



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

Facultad de Química

Posgrado en Ciencias Químicas

Tesis

Para obtener el grado de:
Doctor en Ciencias Químicas.

**“Reactividad de dienos *exo*-oxazolidin-2-ona
N-sustituidos con naftoquinonas y
chalconas.”**

Presenta: M. en C.Q. Salvador Mastachi Loza.

Dirigida por:

Dra. María Paulina Aydeé Gracia Fuentes Benítez

Dr. Carlos González Romero

Dr. Eduardo Díaz Torres

DICIEMBRE DE 2018
TOLUCA, EDO DE MÉX.



I.



"Humanity does not ask us to be happy. It merely asks us to be brilliant on its behalf."

-Orson Scott Card, *Ender's Game*

Yo no sé si sea brillante, pero la Síntesis Orgánica me encanta.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a **mis padres y hermano** porque me han acompañado siempre en cada uno de mis logros como mi principal fuente de enseñanzas, educación e inspiración.

A mi pareja, la **M. en C.Q. Tania I. Ramírez Candelero**, por su incondicional apoyo, consejos, enseñanzas, diversiones, regaños y opiniones sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A mi **familia: sobrinos, primos, tíos y abuelita** porque durante toda mi vida me han brindado los mejores momentos y cariño además de ser inspiración y orgullo.

A la **Dra. Aydeé Fuentes Benítes, Dr. Carlos González Romero, Dr. Eduardo Díaz Torres** y al **Dr. Joaquín Tamariz Mascarua** por haberme brindado su conocimiento en cada uno de los pasos de este trabajo, por mantenerme siempre mirando hacia adelante e impulsarme cada vez a alcanzar nuevas metas.

A mis compañeros del laboratorio, **Alejandra, Pepe, Carlos Augusto, Itzel, Dulce, Zaira** y **estudiantes** que realizaron su servicio social durante el desarrollo de estos proyectos por los momentos de trabajo y diversión que compartimos.

A la **M. en C. Ma. de las Nieves Zavala Segovia** y a la **M. en C. Lizbeth Triana Cruz** del Centro Conjunto de Investigaciones Químicas UAEM—UNAM por su apoyo en los análisis de Resonancia Magnética Nuclear y Espectroscopia de Masas, respectivamente, de todos los compuestos descritos en el presente trabajo.

El Grupo de Investigación agradece a la **Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados** de la UAEM por el financiamiento otorgado a través de los proyectos No.3804/2014/CID y No.4512/2018/CI; y al **CONACyT** (Beca de Posgrado No. 401195).



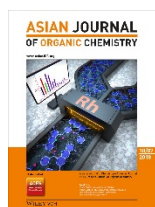
NOTA PARA EL LECTOR.

Los resultados que se encuentran en el presente escrito han sido publicados o se encuentran en revisión para su publicación en revistas científicas internacionales indizadas. Dichos resultados están representados por un artículo publicado y un artículo enviado para su publicación. Para facilitar la lectura de la tesis nos referiremos a ellos como Proyecto uno y Proyecto dos.

En el apartado de discusión de resultados se adjuntan cada uno de estos trabajos y además es importante mencionar que cada uno de los compuestos sintetizados fueron identificados por Resonancia Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C , y experimentos bidimensionales), espectrometría de masas de baja resolución (MS) y/o alta resolución (HRMS); y algunos de ellos por cristalografía de rayos X. Sin embargo, las copias de dichos análisis no se adjuntan en este trabajo ya que pueden consultarse directamente en los sitios/ligas web abajo mencionados en los apartados de la información de soporte.

Es así como el lector puede consultar directamente estos archivos PDF de sus fuentes originales, disponibles en las plataformas web de cada editorial. A continuación, se presentan las referencias correspondientes para dichos trabajos:

Proyecto 1.



"Reactivity of *N*-Substituted *exo*-oxazolidin-2-one dienes with naphthalene chalcones and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds" *Asian J. Org. Chem.* **2018**, (7), 2120–2125 Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajoc.201800496>

Proyecto 2.

"Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones by a highly regioselective Diels-Alder cycloaddition with chalcones." enviado a la revista *European Journal of Organic Chemistry* encontrándose en proceso de revisión por los arbitros.

*Adicional a este trabajo se realizó la síntesis de compuestos derivados de las chalconas de 1,4-dimetoxinaftaleno, proyectos que están siendo complementados y cuyos resultados serán presentados en trabajos posteriores.



Los proyectos descritos se llevaron a cabo en el laboratorio del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la UAEM, bajo la dirección de la **Dra. Aydeé Fuentes Benites**, **Dr. Carlos González Romero** y **Dr. Eduardo Díaz Torres**.

IV.

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo.
ccf	Cromatografía en capa fina.
COSY	Correlación espectroscópica ^1H - ^1H .
DCE	Dicloroetano.
DCM	Diclorometano.
eq.	Equivalente.
g	Gramo.
h	Hora.
HMBC	Correlación de enlace múltiple heteronuclear.
HMQC	Coherencia cuántica múltiple heteronuclear.
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía.
Hz	Hertz.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía.
mg	Miligramo.
MHz	Megahertz.
ml	Mililitro.
NOESY	Espectroscopia de efecto nuclear overhauser.
p.f.	Punto de fusión.
RMC ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece.
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.

I. RESUMEN.....	6
II. ANTECEDENTES.....	7
• 1.0 CICLOADICIÓN DE DIELS-ALDER.	7
• 1.1 Estereoquímica de la reacción.....	9
• 2.0 QUINONAS: NAFTOQUINONAS Y ANTRAQUINONAS.	11
• 2.1 Naftoquinonas	13
• 2.2 Antraquinonas.....	14
• 2.3 Quinonas en reacciones de Diels-Alder.	15
• 3.0 CHALCONAS.....	17
• 3.1 Síntesis.....	19
• 3.2 Chalconas en reacciones de Diels-Alder.	20
• 4.0 DIENOS EXO-HETEROCÍCLICOS.	20
• 3.1 Benzoxazolonas.....	23
• 4.0 CICLOADICIÓN FORMAL [3+3].	24
III. EXPECTATIVAS	27
• OBJETIVOS	27
• HIPÓTESIS.....	28
• JUSTIFICACIÓN.....	28
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
V. CONCLUSIONES	30
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	31
VII. ANEXOS	35



I. RESUMEN.

La reacción de Diels-Alder es una metodología que se ha utilizado desde su descubrimiento hasta la actualidad como uno de los métodos más importantes para la construcción de carbociclos y heterociclos de 6 miembros. Su aplicación ha permitido acceder fácilmente a esqueletos de moléculas encontradas en la naturaleza y de moléculas sintéticas utilizadas en distintas áreas de la industria. La reacción consiste, de manera general, en hacer reaccionar un dieno (4 electrones π) con un sistema de 2 electrones π que pueden provenir de grupos funcionales alqueno, alquino, carbonilo, nitrilo, entre otros; conocidos como dienófilos. Hay una gran cantidad de estudios que detallan el comportamiento y reactividad de distintos sustratos cuando se someten a las condiciones de esta reacción y presentan, en la mayoría de los casos, resultados interesantes que aumentan la posibilidad de utilizar esta metodología para la síntesis de cada vez un número más grande de moléculas.

Bajo este contexto, los dienos de tipo *exo*-oxazolidin-2-ona *N*-sustituidos son moléculas útiles y versátiles que llevan a cabo distintas reacciones entre las cuales podemos mencionar cicloadiciones de Diels-Alder, cicloadiciones (4+3) con cationes oxalílicos, formación de complejos metálicos y oxidaciones para formar oxazolidin-2,4-dionas. Esta versatilidad ha llevado incluso a la síntesis de carbazoles naturales.

Cuando se han utilizado para la reacción de Diels-Alder se obtienen compuestos llamados tetrahidrobenzoxazol-2-onas, los cuales son importantes precursores de las benzoxazolonas. Las benzoxazolonas son compuestos que han sido aislados de distintas plantas desde hace aproximadamente 30 años. El descubrimiento de esta estructura heterocíclica se volvió muy importante dada la extensa actividad biológica encontrada tanto en derivados naturales como sintéticos.

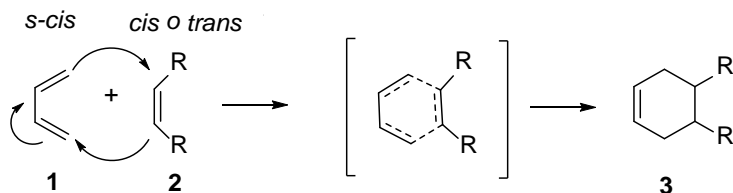
En este trabajo se describe la reactividad que tienen estos dienos con dos tipos de dienófilos, que también son moléculas importantes en la síntesis orgánica, las naftoquinonas y las chalconas. Al estudiar dicha reactividad se logró realizar la síntesis de nuevas tetrahidrobenzoxazol-2-onas y se hicieron observaciones interesantes con respecto al comportamiento de las chalconas y naftoquinonas como dienófilos. Por otro lado, se descubrió una nueva reacción para estos dienos a partir de la cual se pueden sintetizar cromenos al condensarse con compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos. Además, en el transcurso de este trabajo también se desarrolló un protocolo de síntesis para la obtención de nuevas chalconas que presentan en su estructura anillos de naftoquinona.

II. ANTECEDENTES.

1.0 CICLOADICIÓN DE DIELS-ALDER.

La reacción de cicloadición de Diels-Alder fue presentada en 1928 por Otto Diels y su estudiante Kurt Alder, con esto marcaban precedentes para la síntesis de compuestos naturales ya que ellos mencionaban que se abría un campo nuevo de síntesis de moléculas naturales como terpenos, sesquiterpenos e incluso alcaloides.

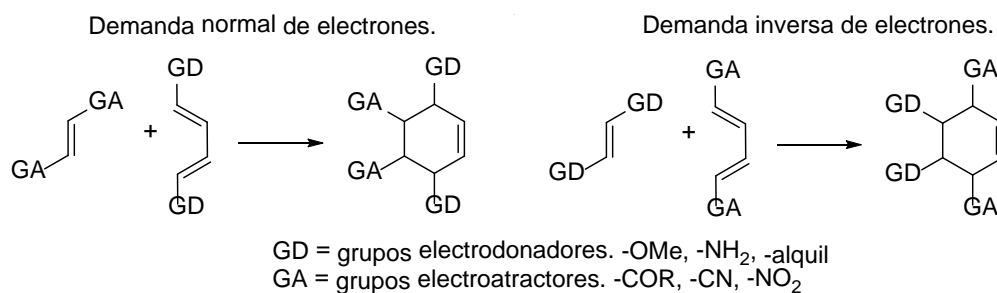
Una reacción de cicloadición involucra la combinación de 2 moléculas para la formación de un anillo donde la reorganización de los electrones π de las moléculas abre paso para la formación de dos nuevos enlaces del tipo σ y uno de tipo π . Las cicloadiciones se pueden clasificar especificando el número de electrones π que tiene cada una de las especies involucradas en la reacción de manera que la reacción de Diels-Alder es también conocida como una cicloadición de tipo [4+2]. Es así como, de manera general, implica la condensación de un dieno conjugado **1** (4 electrones π) y un alqueno o alquino comúnmente conocido como dienófilo **2** (2 electrones π). Es importante mencionar que la reacción no está limitada a dienos o alquenos. El producto de esta reacción siempre será un anillo de 6 miembros, más comúnmente un ciclohexeno **3**.¹ Existen distintas aproximaciones para explicar el mecanismo de reacción² pero la más utilizada indica que ocurre de una forma concertada como se observa en el **Esquema 1**. En algunos casos la reacción puede ser reversible, sin embargo, la reacción retro-Diels-Alder implica el uso de muy altas temperaturas con respecto a las necesarias para llevar a cabo la formación del ciclo.³



Esquema 1. Mecanismo de reacción para la cicloadición de Diels-Alder.

Con respecto a la química de la reacción, se comporta de manera similar a las reacciones nucleófilo-electrófilo,¹ es decir, que para que suceda la reacción se debe tener un sustrato rico en electrones y otro deficiente de electrones. En la reacción clásica [4+2] el dieno suele ser rico en electrones mientras que el dienófilo deficiente, la inversión de estos papeles es factible de igual forma y entonces la reacción se reconoce como de demanda inversa de electrones. La presencia de grupos electrodonadores o electroattractores en los sustratos es de vital importancia para la planeación de este tipo

de reacciones, los grupos alquilo o metoxilo son comúnmente usados en los dienos mientras que para los dienófilos es frecuente encontrar grupos carbonilo o ciano (**Esquema 2**).⁴ Cuando los dienófilos no son tan reactivos es necesario utilizar alta temperatura y/o presión para promover la reacción. Además, existen reportadas distintas metodologías que aceleran este proceso como lo es el uso de microondas,⁵ ultrasonido,⁶ adsorción en la superficie de adsorbentes cromatográficos⁷ y el uso de catalizadores como ácidos de Lewis.^{8,9}



Esquema 2. Química de la reacción de Diels-Alder.

