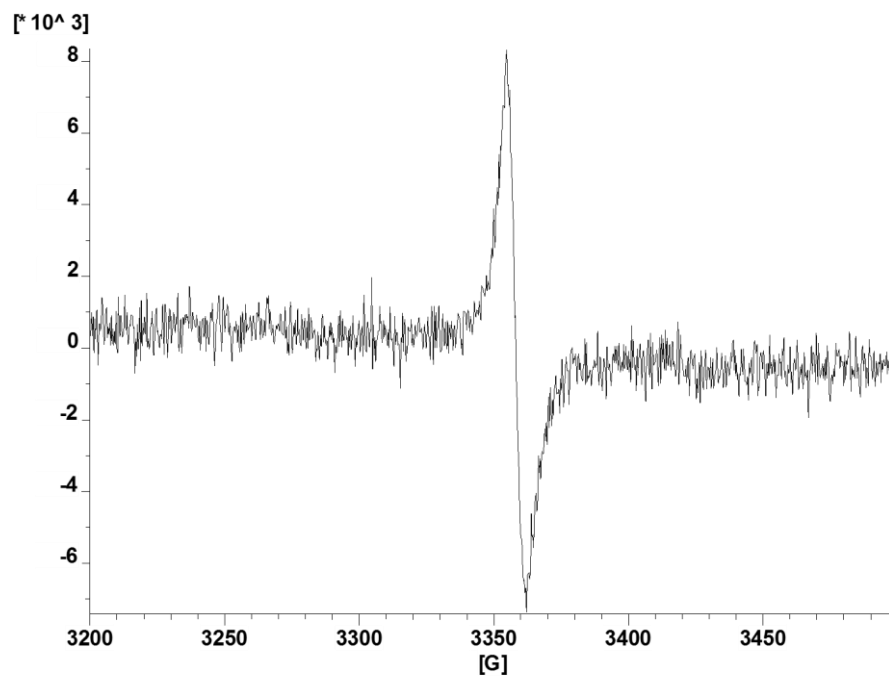
30 K:

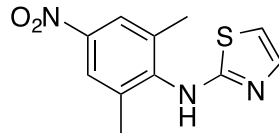


100 K:



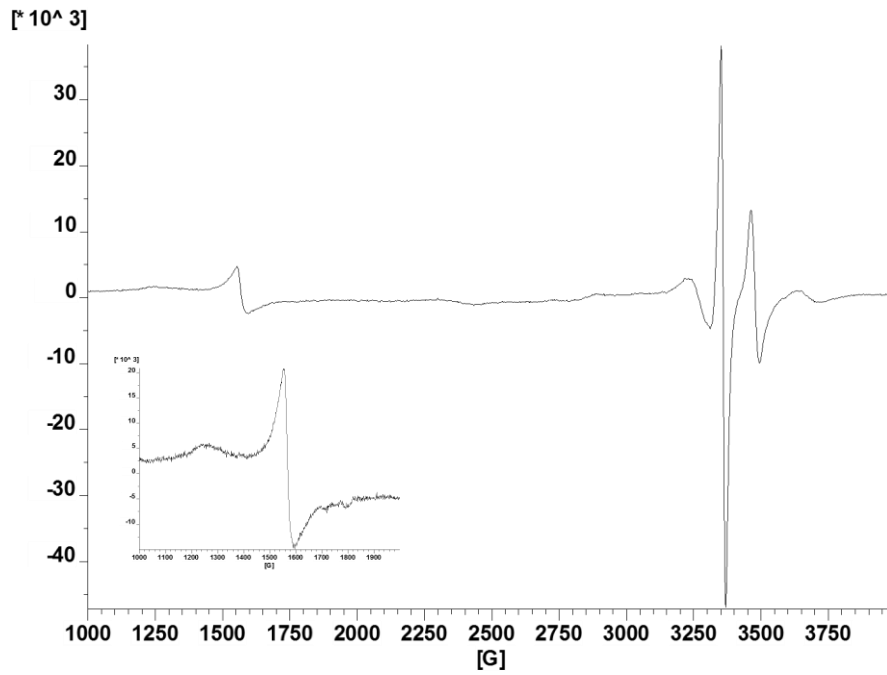
300 K:



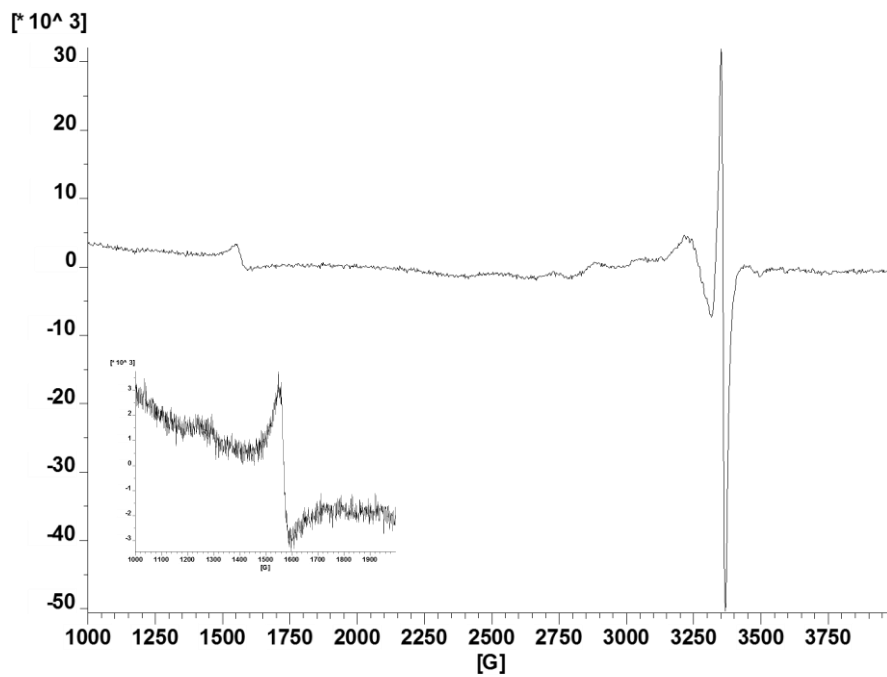


EPR de 19 en estado sólido

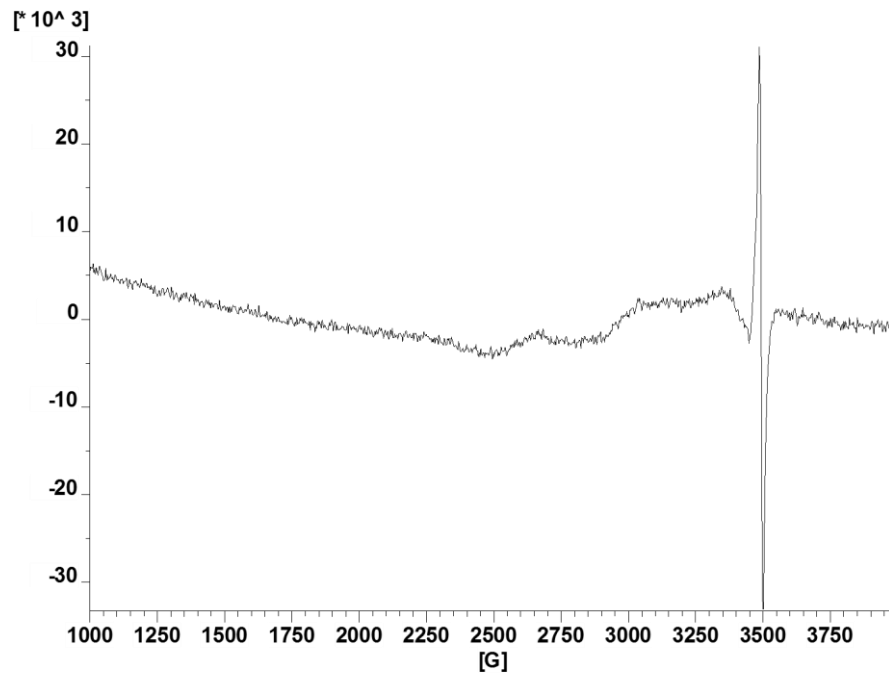
5 K:

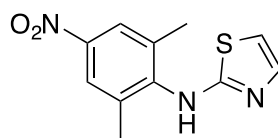


30 K:



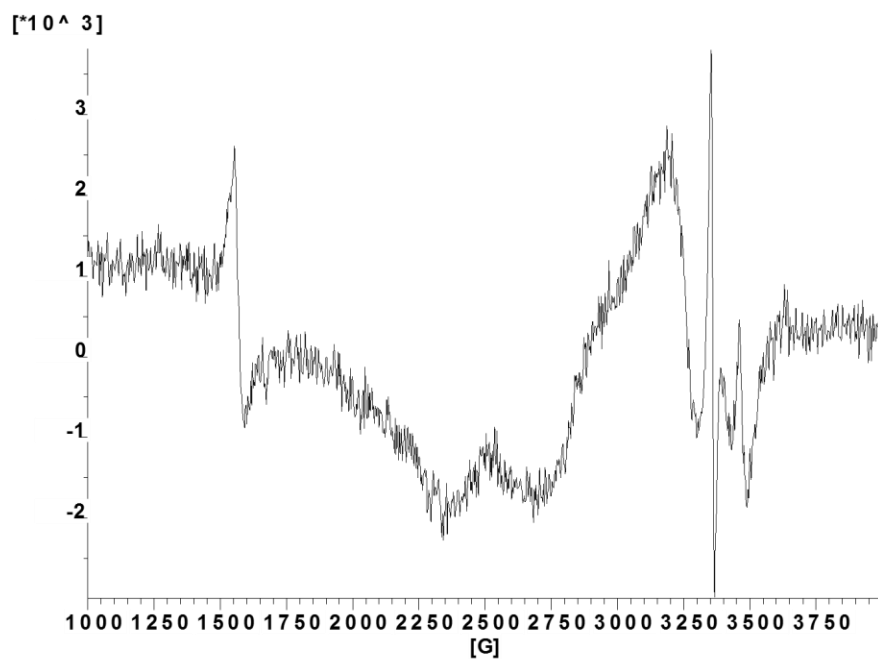
300 K:



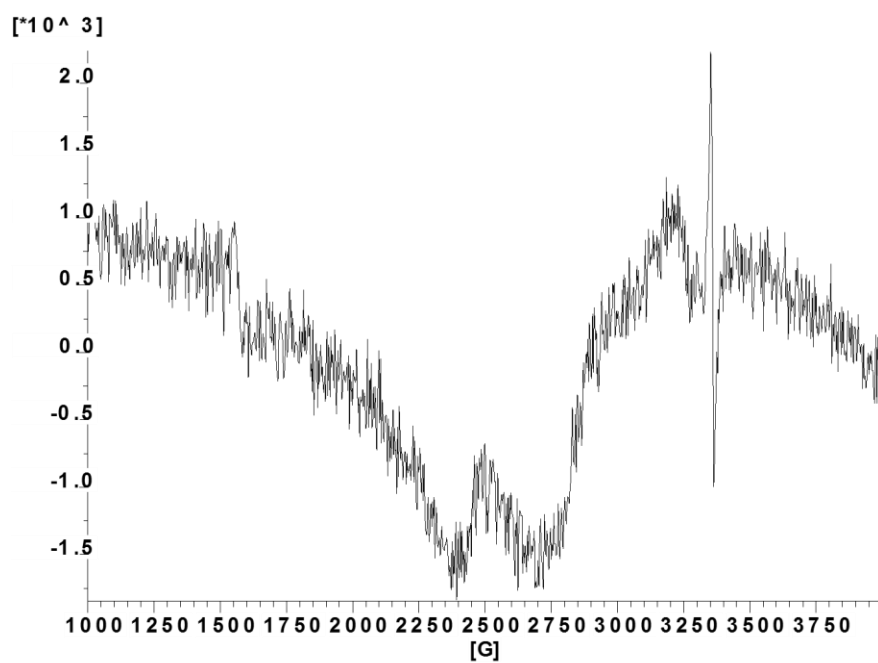


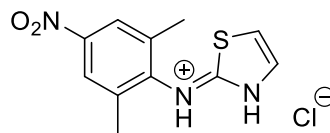
EPR de **19** en disolución (diclorometano)

5 K:



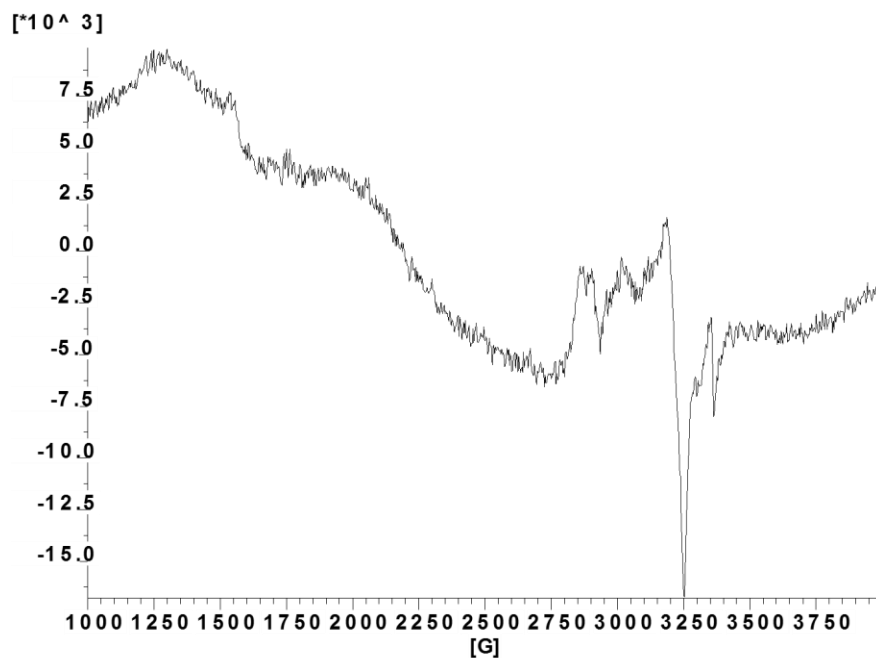
30 K:



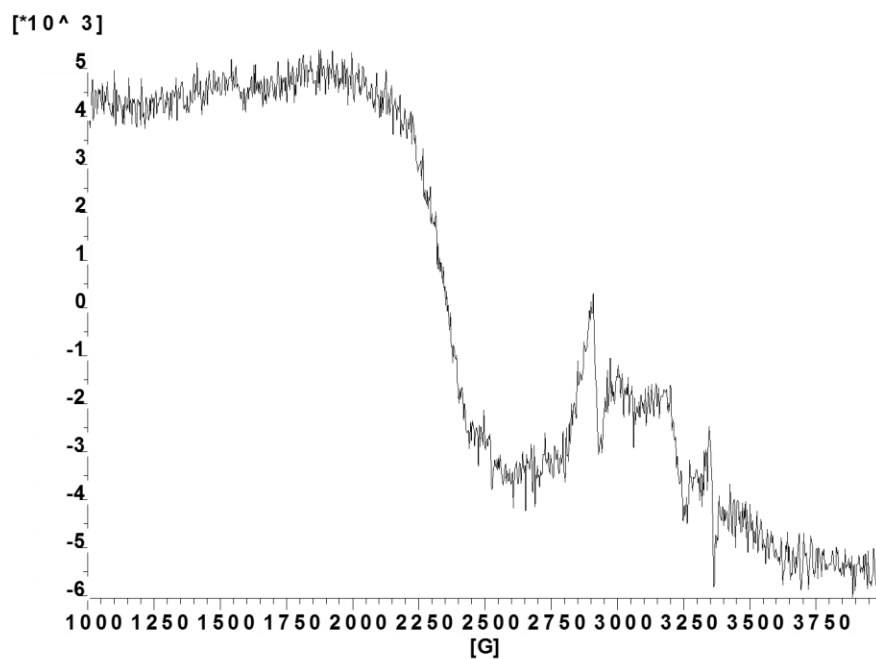


EPR de 19 (hidrocloruro) en estado sólido

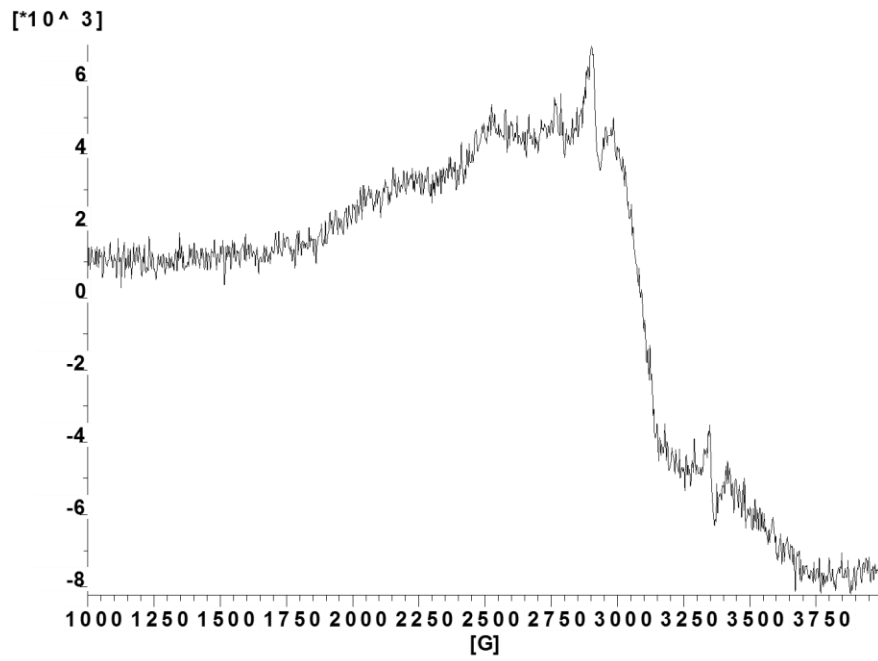
5 K:



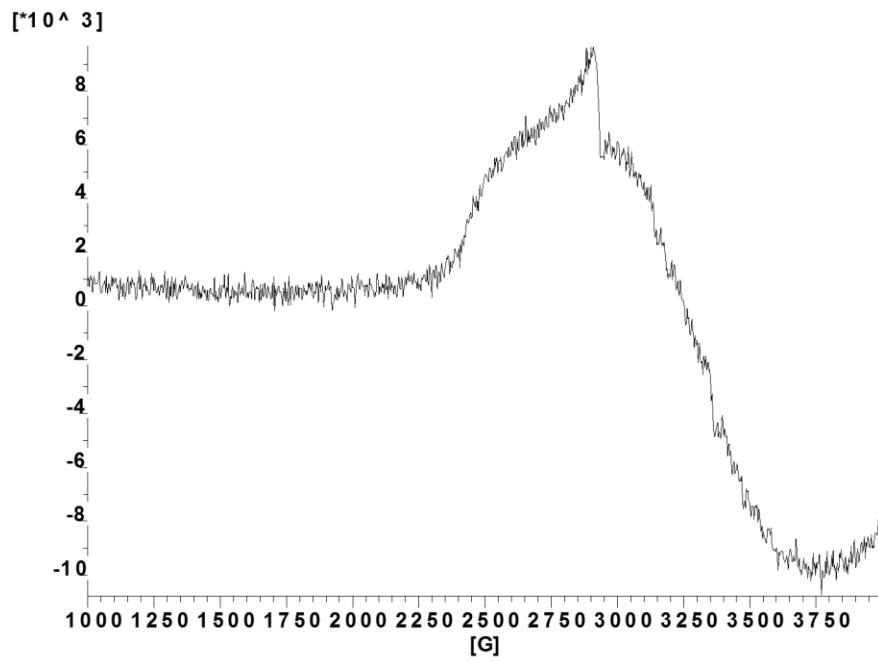
30 K:

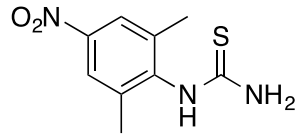


100 K:



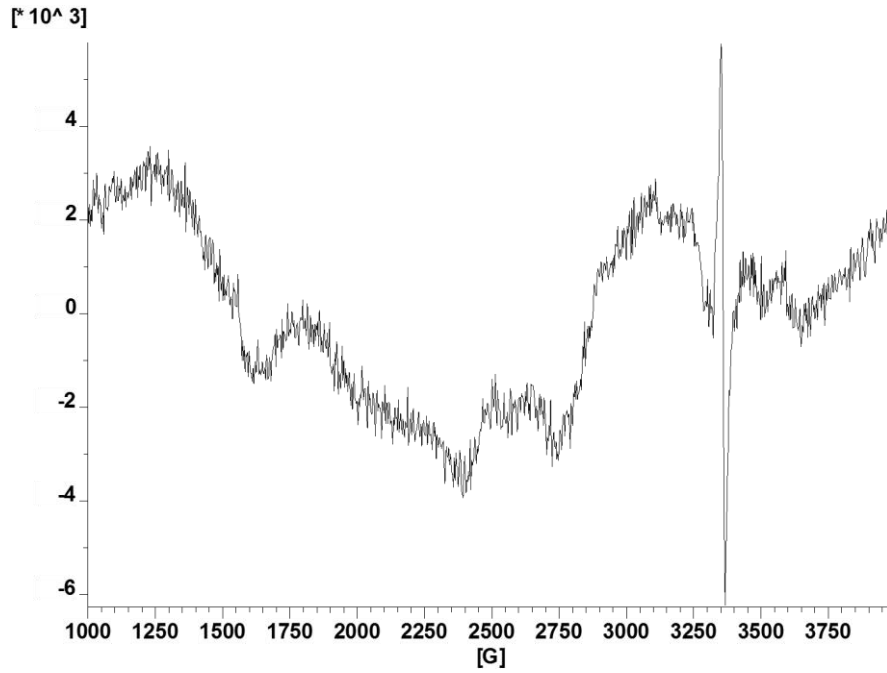
300 K:



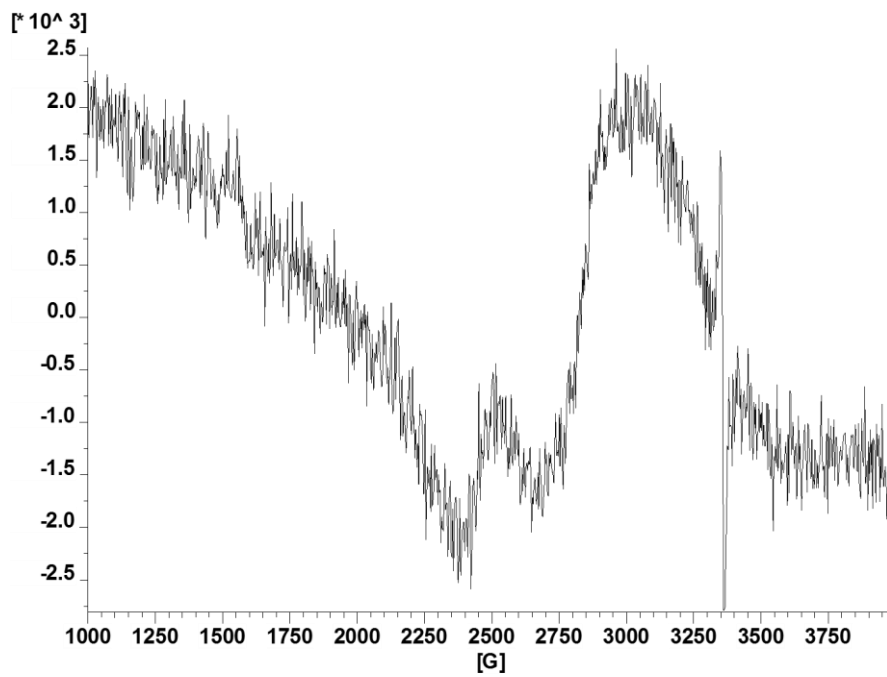


EPR de 20 en estado sólido

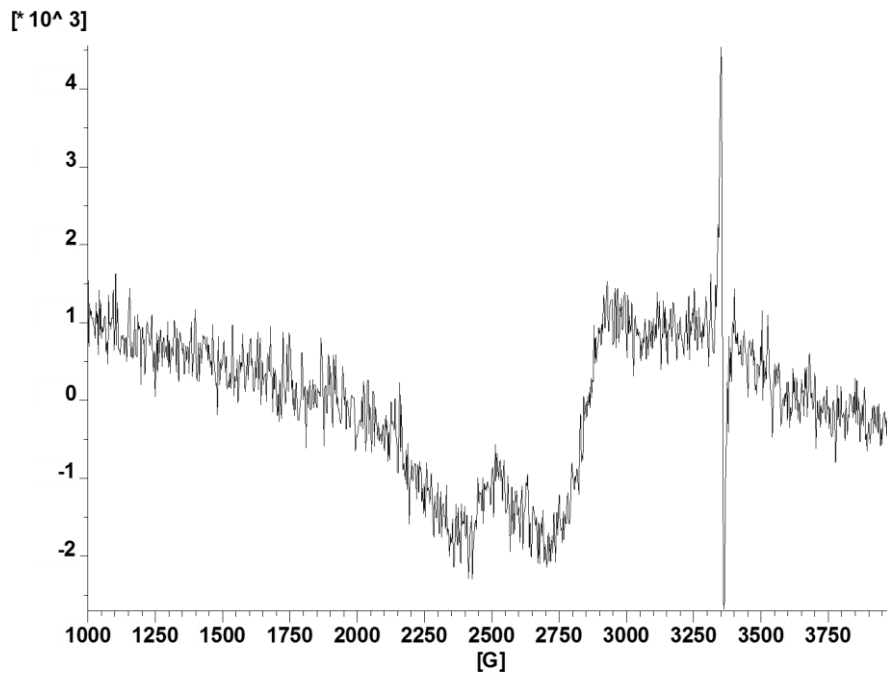
5 K:



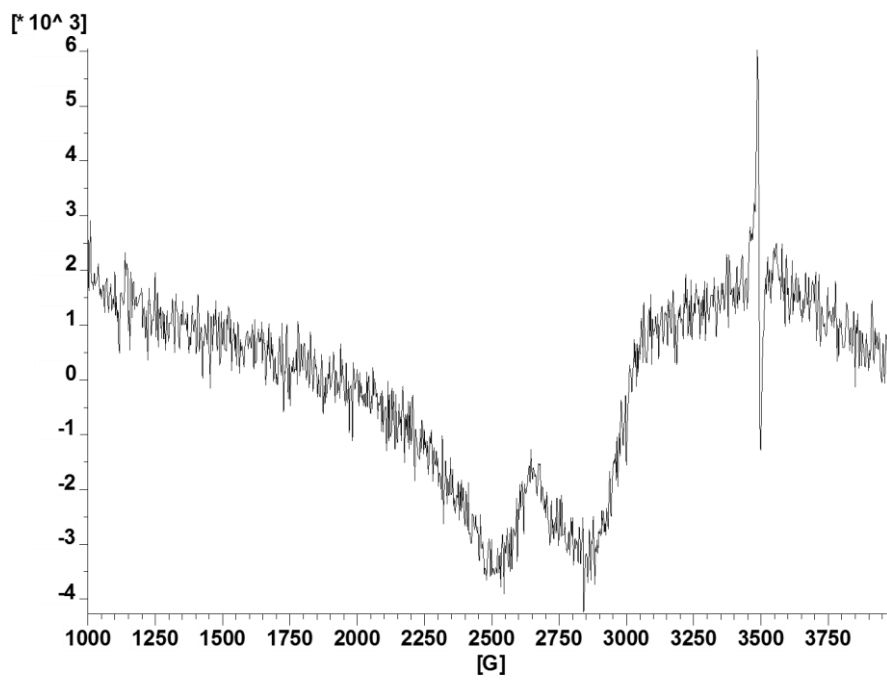
30 K:

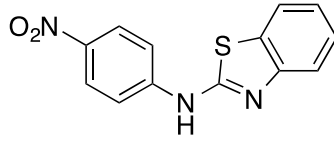


100 K:



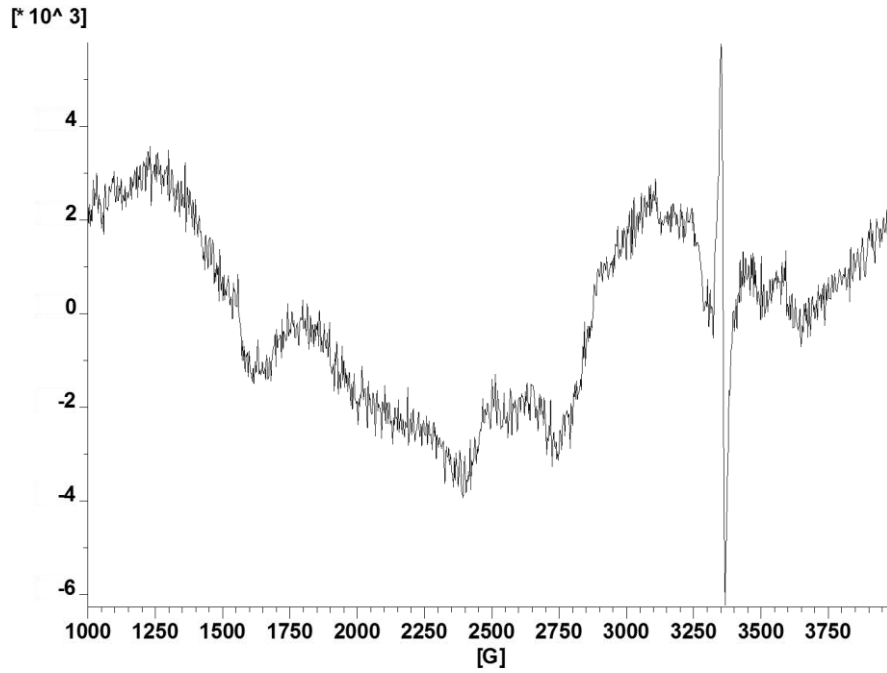
300 K:



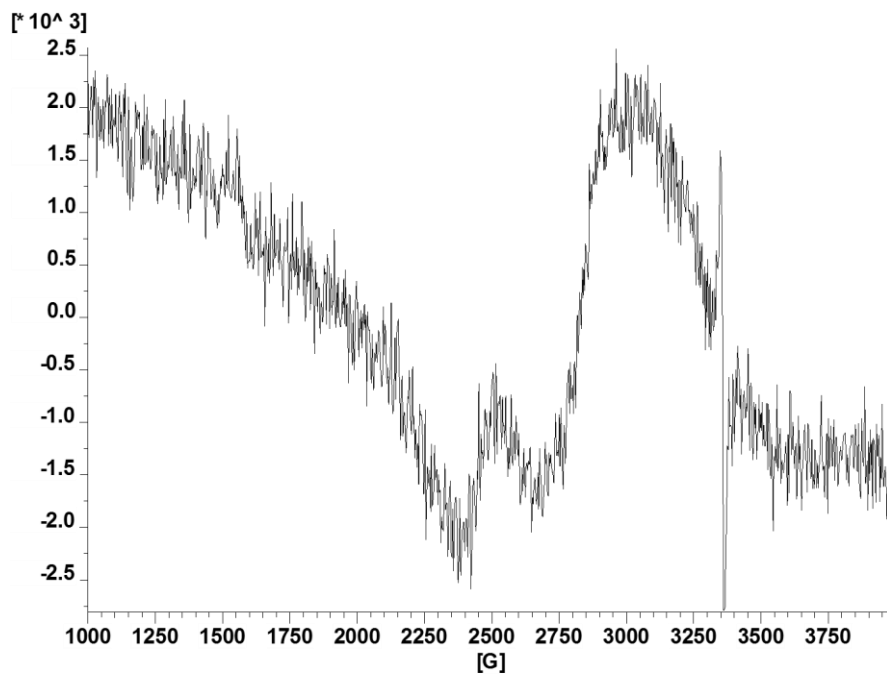


EPR de 23 en estado sólido

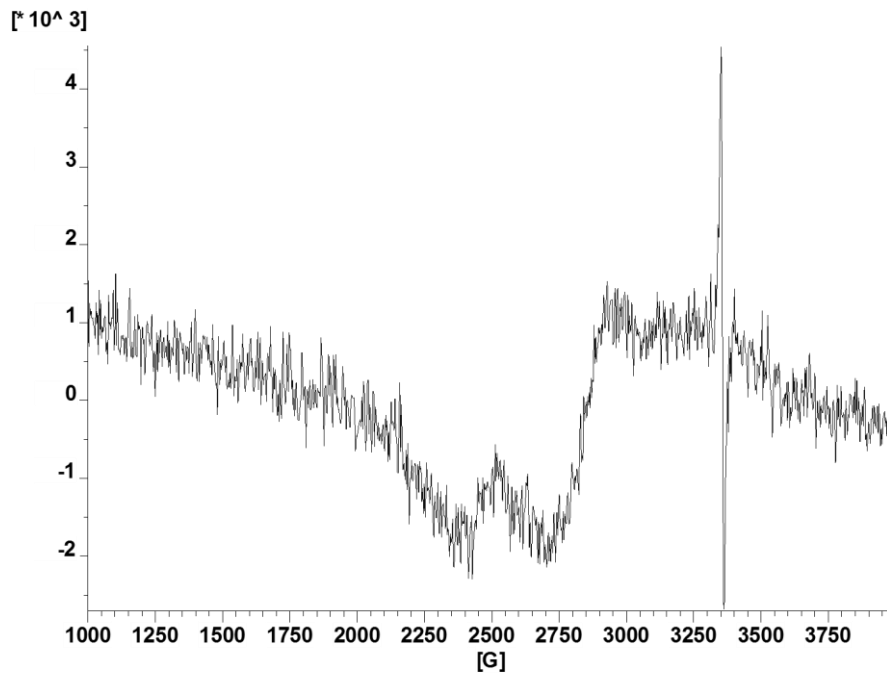
5 K:



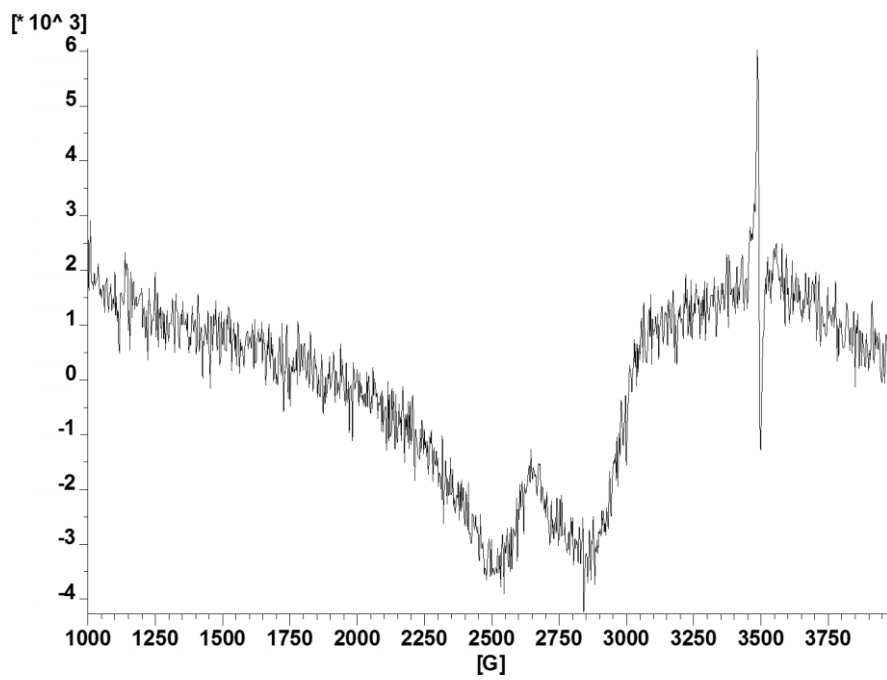
30 K:

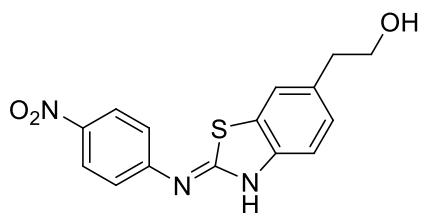


100 K:



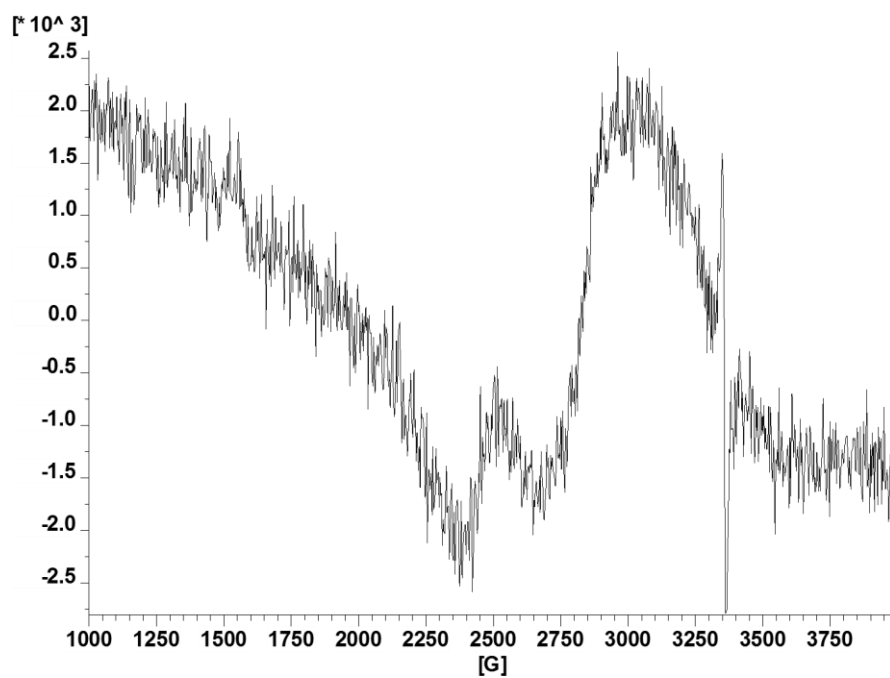
300 K:



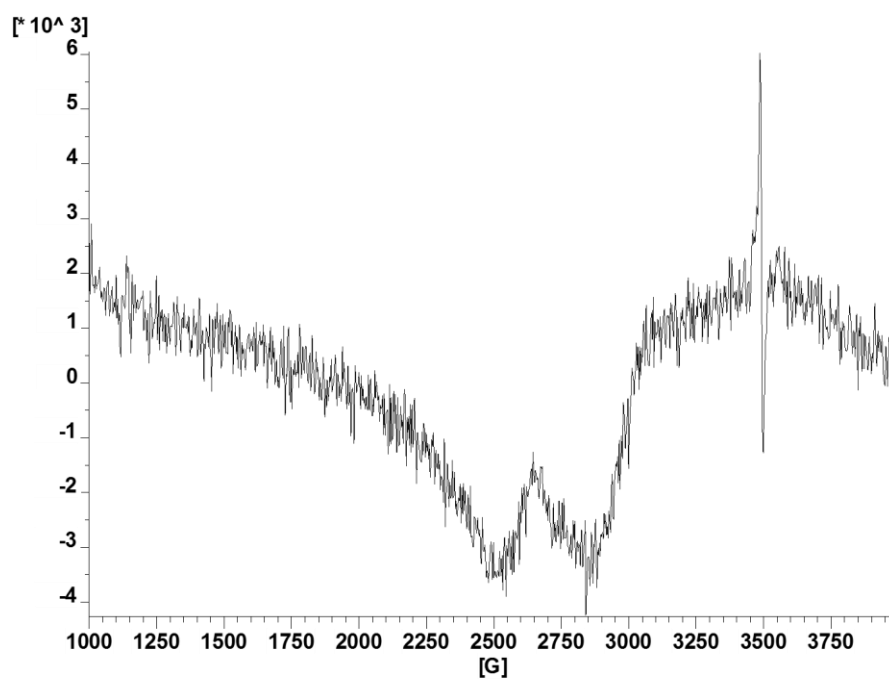


EPR de **32** en estado sólido

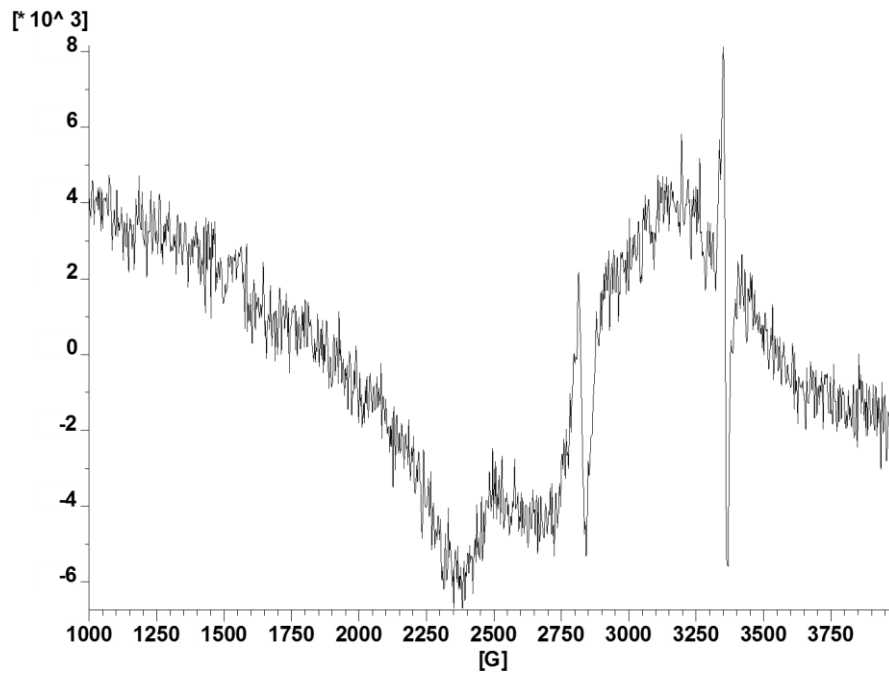
5 K:



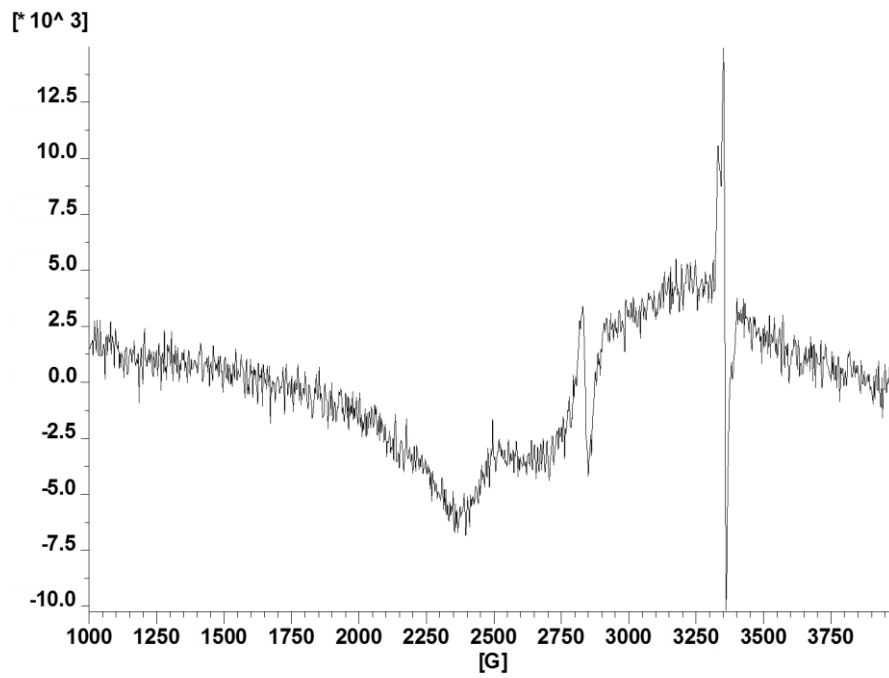
30 K:

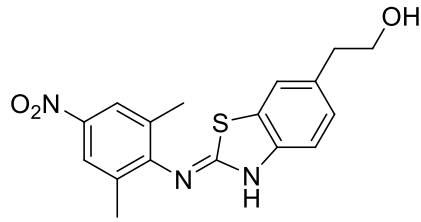


100 K:



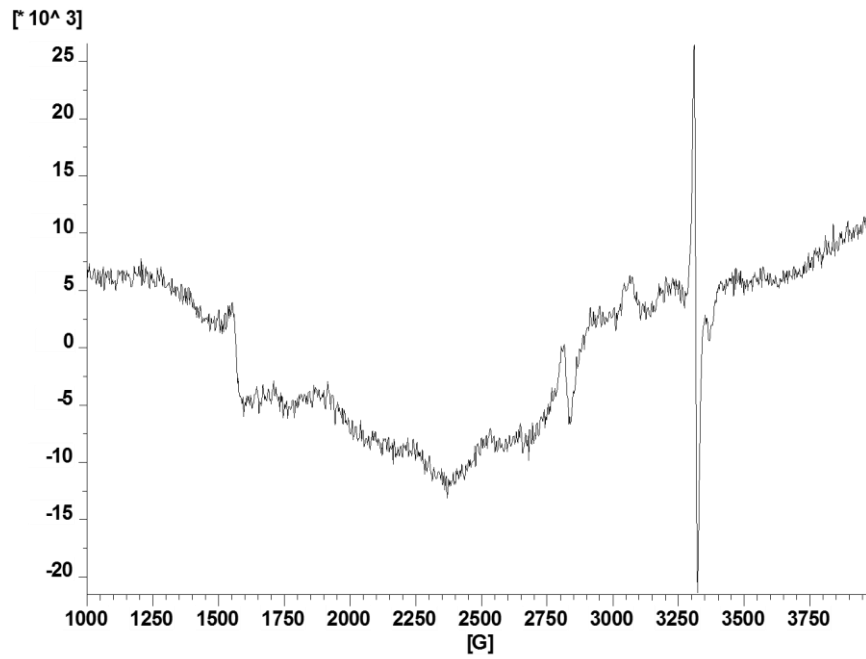
300 K:



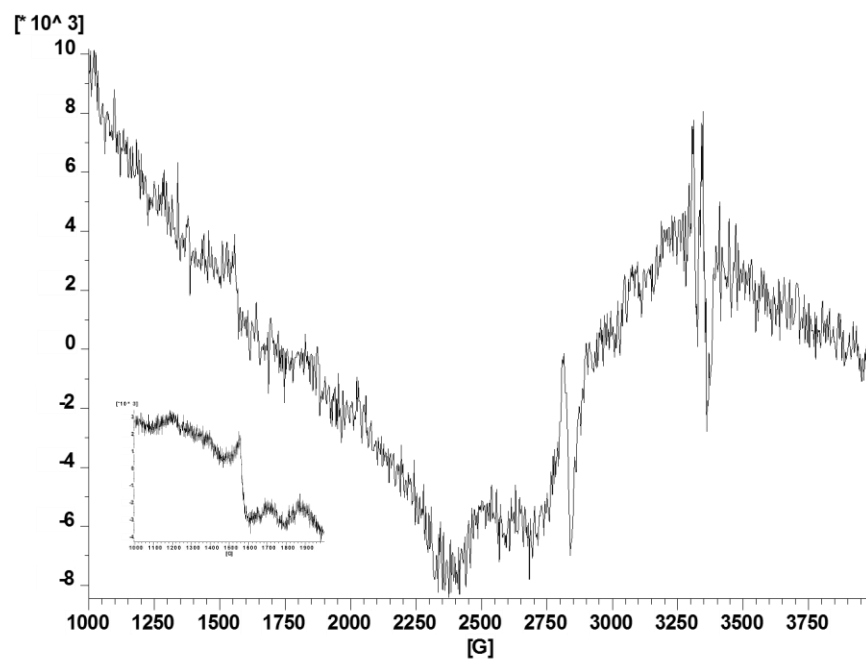


EPR de **35** en estado sólido

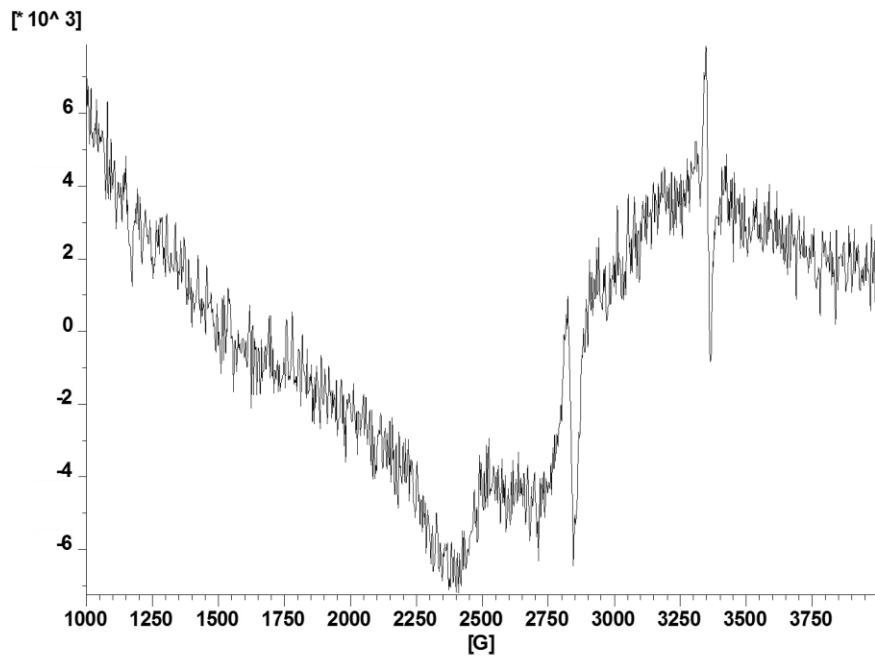
5 K:



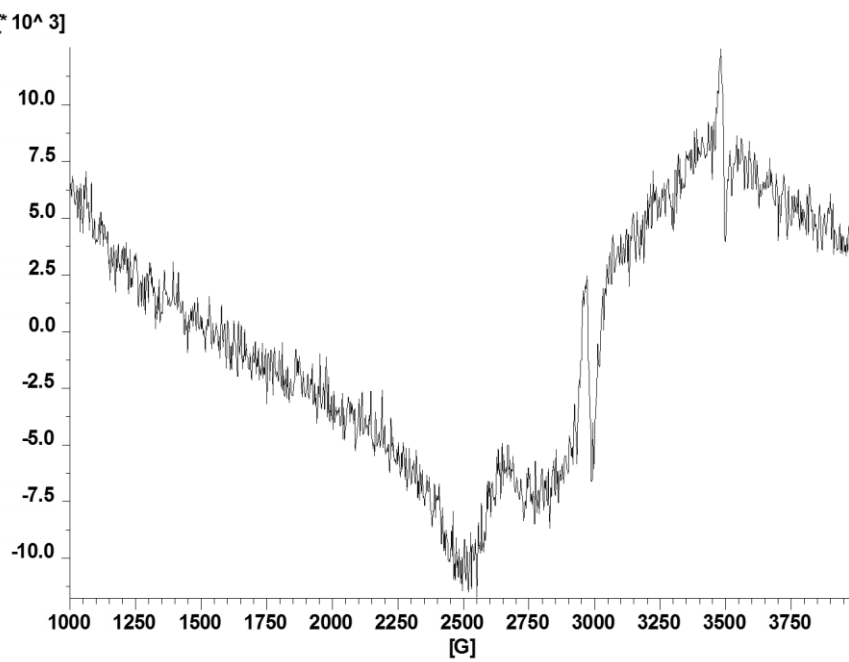
30 K:

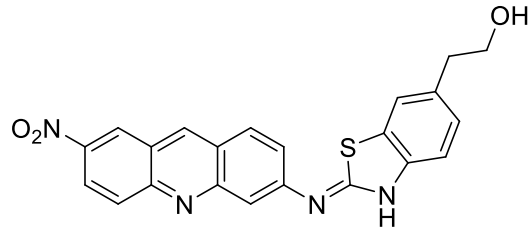


100 K:



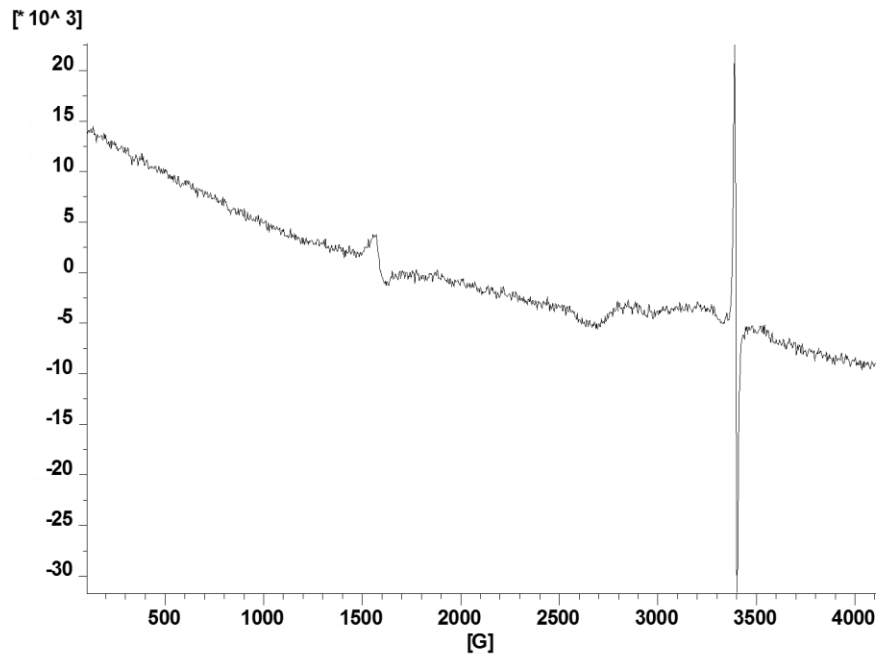
300 K:



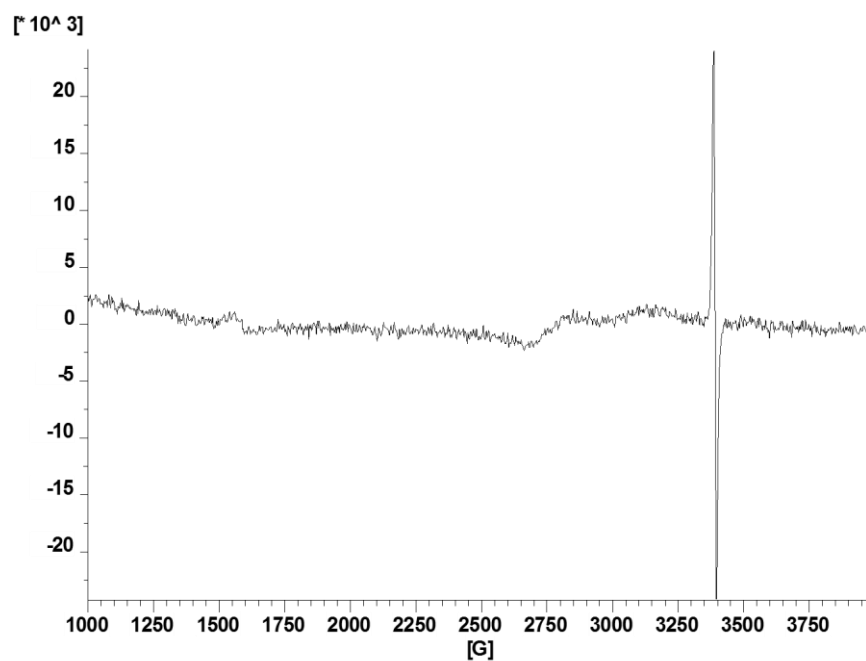


EPR de **38** en estado sólido

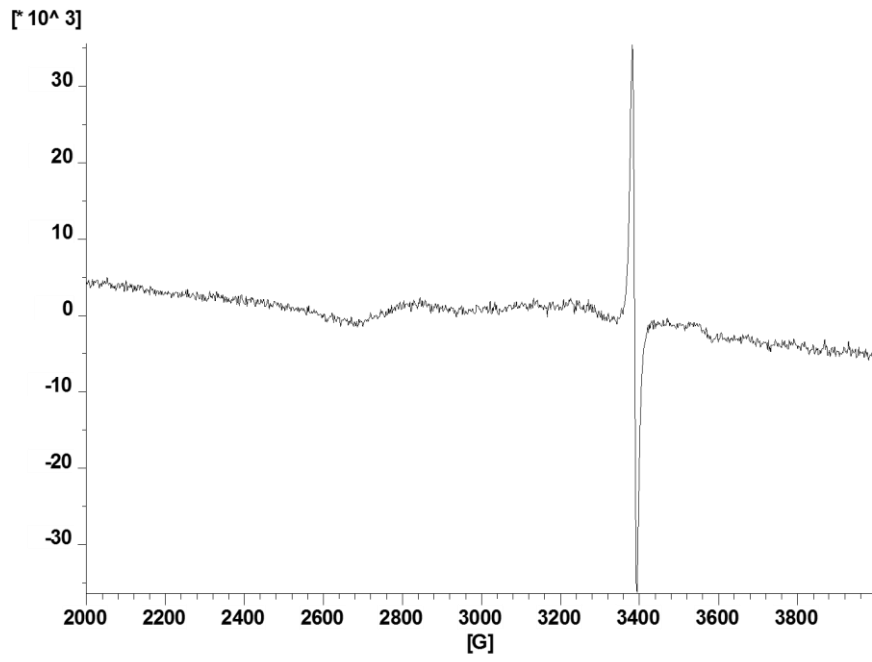
30 K:

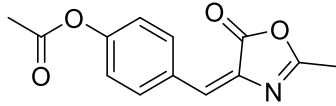


80 K:



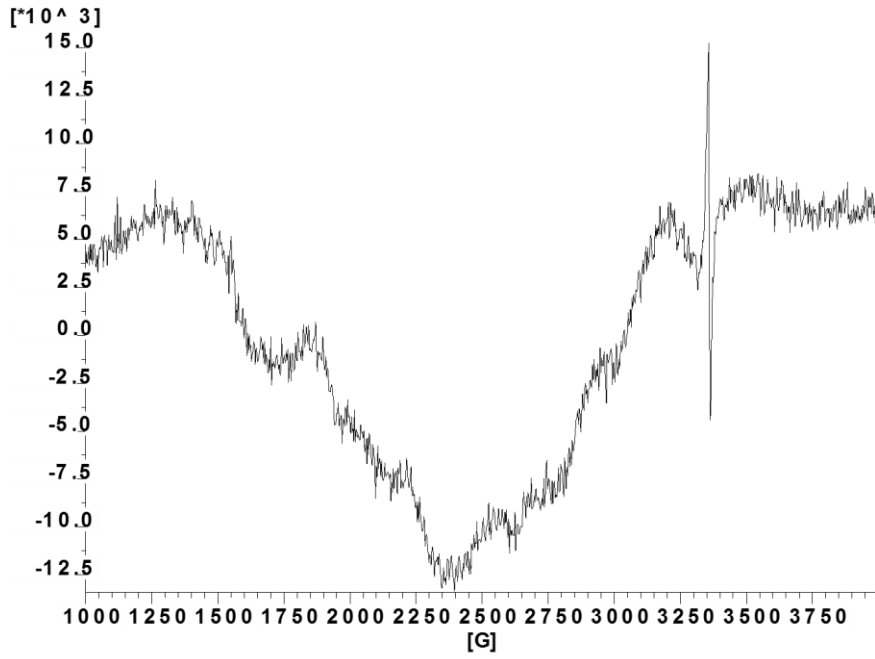
300 K:



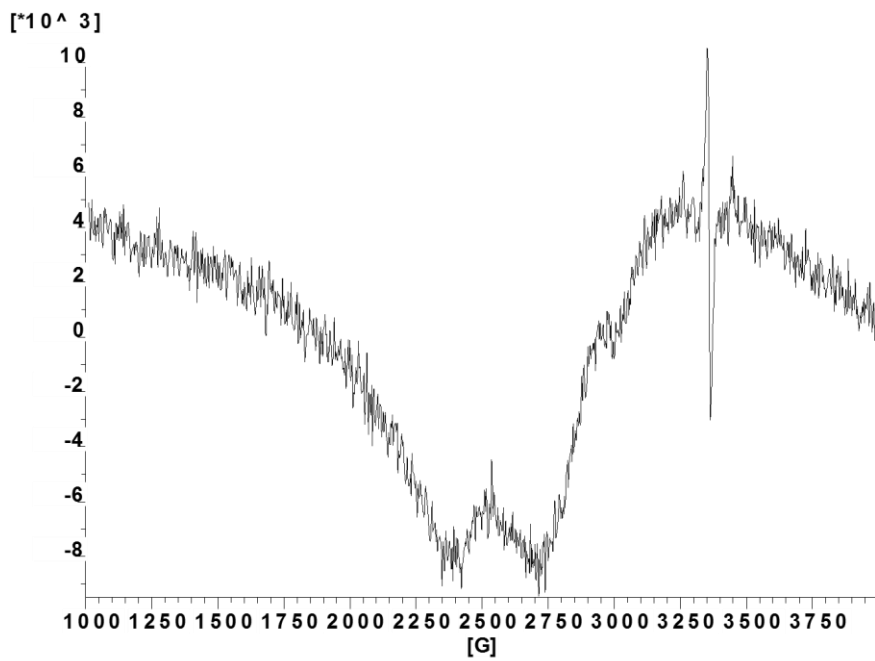


EPR de **50** en estado sólido

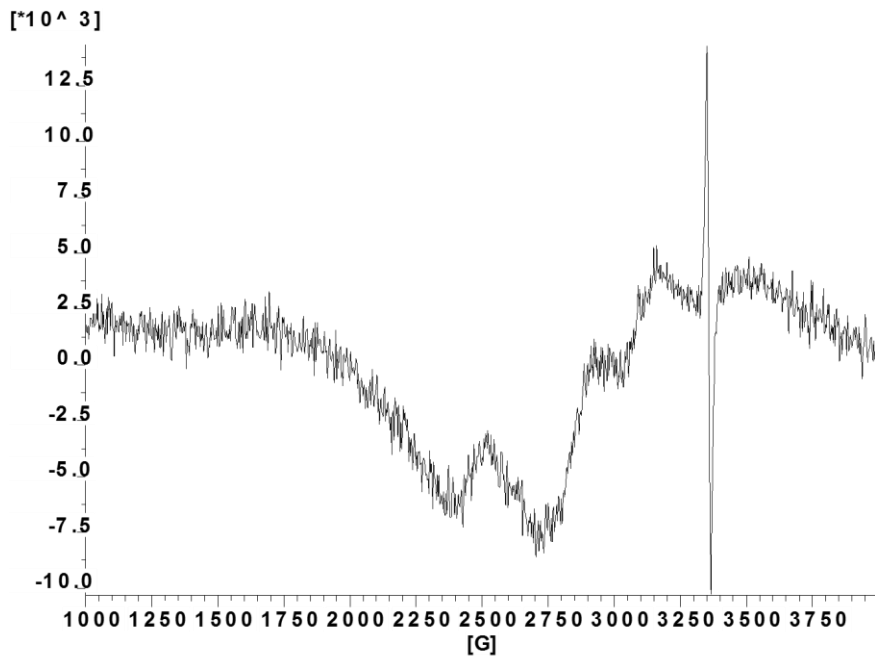
5 K:



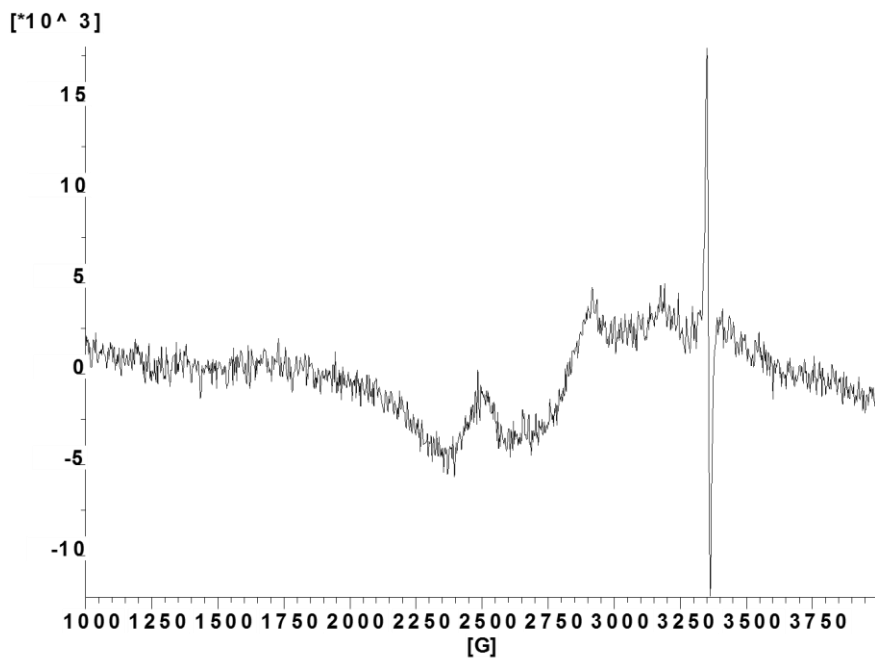
30 K:

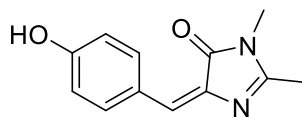


100 K:



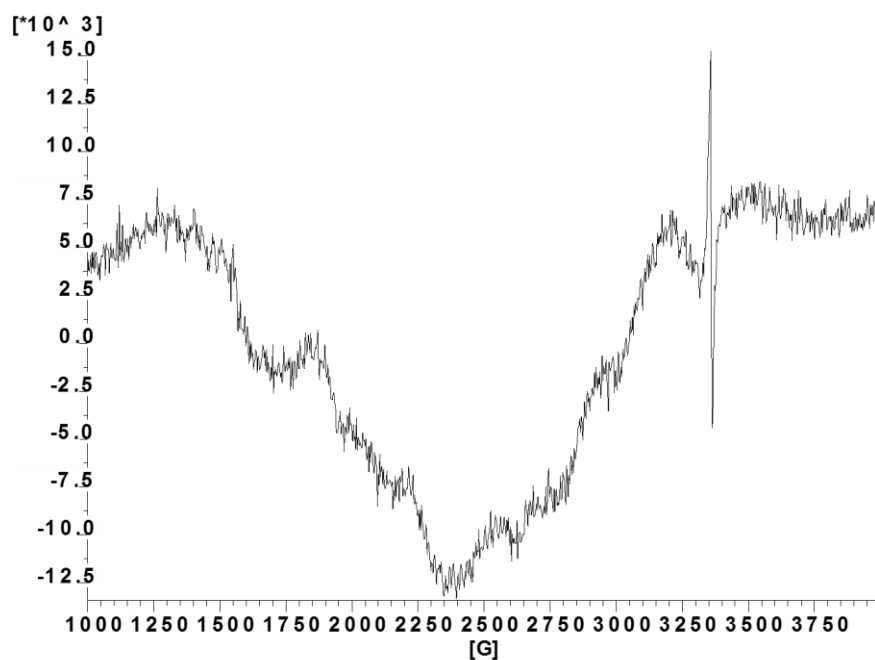
300 K:



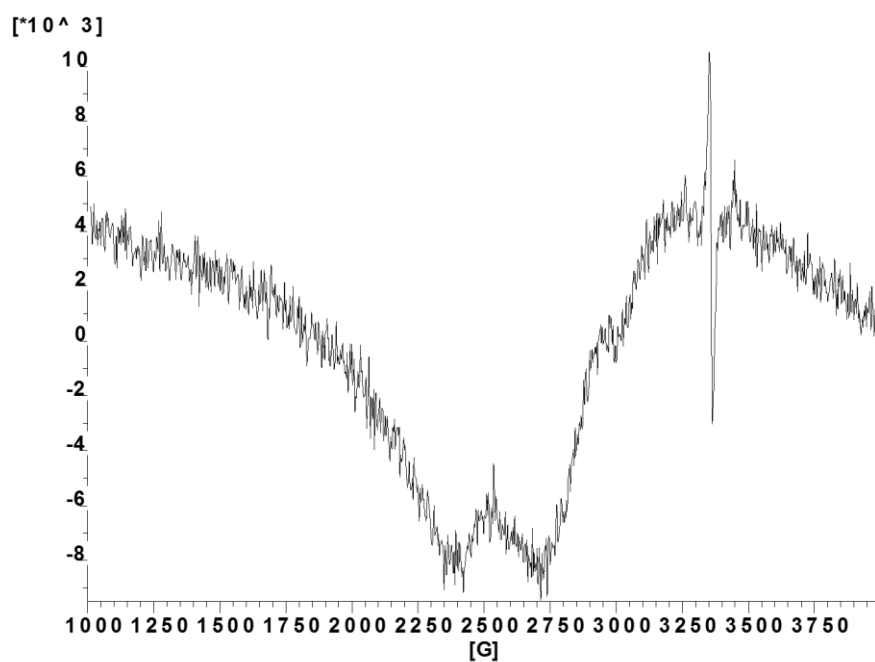


EPR de 52, *p*-HBDI, en estado sólido

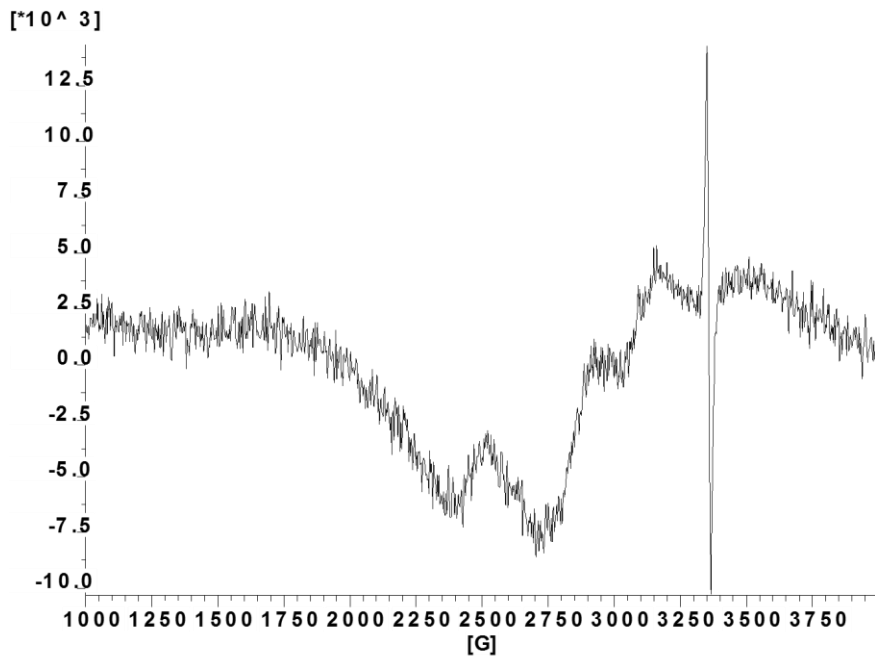
5 K:



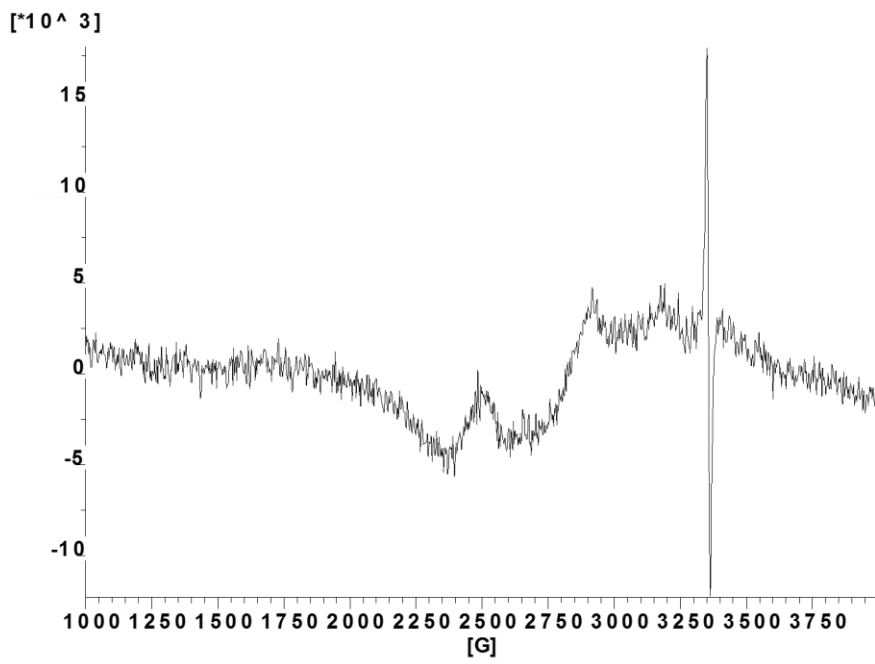
30 K:

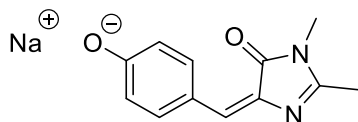


100 K:



300 K:



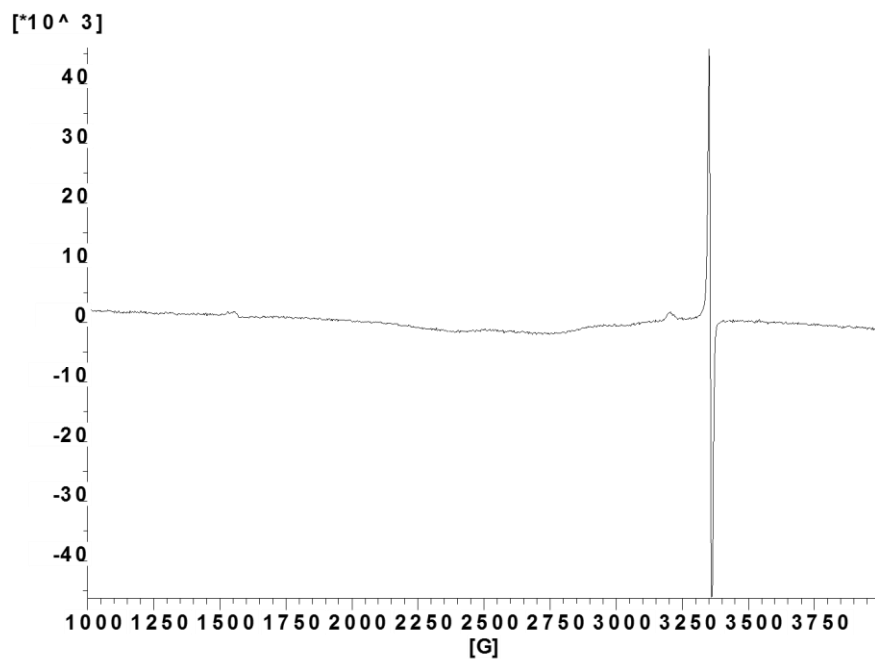


EPR de 53 en estado sólido

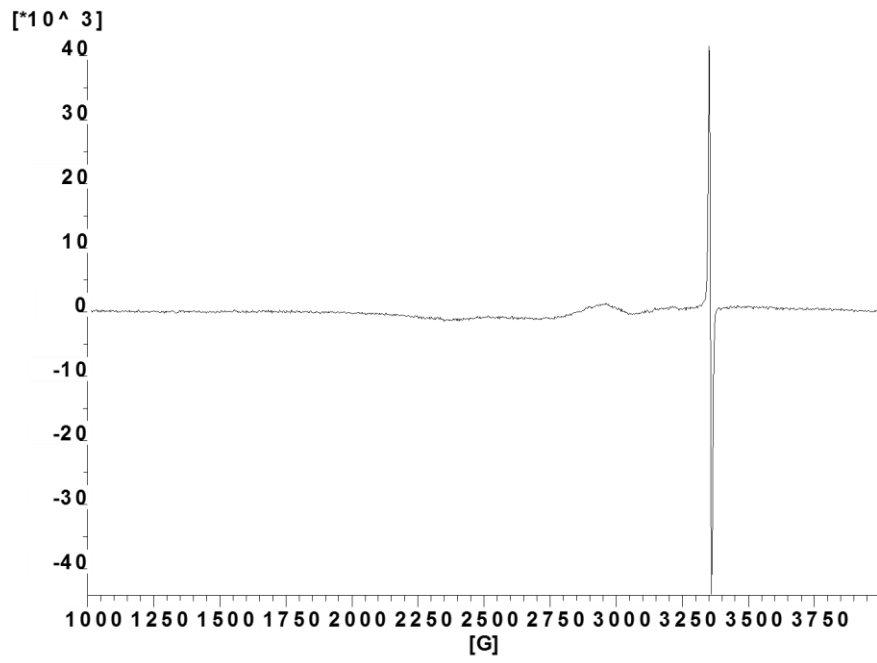
5 K:



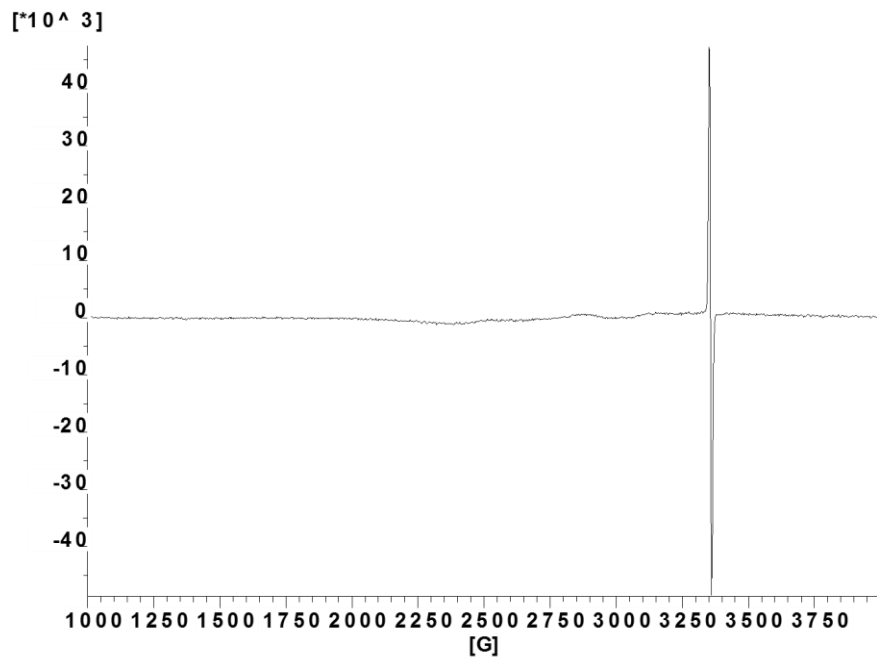
30 K:

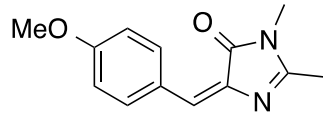


100 K:



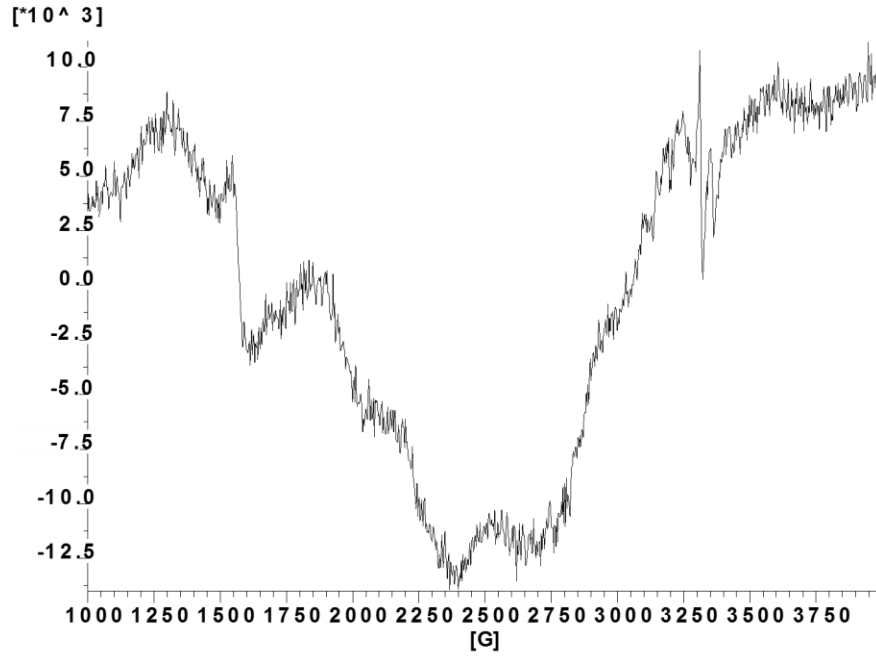
300 K:



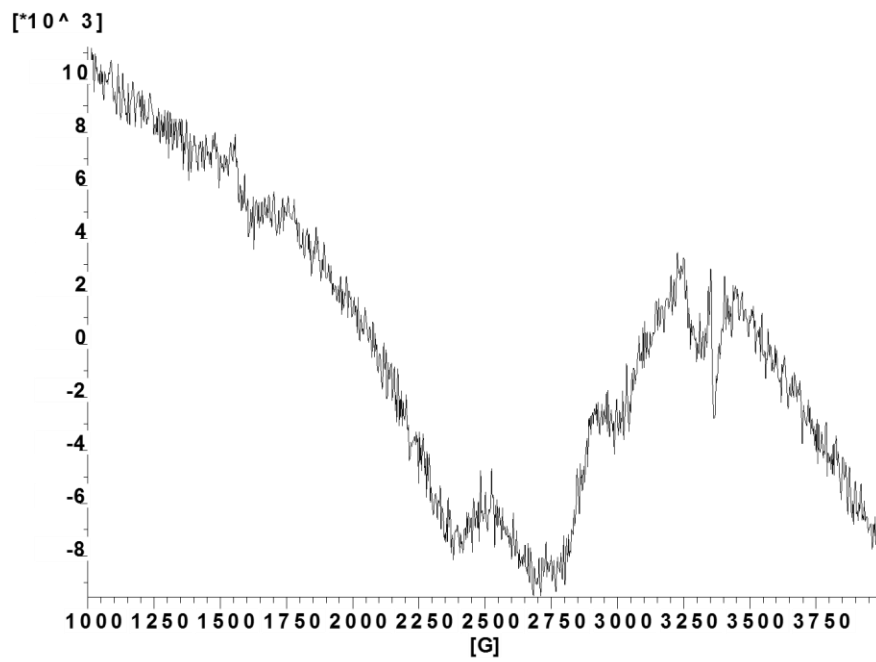


EPR de 55 en estado sólido

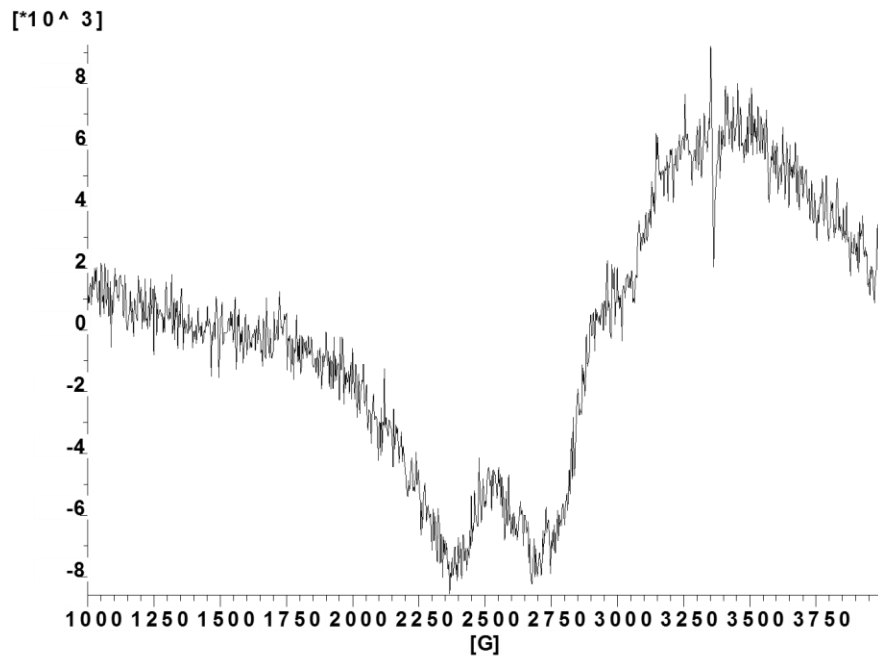
5 K:



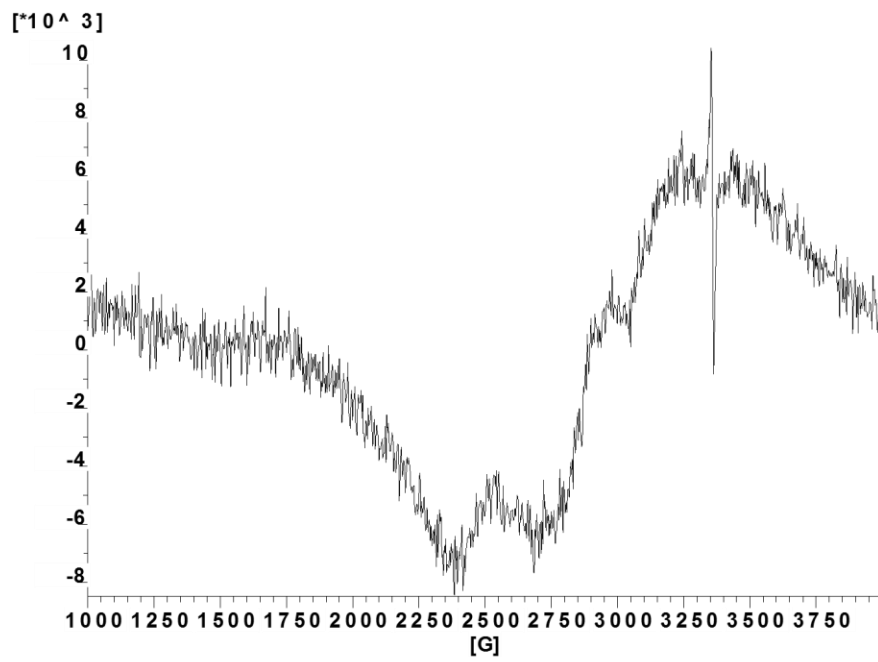
30 K:

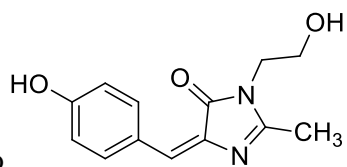


100 K:



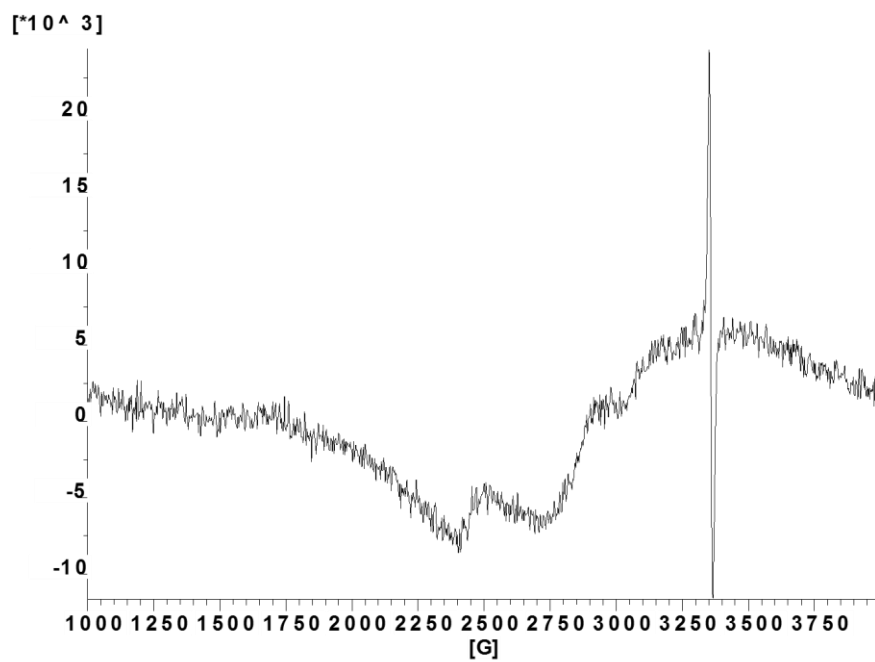
300 K:



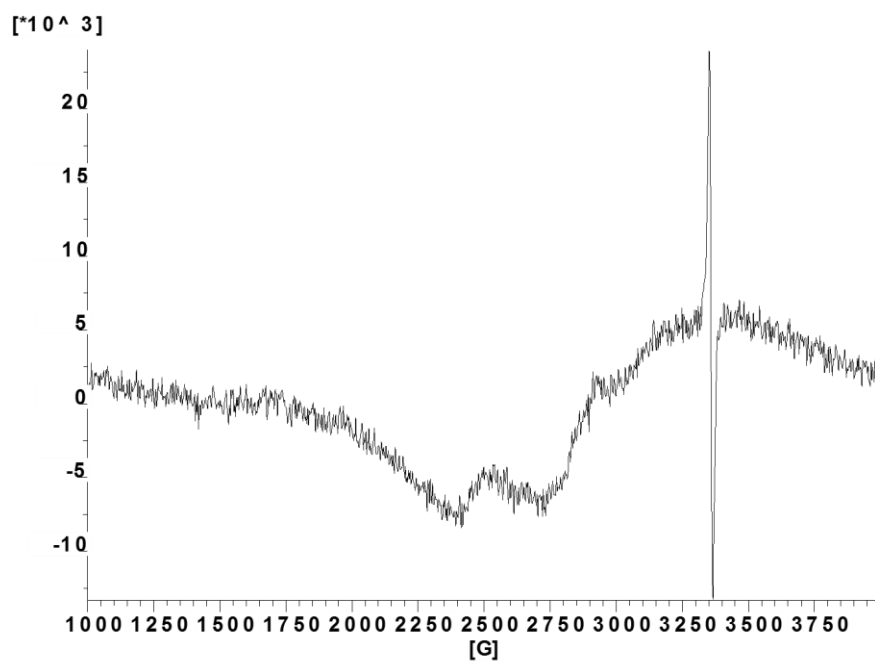


EPR de **56** en estado sólido

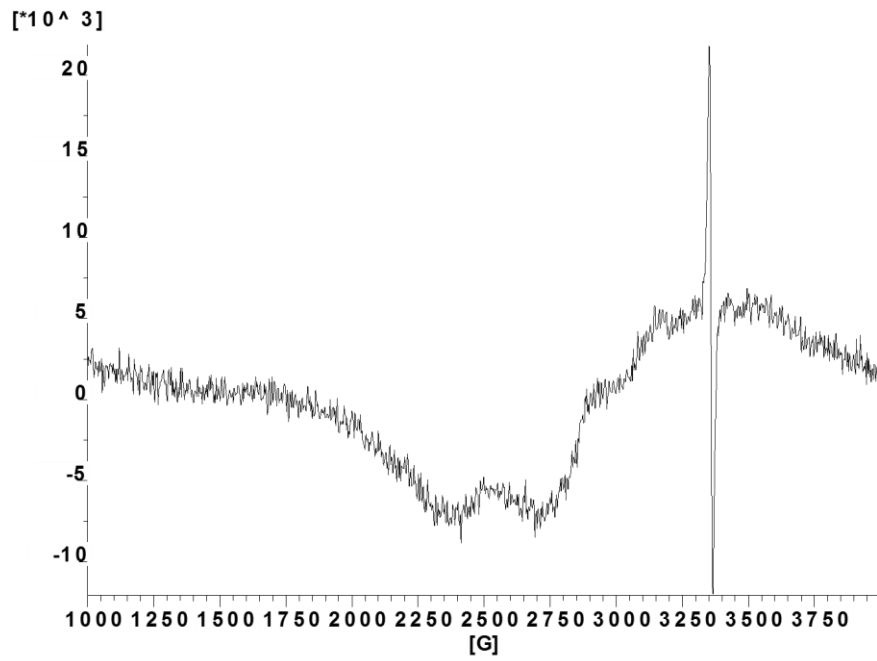
5 K:



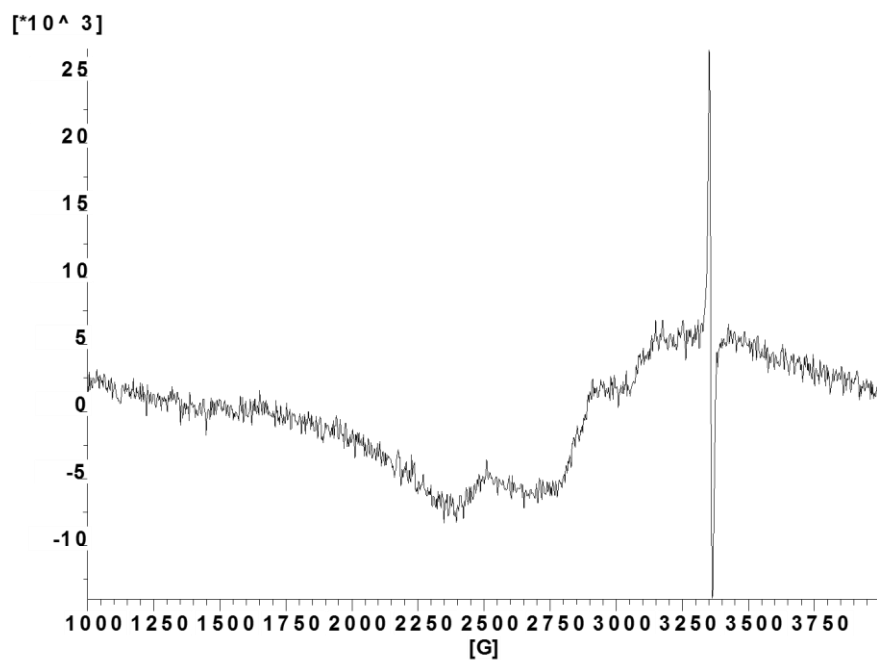
30 K:

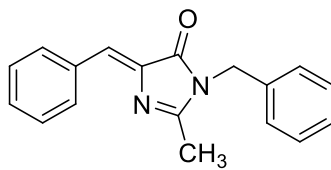


100 K:



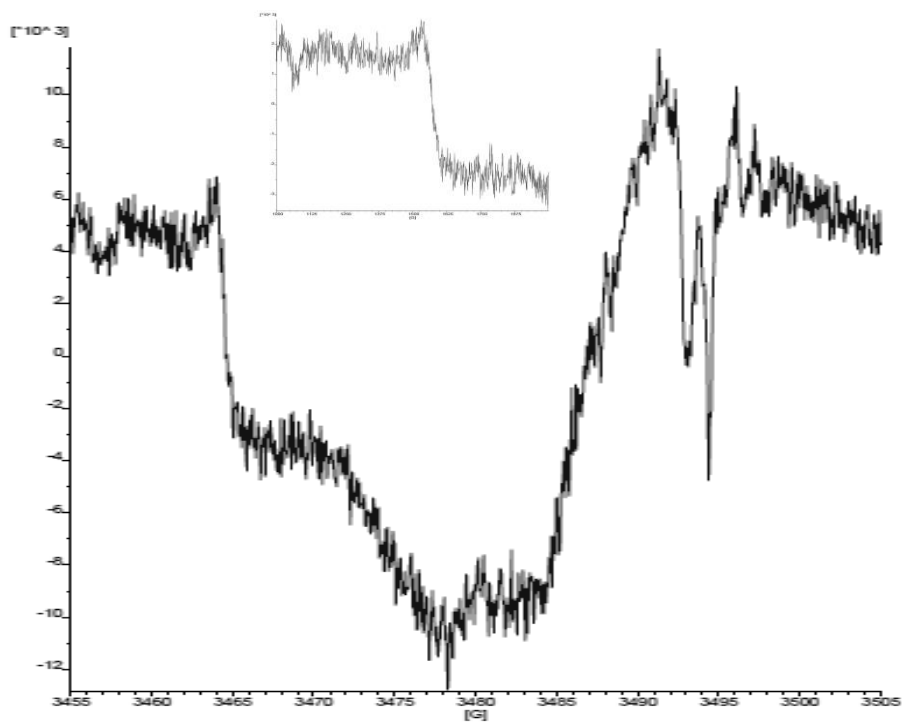
300 K:



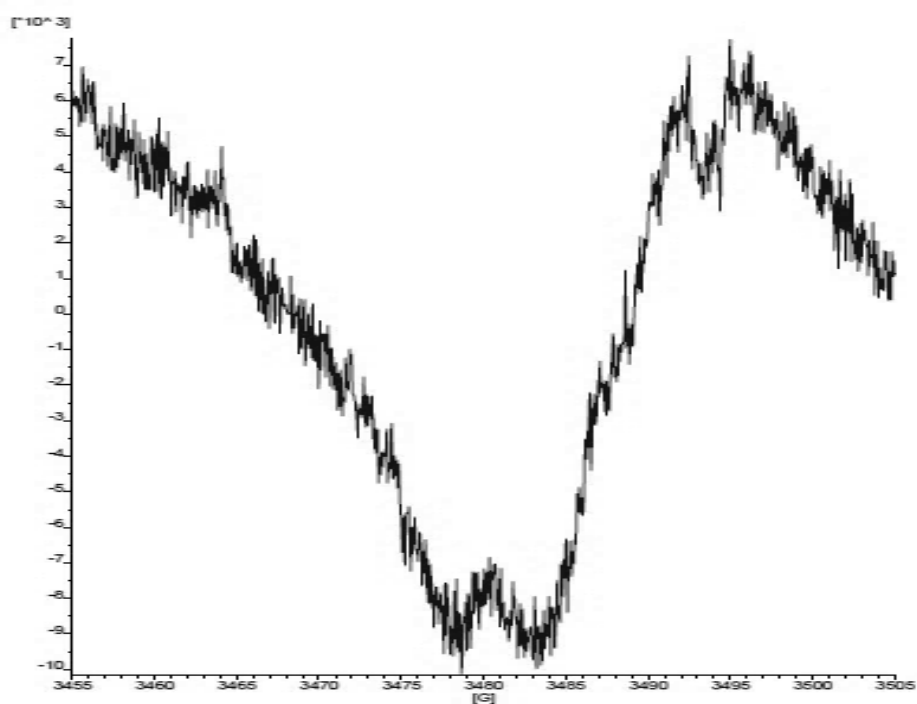


EPR de 63 en estado sólido

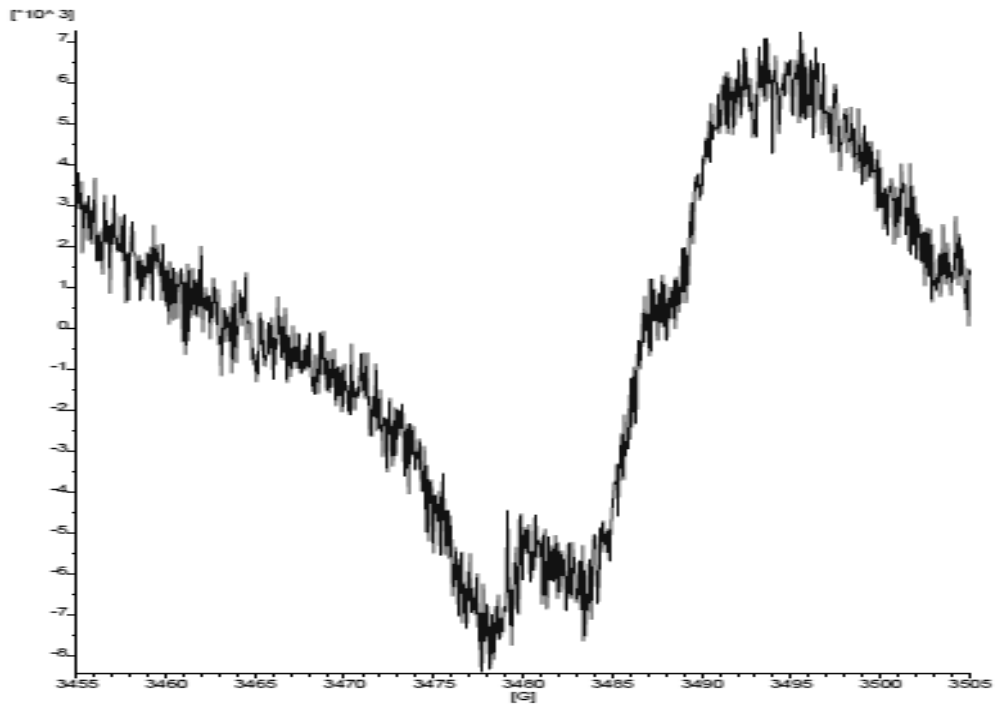
5 K:



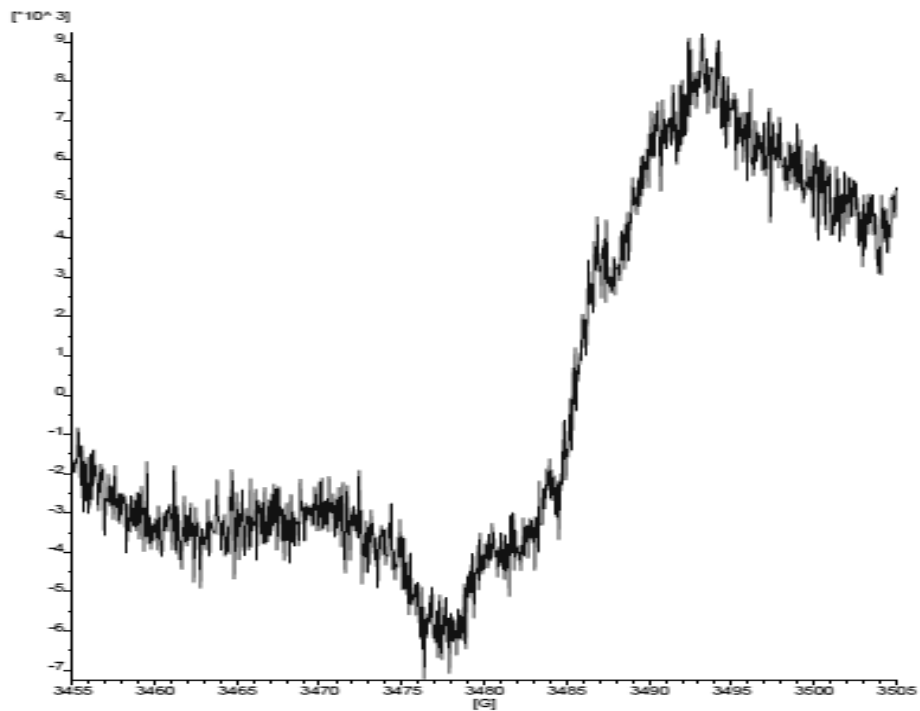
30 K:

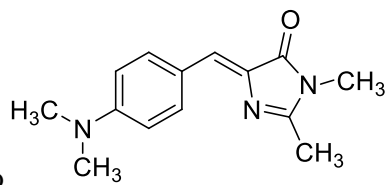


100 K:



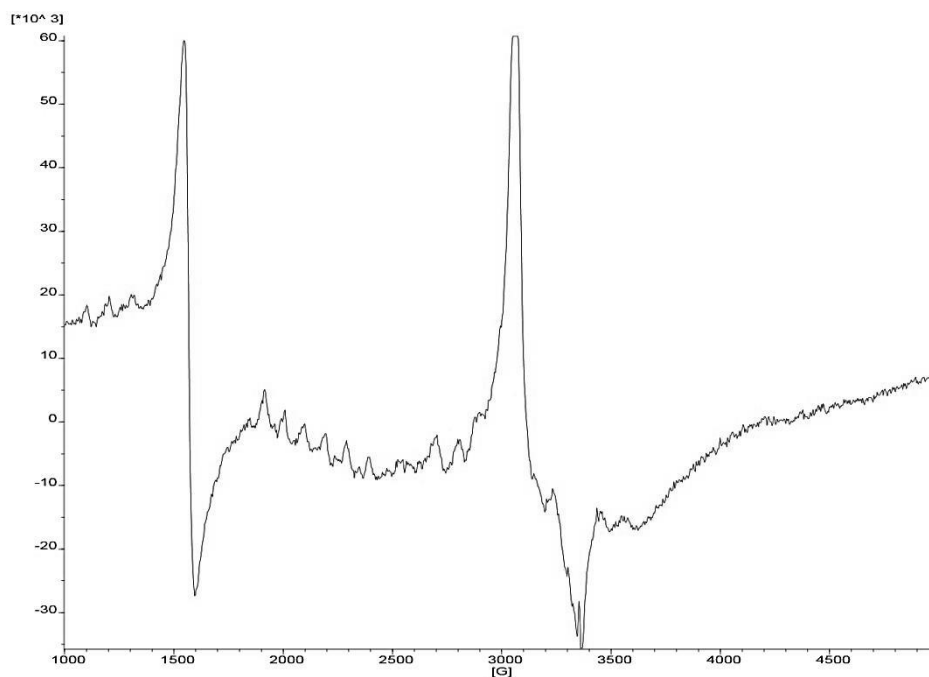
300 K:



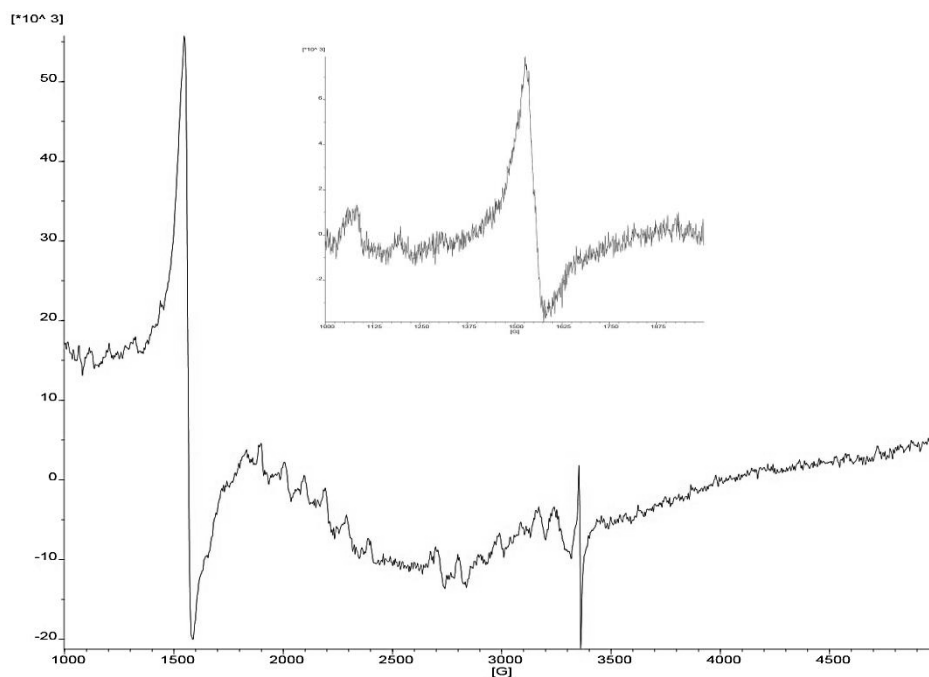


EPR de **86** en estado sólido

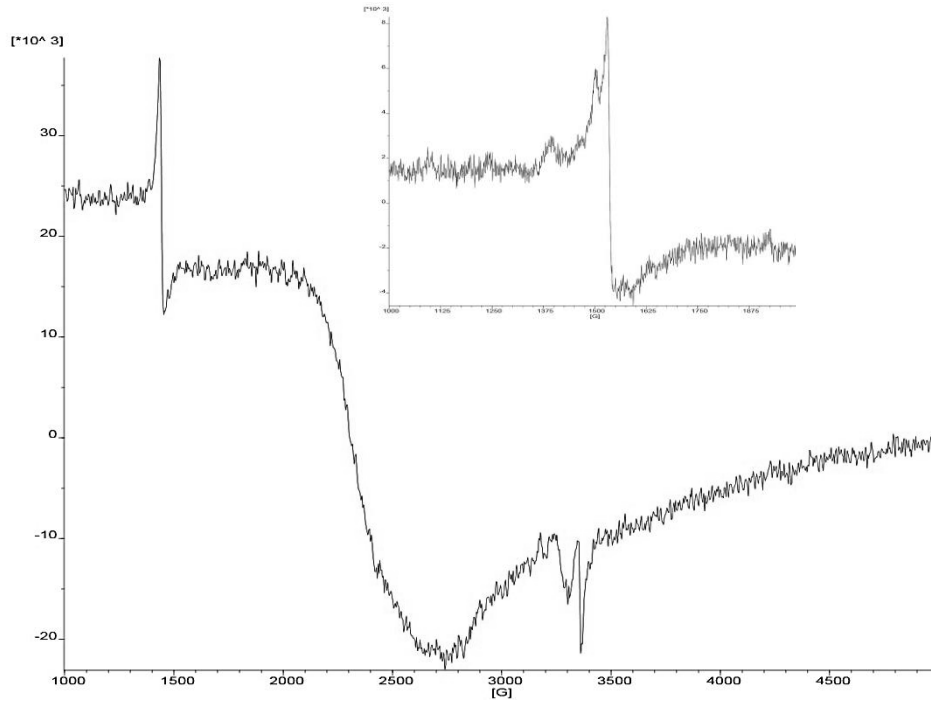
5 K (1):



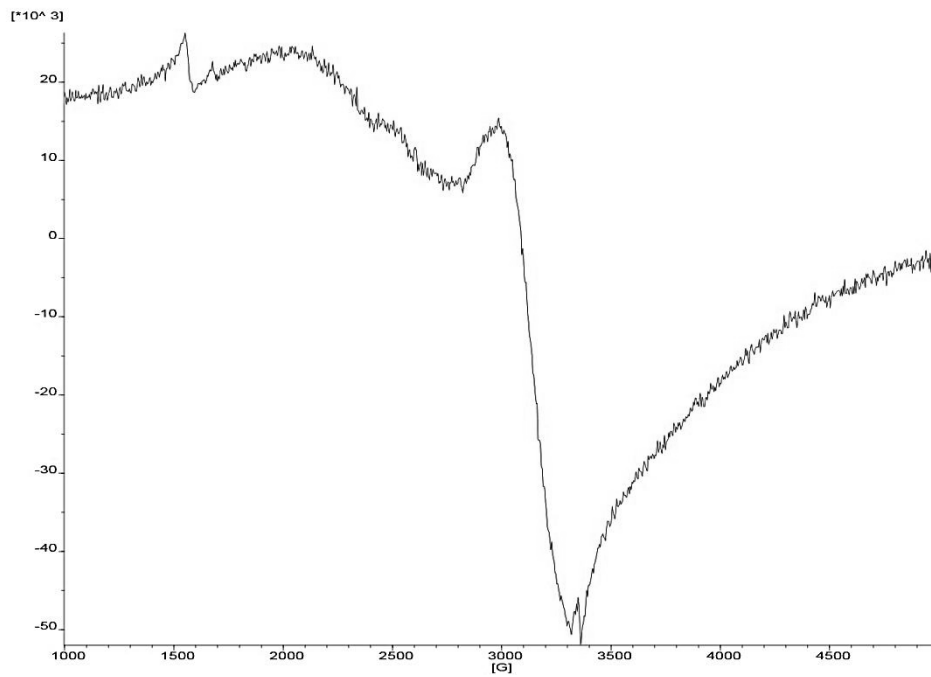
5 K (2):



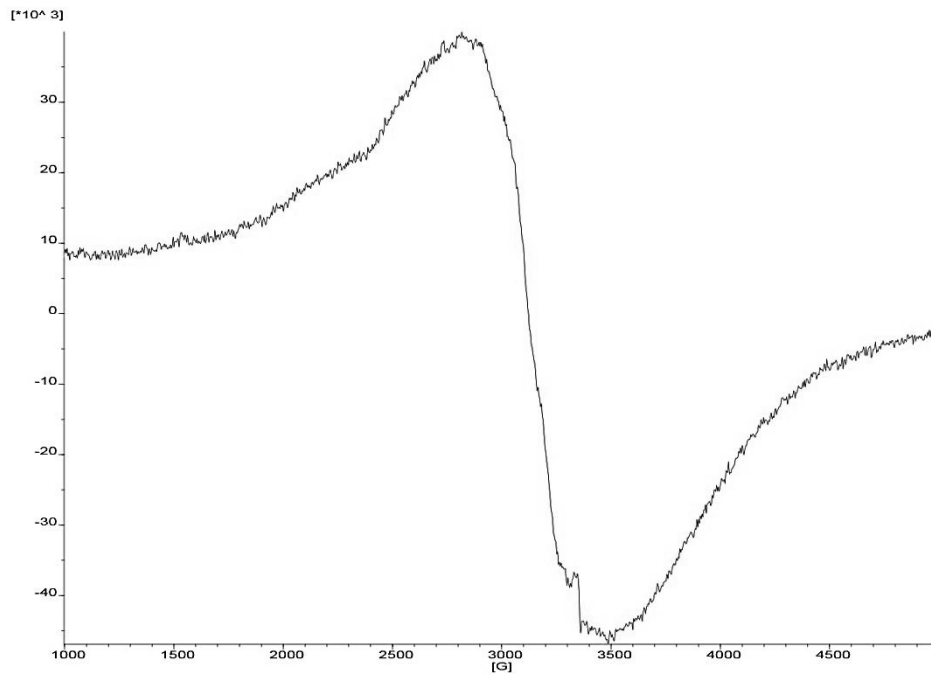
30 K:

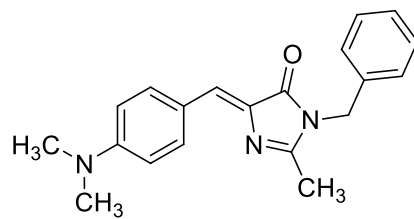


100 K:



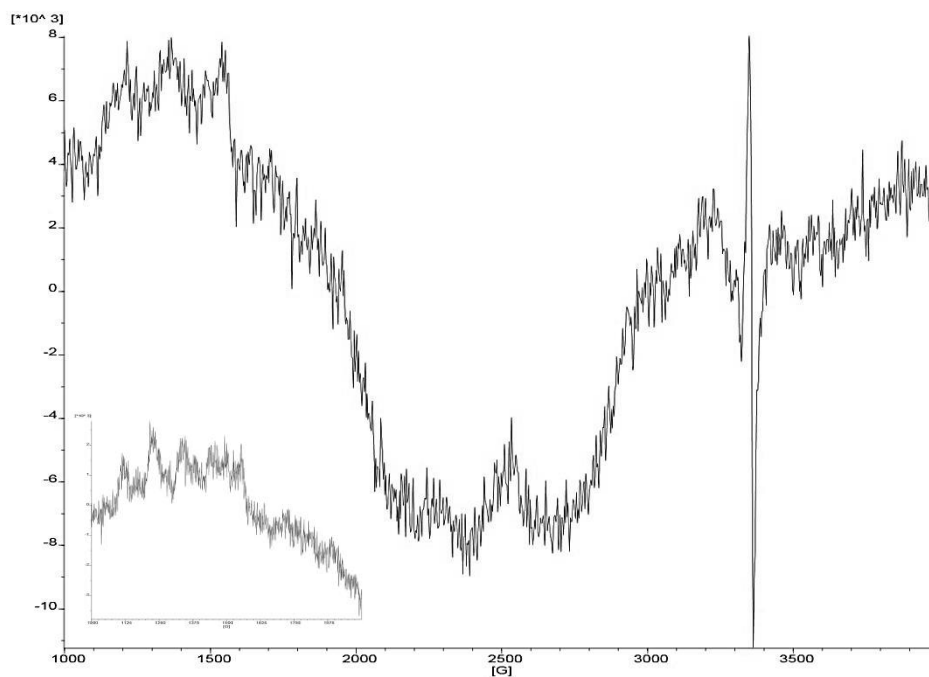
300 K:



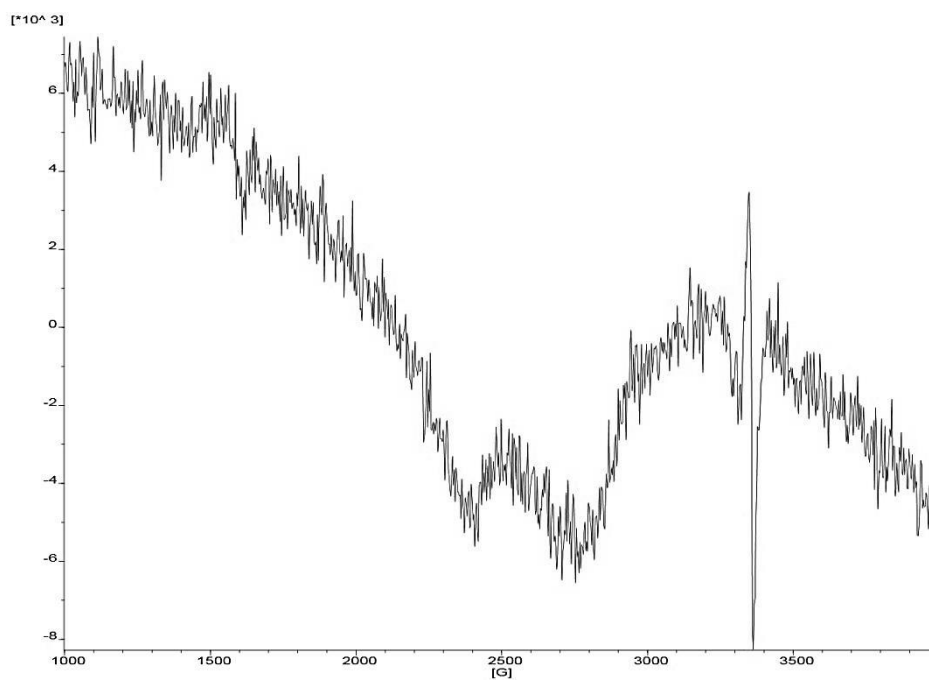


EPR de **87** en estado sólido

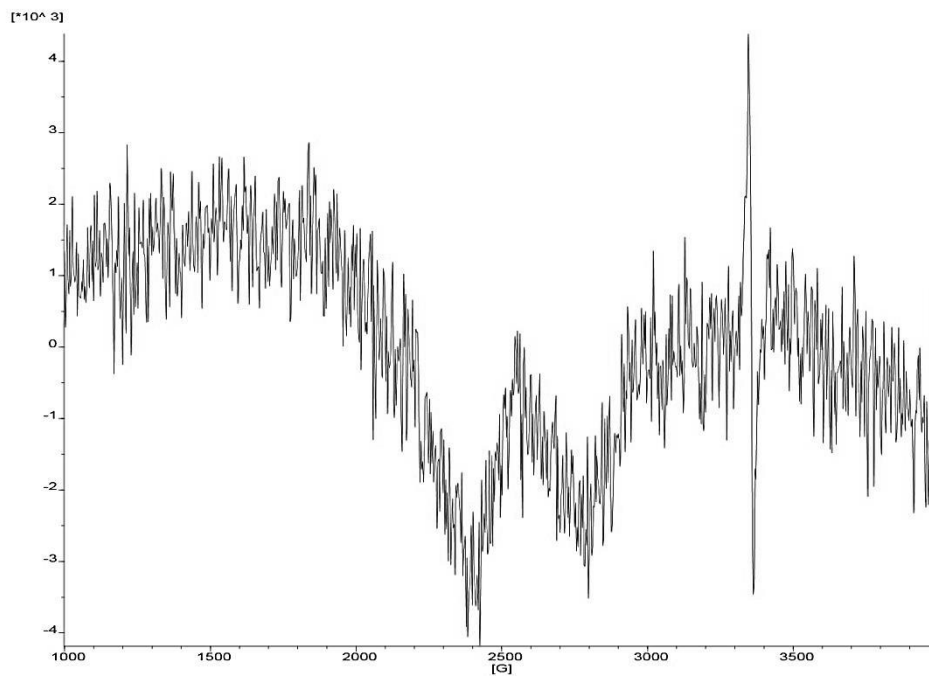
5 K:



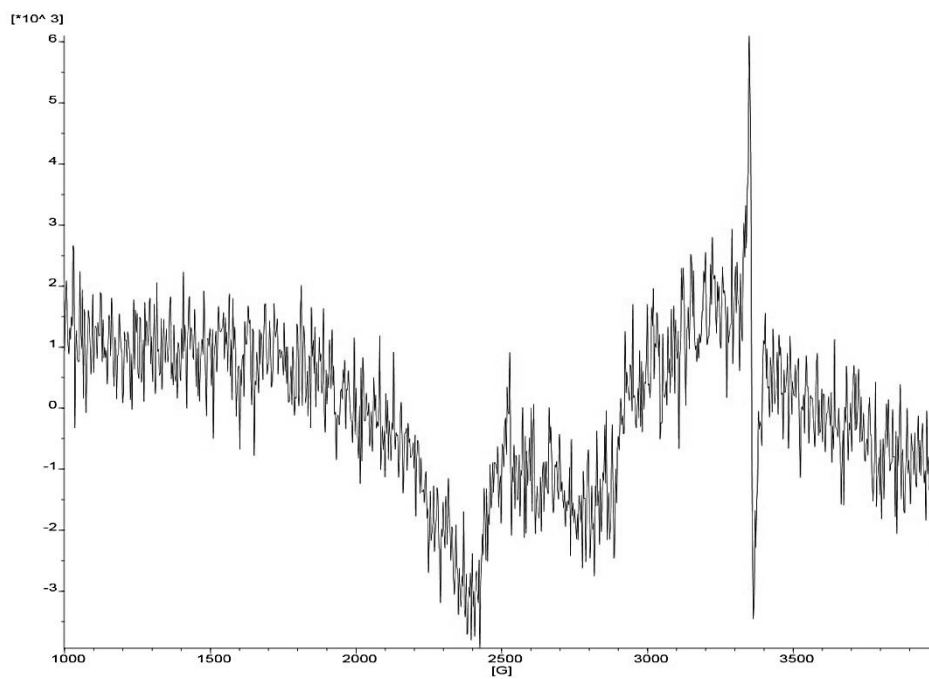
30 K:

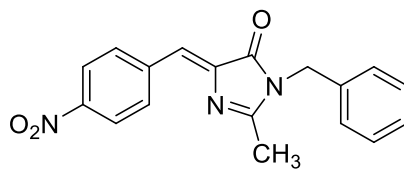


100 K:



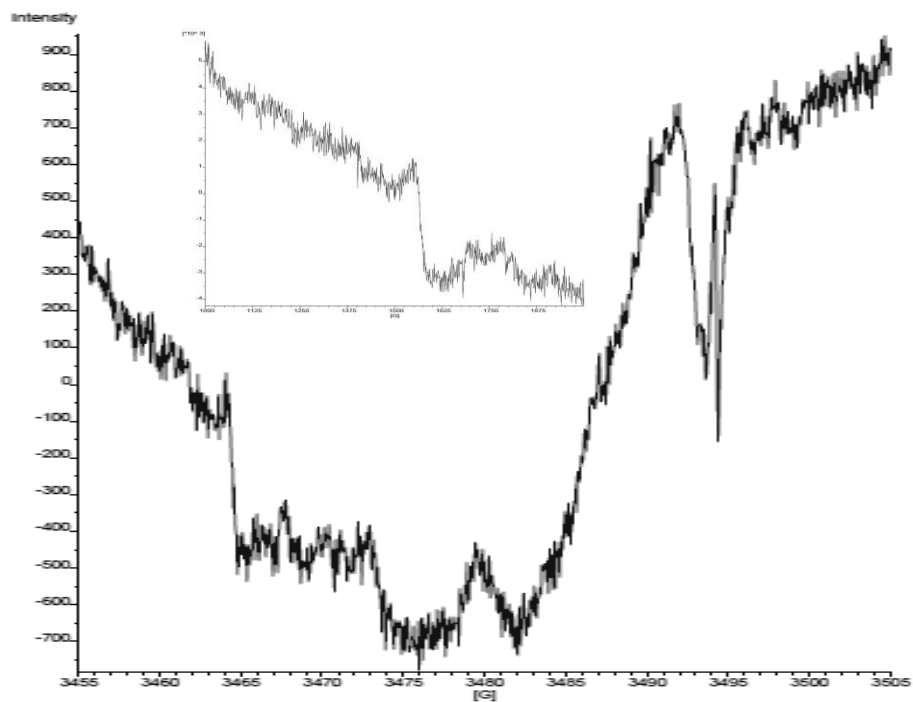
300 K:



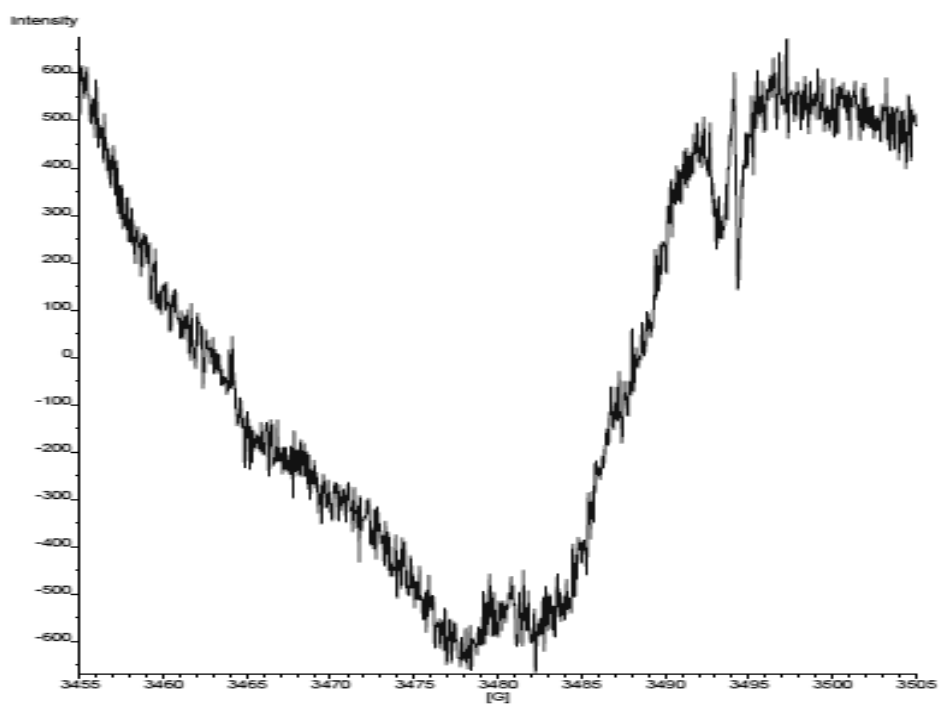


EPR de **88** en estado sólido

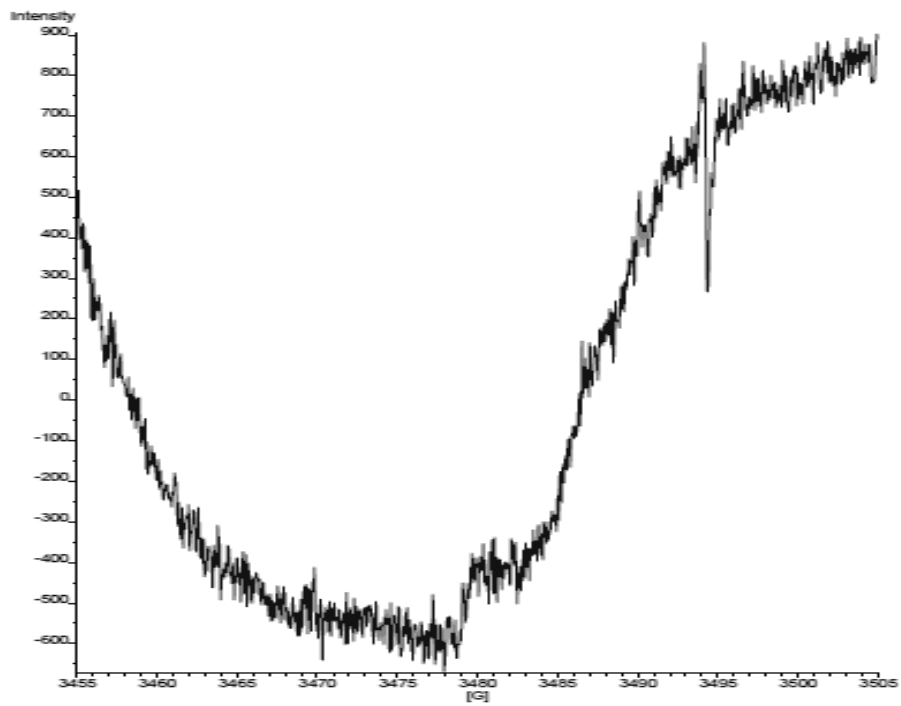
5 K:



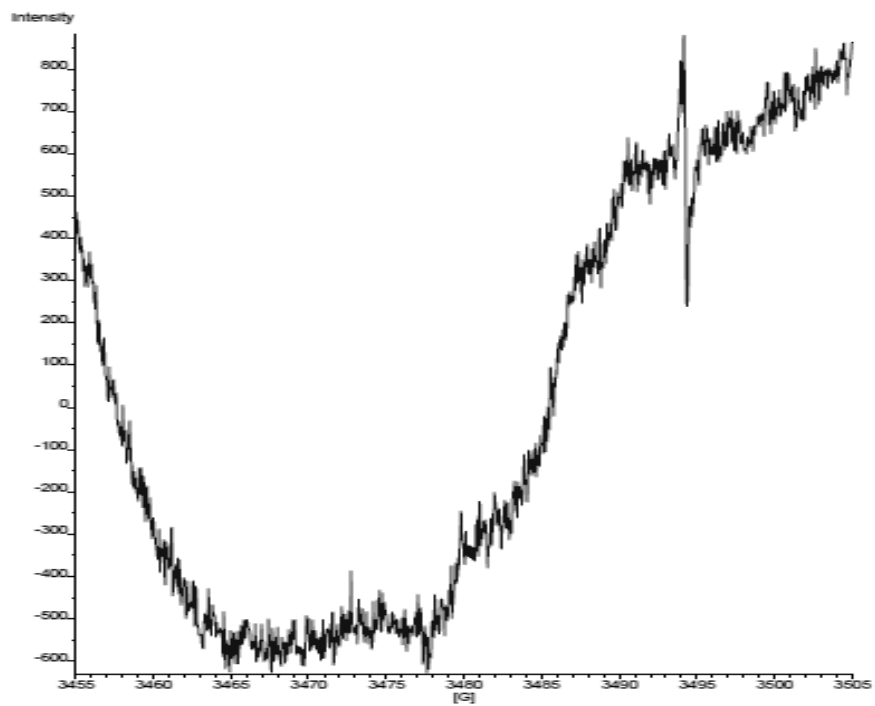
30 K:

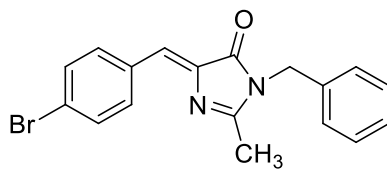


100 K:



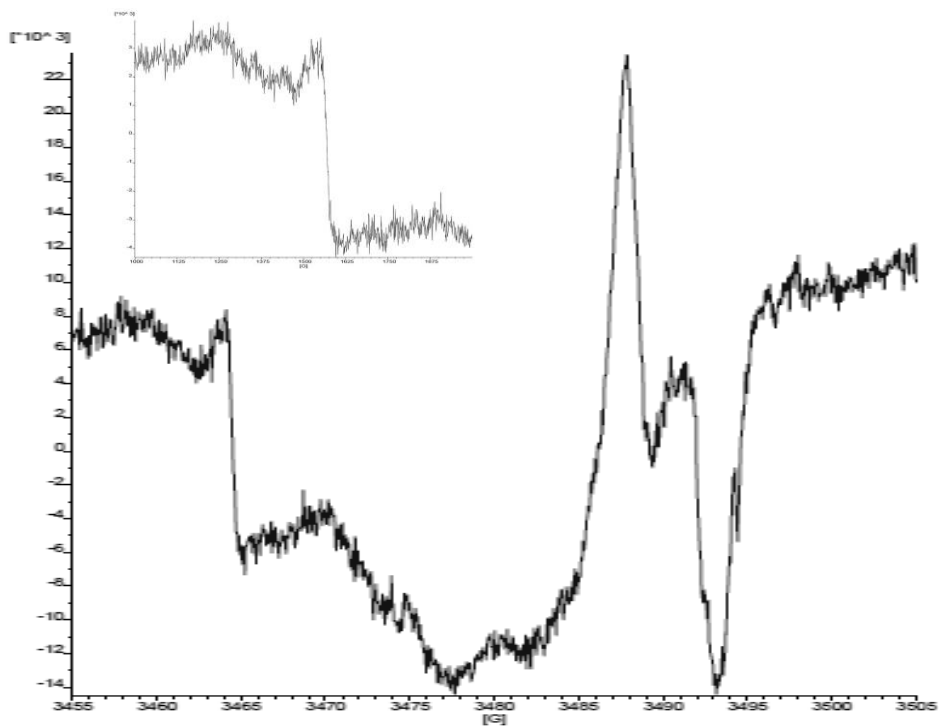
300 K:



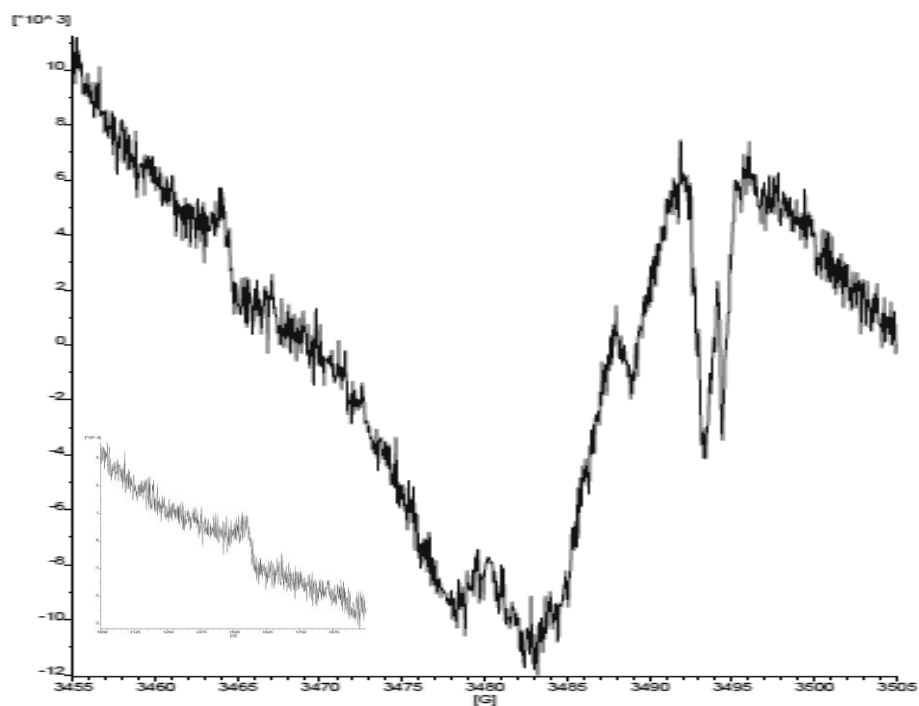


EPR de 89 en estado sólido

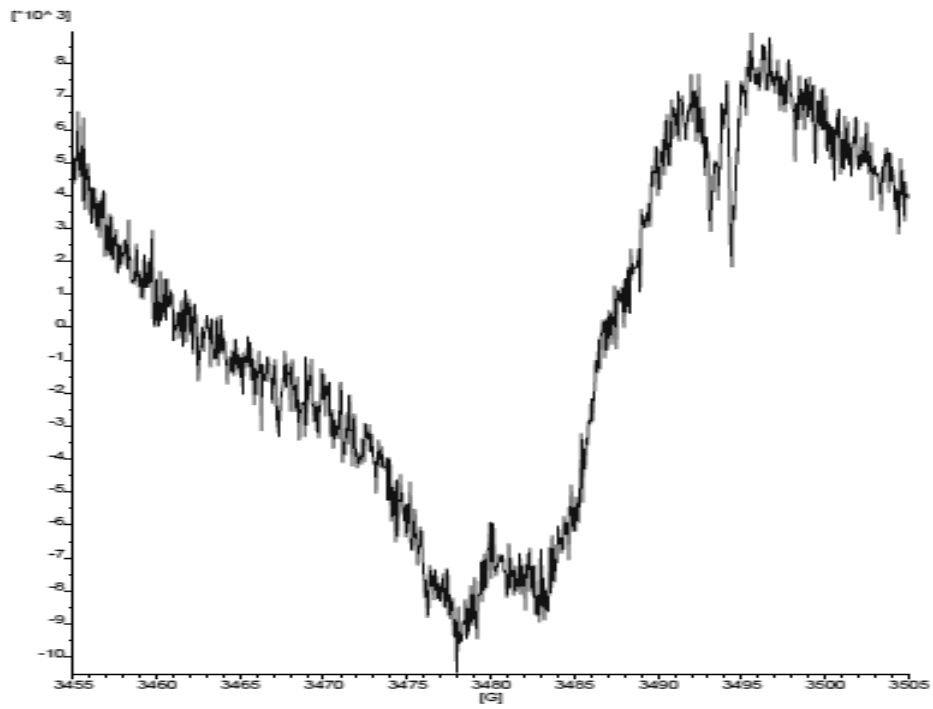
5 K:



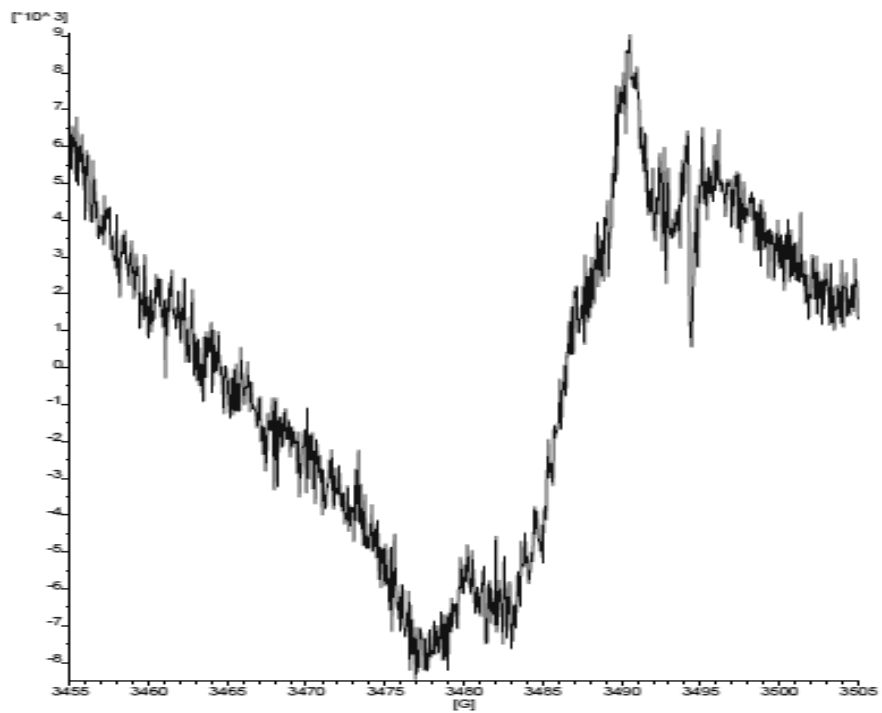
30 K:

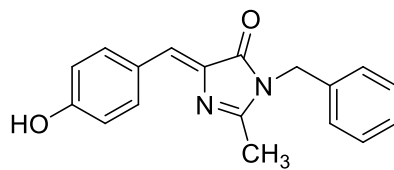


100 K:



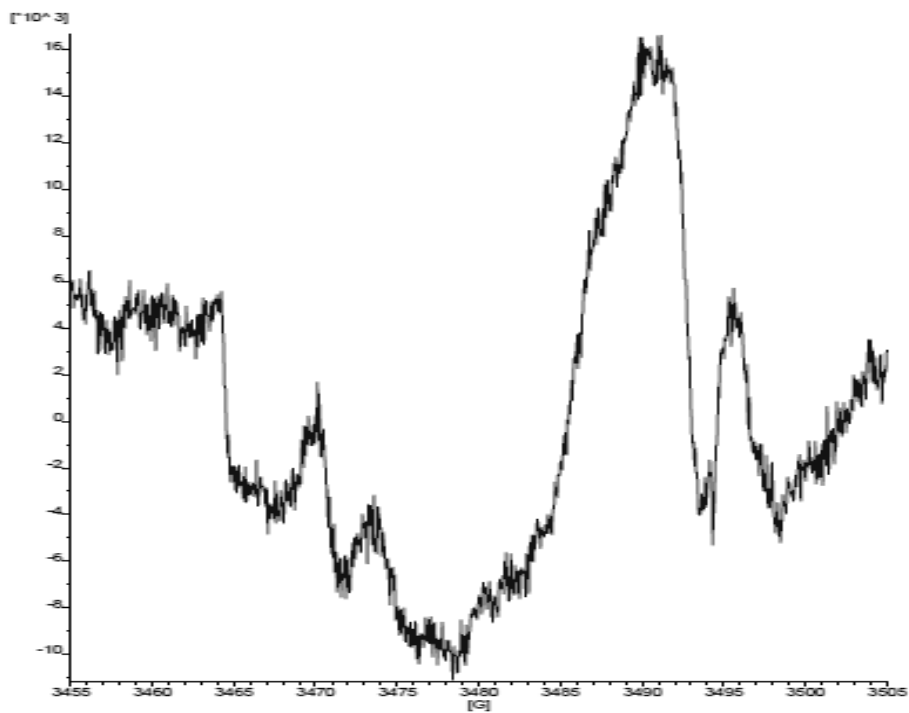
300 K:



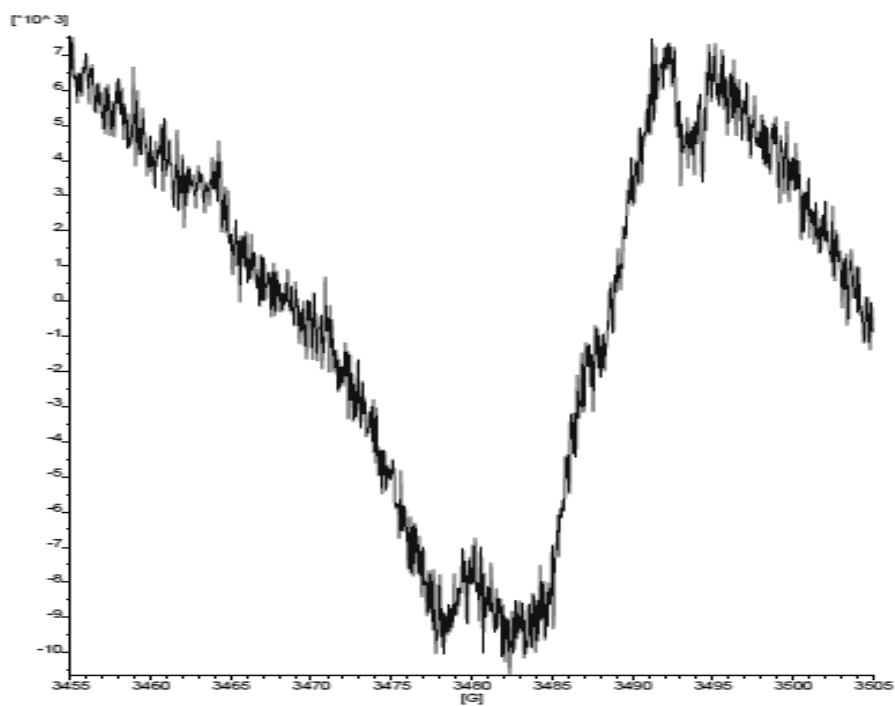


EPR de 109 en estado sólido

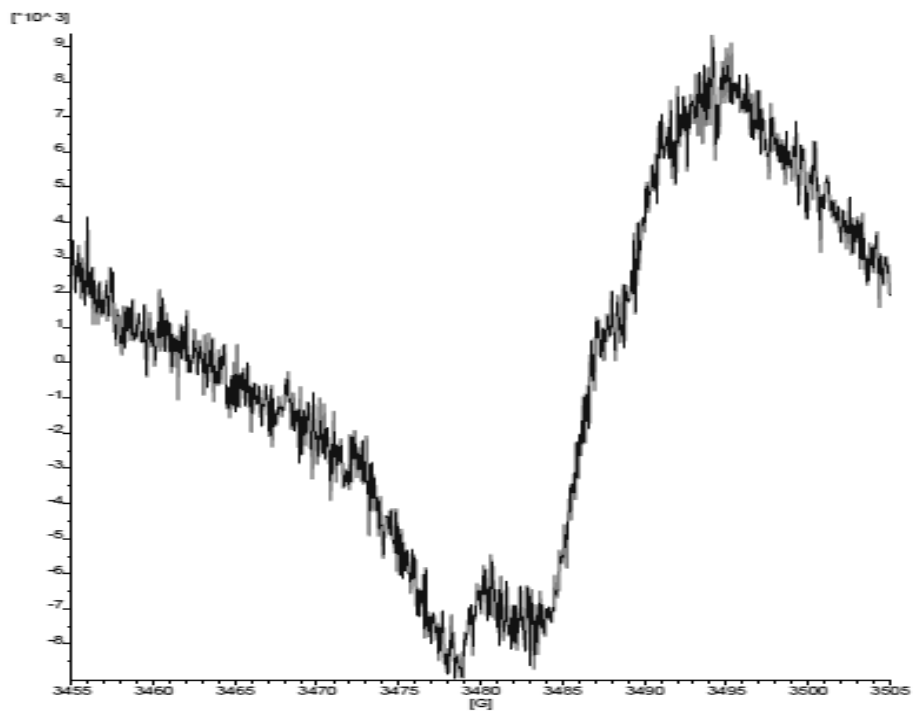
5 K:



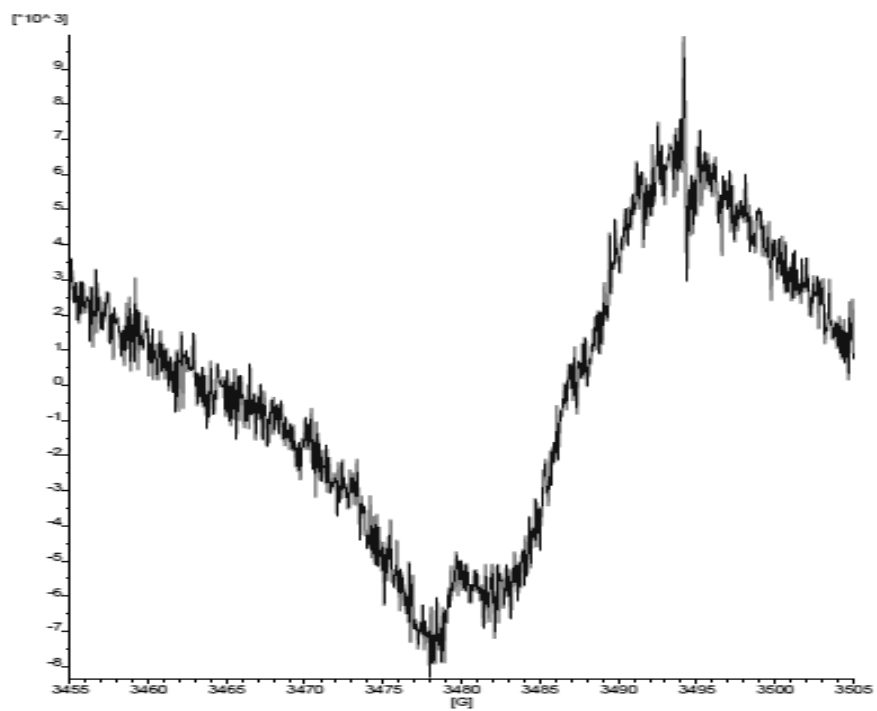
30 K:

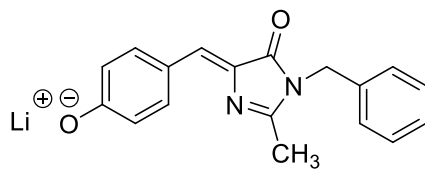


100 K:



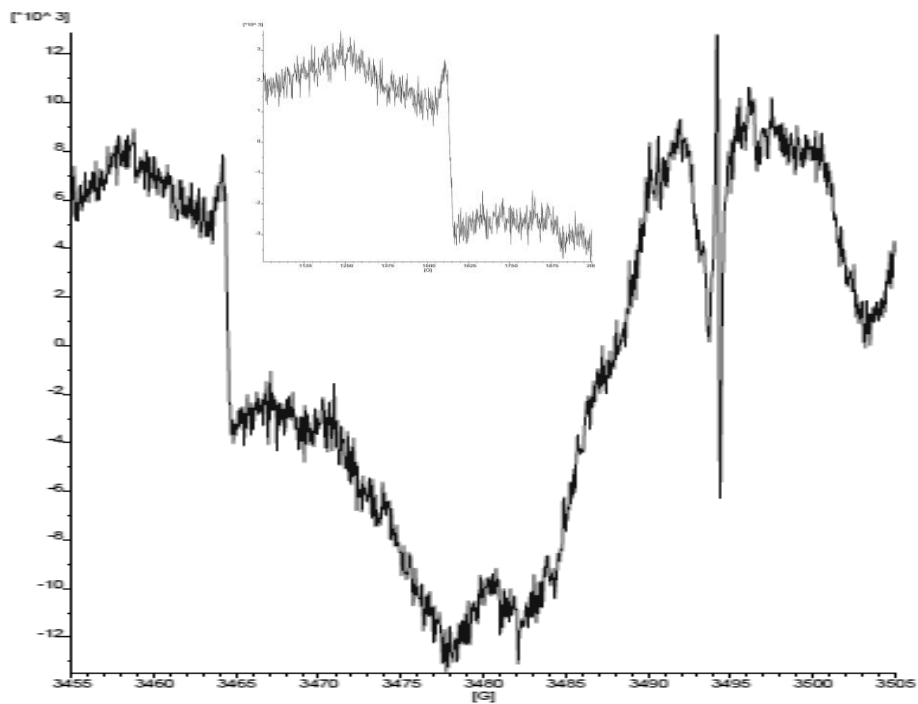
300 K:



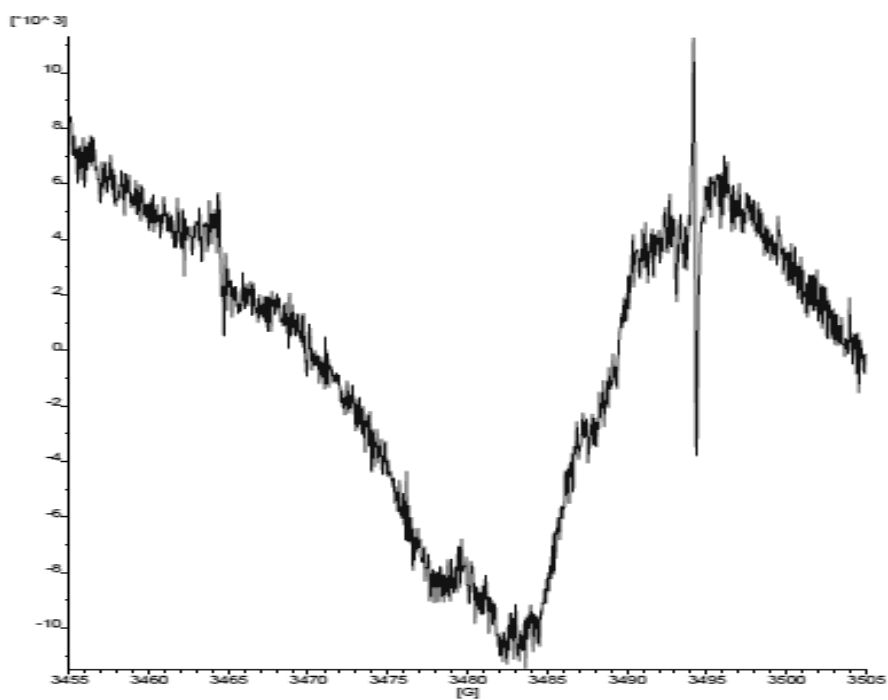


EPR de 110 en estado sólido

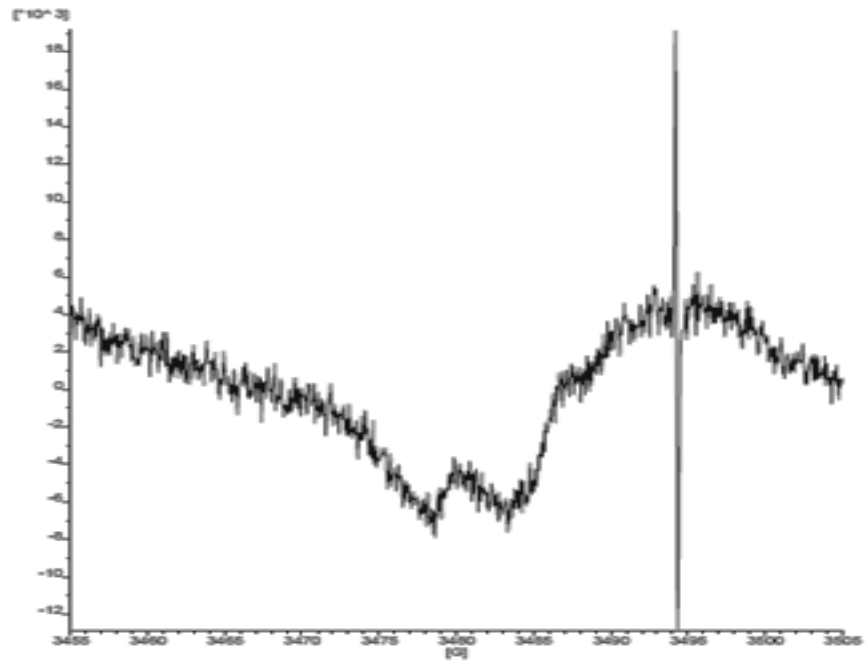
5 K:



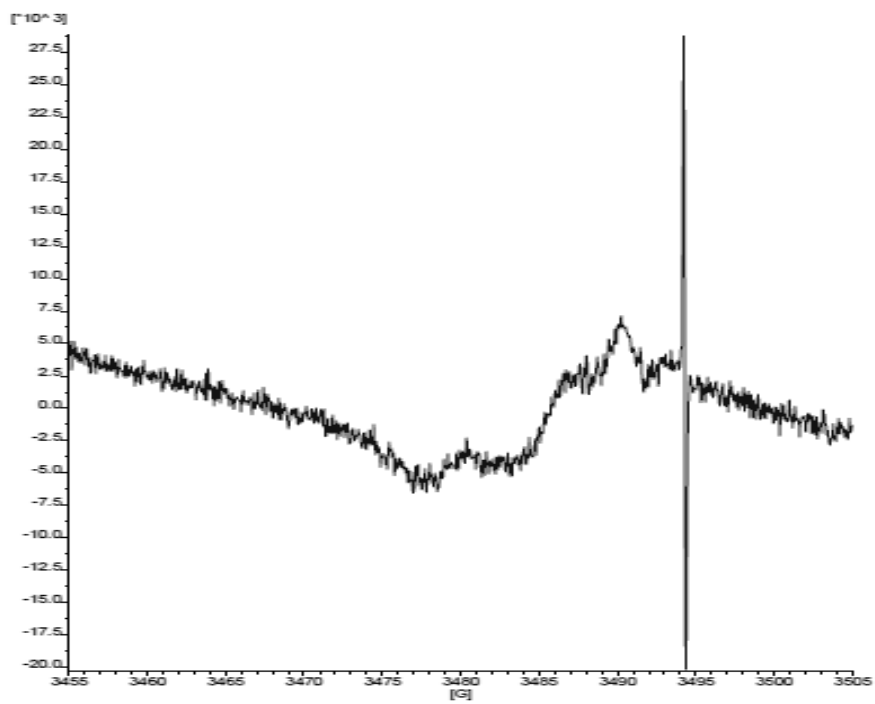
30 K:

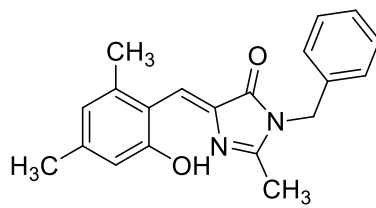


100 K:



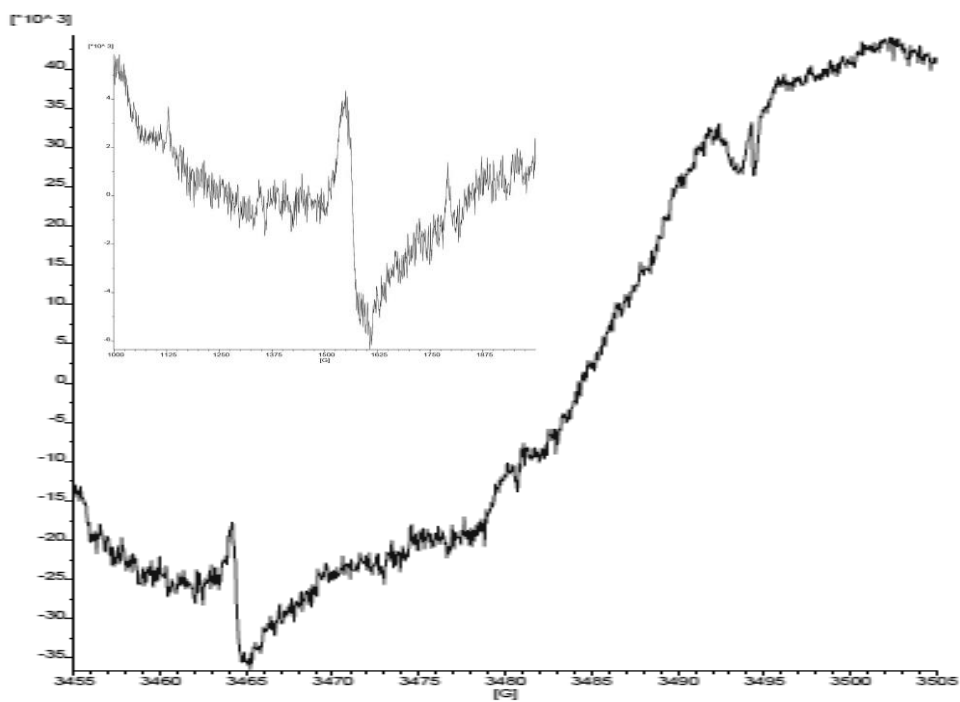
300 K:



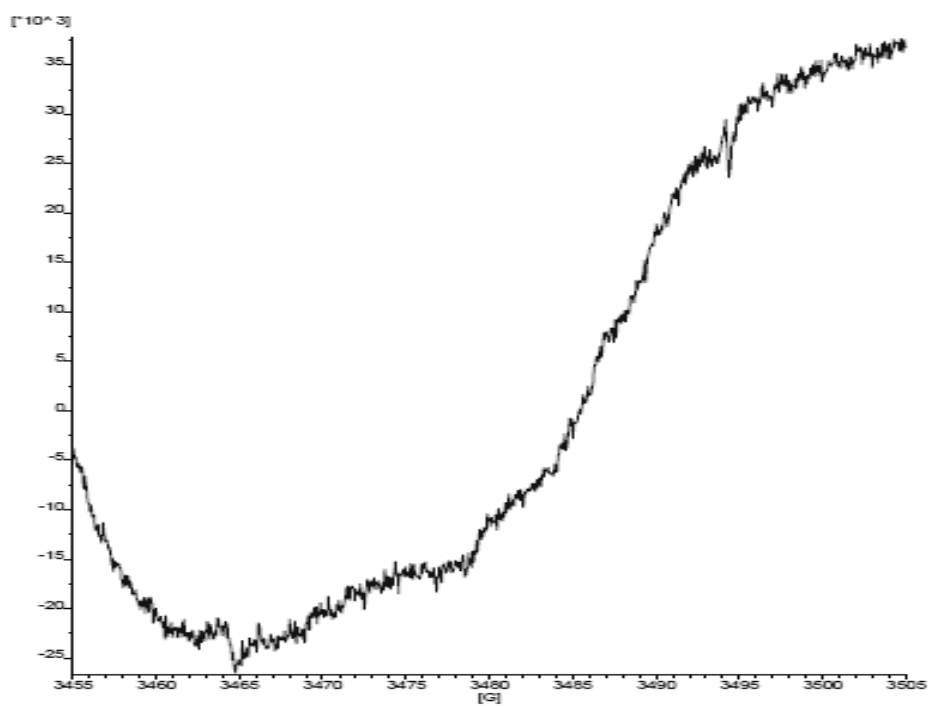


EPR de 111 en estado sólido

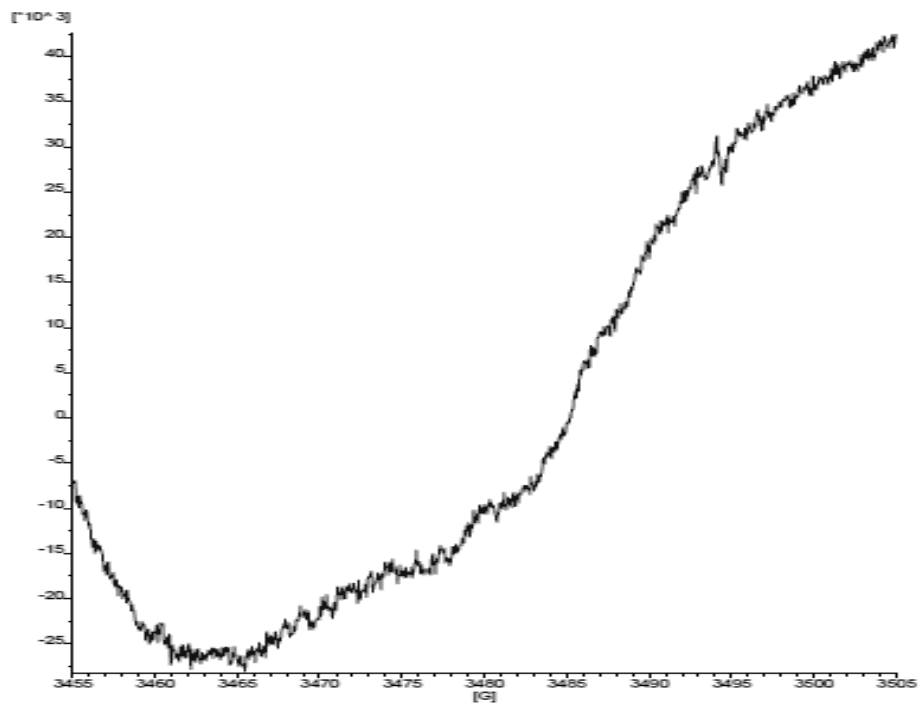
5 K:



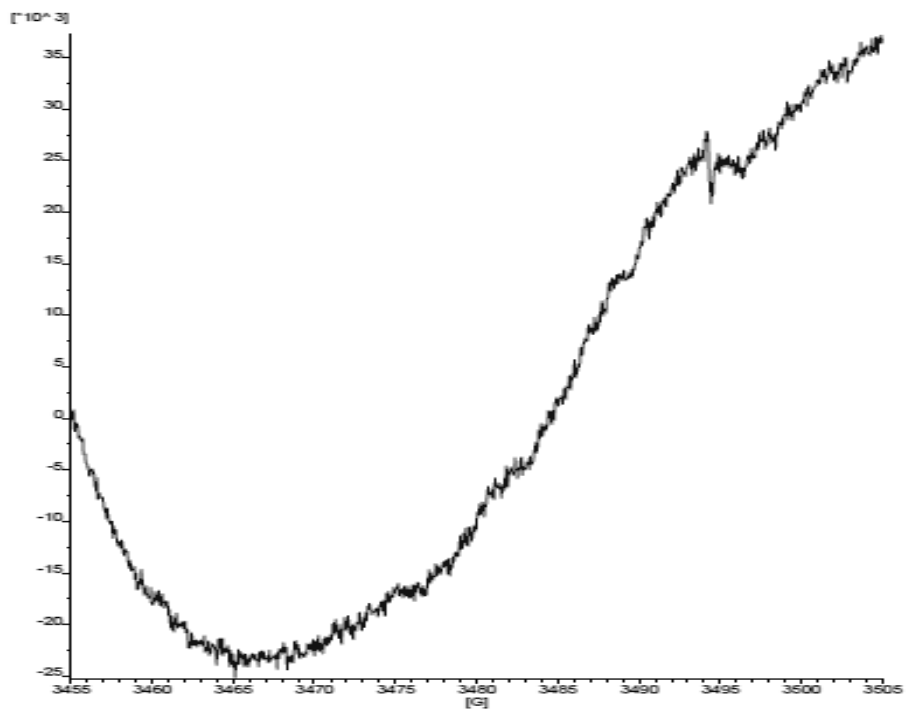
30 K:

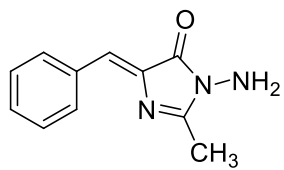


100 K:



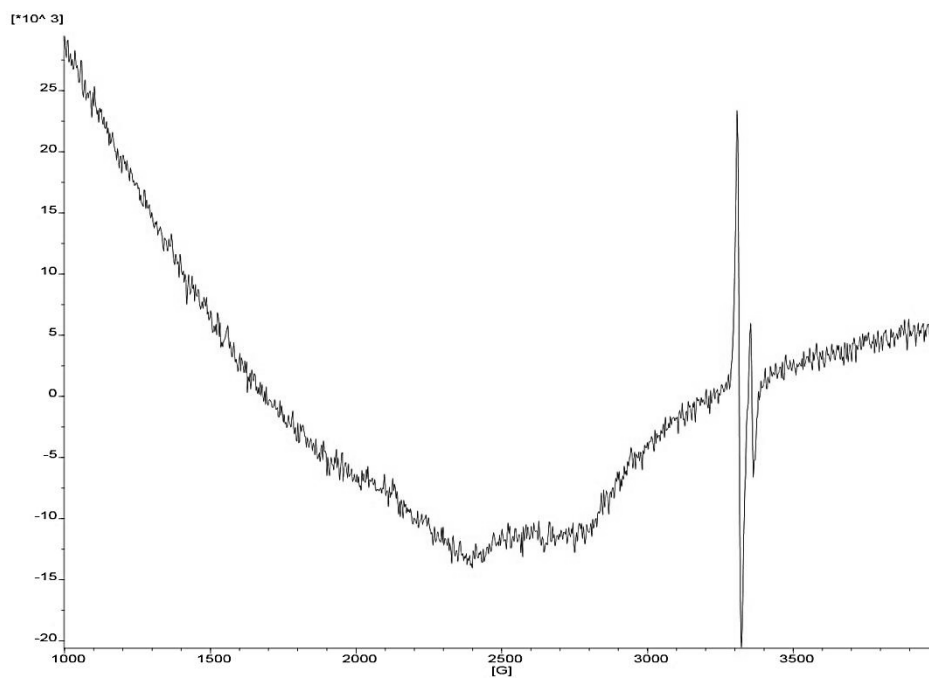
300 K:



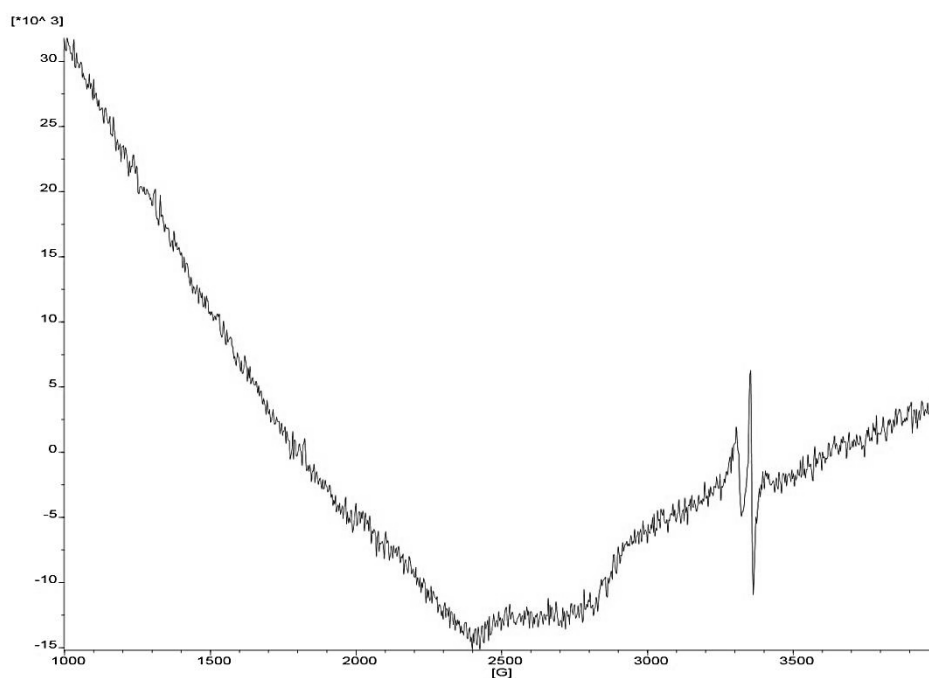


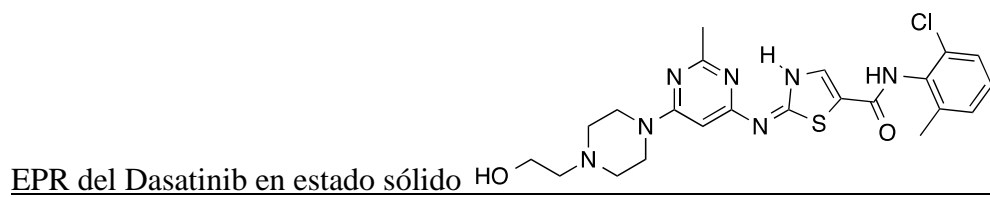
EPR de 113 en estado sólido

100 K:

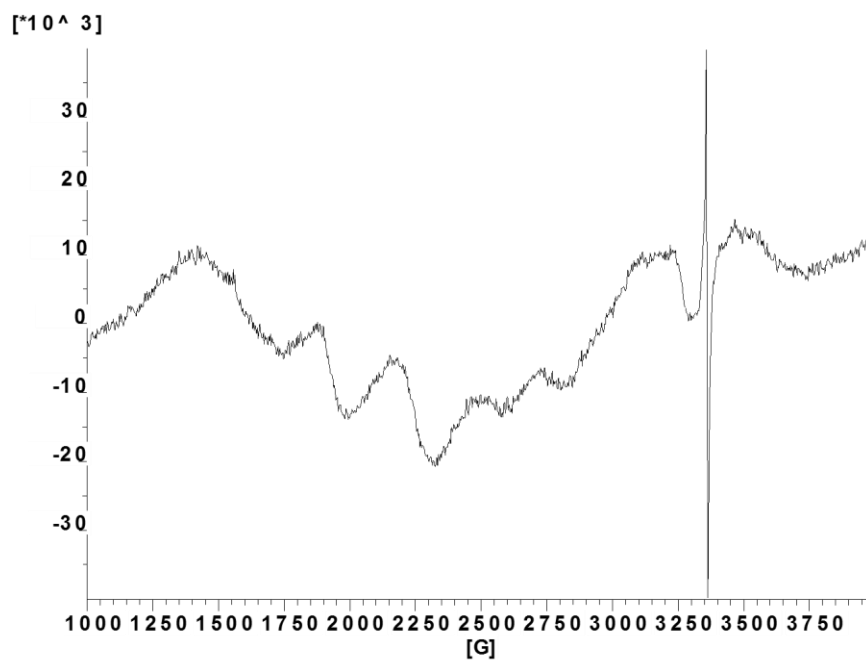


300 K:

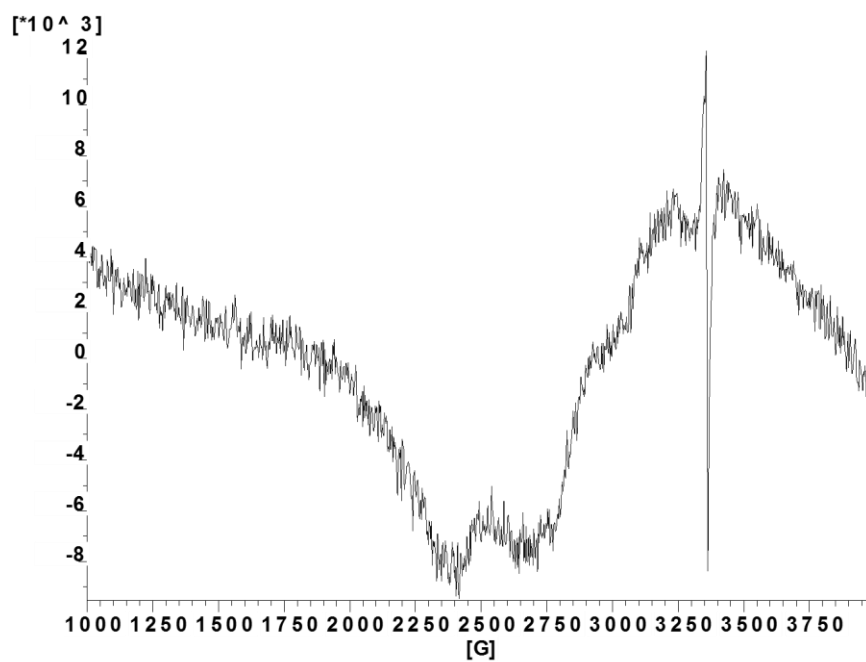




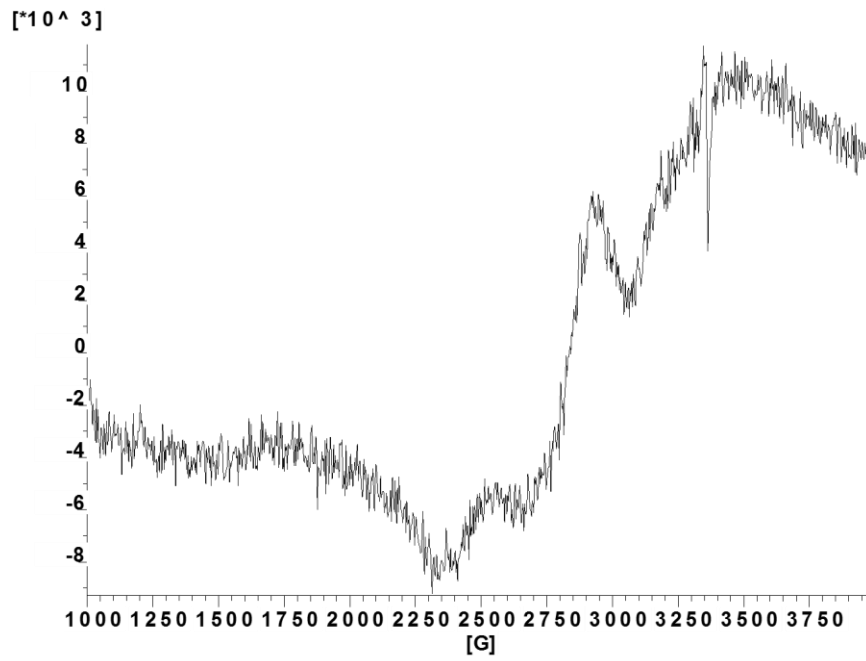
5 K:



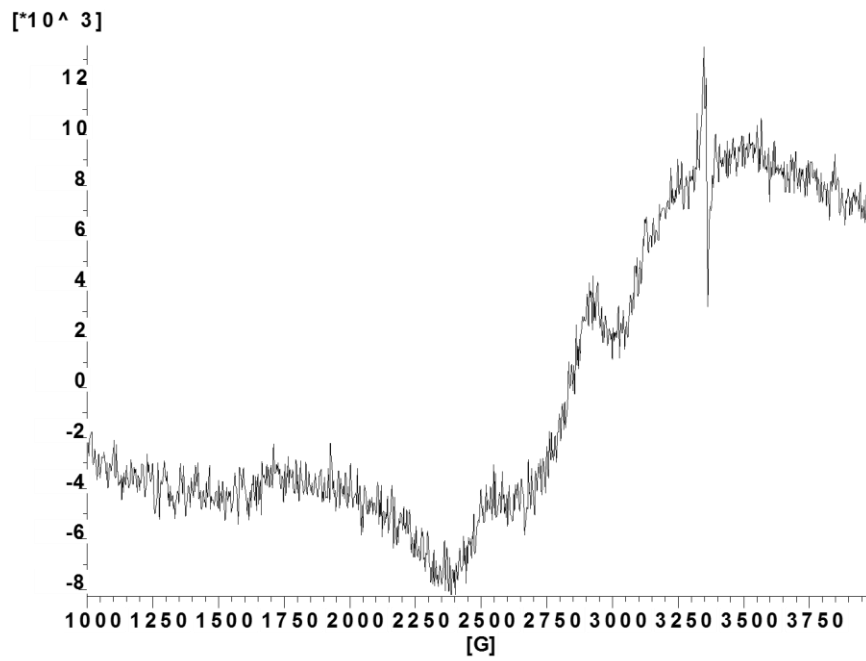
30 K:



100 K:

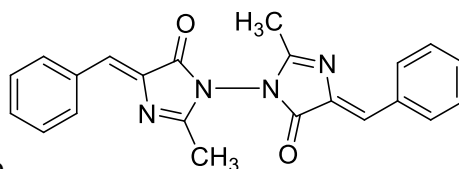


300 K:



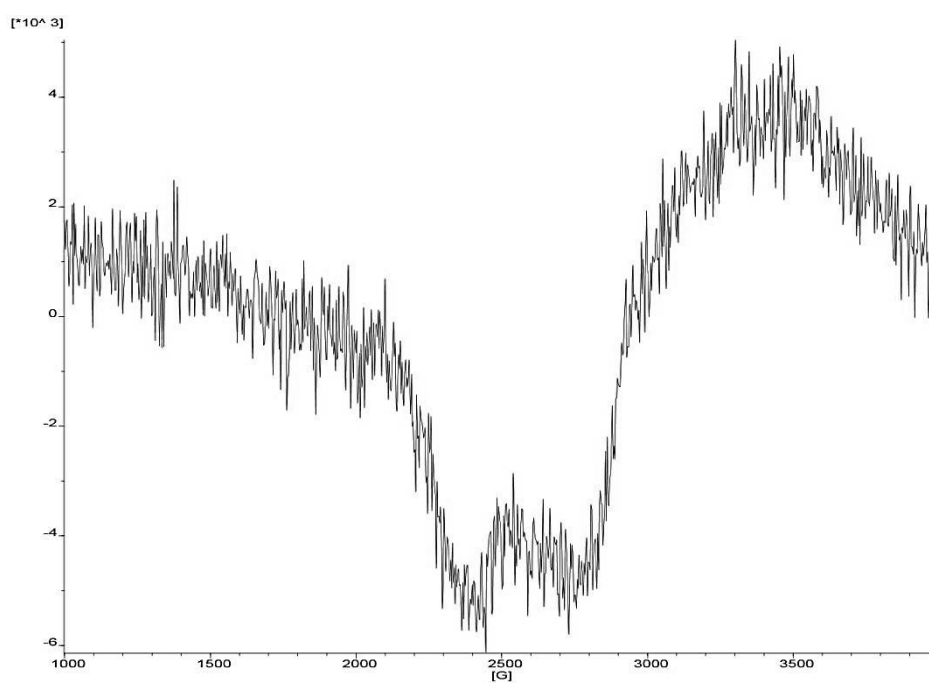
A2.2. Espectros EPR de sistemas macromoleculares

A2.2.1. Estructura dimérica

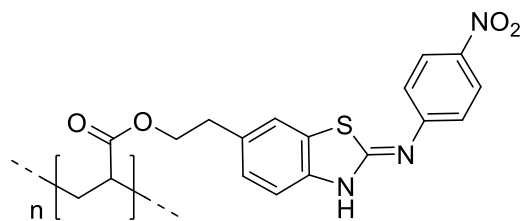


EPR de **114** en estado sólido

100 K:

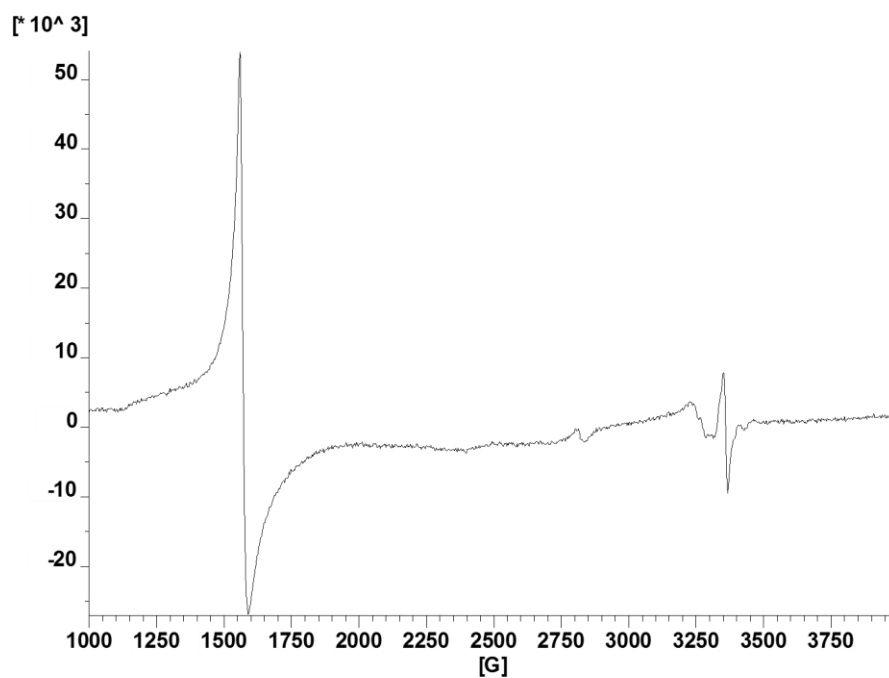


A2.2.2. Derivados del ácido poliacrílico (PAA)

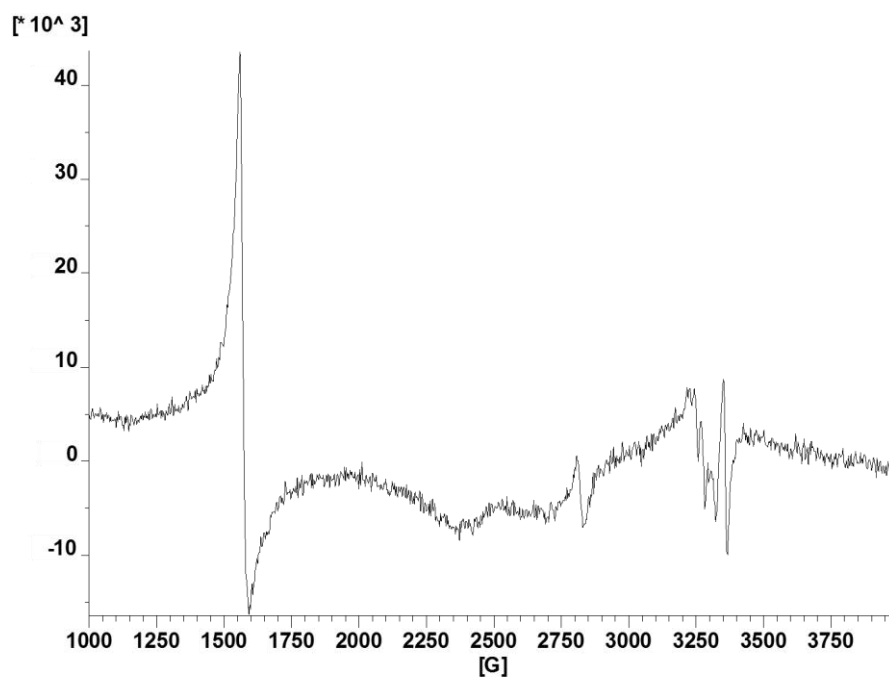


EPR de **124** en estado sólido

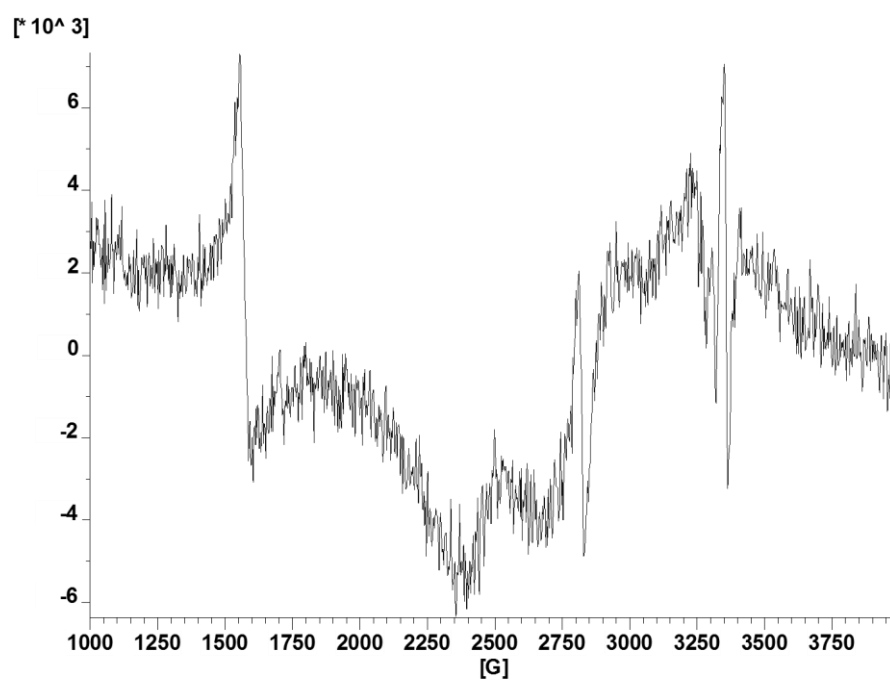
5 K:



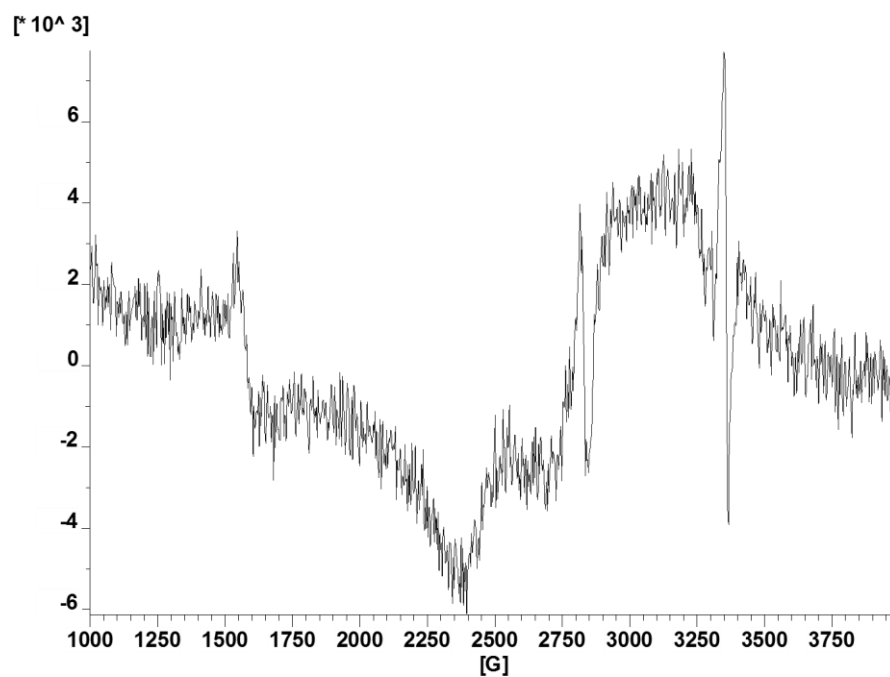
30 K:



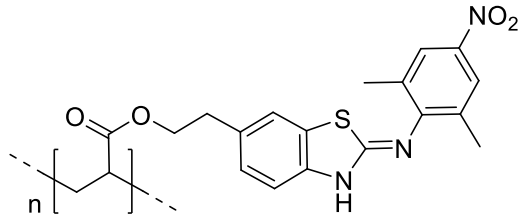
100 K:



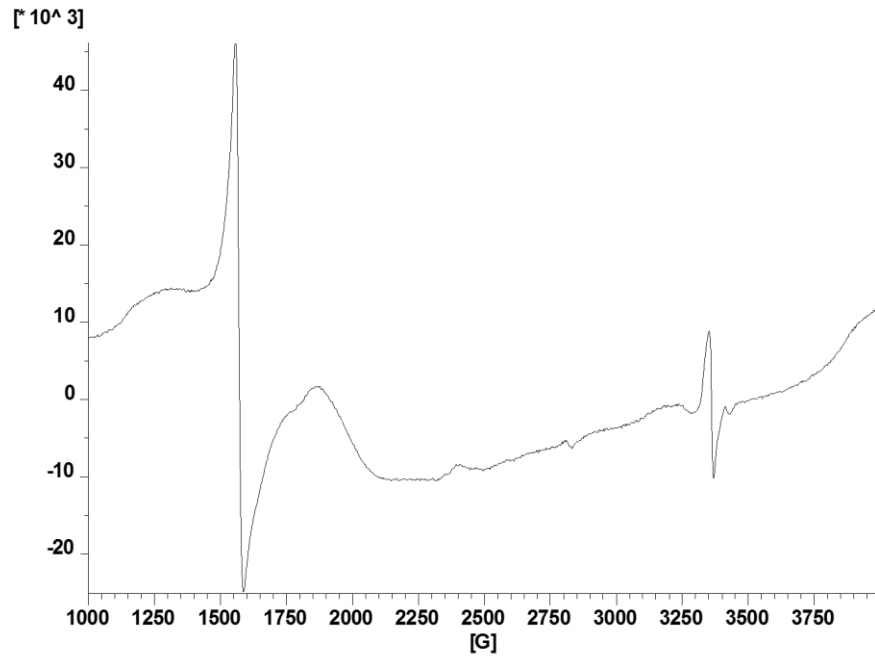
300 K:



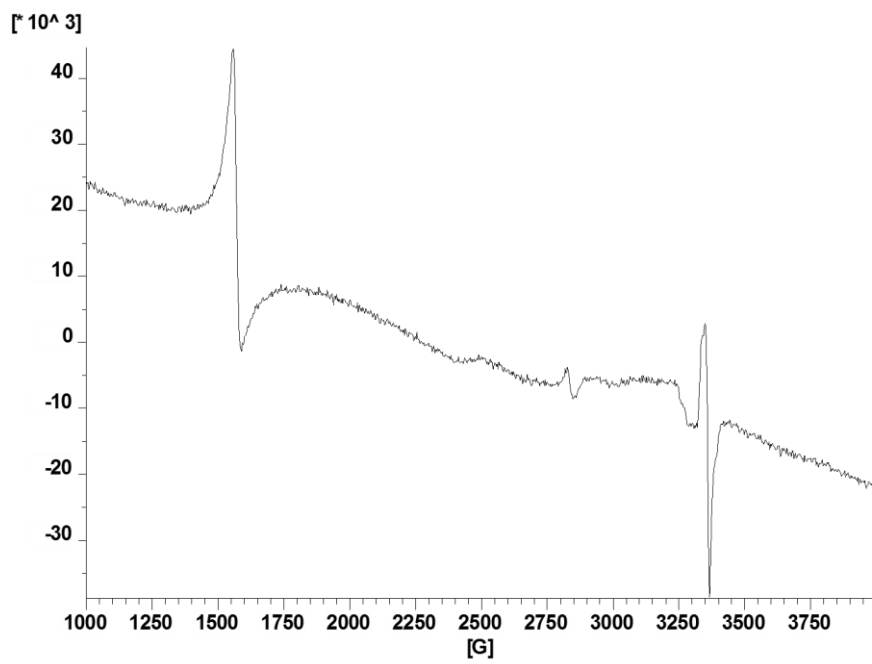
EPR de **125** en estado sólido



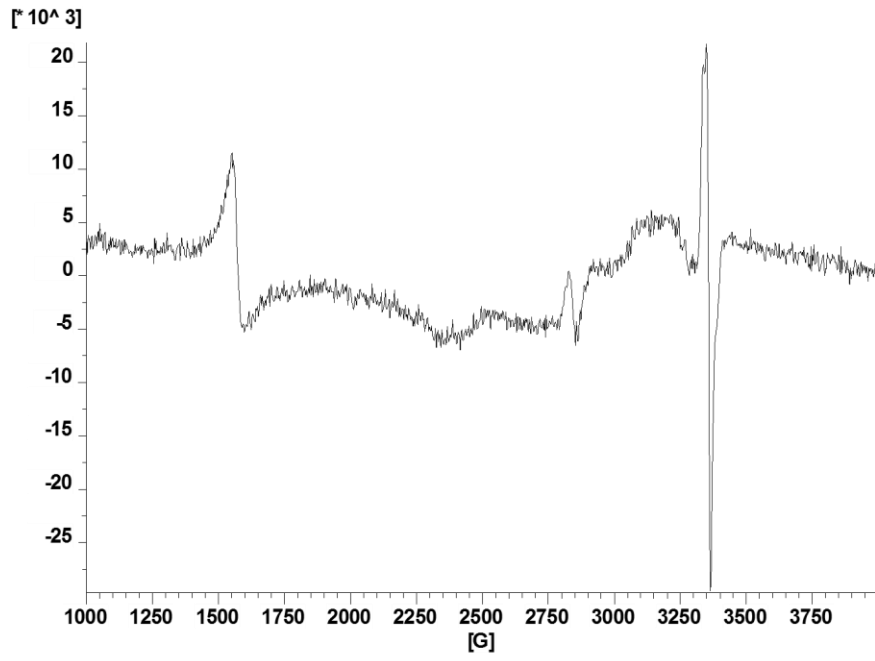
5 K:



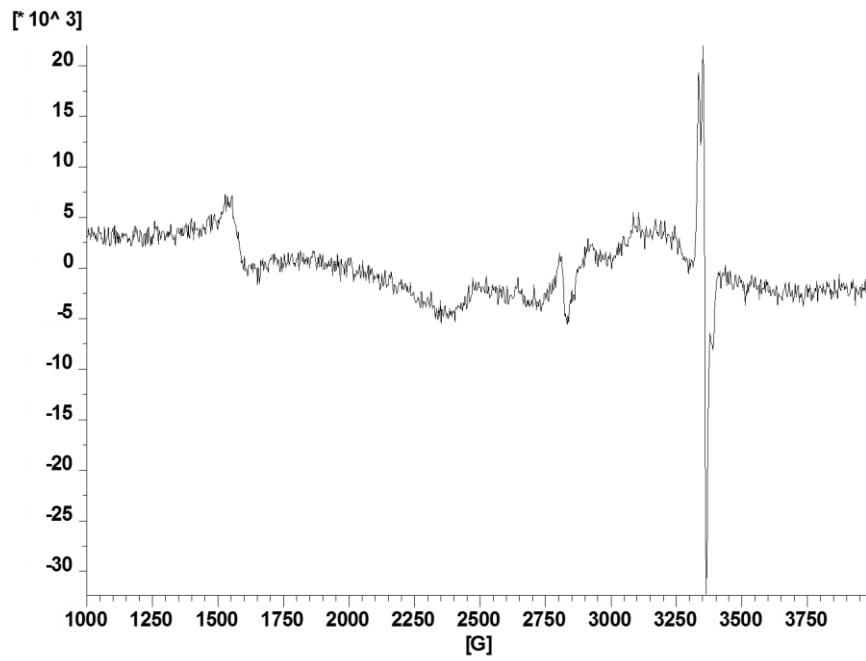
30 K:



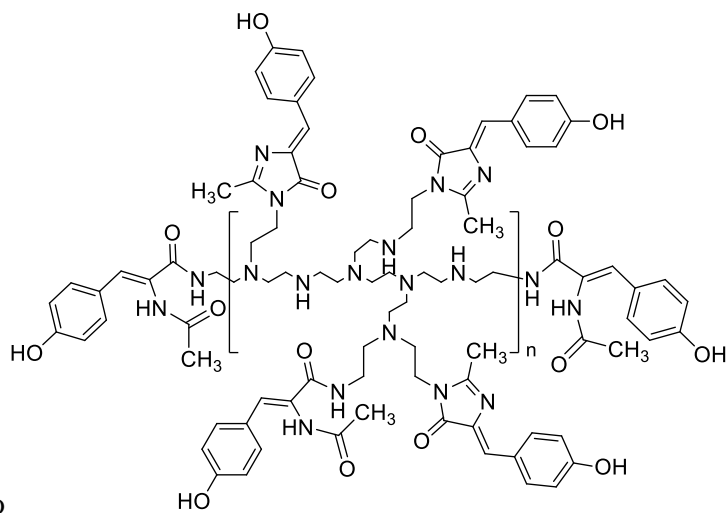
100 K:



300 K:

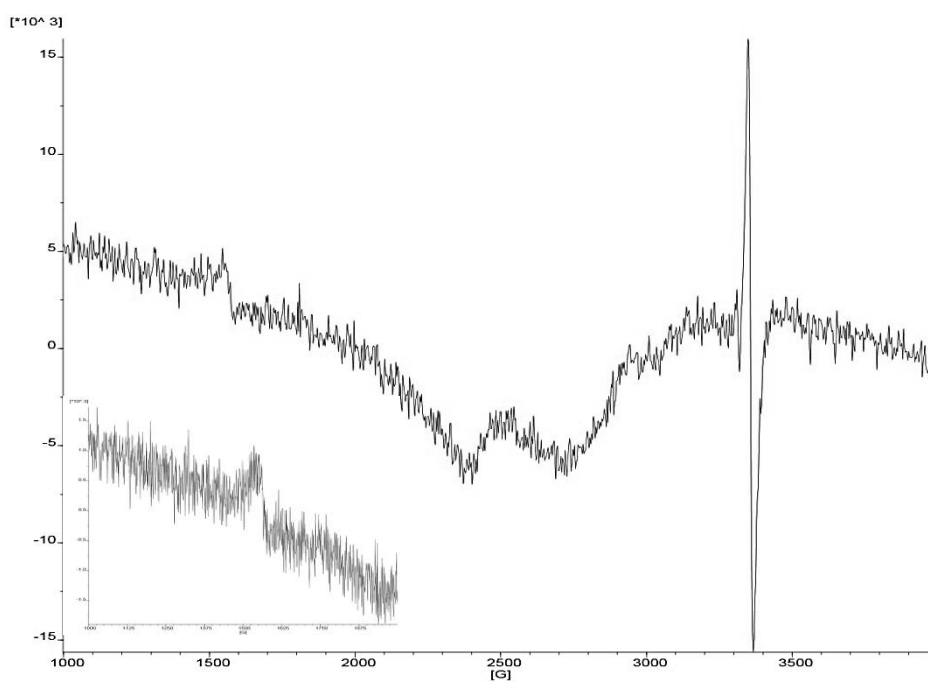


A2.2.3. Derivados de la polietilenimina ramificada (PEI)

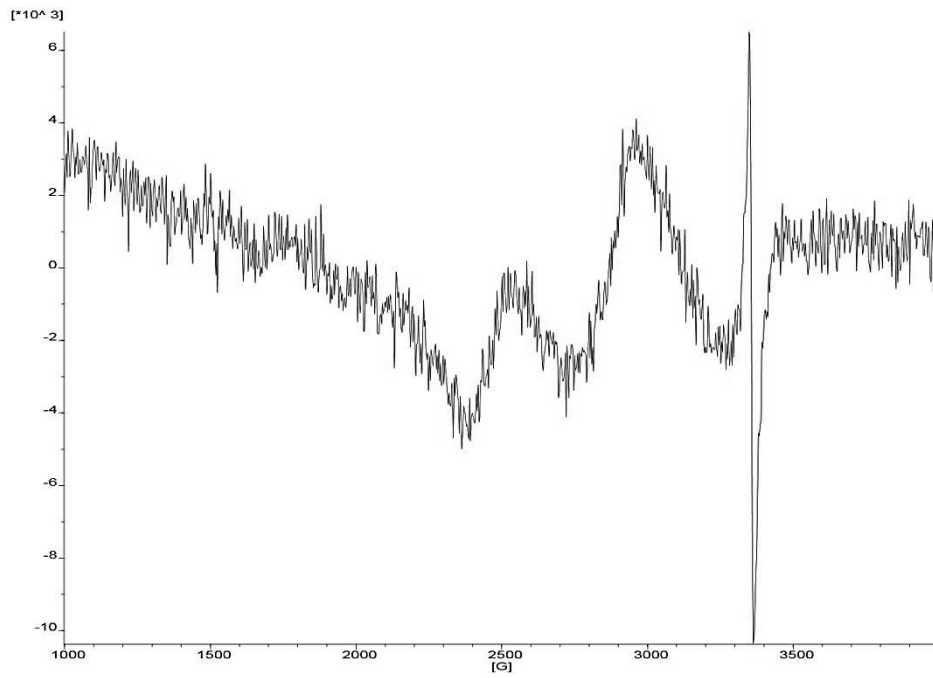


EPR de **132** en estado sólido

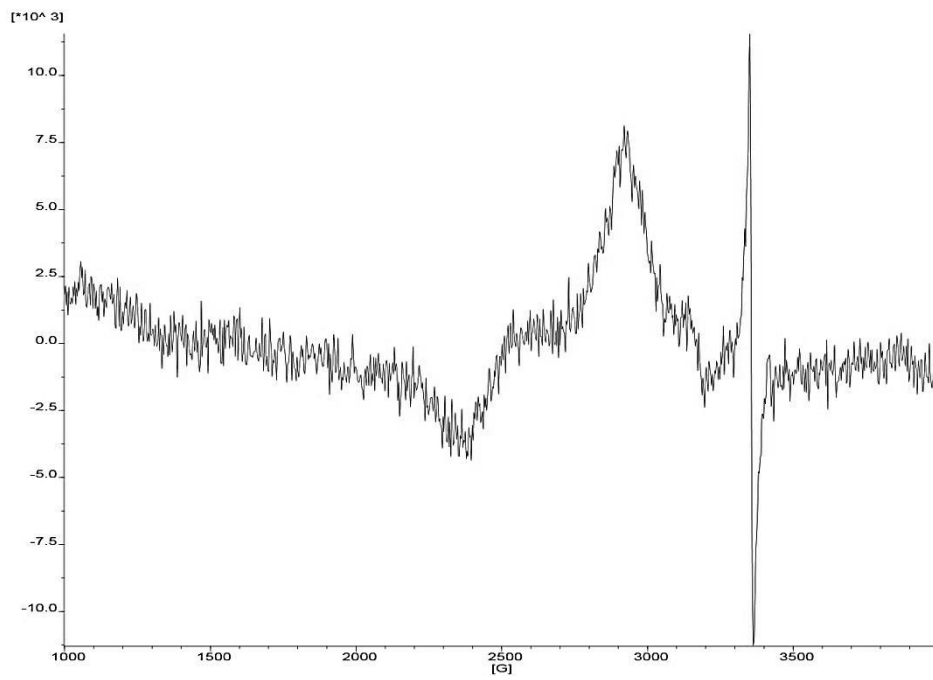
30 K:



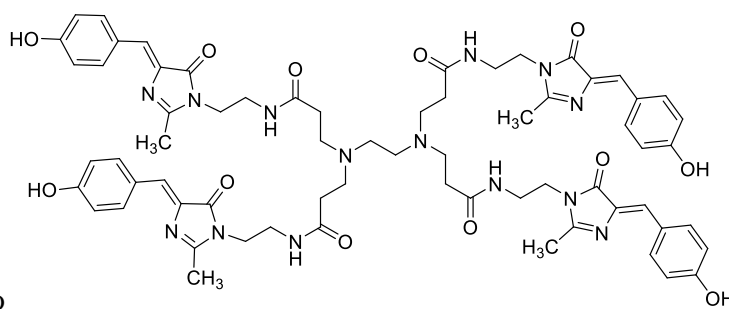
100 K:



300 K:

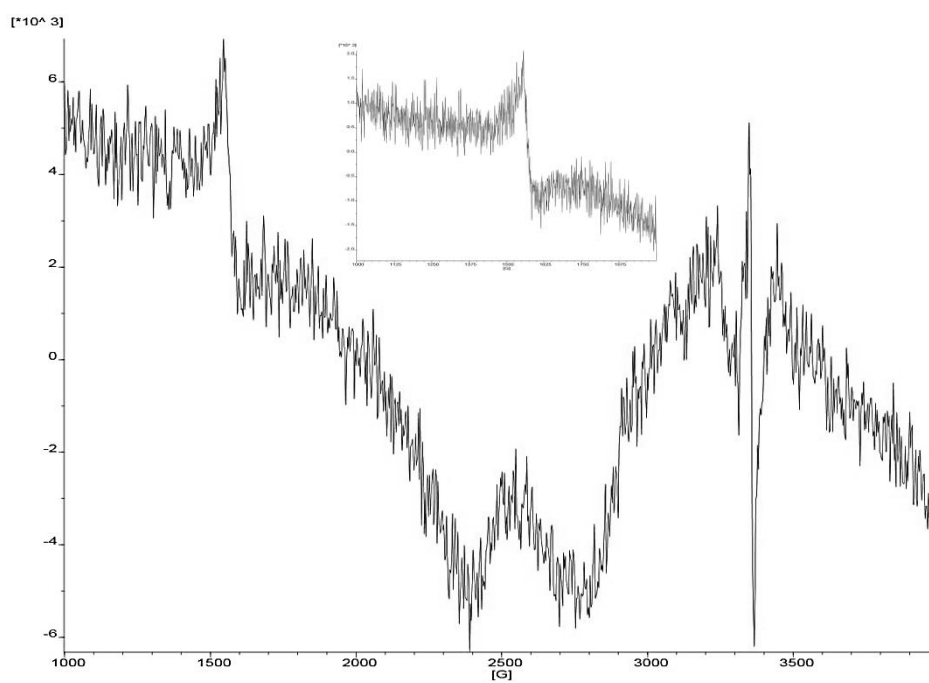


A2.2.4. Estructuras dendriméricas

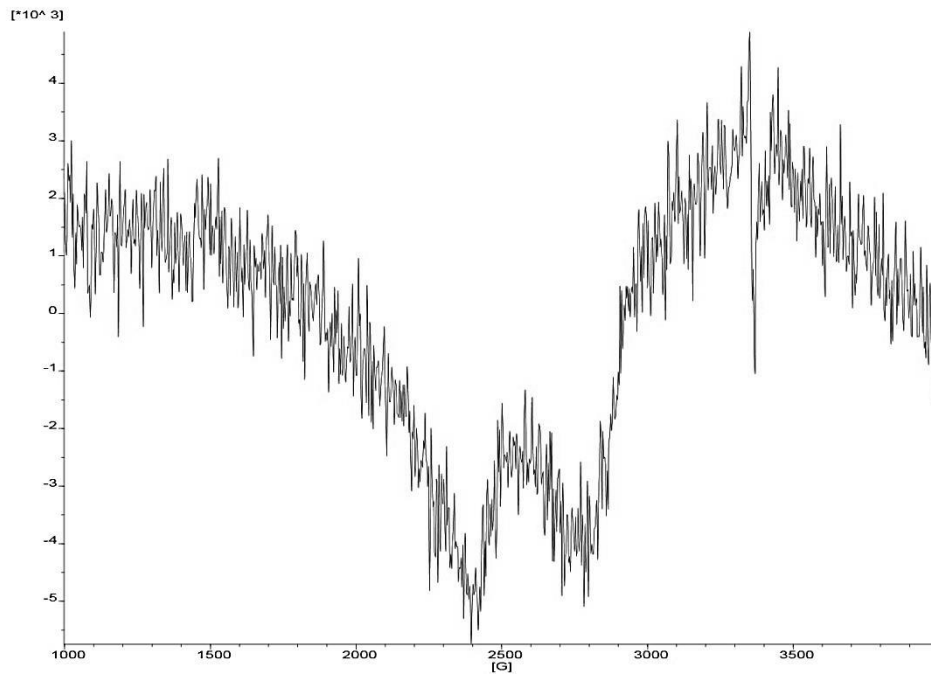


EPR de **159** en estado sólido

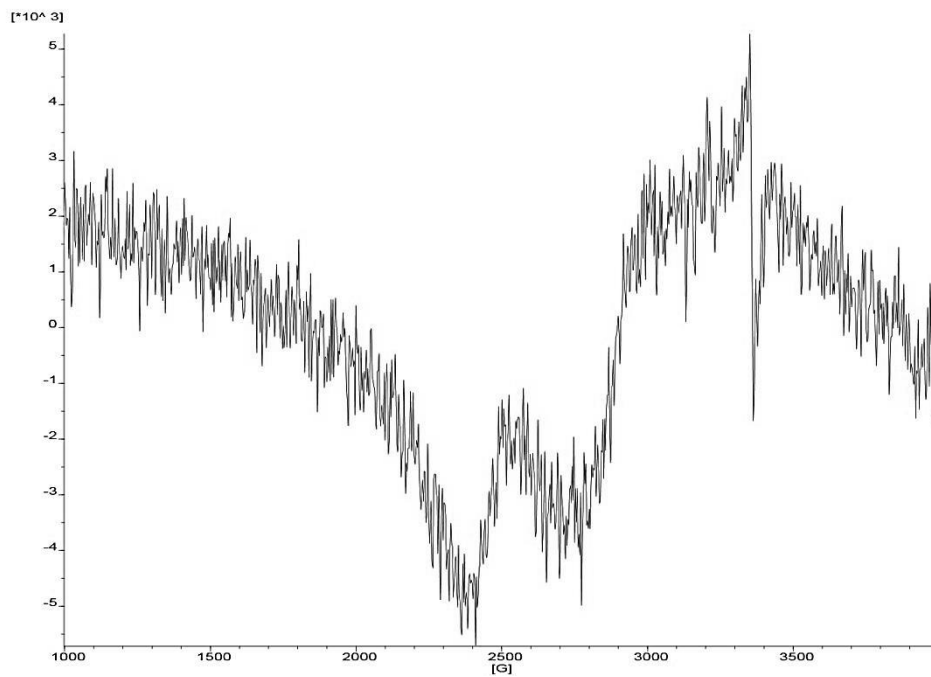
30 K:



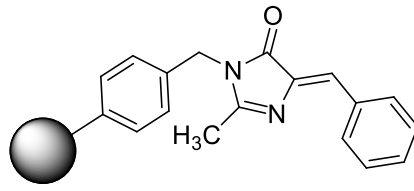
100 K:



300 K:

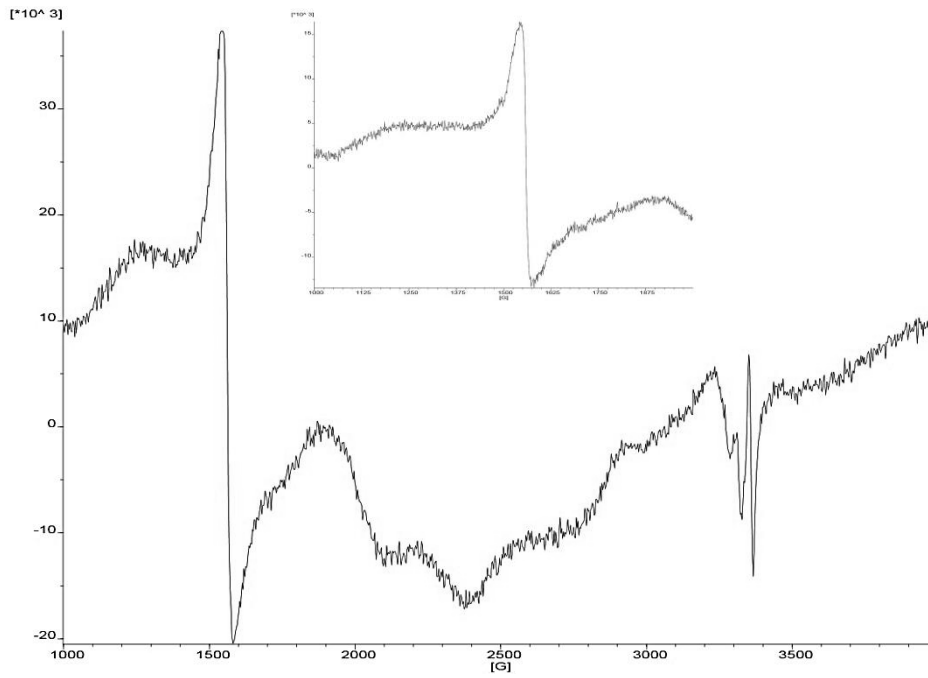


A2.2.5. Derivados del (aminometil)poliestireno reticulado

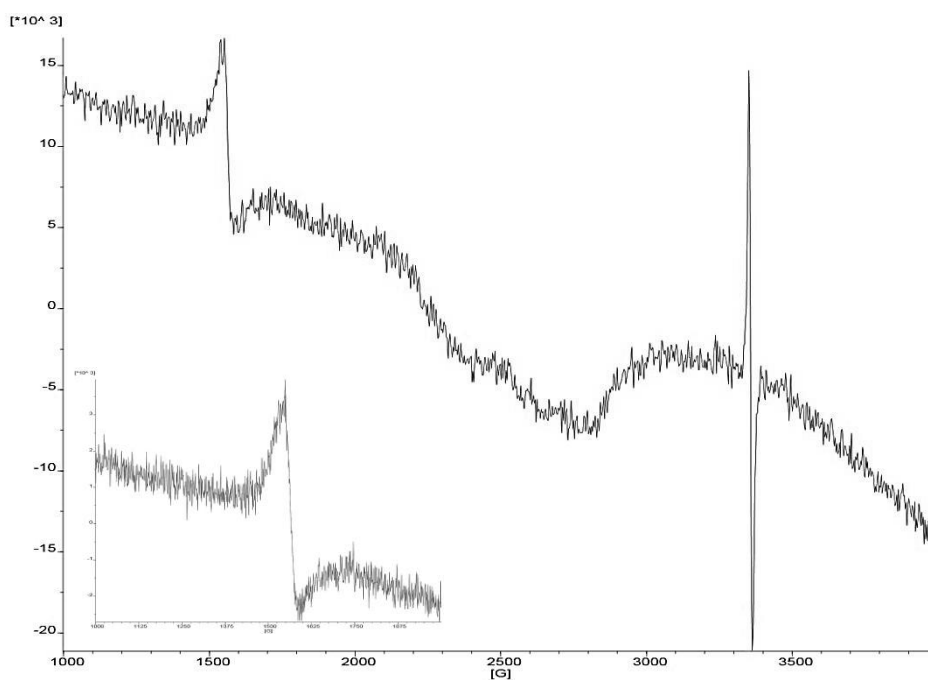


EPR de **163** en estado sólido

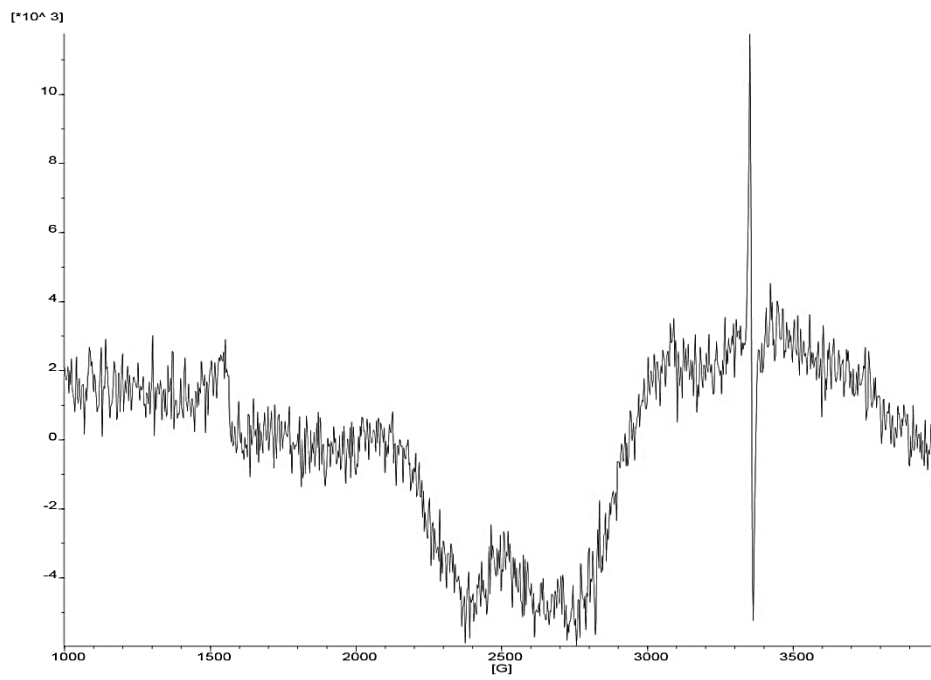
5 K:



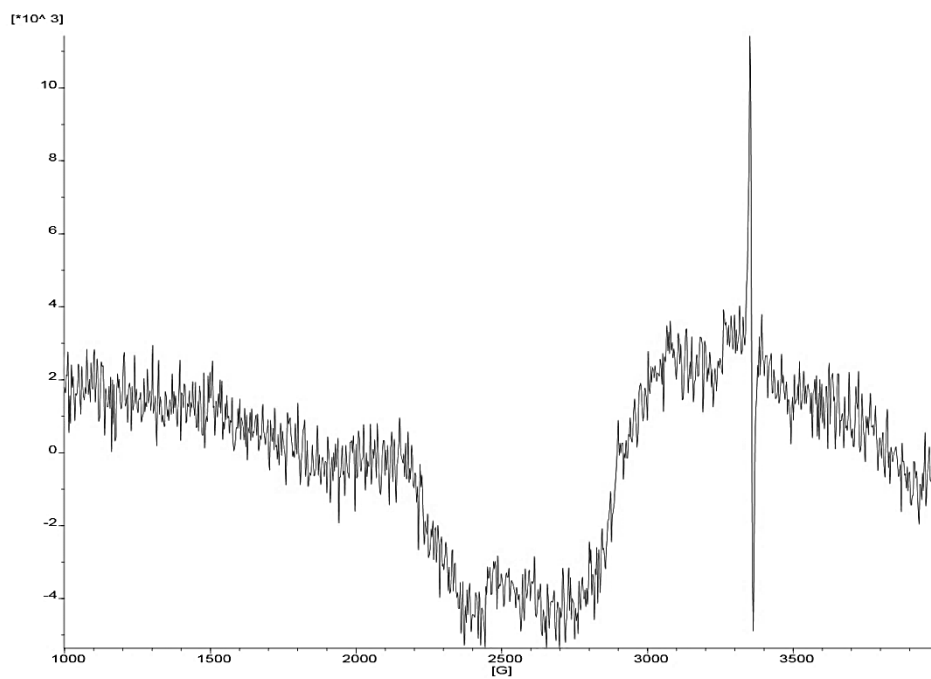
30 K:

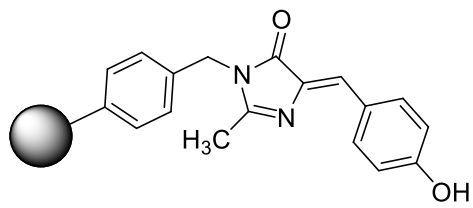


100 K:



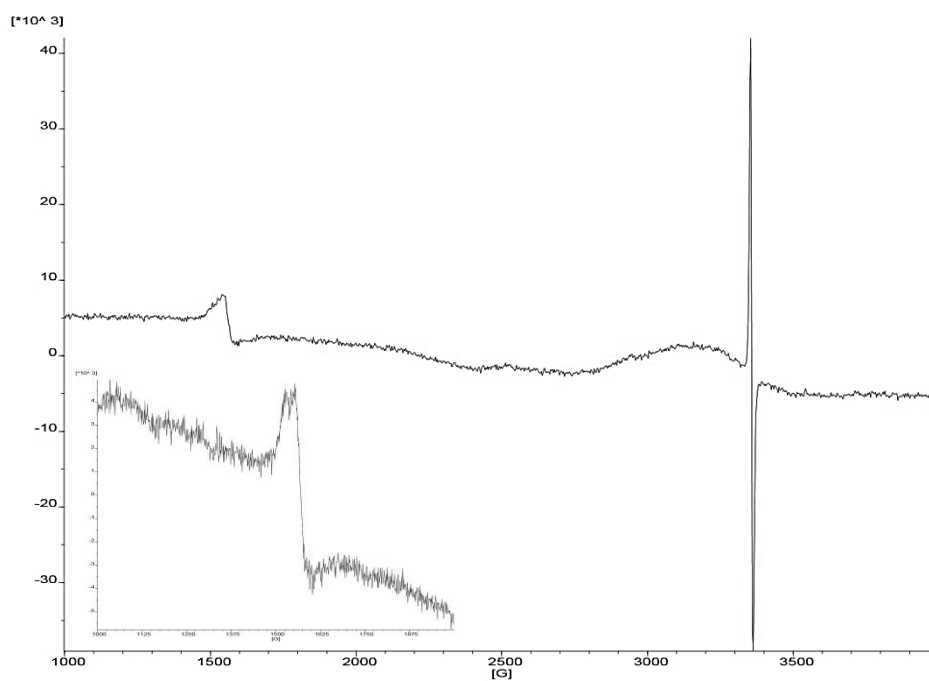
300 K:



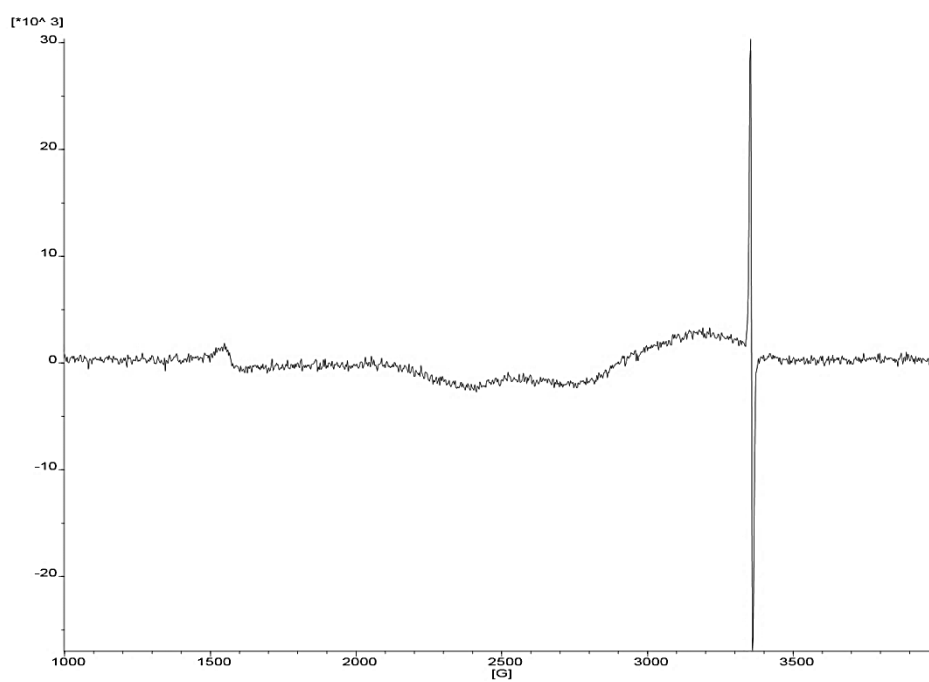


EPR de 171 en estado sólido

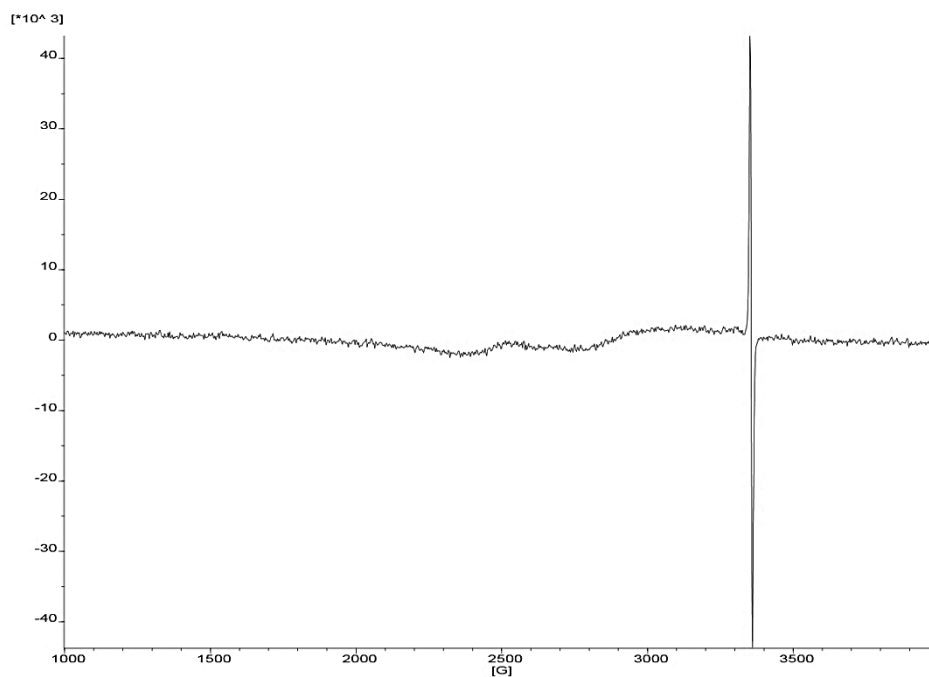
30 K:

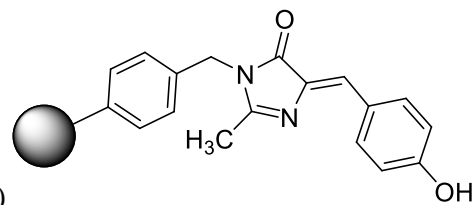


100 K:



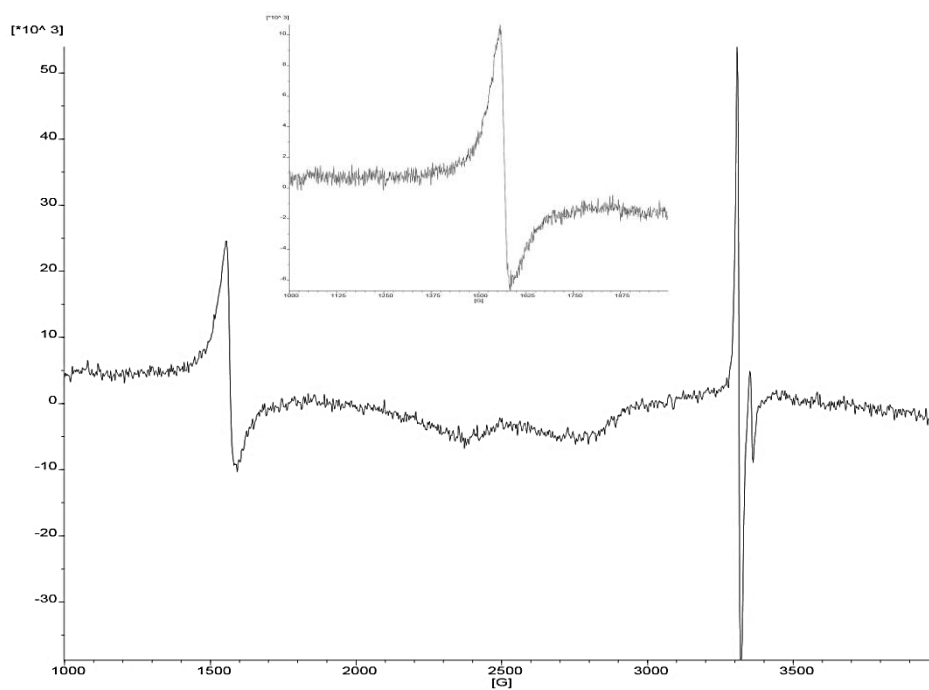
300 K:



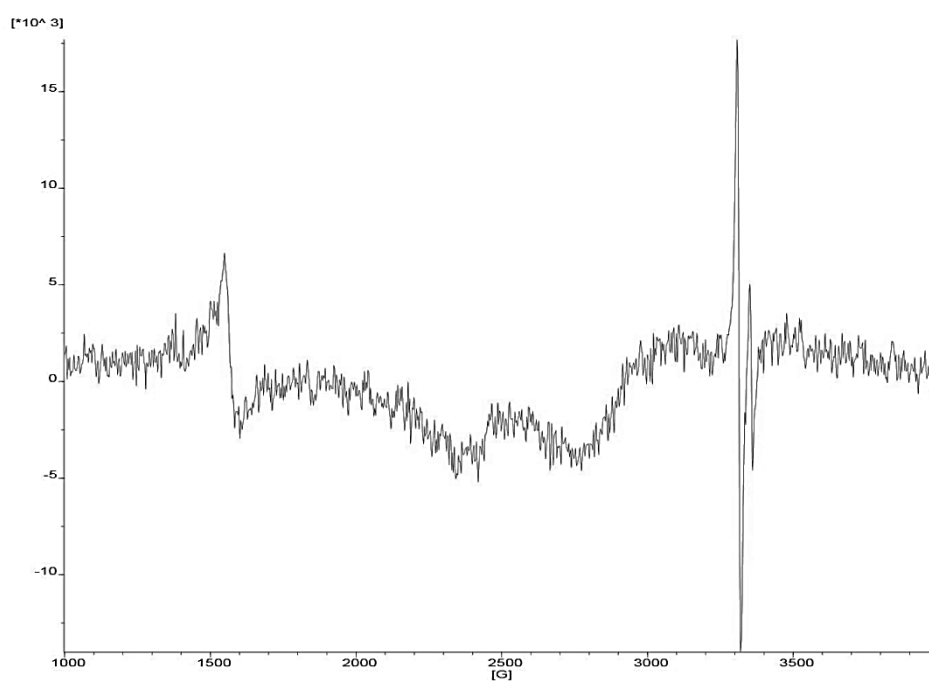


EPR de 171 en estado sólido (empleando HMDS)

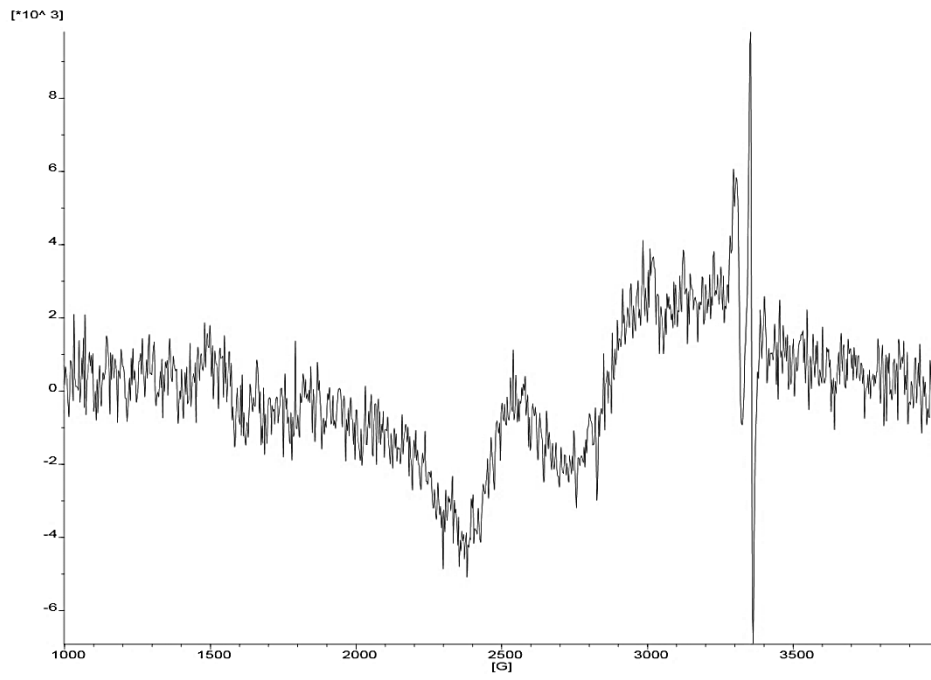
30 K:

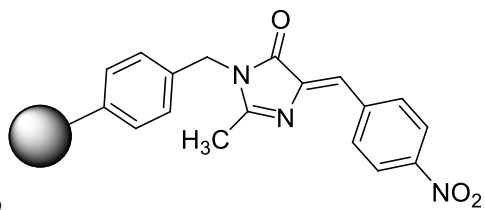


100 K:



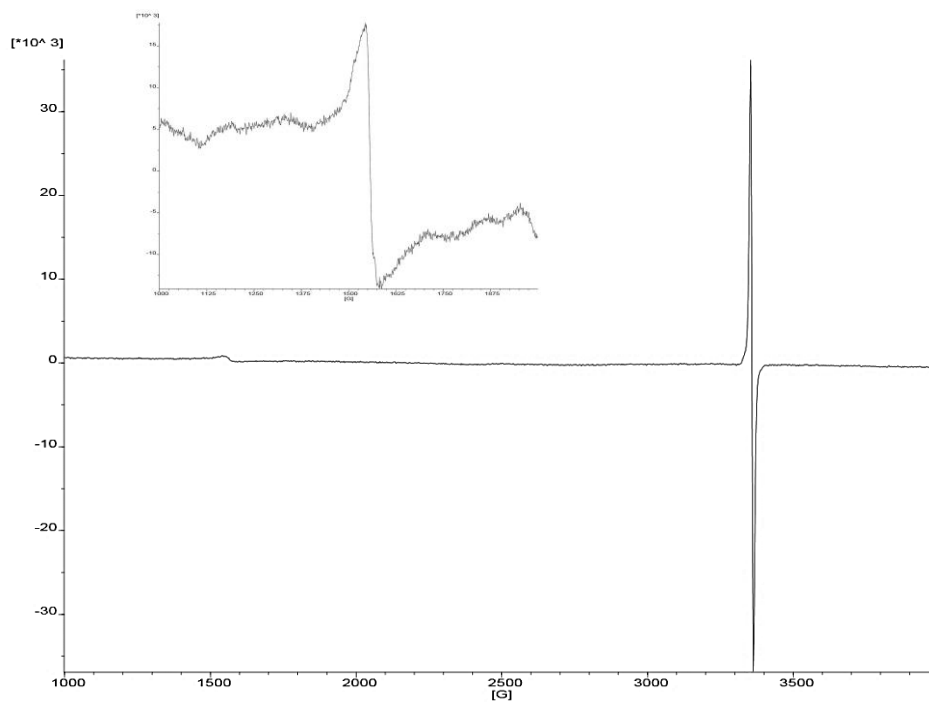
300 K:



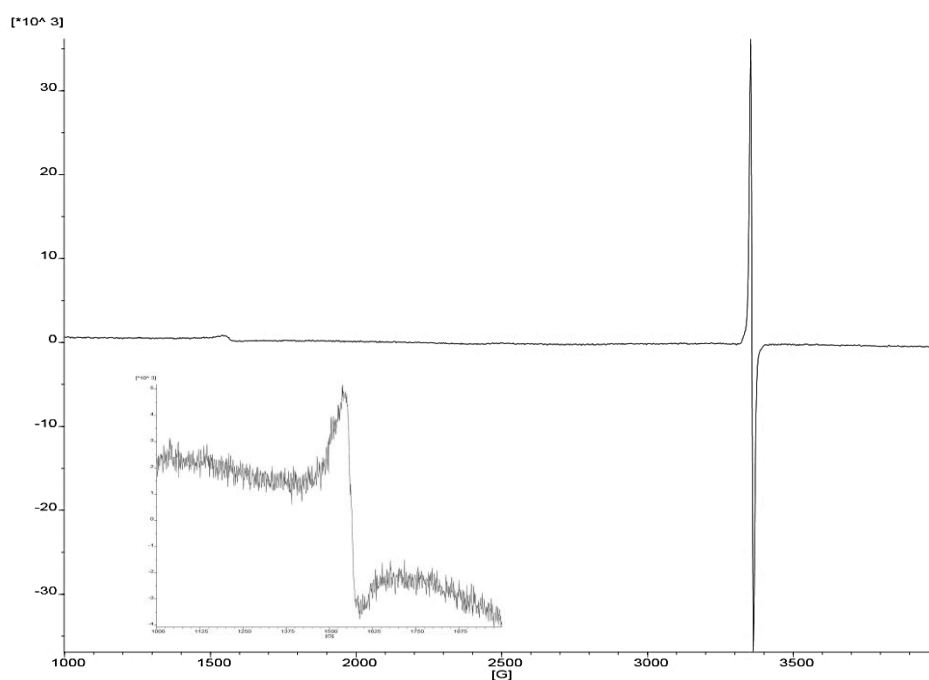


EPR de 173 en estado sólido

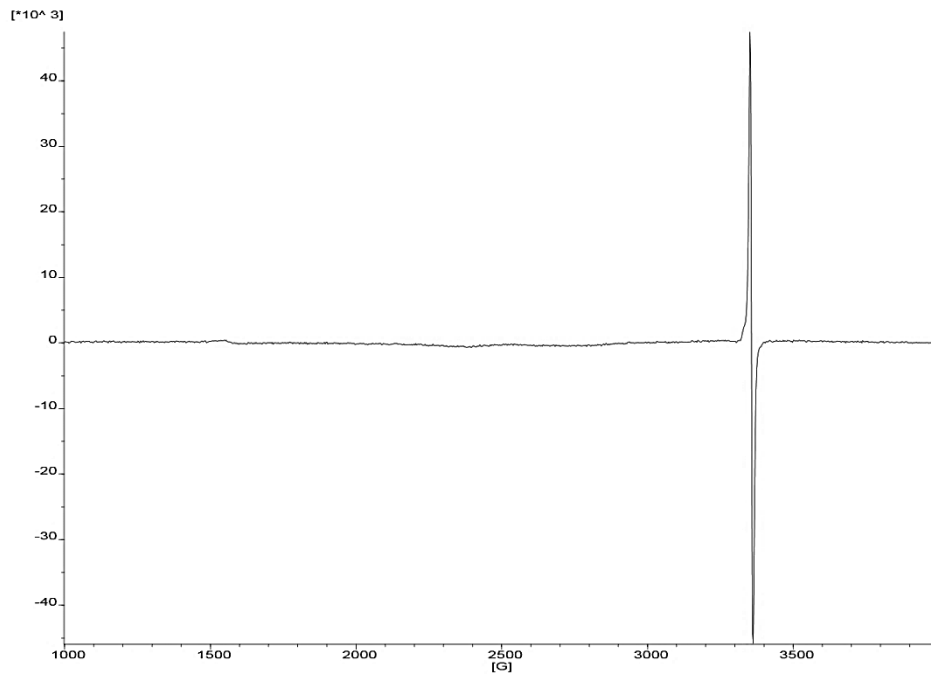
5 K:



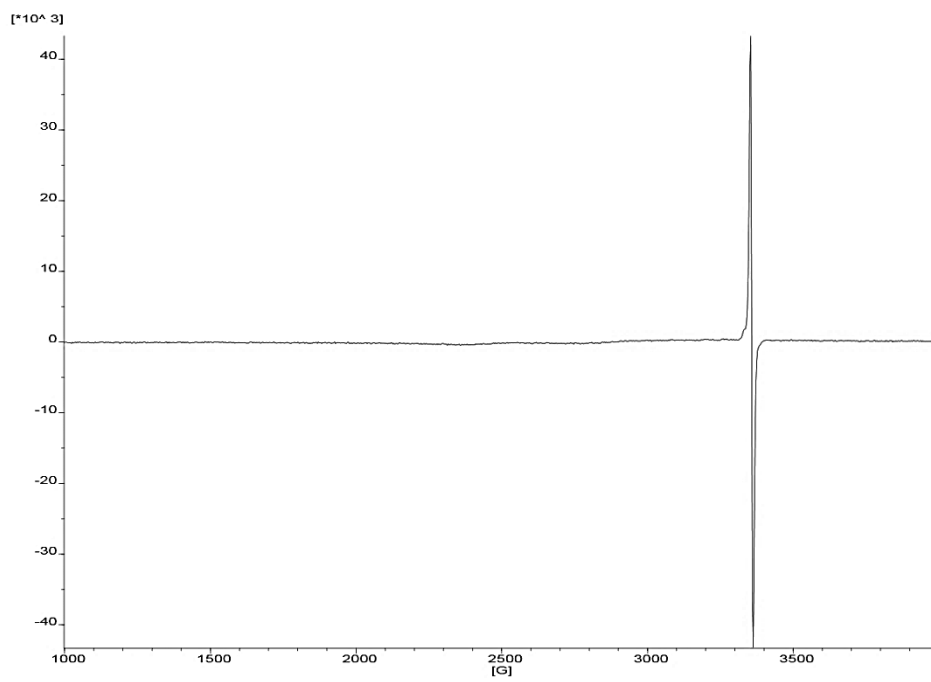
30 K:

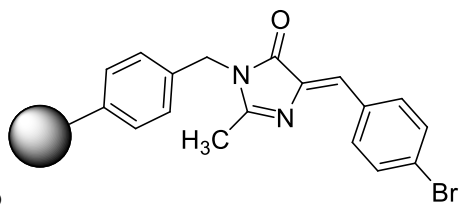


100 K:



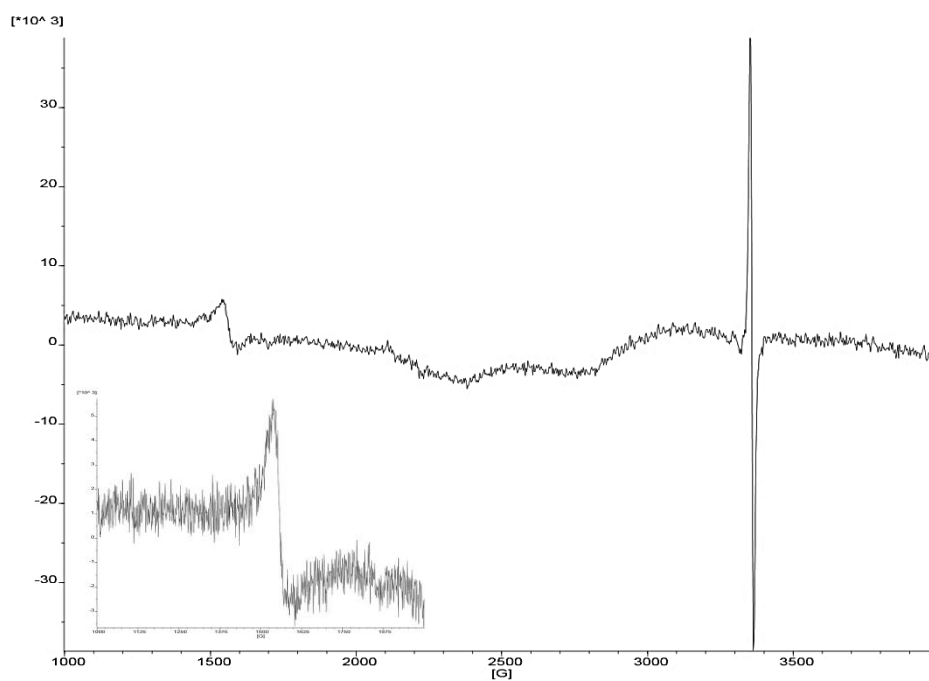
300 K:



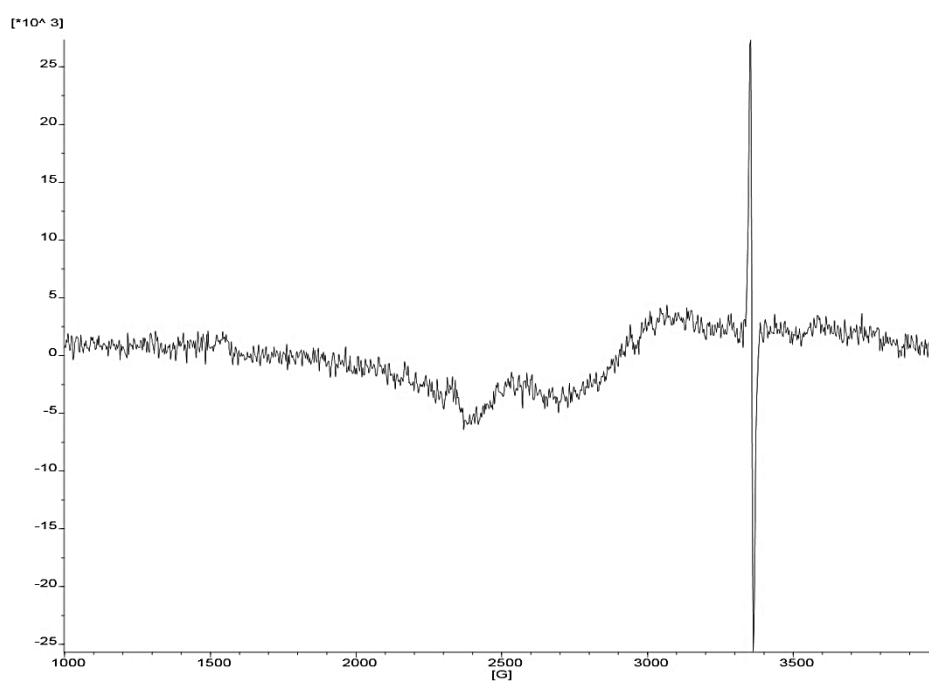


EPR de 174 en estado sólido

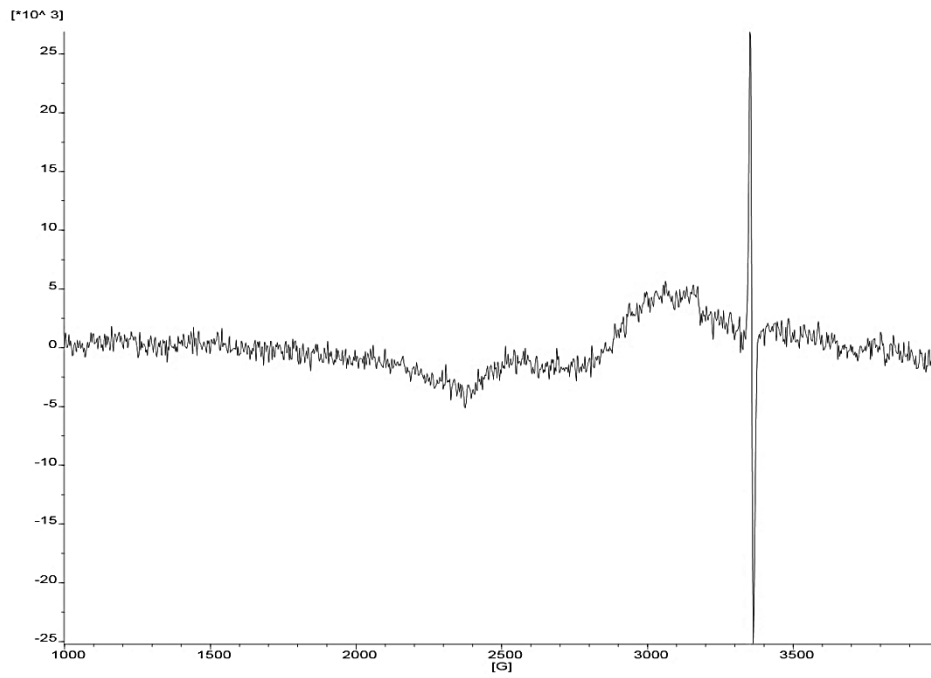
30 K:



100 K:



300 K:



ACRÓNIMOS

(acetato de etil ciano (hidroxiiminio))	oxima
Ácido etilendiaminotetraacético	EDTA
Ácido poliacrílico	PAA
Ácido trifluoroacético	TFA
(aminometil)poliestireno reticulado	AMPS ret.
Azobisisobutironitrilo	AIBN
Banda ancha	b.s.
Campo magnético aplicado	B
Cloruro de fluorenilmetiloxicarbonil	FmocCl
Cromatografía de gases	GC
Cromatografía en capa fina	CCF
Cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas	HPLC-EM
Desorción/ionización láser asistida por matriz – tiempo de vuelo	MALDI-TOF
Detector de fotodiodo	PDA
Detector de ionización de llama	FID
Diciclohexilcarbodiimida	DCC
Diciclohexilurea	DCU
Diisopropilcarbodiimida	DIC
Dimetilacetamida	DMA
Di- <i>tert</i> -butil dicarbonato	Boc ₂ O
Espectrometría de masas	EM
Espectrometría de masas de alta resolución	HRMS
Espectroscopía Infrarroja	IR
Éter de <i>tert</i> -butildifenilsililo	-OTBDPS
Éter de triisopropilsililo	-OTIPS

Acrónimos

Éter de Trimetilsililo	-OTMS
Factor de retención	R _f
Fluorenilmetiloxycarbonil	Fmoc
Fluoruro de tetrabutilamonio	TBAF
Generación n	G _n
(<i>Green Fluorescent Protein</i>), proteína verde fluorescente	GFP
Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	EDC·HCl
Impacto electrónico	EI
Ionización por <i>electrospray</i> (alta resolución), modo negativo	ESI-alta res. (-)
Ionización por <i>electrospray</i> (alta resolución), modo positivo	ESI-alta res. (+)
Ionización por <i>electrospray</i> (baja resolución), modo negativo	ESI-baja res. (-)
Ionización por <i>electrospray</i> (baja resolución), modo positivo	ESI-baja res. (+)
Metoximetil acetal	-OMOM
<i>N</i> -bromosuccinimida	NBS
<i>N,N</i> -diisopropiletilamiina	DIPEA, DIEA
<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMF
Oersted, unidad de intensidad del campo magnético B aplicado	Oe
Partes por millón	ppm
Peso molecular en peso medio	M _w
Peso molecular promedio en número	M _N
Poli(amidoamina)	PAMAM
Polietilenimina ramificada	PEI, Poli-NH ₂
Propiedades ópticas no lineales	NLO's
Relación carga/masa	m/z
Resonancia paramagnética electrónica	EPR, RPE, RSE

Acrónimos

Temperatura de transición vítrea	T _g
<i>tert</i> -butiloxycarbonil	Boc
Tetrametilsilano	TMS
Tiempo de retención	t _r
Transformada de Fourier-Espectroscopía Infrarroja	FT-IR
Ultravioleta-visible	UV-vis
Unidades de susceptibilidad magnética del SI ($4\pi \times 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ mol}^{-1}$)	emu/mol
1,1,3,3-tetrametilguanidina	TMG
1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano	HMDS
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	DBU
4-dimetilaminopiridina	DMAP
4-(<i>p</i> -hidroxibenciliden)-imidazolin-5-ona, cromóforo de la GFP	<i>p</i> -HBDI