La reacción de Diels-Alder es una reacción de cicloadición permitida de acuerdo con el principio de la conservación de la simetría orbital y por tanto al ser un mecanismo concertado está regida por las reglas de Woodward-Hoffmann. Para explicar porque sucede esta reacción se puede utilizar la teoría de los orbitales moleculares de frontera.¹⁰ Para las reacciones de demanda normal de electrones el dieno actúa como un nucleófilo rico en electrones y el dienófilo como un electrófilo deficiente de electrones. Imaginando el dieno como el donador de electrones, los electrones de más alta energía requerirían la menor energía de activación para llevar a cabo dicha donación. Esto quiere decir que los electrones ocupando el orbital molecular de más alta energía (HOMO) son los que llevan a cabo esta función ya que son los que se encuentran menos retenidos en la molécula. Caso contrario, el orbital que recibe los electrones es el orbital desocupado de más baja energía (LUMO) en el dienófilo. Cuando los electrones fluyen libremente de uno a otro la reacción concertada ocurre (**Figura 1**).¹

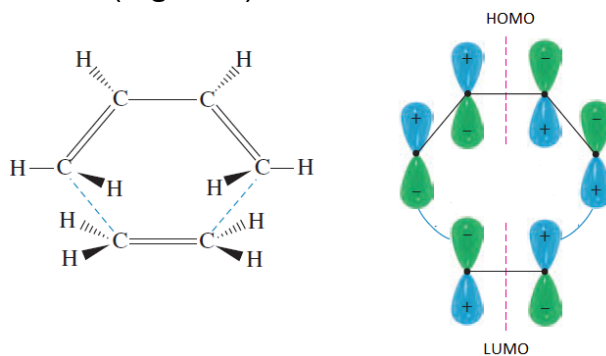
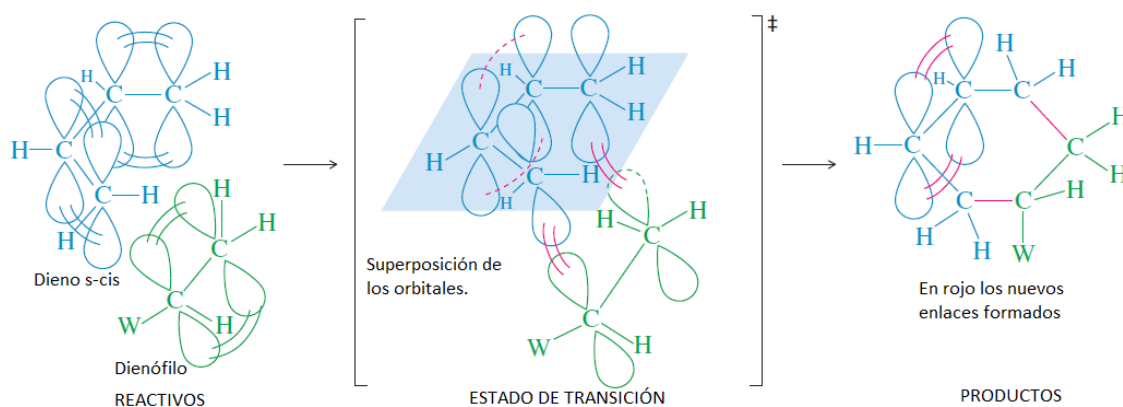


Figura 1. Interacción de los orbitales HOMO y LUMO.

1.1 Estereoquímica de la reacción.

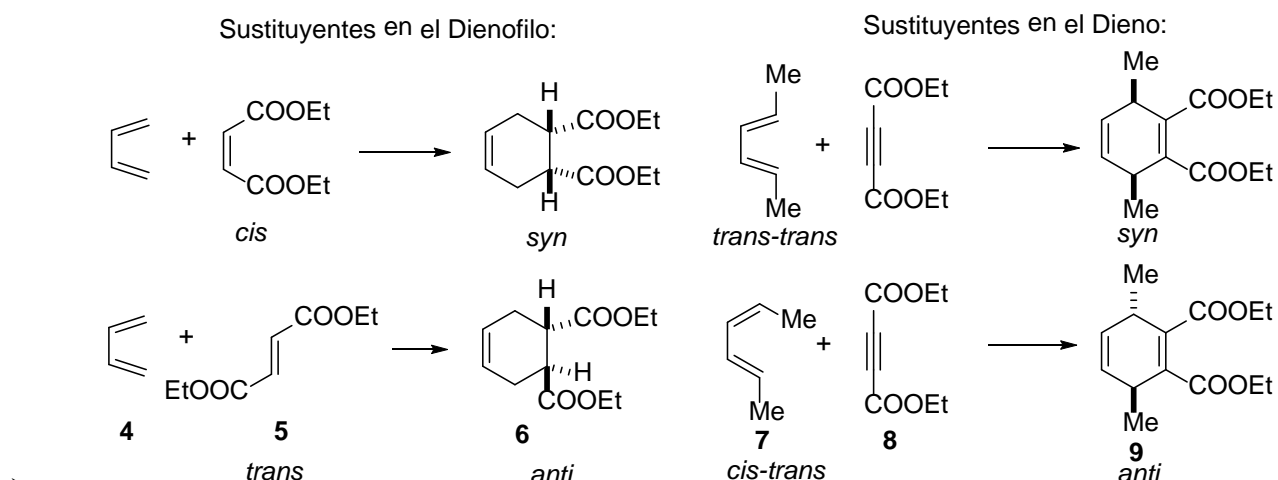
Dado el mecanismo de reacción como un movimiento concertado de 6 electrones es necesario que la geometría del estado de transición permita la superposición de los orbitales π extremos en el dieno y en el dienófilo. Dicha geometría explica por qué algunos sustratos reaccionan más rápido que otros y permite hacer una predicción de la estereoquímica de los productos tomando en cuenta los siguientes puntos.

- Geometría del dieno: en el estado de transición el dieno debe presentar una conformación de tipo *s-cis* ya que si se tiene la conformación opuesta los orbitales π extremos se encuentran muy alejados para superponerse al mismo tiempo con los orbitales del dienófilo (**Esquema 3**). Aun cuando es cierto que la conformación *s-trans* es de menor energía la diferencia no es significativa y, además, factores como los grupos sustituyentes, temperatura y presión pueden ayudar a alcanzar la conformación deseada. Incluso para algunos casos la conformación puede estar bloqueada, por ejemplo, en el ciclopentadieno.



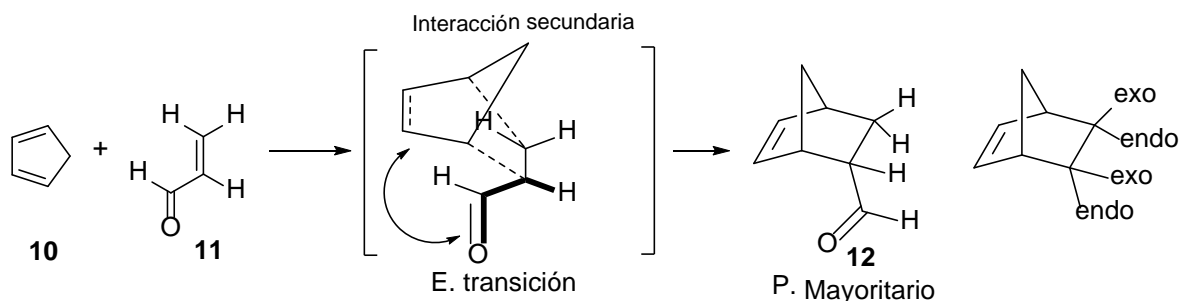
Esquema 3. Geometría en el estado de transición.

- Geometría *syn* del estado de transición: el estado de transición indica una adición *syn* con respecto al dieno y al dienófilo, es decir, que la superposición de los orbitales se hace únicamente por una de las caras de los sustratos. Esto implica que los sustituyentes no pueden cambiar su posición al momento del movimiento de los electrones. Por lo tanto, los sustituyentes que guardan una relación geométrica *cis-trans*, deberán mantenerla en los productos. Como se observa en el **Esquema 4** en la reacción del dieno **4** con dienófilo **5**, si los sustituyentes en **5** estaban en posición *cis* entonces en el producto tendrán una relación *syn* mientras que, si los sustituyentes estaban en posición *trans*, entonces observaremos en el producto una relación *anti*. De manera similar en la reacción entre el dieno **6** y el dienófilo **7**, si los sustituyentes en **6** corresponden a un dieno *trans-trans* los sustituyentes en el producto guardarán una relación *syn*, mientras que si el dieno tiene geometría *cis-trans* entonces los sustituyentes tendrán una relación *anti*.



➤ **Esquema 4.** Adición de tipo *syn*.

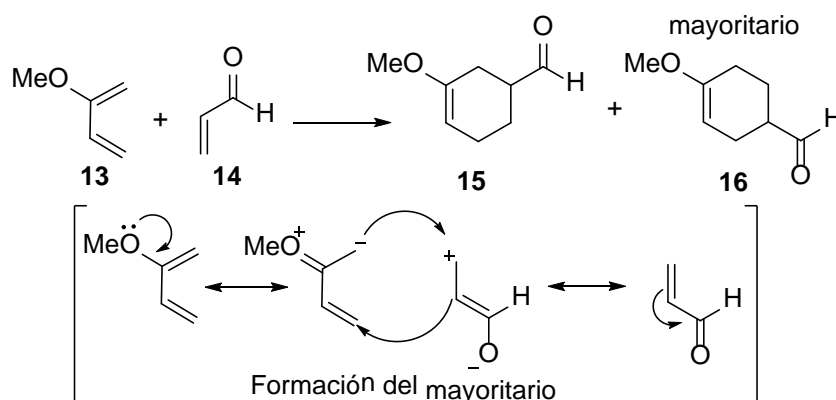
- La regla *endo*: en el estado de transición el dienófilo puede presentar interacciones secundarias cuando uno de sus sustituyentes presenta orbitales de tipo π , ya que estos pueden interactuar con los orbitales del dieno estabilizando el estado transición. Si el sustituyente se encuentra, durante el estado de transición, en una posición cercana a los átomos centrales del dieno, se dice que está en posición *endo*, de manera análoga si se encuentra alejado de estos átomos se dice que está en posición *exo*. En la predicción de los productos de reacción, existe una marcada selectividad de la posición *endo* por parte de sustituyentes electroattractores en el dienófilo, dado que estos generalmente son grupos funcionales con orbitales π presentes. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el dieno **10** con el dienófilo **11** se puede observar en el estado de transición que el sustituyente carbonilo en **11** tiene una interacción secundaria con los orbitales del dieno **10** y en el producto **12** dicho sustituyente termine en una posición *endo* (**Esquema 5**). En estudios anteriores la selectividad *endo/exo* ha sido modificada por la polaridad de los solventes utilizados.¹¹



Esquema 5. Ejemplo de la regla *endo*.

Por otro lado, cuando se hacen reaccionar sustratos asimétricos se puede obtener una mezcla de regioisómeros, por ejemplo, en el **Esquema 6** observamos que al hacer reaccionar el compuesto **13** con el compuesto **14** se puede obtener el ciclohexeno con

sustitución 1,3 (**15**) o 1,4 (**16**). En estos casos usualmente uno de los dos predomina sobre el otro y esto se ha explicado analizando la naturaleza de los sustituyentes presentes en los sustratos. Entonces, volviendo a comparar la reacción de Diels-Alder con las reacciones de tipo nucleófilo-electrófilo, podemos predecir la selectividad observando la resonancia presente en los sustratos para identificar zonas de alta y baja densidad electrónica que serían más propensas a unirse. En este caso el carbono terminal del dieno que está más cercano al metoxilo en **13** tiene por resonancia una alta densidad electrónica y en **14** el carbono β del sistema insaturado tiene baja densidad electrónica de manera que el producto mayoritario corresponde a **16**. La selectividad de los productos *orto* y *para* con respecto a los productos *meta* ha sido también estudiada también tomando en cuenta las características de los orbitales moleculares.^{12,13}



Esquema 6. Regioselectividad de la reacción de Diels-Alder.

2.0 QUINONAS: NAFTOQUINONAS Y ANTRAQUINONAS.

De manera general, las quinonas son compuestos que tienen una estructura cíclica de diona completamente conjugada, además, son derivados de compuestos aromáticos por oxidación de un número igual de grupos metino en grupos carbonilo con el reordenamiento necesario de las dobles ligaduras.¹⁴ Se dividen en grupos clasificados en base al esqueleto principal del cual provienen, es así que tenemos quinonas derivadas de fenoles (Benzoquinonas **17,18**), derivadas de naftoles (Naftoquinonas **19,20**) y de hidroxiantracenos (Antraquinonas **21**) (Figura 2).

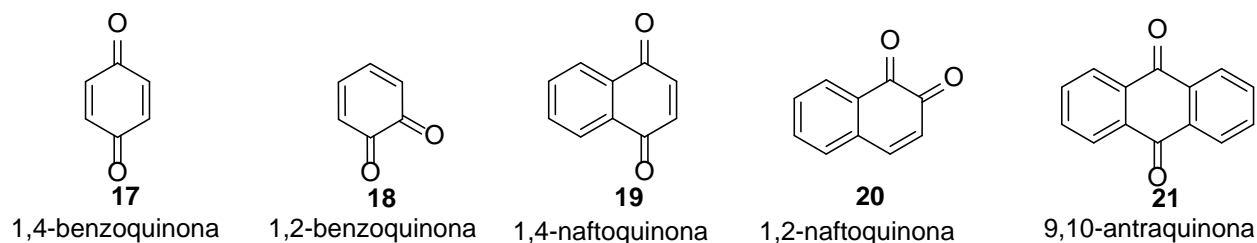
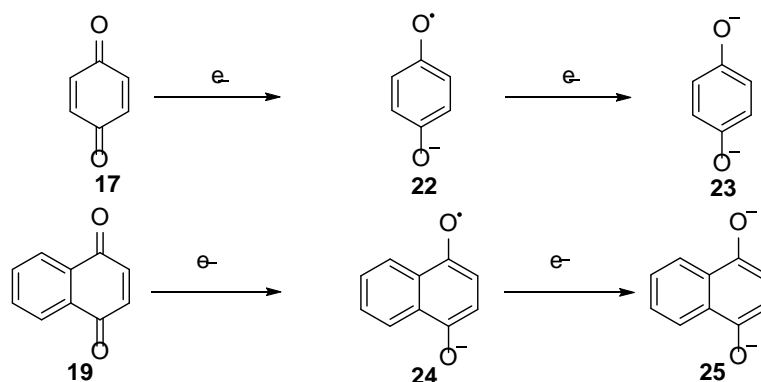


Figura 2. Principales grupos de Quinonas.

La presencia de grupos cetónicos conjugados confiere a las quinonas propiedades químicas que les permiten interactuar con diferentes dianas biológicas, formando enlaces covalentes, gracias a su carácter electrofílico o actuando como agentes de transferencia de electrones en reacciones de óxido-reducción, esto provee a distintos compuestos con anillos de quinonas en su estructura la capacidad de presentar actividad biológica.

Son compuestos químicos altamente reactivos que interactúan con sistemas biológicos para promover efectos inflamatorios, anti-inflamatorios, anti-cancerígenos y la inducción de toxicidad. Estos efectos se atribuyen principalmente a su capacidad para aceptar uno o dos electrones para formar un radical anión (**22,24**) o un dianión (**23,25**), así como también a sus propiedades ácido-base (**Esquema 7**).¹⁵ Estas propiedades dependen enteramente de su estructura de quinona y de la naturaleza electrónica de los grupos que sustituyen estos núcleos.

Bajo condiciones fisiológicas, experimentan reducciones no enzimáticas por ganancia de un electrón generando la semiquinona (radical anión), cuya toxicidad es moderada, mediante la transferencia electrónica de un radical apropiado.¹⁶ Esta transformación también puede ser enzimática, usualmente mediada por flavoenzimas. Su reducción puede seguir un mecanismo de transferencia de un electrón donde participan la NADPH-citocromo P450 reductasa, NADH deshidrogenasa y la NADP ferredoxina reductasa, y por un mecanismo mixto de reducción por uno o dos electrones, con participación de la NADPH deshidrogenasa (DT-Diaforasa) y la lipoamida deshidrogenasa.⁷ Bajo condiciones aeróbicas, los radicales aniónicos pueden auto-oxidarse para regenerar la quinona con la formación de aniones superóxido generando peróxido de hidrógeno. Este peróxido y otras especies activas de oxígeno resultan tóxicas para la célula alterando, por ejemplo, la biosíntesis de ATP.^{17,18} Este mecanismo explica algunas de las propiedades antibióticas y citotóxicas de las quinonas, otros mecanismos son la interferencia en el proceso normal de la cadena de electrones en la mitocondria, inhibición de la carboxilasa dependiente de vitamina K, inhibición de isoformas A y B de las fosfatasa CDC25, inhibición de transcriptasa reversa de retrovirus, inhibición de la proliferación de la tubulina entre otros.¹⁹⁻²²



Esquema 7. Formación de dianiones en benzoquinonas y naftoquinonas.

2.1 Naftoquinonas

Las naftoquinonas son compuestos de gran importancia ya que son estructuras básicas en una gran serie de compuestos naturales y pigmentos (**Figura 3**),²³⁻²⁷ los cuales tienen como estructura base la 1,4-naftoquinona (**19**) y 1,2-naftoquinona (**20**). Estas provienen en su mayoría de plantas superiores, pertenecientes a familias de Angiospermas como: *Ebenaceae*, *Droseraceae*, *Bignoniaceae*, *Verbenaceae*, *Plumbaginaceae*, *Juglandaceae*, *Boraginaceae*, etc.¹⁵ donde son biosintetizadas a través de diversas rutas metabólicas y en general son productos de la oxidación de los correspondientes fenoles aromáticos.

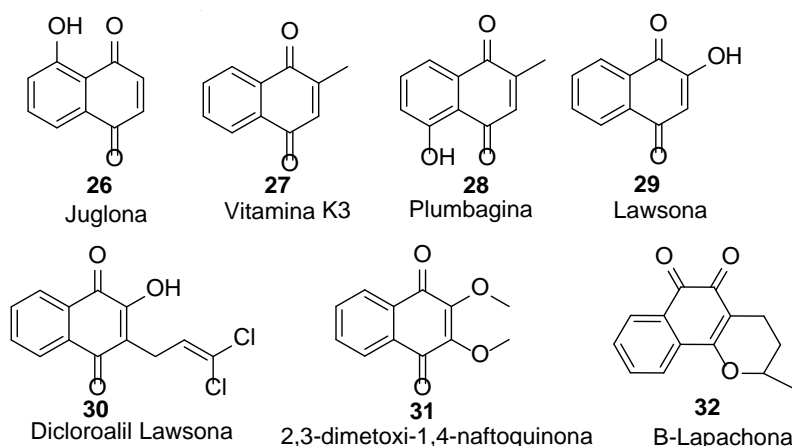


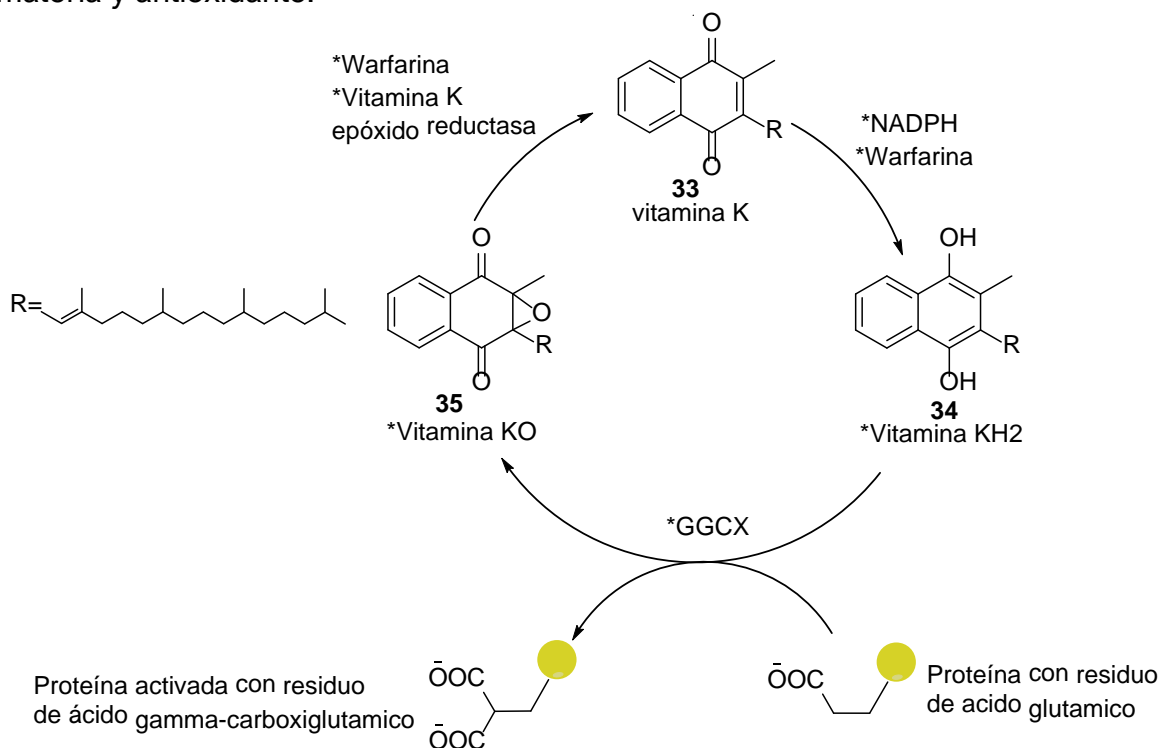
Figura 3. Derivados naturales y sintéticos de naftoquinonas.

De los derivados naturales la B-Lapachona (**32**), por ejemplo, mostró actividad antitumoral que correlacionada con la inhibición de la actividad de la ADN topoisomerasa y de acuerdo a ensayos clínicos para 2017 había completado estudios de fase 2 para el tratamiento de cáncer pancreático y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.²⁸ La juglona (**26**) y la plumbagina (**28**) por otro lado han sido ampliamente caracterizadas como agentes de oxidación/reducción para inducir niveles altos de estrés oxidativo en células expuestas lo cual es el mecanismo para justificar su actividad citotóxica.²⁹

En el cuerpo humano existen moléculas que tienen un papel vital y contienen en su estructura un anillo de naftoquinona, el cual interactúa de manera directa para llevar a cabo su función biológica. Por ejemplo la vitamina K (**33**), derivado de 1,4-naftoquinona, es reducida en el organismo a su forma hidroquinona (KH₂, **34**) para actuar como un cofactor de la γ -glutamil carboxilasa (GGCX), enzima que cataliza la carboxilación de residuos de ácido glutámico presentes en ciertas proteínas a ácido γ -carboxiglutamato, así la proteína vitamina K-dependiente queda activada para realizar su función mientras que la vitamina K es regenerada por un ciclo de oxidación-reducción pasando por el epóxido **35**, de aquí su importancia en procesos como la coagulación, transducción de señales y proliferación celular (**Esquema 8**).^{30,31}

También existen en la literatura ejemplos de compuestos sintéticos, que incorporan en su estructura anillos de naftoquinona que han demostrado una gran variedad de

propiedades farmacológicas como lo son antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatoria y antioxidante.^{15,32-41}



Esquema 8. Activación de proteínas vitamina k-dependientes.

2.2 Antraquinonas

Las antraquinonas son otro grupo importante de quinonas derivadas del 9,10-dihidroxiantraceno. Son metabolitos secundarios que se pueden encontrar principalmente como pigmentos naturales en plantas de las familias: *Rubiaceae*, *Rhamnaceae*, *Poligonaceae*, *Leguminosae*, *Escrofulariaceae*, *Liliaceae*, *Verbenaceae* (aloe, latex, senna, etc.) y también en hongos, líquenes, y algunos insectos de la familia de los *Cóccidos* en su forma libre o como glicósidos, algunos ejemplos de estos compuestos se pueden observar en la **Figura 4**. El cuerpo humano está en contacto constante con estas moléculas ya que se pueden encontrar cantidades importantes de estas en la dieta diaria por la presencia en alimentos como chícharos, lechuga, frijoles y col.⁴² Las antraquinonas tanto naturales como sus derivados sintéticos han demostrado tener importantes aplicaciones industriales como cosméticos, conservadores y pigmentos, además de poseer actividad farmacológica como ha sido demostrado en diversos estudios.^{24,43-49} Por ejemplo la emodina (**38**) es ampliamente conocida por sus propiedades laxantes además de que es la antraquinona más estudiada y ha resultado ser muy versátil en estudios farmacológicos.⁵⁰

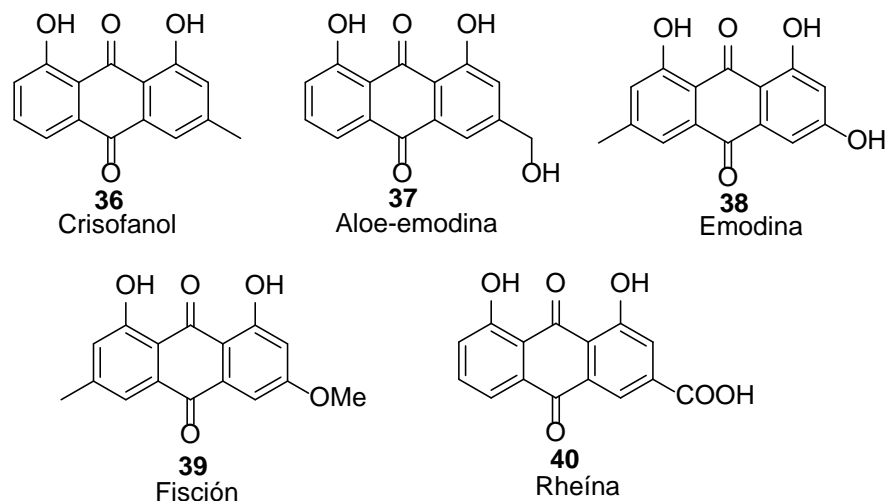
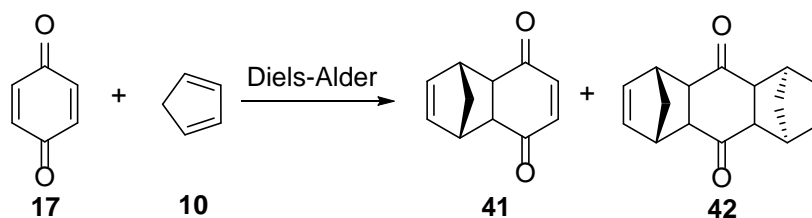


Figura 4. Derivados de Antraquinonas encontrados en plantas.

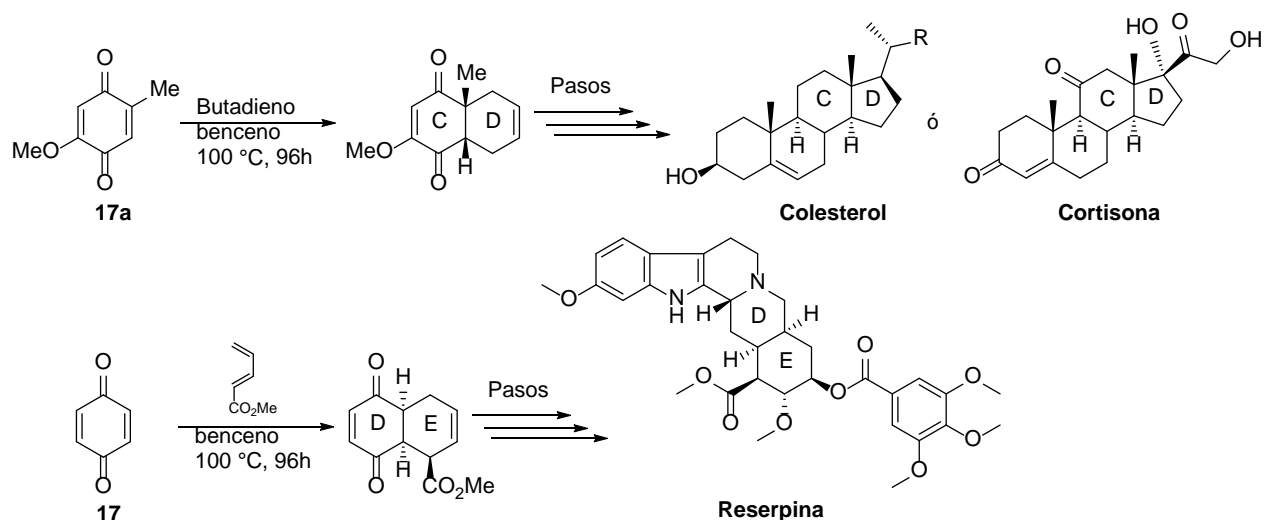
2.3 Quinonas en reacciones de Diels-Alder.

En el artículo publicado por Otto Diels y Kurt Alder a principios del siglo XX se expuso el primer ejemplo de esta reacción, el cual consistió en hacer reaccionar la 1,4-benzoquinona (**17**) con el ciclopentadieno (**10**) dando como resultado dos productos: uno de monoadi3n **41** y otro de diadi3n **42** (**Esquema 9**).⁵¹



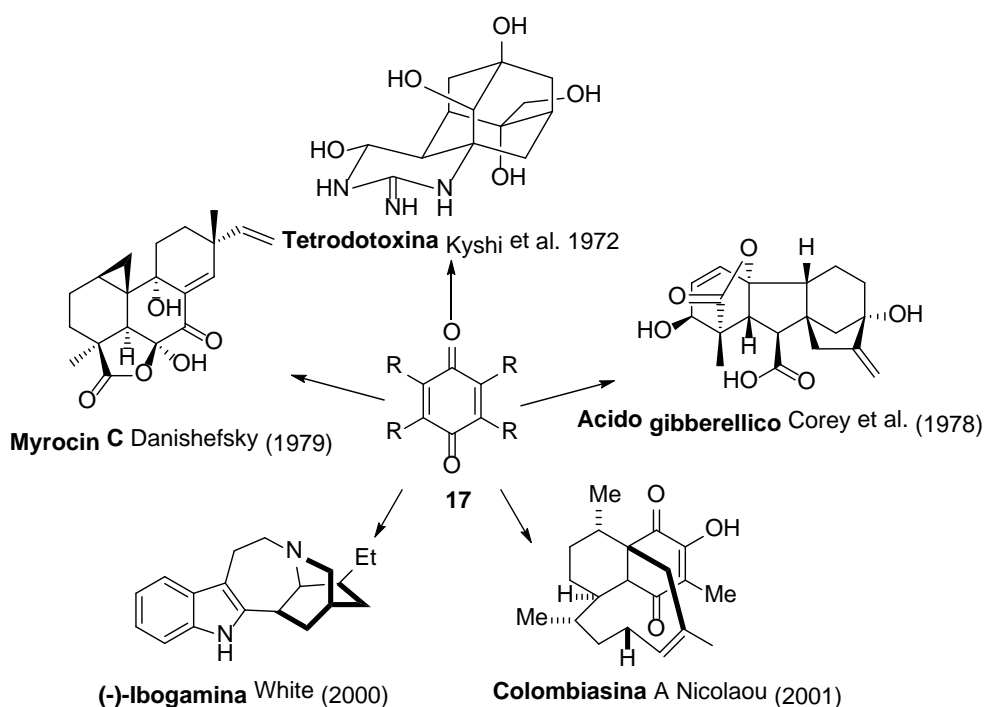
Esquema 9. Descubrimiento de la reacción de Diels-Alder.

Desde entonces las quinonas se han utilizado especialmente como dien3filos en este tipo de reacciones. Las aplicaciones de esta metodol3gía fueron de extrema importancia en el avance de la qu3mica org3nica y fue hasta despu3s de la segunda guerra mundial cuando la reacci3n mostr3 su verdadero potencial y fue utilizada para llevar a cabo importantes s3ntesis totales. Una de las m3s importantes fue presentada en 1952 por Woodward et al.^{51,52} cuando public3 un art3culo se3alando el uso de una quinona para la obtenci3n de los anillos **C** y **D** del colesterol y la cortisona. En 1956⁵³ el mismo autor publicar3a la s3ntesis de la reserpina a partir de una metodol3gía similar para la construcci3n de los anillos **D** y **E**.



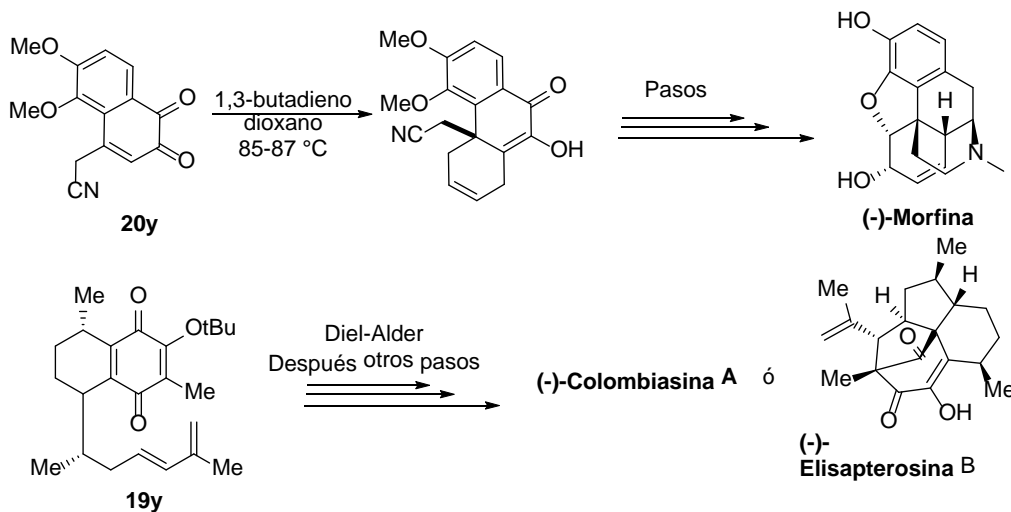
Esquema 10. Síntesis de esteroides de Woodward.

Es así que distintos derivados de quinonas se han utilizado con este fin explorando su reactividad en reacciones de cicloadición [3+3] para la construcción de moléculas como la tetrodotoxina, mirocina C, el ácido gibberelico, (-)-colombiasina, la (-)-ibogamina, entre otras desde su descubrimiento en 1928 hasta la fecha.^{51,54}



Esquema 11. Síntesis totales utilizando quinonas en reacciones de Diels-Alder.

No solo los anillos de benzoquinona pueden ser utilizados para este tipo de reacciones, distintos derivados de naftoquinona (**20y**, **19y**) se han utilizado con buenos resultados en reacciones de Diels-Alder para la síntesis total de compuestos naturales. Por ejemplo, en la síntesis de la (-)-morfina, la (-)-elisapterosina y la (-)-colombiasina A.⁵⁴



Esquema 12. Síntesis de Gate de la morfina (1952). Síntesis de colombiasina A y elisapterosina B de Harrowven (2005).

3.0 CHALCONAS.

Las chalconas son, en general, compuestos que contienen un núcleo de 1,3-diaril-2-propen-1-ona (**43**), es decir, se caracterizan por tener unidos dos anillos aromáticos separados por tres átomos de carbono que forman un sistema α,β -insaturado a un grupo carbonilo central. Se puede encontrar tanto el isómero *cis* como *trans*, siendo este último el más estable termodinámicamente.⁵⁵ Estas moléculas poseen dobles ligaduras conjugadas y un sistema completamente deslocalizado de electrones π en los dos anillos aromáticos, lo que les brinda bajos potenciales de reducción y una mayor probabilidad de llevar a cabo reacciones que implican el intercambio electrónico.⁵⁶ La familia de las chalconas tiene una amplia diversidad estructural y se clasifican de manera general en chalconas de tipo clásico e híbridas. Es así que las chalconas del tipo 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona tienen como estructura base la dibenzalacetona (**44**) y son consideradas *bis*-chalconas ya que cumplen con las características de una chalcona al presentar dos anillos aromáticos y sistemas α,β -insaturados unidos un grupo carbonilo. (**Figura 5**)

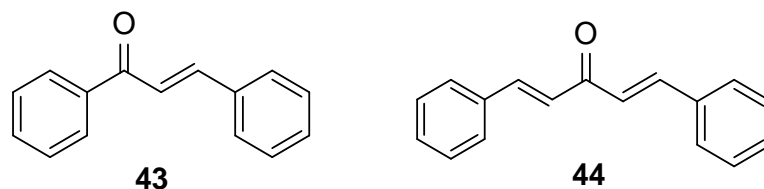
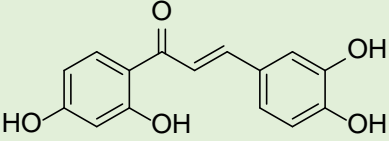
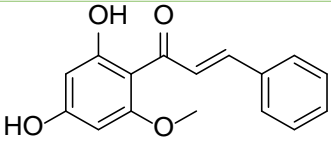
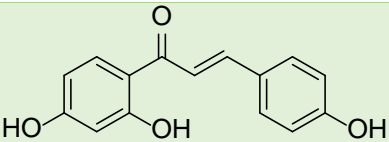
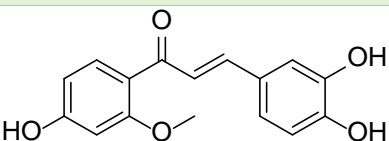
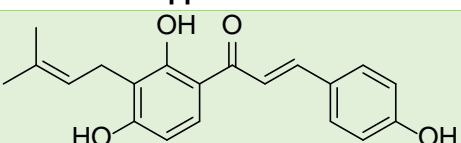


Figura 5. Estructura general de las chalconas y *bis*-chalconas.

En la naturaleza pueden ser encontradas en vegetales, frutas, tés y otras plantas. Debido a esto la familia de chalconas ha atraído mucho interés no solo desde la perspectiva sintética y biosintética si no también debido a la gran cantidad de actividades biológicas que estas presentan. Las actividades terapéuticas atribuidas a ellas datan hasta cientos de años atrás por el uso de plantas en el tratamiento de distintas enfermedades.⁵⁷⁻⁵⁹ Algunos ejemplos de estos compuestos se pueden ver en la **Tabla 1**.

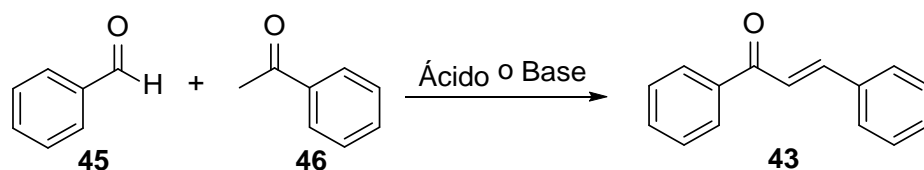
Tabla 1. Ejemplos de chalconas con actividad biológica.⁵⁵

Estructura	Actividad	Fuente Natural
 <p style="text-align: center;">Buteina</p>	Anti-cancerígeno Anti-inflamatorio	<i>Rhus vernuciflua</i>
 <p style="text-align: center;">Cardamonina</p>	ATP difosfohidrolasa	<i>Piper aduncum L.</i>
 <p style="text-align: center;">Isoliquiritigenina</p>	Anti-cancerígeno Quimioprotector Anti-oxidante Anti-Inflamatorio	<i>Nepalese propolis</i>
 <p style="text-align: center;">Sappanchalcona</p>	Anti-inflamatorio	<i>Sappan lignum</i>
 <p style="text-align: center;">Isobavachalcona</p>	Anti-Oxidante Quimioprotector Anti-cancerígeno Anti-bacterial Anti-fungico	<i>Psoralea corylifolia</i> <i>Kadsura anasoma</i>

3.1 Síntesis.

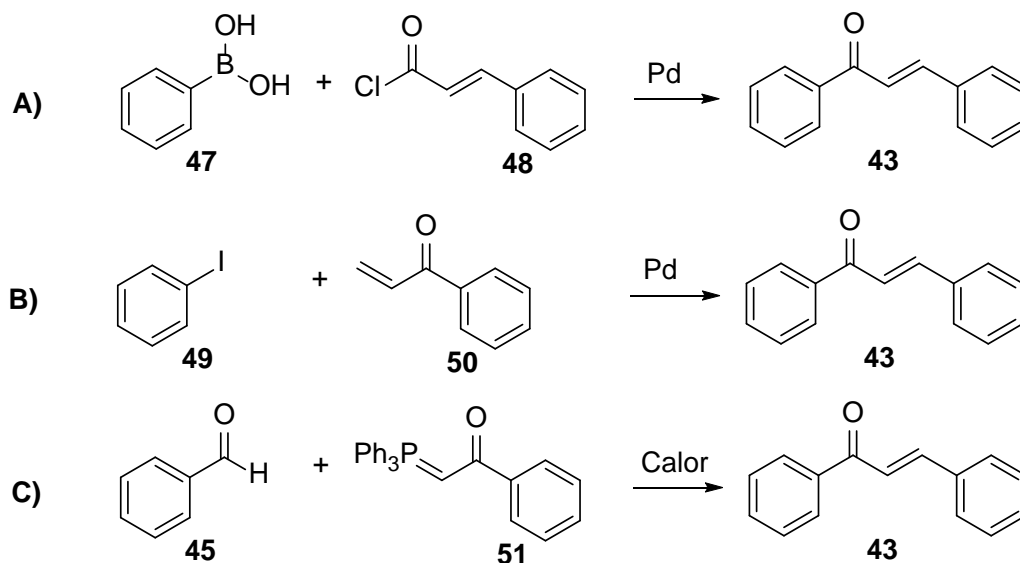
Las chalconas se pueden preparar fácilmente a partir de reacciones de condensación en medios básicos o ácidos. Sin embargo, debido a la importancia medicinal de estas moléculas se han desarrollado en los últimos años métodos de síntesis no convencionales. A continuación, se resumen de manera sencilla algunos de estos métodos.

3.1.1 Condensación de Claisen-Schmidt.⁶⁰ es la metodología de síntesis más utilizada y consiste en hacer reaccionar un derivado de benzaldehído (**45**) con una arilmetil cetona (**46**) en presencia de un catalizador (ácido o básico). Generalmente se utiliza un ácido o base fuerte para la formación de un enolato (base) o para la formación de un enol (ácido) como primer paso de reacción. La principal desventaja de esta reacción es la gran cantidad de subproductos que pueden formarse dependiendo de los sustituyentes en los anillos aromática, sin embargo, suele ser una reacción rápida.



Esquema 13. Reacción de Claisen-Schmidt.

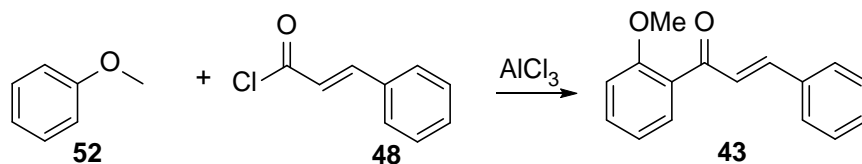
3.1.2 Acoplamiento Cruzados: existen distintas reacciones de acoplamiento que se han utilizado para llevar a cabo la síntesis de chalconas como son el acoplamiento de Suzuki,⁶¹ el acoplamiento de Heck⁶² y la reacción de Wittig.⁶³ (Esquema 14)



Esquema 14. Síntesis de Chalconas por A) Suzuki B) Heck C) Wittig.

3.1.3 Acilación de Friedel-Crafts.⁶⁴

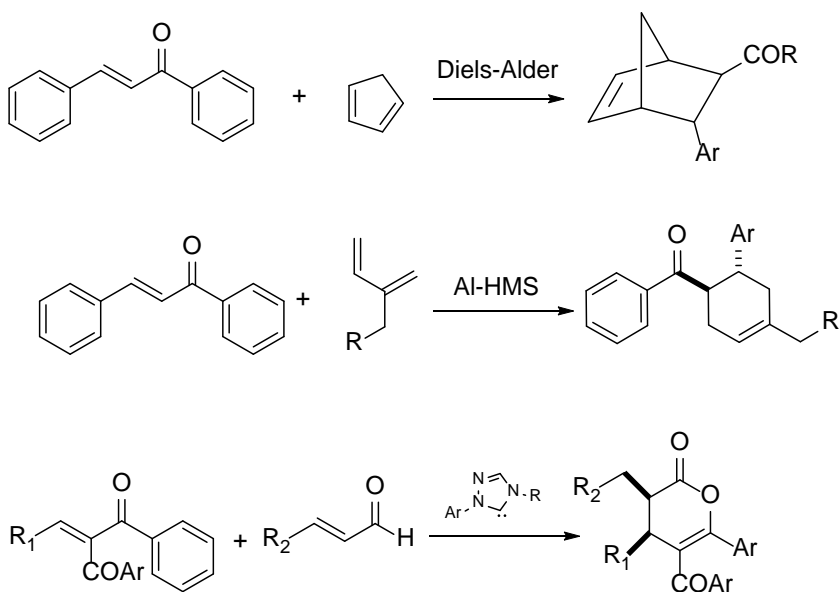
Esta reacción utiliza un ácido fuerte de Lewis para condensar éteres aromáticos con halogenuros orgánicos. (**Esquema 15**)



Esquema 15. Síntesis de chalconas por acilación de Friedel-Crafts.

3.2 Chalconas en reacciones de Diels-Alder.

Debido al doble enlace deficiente de electrones son excelentes dienófilos, sin embargo, no existen en la literatura muchos ejemplos donde se explore esta reactividad. Algunos de estos ejemplos los podemos ver en el **Esquema 16**.⁶⁵⁻⁶⁹



Esquema 16. Chalconas en reacciones de Diels-Alder.

4.0 DIENOS EXO-HETEROCÍCLICOS.

Los dienos de tipo *exo*-cíclico son moléculas que se caracterizan por tener un sistema conjugado de dobles ligaduras externas a un ciclo, este ciclo puede ser carbocíclico o heterocíclico (*exo*-heterocíclicos). En últimos años^{70,71} ha existido un gran interés hacia el estudio de la reactividad de los dienos *exo*-heterocíclicos ya que resultan ser sustratos muy versátiles cuando se utilizan en reacciones de cicloadición y presentan ciertas

ventajas sobre dienos de cadena abierta [ENREF 28](#). Una de sus principales características es la reactividad, la cual está fuertemente influenciada por la distancia entre los átomos de carbono en los extremos del dieno, así como también por los heteroátomos y sustituyentes presentes en el anillo.

Existen distintas rutas para la síntesis de estas moléculas a partir de diferentes reactivos por lo que se han estudiado con amplitud en el pasado (**Figura 6**). Algunas de estas metodologías generan los dienos *in situ* para reaccionar inmediatamente con los sustratos dados.⁷²

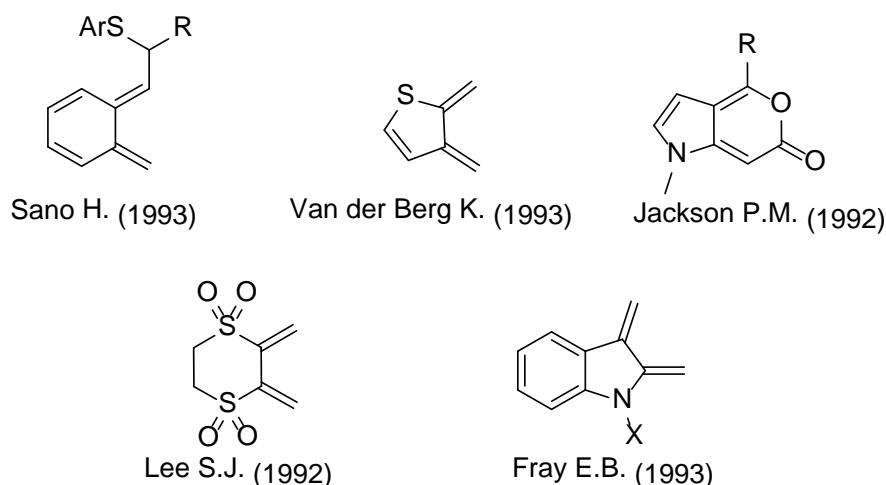
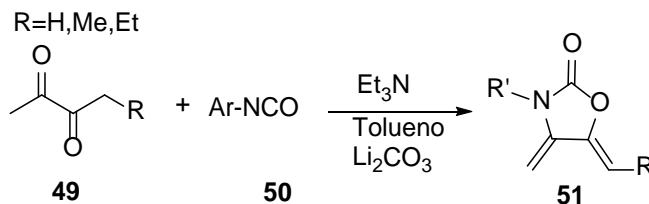


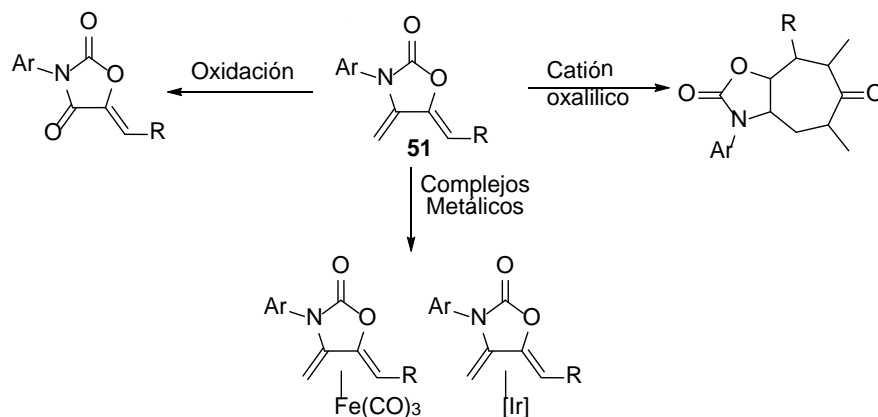
Figura 6. Diensos exo-cíclicos reportados en la literatura.²

En 1993, Tamariz y col. desarrollaron la síntesis de dienos exo-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas **51** a través de la condensación, asistida por base, entre α -dicetonas **49** y arilisocianatos **50** en presencia de un agente deshidratante, usando disolventes como tolueno y/o dioxano (**Esquema 17**).⁷³



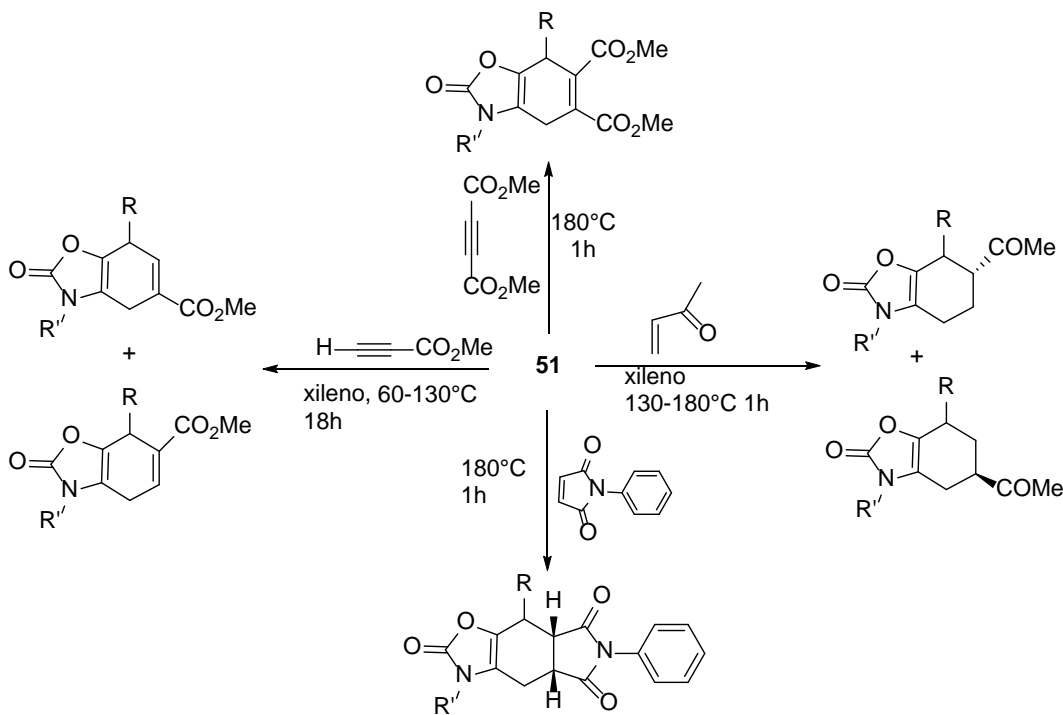
Esquema 17. Síntesis de dienos exo-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas.

Estos dienos han presentado gran versatilidad ya que pueden ser utilizados en una gran variedad de reacciones como lo son cicloadiciones con cationes oxalílicos,⁷⁴ formación de complejos metálicos⁷⁵⁻⁷⁷ y oxidación a oxazolidin-2,4,-dionas.⁷⁸



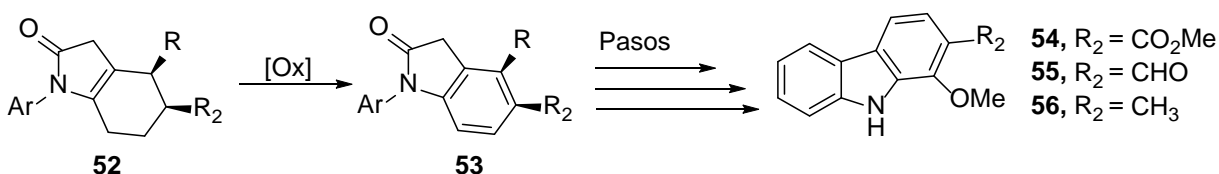
Esquema 18. Versatilidad de los dienos **51**.

Además, estos dienos también han sido utilizados con buenos resultados en reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder de demanda normal de electrones. Para esta reacción se han utilizado distintos dienófilos, así como también condiciones de reacción que van desde el uso de distintos solventes (polaridades distintas) hasta el uso de catalizadores como el dieterato de trifluoruro de boro y tricloruro de aluminio. También se han utilizado fuentes de energía no convencionales como el calentamiento por microondas. En todos estos estudios la reacción suele ser altamente regioselectiva y se observa que el doble enlace más cercano al átomo de nitrógeno suele ser el más rico en electrones (**Esquema 19**).⁷⁹⁻⁸²



Esquema 19. Reacciones de Diels-Alder entre dienos **51** y distintos dienófilos.

Esta reactividad se ha utilizado para la síntesis de compuestos naturales. Por ejemplo, la tetrahidrobenzoxazol-2-ona **52** se obtuvo por la reacción de Diels-Alder entre el dieno **51** y el correspondiente sustrato. Después el compuesto **52** se oxidó a la correspondiente benzoxazolona **53**. Posteriores reacciones llevaron a la síntesis de carbazoles naturales (**54-56**, Esquema 20).^{70,83-85}

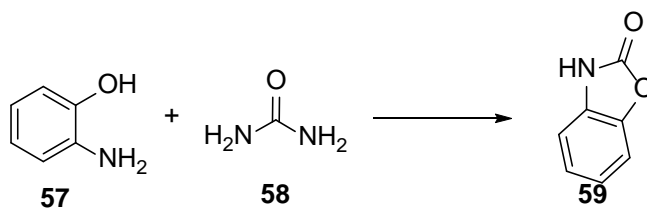


Esquema 20. Síntesis de carbazoles naturales: **54** = mukonina, **55** = murrayanina, **56** = murrayafolina

3.1 Benzoxazolonas.

Como se menciona en la sección anterior a través de la reacción de Diels-Alder utilizando el dieno **51** se puede llegar a la obtención de benzoxazolonas. Estas son importantes moléculas biológicas que han sido aisladas de distintas plantas desde aproximadamente 30 años. El descubrimiento de esta estructura heterocíclica se volvió muy importante dada la extensa actividad biológica encontrada tanto en derivados naturales como sintéticos. Es ahora que se considera como una estructura privilegiada que presenta bioisosterismo.⁸⁶ Es decir, compuestos que tienen similitudes estructurales o de zonas de densidad electrónica con fármacos que tienen actividad biológica específica o moléculas que tienen funciones biológicas. Esta similitud entonces les confiere propiedades similares. En el caso de las benzoxazolonas, estas son muy similares al feniluretano, catecol y el grupo de las cumarinas, por tanto, muestran propiedades similares. Esto último se ha demostrado en diversos estudios donde se ha mostrado que presentan actividad antibacteriana,⁸⁷ antifúngica,⁸⁸ analgésica,⁸⁹ anti-inflamatoria,⁹⁰ anti-convulsivante,⁹¹ dopaminérgica,⁹² y de inhibición de la transcriptasa inversa.⁹³ Algunas de estas propiedades farmacológicas están directamente ligadas a la presencia de sustituyentes en las posiciones 5 y 6, particularmente las 6-acilbenzoxazolonas han sido ampliamente investigadas debido a que presentan propiedades antiinflamatorias y analgésicas.⁹⁴⁻⁹⁶

Este tipo de compuestos se sintetizan principalmente por la condensación entre *orto*-aminofenol **57** con urea (**58**) o fosgeno, el cual es el procedimiento clásico (**Esquema 21**). Sin embargo, en los últimos años otras metodologías se han desarrollado para su síntesis, como la condensación de **57** con carbonildiimidazol, por transposición de Beckmann, transposición de Lossen y por reacción de alquilarilhidroxilaminas con cloruro de tricloroacetilo.

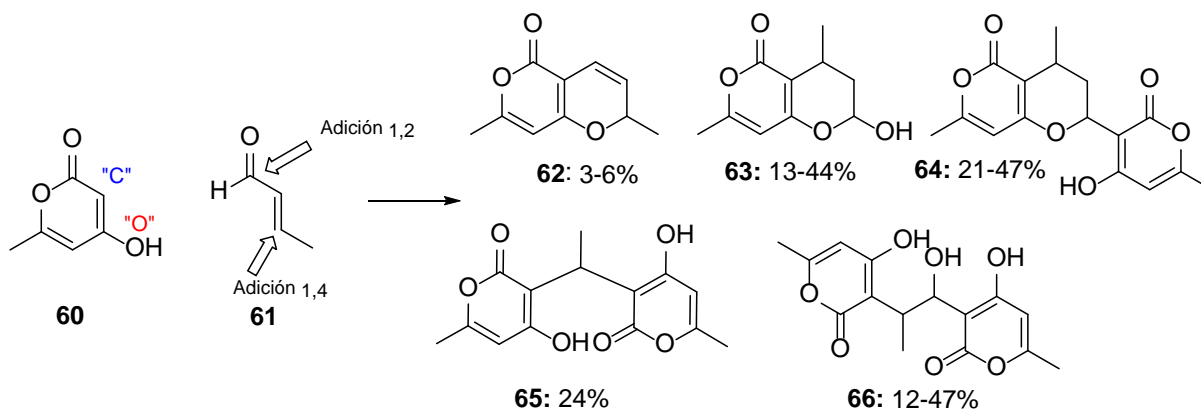


Esquema 21. Síntesis clásica de benzoxazolonas.

4.0 CICLOADICIÓN FORMAL [3+3].

Generalmente esta reacción consiste en la unión de tres átomos de carbono (compuestos 1,3-dicarbonílicos) con dos átomos de carbono y uno de oxígeno (compuestos carbonílicos α,β -insaturados) para formar un ciclo de pirano. Se considera “formal” debido a que el mecanismo de reacción sucede por pasos, pero no deja de ser equivalente a las cicloadiciones [3+3] en las que generalmente se utilizan compuestos dipolares.

Históricamente la reacción de anillación fue reportada por primera vez en 1944 y después pasaron varios años sin saberse nada de ella hasta los años 80’s cuando Moreno-Mañas hizo un estudio meticuloso de la misma.⁹⁷ En dicho estudio se encontró que la reacción era muy poco selectiva ya que para el primer paso de la reacción se encuentran en competencia dos caminos: 1) Adición-1,2 vs Adición-1,4 y 2) C-Adición vs O-Adición. Entonces, cuando se utilizó la lactona **60** y el aldehído **61** se observaba una mezcla de productos como resultado de reacciones de simple adición y dimerización, mientras que el compuesto deseado **62** se obtenía en muy bajos rendimientos.

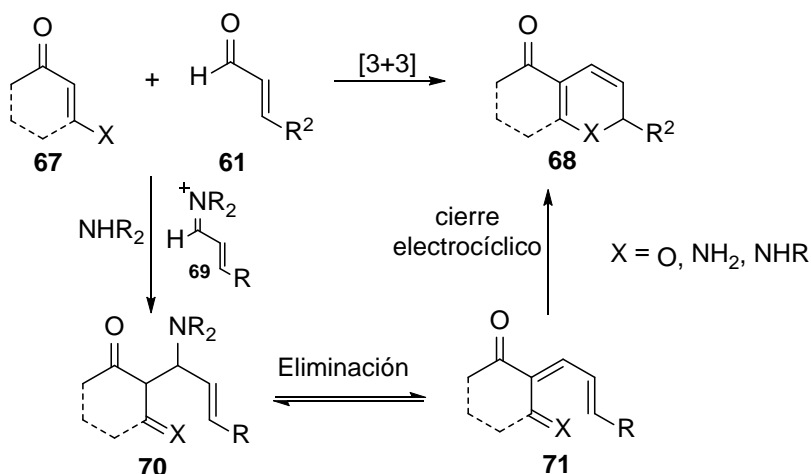


Esquema 22. Estudio de la reacción de cicloadición formal [3+3].

Para evitar el problema encontrado, estudios posteriores llevaron al descubrimiento de que al generar *in situ* sales de viniliminio a partir de los compuestos α,β -insaturados mejoraba los rendimientos para la obtención de los aductos de cicloadición. Entonces actualmente la reacción consiste en la condensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos o enaminonas (aza-[3+3]) **67** con sales de viniliminio **69** generadas *in situ* a partir de

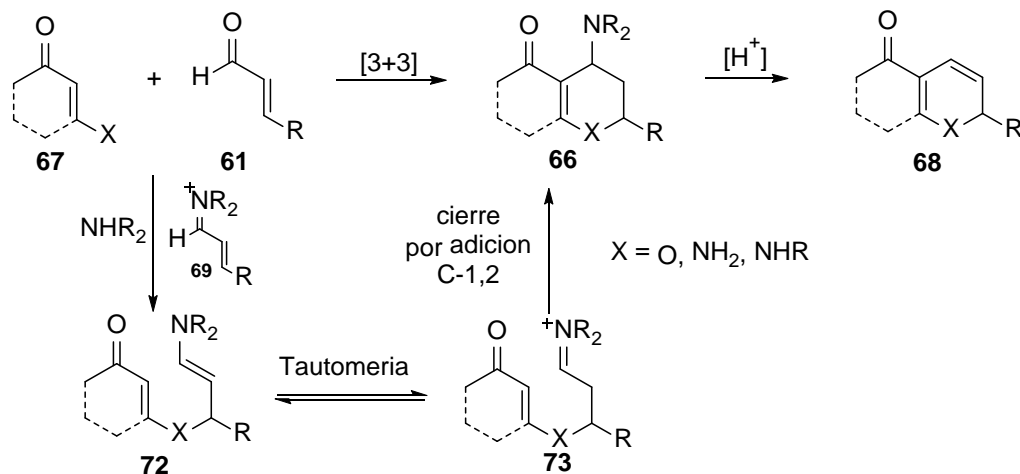
compuestos carbonílicos α,β -insaturados **61**. En la literatura se encuentran reportados mecanismos donde sucede de forma selectiva la adición C-1,2 y la adición X-1,4 para la reacción [3+3] utilizando dichas sales de viniliminio.^{98,99}

A) Adición C-1,2. En un primer paso sucede la adición C-1,2 del compuesto carbonílico a la sal para dar el intermediario **70**, el cual por una β -eliminación forma el intermediario oxatrieno **71** (aislable) y finalmente ocurre un cierre electrocíclico de 6 electrones π para la construcción de anillos de 2H-pirano **68** (**Esquema 23**).



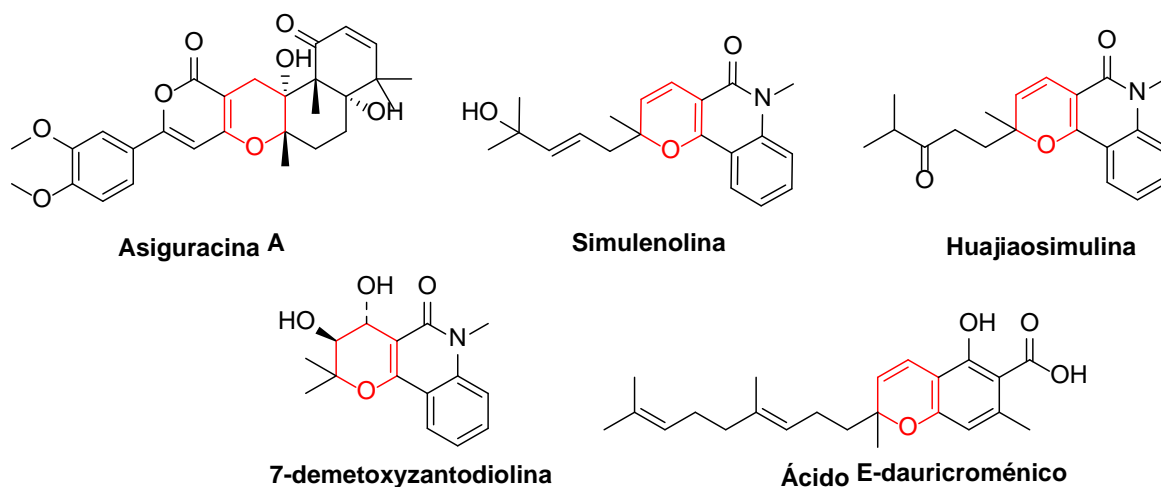
Esquema 23. Reacción de cicloadición [3+3] por adición C-1,2.

B) Adición X-1,4: Sucede generalmente cuando X = NH₂ y en este caso el paso inicial es la adición X-1,4 del compuesto carbonílico sobre la sal de iminio para dar el intermediario **67**, mismo que por tautomería pasa a ser la sal **68** que se cierra por una adición C-1,2 para dar el producto **66**. El producto **66** a través de una catálisis ácida sufre la eliminación del grupo amina para dar paso al compuesto deseado **62**.



Esquema 24. Reacción de cicloadición [3+3] por adición X-1,4.

Esta reacción se ha aplicado de manera efectiva en la construcción de los anillos de compuestos naturales como la arisugacina A, la simulenolina, la huajiasimulina, la 7-demetoxyantodiolina, el ácido *E*-dauricroménico, entre otras demostrando así, que la reacción es altamente diastereoselectiva y en algunos casos ha llegado a ser enantioselectiva.⁹⁸ En el **Esquema 25** se pueden observar en rojo el anillo derivado de pirano que fue construido a partir de esta metodología.



Esquema 25. Compuestos naturales sintetizados por la cicloadición formal [3+3].

En cuanto al tipo de sustratos se ha encontrado que se pueden utilizar distintos tipos de compuestos carbonílicos para formar las sales de iminio, desde *semicíclicos* hasta de cadena abierta. Sin embargo, por el lado de los 1,3-dicarbonílicos permanece siendo un reto utilizar sustratos de este tipo que sean de cadena abierta ya que en diversos estudios se demuestra que la reacción tiene bajos rendimientos para la formación del ciclo ya que existe un equilibrio entre la forma cerrada y el oxatrieno **71** (página 26), siendo este último el más favorecido. Las reacciones donde se ha logrado aislar el aducto de cicloadición son contadas (**Figura 7**).

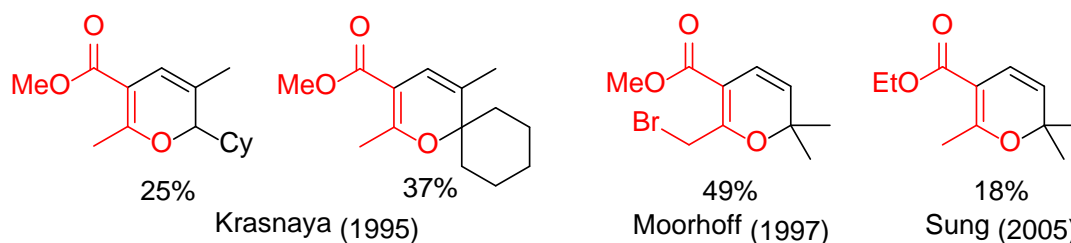


Figura 7. Compuestos sintetizados con 1,3-dicarbonílicos de cadena abierta.



III. EXPECTATIVAS

■ OBJETIVOS

General.

Hacer un estudio de la reactividad de los dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas en reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder con derivados de naftoquinona y chalconas.

Específicos.

1.- Obtener derivados de tetrahidroantraquinonas mediante la reacción de Diels-Alder entre derivados de 1,4-naftoquinonas y dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas.

2.- Desarrollar un protocolo de síntesis para la obtención de 2-acetil-1,4-dimetoxinaftaleno y 1,4-dimetoxi-2-naftaldehído.

3.- Realizar la condensación aldólica entre 2-acetil-1,4-dimetoxinaftaleno y derivados de benzaldehído.

4.- Llevar a cabo la condensación aldólica entre 1,4-dimetoxi-2-naftaldehído y derivados de acetofenona para la obtención de las correspondientes chalconas.

5.- Sintetizar derivados de tetrahidrobenzoxazol-2-onas por reacciones de cicloadición entre las chalconas previamente sintetizadas y un dieno *exo*-heterocíclico derivado de oxazolidin-2-ona *N*-sustituida.

6.- Llevar a cabo la oxidación y desprotección de los derivados de tetrahidrobenzoxazol-2-onas con agentes oxidantes para obtener benzoxazol-2-onas y naftoquinonas.

7.- Sintetizar *bis*-chalconas a partir de la condensación aldólica entre derivados de benzaldehído y acetona.

8.- Hacer reaccionar las *bis*-chalconas con dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas para obtener las correspondientes tetrahidrobenzoxazol-2-onas.

9.- Sintetizar chalconas a partir de la condensación aldólica entre derivados de benzaldehído y acetofenona.

10.- Llevar a cabo la cicloadición entre las chalconas y dienos *exo*-heterocíclicos para obtener las correspondientes tetrahidrobenzoxazol-2-onas.

HIPÓTESIS.

A través de las reacciones de cicloadición entre dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas y distintos dienófilos (chalconas y naftoquinona) se logrará acceder a nuevos compuestos de tipo tetrahidrobenzoxazol-2-onas 5,6-sustituidas.

JUSTIFICACIÓN.

La Química Orgánica es una disciplina que se encarga del estudio de la estructura, propiedades, síntesis, reactividad y aislamiento de compuestos químicos formados principalmente por carbono e hidrógeno. Dentro de esta disciplina la síntesis orgánica se encarga de utilizar estrategias y técnicas para la construcción de esos compuestos, lo cual ha permitido obtener en el laboratorio moléculas encontradas en la naturaleza así como también, desarrollar nuevas (moléculas sintéticas) para su uso en diferentes áreas de la vida cotidiana, algunos de los compuestos sintetizados se convierten en candidatos para su uso como fármacos o presentan aplicaciones en la industria en áreas como la agricultura, alimentos, detergentes, materiales, etc. Por su parte los estudios de reactividad permiten determinar las diferentes transformaciones químicas que puede sufrir un compuesto al observar su comportamiento cuando son sometidos a condiciones de reacción específicas aumentando así su versatilidad. Esto con el objetivo de sumar opciones a las estrategias y técnicas utilizadas en la síntesis orgánica.

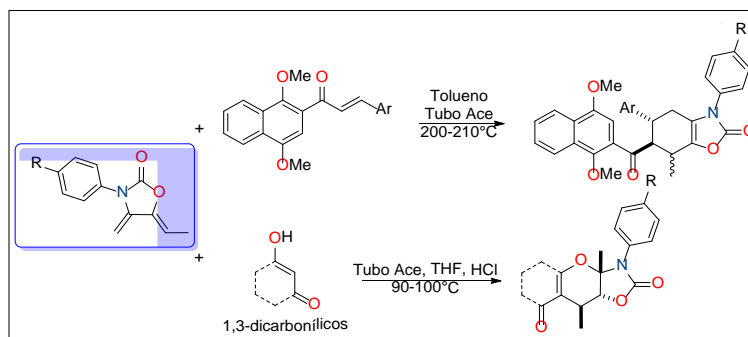
Por estas razones, este trabajo consiste en realizar un estudio de la reactividad que tendrán los dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituidas en reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder con derivados de chalconas y naftoquinonas con la finalidad de caracterizar los compuestos que se obtengan por las transformaciones químicas que se observen y determinar las mejores condiciones de reacción para que éstas sucedan.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las publicaciones de cada proyecto contienen una descripción sustancial, apropiada y concisa de la discusión de resultados más importantes que fueron obtenidos en el trabajo de tesis. A continuación, presentamos el resumen gráfico de estos y en la página siguiente los artículos escritos correspondientes.

Proyecto 1

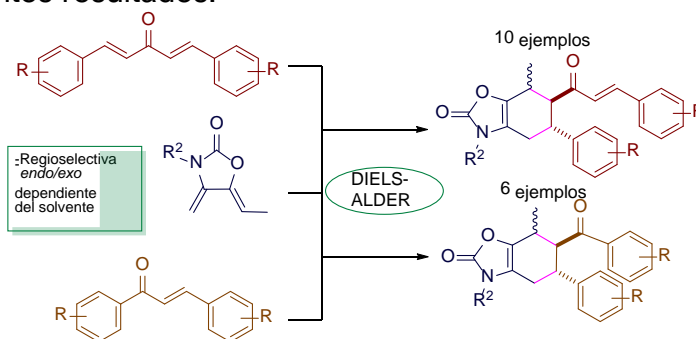
La primer publicación corresponde a los resultados obtenidos del primer proyecto, en él se habla de la reactividad de los dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-ona con nuevas chalconas derivadas de naftoquinonas protegidas y además una reacción inesperada de los dienos con compuestos 1,3-dicarbonílicos (**Esquema 26**).



Esquema 26. Resumen de reacciones del proyecto 1.

Proyecto 2

La segunda publicación corresponde a los resultados del segundo proyecto donde la reactividad de los dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-ona en reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder, con chalconas clásicas y *bis*-chalconas, fue puesta a prueba con interesantes resultados.



Esquema 27. Resumen de reacciones del proyecto 2.

Synthetic Methods

Reactivity of *N*-Substituted *Exo*-oxazolidin-2-one Dienes with Naphthalene Chalcones and Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds

Salvador Mastachi-Loza,^[a] Tania I. Ramírez-Candelero,^[a] Carlos González-Romero,^[a] Eduardo Díaz-Torres,^[a] Aydeé Fuentes-Benites,^{*[a]} and Joaquín Tamariz^[b]

Abstract: The *N*-substituted *exo*-2-oxazolidinone dienes are versatile molecules that undergo a variety of reactions. To further explore this versatility, Diels-Alder reactions were carried out with novel naphthalene chalcones. Upon attempting the Diels-Alder reaction with 2-hydroxy-1,4-naphthoqui-

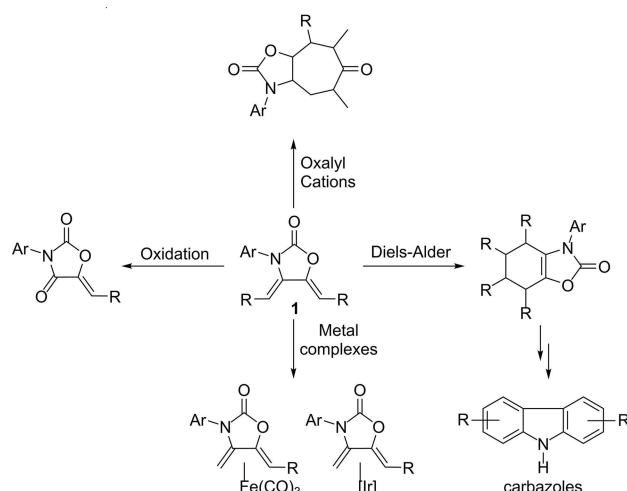
none, the formation of chromene unexpectedly took place via a formal [3+3] cycloaddition reaction. The observed reaction was then achieved with other 1,3-dicarbonyl compounds.

Introduction

The *N*-substituted *exo*-2-oxazolidinone dienes **1** are useful and versatile molecules that undergo a variety of reactions, including Diels-Alder cycloadditions,^[1–4] [4+3] cycloadditions with oxalyl cations,^[5] the formation of metal complexes^[6–8] and oxidation to oxazolidine-2,4-diones.^[9] These dienes have also been involved in the successful synthesis of natural carbazoles (Scheme 1).^[10–13]

Dienes **1** are known to react with different dienophiles, particularly those substituted with electron withdrawing groups. Among the possible dienophiles are chalcones, molecules containing a *trans*-1,3-diaryl-2-propen-1-one as the chemical scaffold.^[14,15] This framework is widespread in nature, being found in compounds within vegetables, fruits and other plants.^[15–18] Owing to their electron deficient double bond, chalcones are excellent dienophiles, readily reacting with diverse dienes.^[19–23]

On the other hand, 1,2- and 1,4-naphthoquinones are a group of compounds derived from naphthalene, with the structure of fully conjugated diones.^[24] These naturally-occurring compounds^[25,26] serve as natural oxidation-reduction reagents. One example is vitamin K, comprised of a naphthoquinone skeleton that plays a vital role in several biological processes.^[27] Moreover, naphthoquinones have been used as dienophiles in Diels-Alder cycloadditions for the construction of important molecules.^[28–30]



Scheme 1. Previously reported reactions of *N*-substituted *exo*-2-oxazolidinone dienes **1**.

To improve the synthetic scope for dienes **1**, we herein describe Diels-Alder reactions with novel 1,4-dimethoxynaphthalene chalcones. Moreover, we present the case of an attempted Diels-Alder reaction with 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone that led to a chromene compound by a formal [3+3] cycloaddition. This reaction was further explored with other 1,3-dicarbonyl compounds.

Results and Discussion

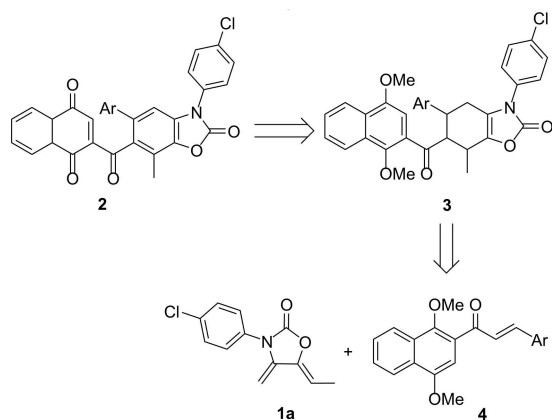
The first objective was to prepare new benzoxazole-2-ones **2** with a naphthoquinone moiety. The synthetic approach was the oxidation of compound **3** which had been generated by a Diels-Alder reaction between diene **1a** and chalcones **4** (Scheme 2).

The *N*-substituted *exo*-2-oxazolidinone diene **1a** was prepared by condensation of 2,3-pentanedione with the corre-

[a] S. Mastachi-Loza, T. I. Ramírez-Candelero, C. González-Romero, E. Díaz-Torres, A. Fuentes-Benites
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México
Paseo Tollocan y ColónS/N, 50000, Toluca, Estado de México, México
E-mail: mpagfuentesb@uaemex.mx

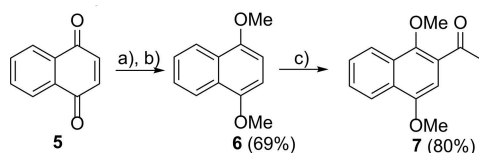
[b] J. Tamariz
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional
Prol. Carpio y Plan de AyalaS/N, 11340, CDMX, México

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800496>



Scheme 2. Retrosynthesis for target compounds 2.

sponding aryl isocyanate in the presence of triethylamine as the base, employing a well-known method.^[1] The synthesis of chalcones 4, to our knowledge being reported for the first time, began with the reduction of naphthoquinone (5) by using SnCl₂·2H₂O in concentrated HCl. Subsequently, the resulting 1,4-naphthohydroquinone was methylated with MeI and K₂CO₃, furnishing 6 in good yield. Diverse techniques were assayed for the acetylation of compound 6, but common methods, such as acetyl chloride in the presence of AlCl₃, gave multiple acylation products. However, by using a mixture of trifluoroacetic anhydride and acetic acid,^[31] 2-acetyl-1,4-dimethoxy naphthalene (7) was provided in good yield (Scheme 3).



Scheme 3. Reaction conditions: a) SnCl₂·2H₂O, HCl, MeOH, reflux, 3 h. b) MeI, K₂CO₃, DMF, 50 °C, overnight. c) TFAA, AcOH, 60 °C, 3 h.

The desired key naphthoquinone 7 underwent aldol condensation with aromatic aldehydes in the presence of NaOH as the base, affording the series of novel naphthalene chalcones 4a–e in good to moderate yields (Table 1).

Subsequently, with toluene as solvent, the Diels-Alder cycloaddition between 1a (1 mmol) and chalcones 4a–e (1 mmol) was carried out in an Ace-glass pressure tube by heating at 180 °C for 24 h. This method furnished tetrahydrobenzoxazol-2-ones 3 in good yields. This reaction was regioselective, as only the *ortho* isomers (relative to the methyl and carbonyl functional groups) were produced. A detailed NMR analysis of the sole purified fraction of adducts 3 revealed a mixture of the two diastereoisomers 9 and 10 (Table 2). In all the reactions, the major diastereoisomers were the *endo* adducts 10a–e. The relative configuration for both isomers was assigned in accordance with previous studies that examined oxazolidin-2-one dienes 1 in Diels-Alder reactions.^[1]

Table 1. Synthesis of novel chalcones 4.^[a]

Compound	Ar	Yield (%) ^[b]	m.p. (°C)
4a	4-methoxyphenyl	91	99–100
4b	4-methylthiophenyl	76	85–86
4c	2-thienyl	79	139–140
4d	2,4-dichlorophenyl	77	108–109
4e	phenyl	66	oil

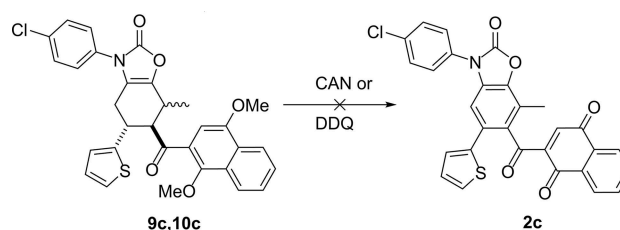
^[a] 7 (5 mmol), 8 (5 mmol), EtOH (20 mL), NaOH (25 mL, 10% aq.) reacted for 0.5–1 h at r.t. ^[b] After crystallization from hot EtOH.

Table 2. Preparation of diastereoisomeric Diels-Alder adducts 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones 9/10.

Adducts	Ar	Yield (%) ^[a]	Ratio ^[b] 9/10
9a, 10a	4-methoxyphenyl	72	40:60
9b, 10b	4-methylthiophenyl	78	39:61
9c, 10c	2-thienyl	72	16:84
9d, 10d	2,4-dichlorophenyl	64	2:98
9e, 10e	phenyl	74	20:80

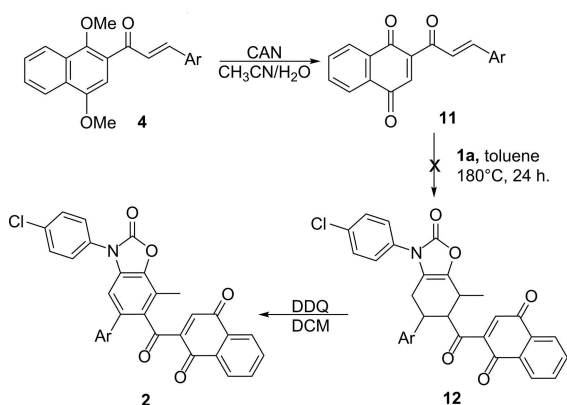
^[a] For diastereoisomer mixture. ^[b] Determined by ¹H NMR.

Attempts to aromatize the cyclohexyl moiety of the mixture of adducts 9c/10c, as well as to oxidize the 1,4-dimethoxynaphthalene moiety to 1,4-naphthoquinone 2c by using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) or ceric ammonium nitrate (CAN) were unsuccessful, and a complex mixture of products was observed (Scheme 4).



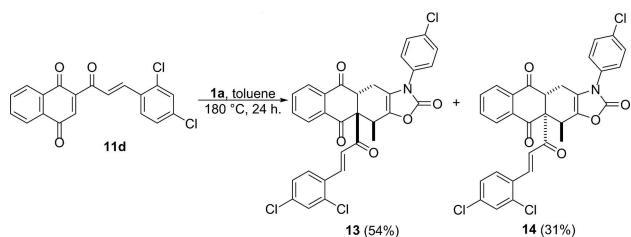
Scheme 4. Attempts to aromatize 9c/10c.

After reviewing the proposed pathway, we decided to oxidize chalcones 4a–e before carrying out the Diels-Alder cycloaddition, which was followed by the oxidative aromatization with DDQ to provide the desired product 2 (Scheme 5).



Scheme 5. Alternative pathway to synthesize 2.

Oxidation of chalcone **4d** (1 mmol) using CAN (3 mmol) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ and stirring at room temperature for 30 min. gave the corresponding 1,4-naphthoquinone **11d** in high yield (96%). Rather than providing the desired product **12**, however, the Diels-Alder cycloaddition between **11d** and **1a** afforded a pair of diastereoisomers, **13/14** (64:36), in 85% overall yield. They were separated by purification with column chromatography (Scheme 6).



Scheme 6. Diels-Alder cycloaddition between **1a** and **11d**.

Notably, only the *ortho* regioisomer (relative to the *gem* disubstituted carbon of dienophile **11d** and the methyl substituted terminal carbon atom of diene **1a**) was furnished, and the *exo* isomer (considering the quinone moiety of the dienophile **11d**) was the major diastereoisomer. Moreover, this cycloaddition proceeded with high chemoselectivity since the reaction occurred at the naphthoquinone moiety as the dienophile rather than propen-1-one as the dienophile. The higher reactivity of the quinone moiety as the dienophile is probably due to the presence of three electron-withdrawing groups (two carbonyl groups of the quinone functional group and the third of the chalcone component) that strongly activate the double bond.^[32]

Characterization for compounds **13** and **14** was achieved by ^1H NMR, ^{13}C NMR and 2D NMR experiments (COSY, NOESY, HSQC and HMBC). In the ^1H NMR spectra, both products showed two doublet signals ($J \approx 15$ Hz) at the range of 6.7–8.0 ppm. These were attributed to the vinyl protons of the propen-1-one moiety, indicating their (*E*) configuration and

supporting the overall chemoselectivity. Meanwhile, ^{13}C NMR exhibited the presence of three carbonyl groups (190–195 ppm C_5 , C_{10} , C_{13}) and the carbamate carbonyl group in 153–154 ppm (C_2) (Figure 1a). The assignment of the signals for protons H_4 ,

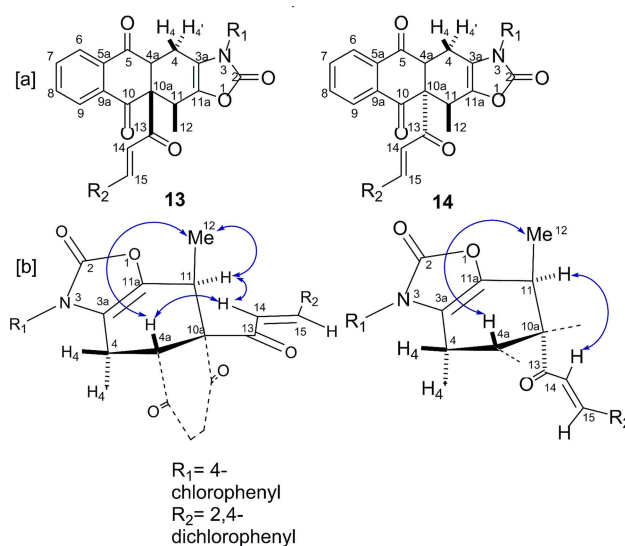
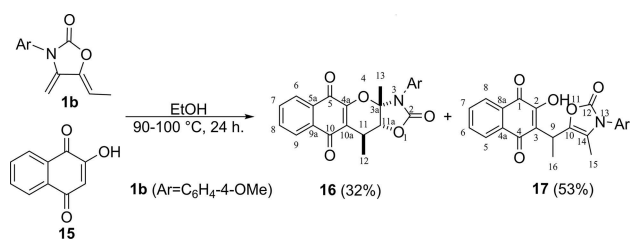


Figure 1. [a] Structure of **13** and **14**. [b] NOESY correlations in **13** and **14**.

H_{4ar} , H_{11} and H_{12} and their correlation within the cyclohexene moiety provided the key evidence that allowed the relative configuration of both products to be established. For instance, the relative configuration for H_{4a} in **13** was identified by determining the coupling constants of H_4 and $\text{H}_{4'}$ with H_{4a} . This signal is displayed as a doublet of doublet (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz). The large coupling constant corresponds to the $\text{H}_{4a}ax\text{-H}_{4ax}$ coupling, and the small one to the $\text{H}_{4a}ax\text{-H}_{4eq}$ coupling (Figure 1b). The C_{12} methyl group configuration was revealed by a NOESY experiment. Thus, proton H_{4a} exhibits cross peak/diagonal peak signals with proton H_{12} , meaning that the methyl group is also *axial*. Although this correlation is illustrated in **14** as well, the difference between the two isomers was established based on the correlations between the vinyl proton H_{14} and the cyclohexenyl protons. In the NOESY experiment for isomer **13**, cross peak/diagonal peak signals were displayed with protons H_{4a} (weak), H_{11} (strong) and H_{12} (strong), indicating that the prop-3-en-1-one group has a relative *cis* configuration regarding those protons. On the contrary, proton H_{14} for isomer **14** only displays cross peak/diagonal peak signals with proton H_{11} , suggesting a relative *trans* configuration with regarding proton H_{4a} and methyl group H_{12} (Figure 1b).

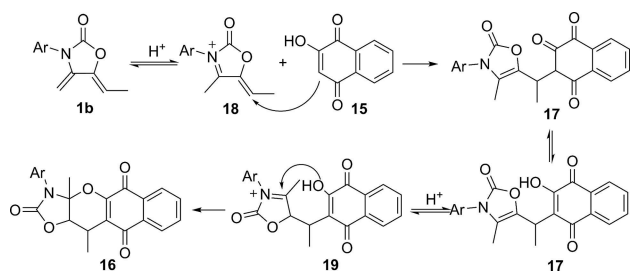
Due to the abovementioned results, other cycloadditions were tested between dienes **1** and naphthoquinone derivatives in an attempt to obtain a series of anthraquinones. Accordingly, **1b** was reacted with 2-hydroxy-1,4-naphthalene (**15**) in EtOH and heated at 90–100 °C for 24 h. Instead of the expected Diels-Alder adducts, new compounds were isolated and characterized, being chromene **16** and naphthoquinone **17** (Scheme 7).

Apparently, chromene **16** was formed through a formal [3+3] cycloaddition reaction. This type of annulation has been



Scheme 7. Unexpected cycloaddition between 1 a and 15.

employed for the construction of a variety of complex heterocycles,^[33] and usually involves a condensation between α,β -unsaturated carbonyl compounds or α,β -unsaturated iminium salts (*in situ* generated) with 1,3-dicarbonyl compounds or β -enaminones.^[34–37] Mechanistically, the process depends on the type of substrate used. It is a two-step reaction, in which two pathways are competing with each other: (a) a 1,2-addition vs. 1,4-addition, and (b) a C-addition vs. the O-addition.^[38] Considering the presence of compound 17, a plausible mechanism for the formation of 16 can be proposed. Dienes 1 a or 1 b undergo isomerization under the mild acidic conditions, as described in previous studies,^[39,40] inducing the formation of iminium salt 18. The latter suffers a C-1,4-addition by the *enol* moiety of 15 to form intermediate 17. After formation of iminium salt 19, the ring closure takes place by an O-1,2-addition, promoting the formation of chromene 16 (Scheme 8).



Scheme 8. Proposed mechanism for the synthesis of 16.

The characterization of compounds 16 and 17 was achieved by ¹H NMR, ¹³C NMR and 2D NMR experiments (NOESY, COSY, HSQC and HMBC). In the ¹H NMR spectrum of 17, proton H₉ appears at 4.59 ppm as a quartet ($J=7.2$ Hz), which is consistent with the absence of a vinylic proton in C₃ and the formation of the *enol* tautomer. Furthermore, the ¹³C NMR spectrum displays a signal at 26.28 ppm attributed to C₉. This chemical shift would be expected for allylic carbons. In the case of the ¹³C NMR spectrum of 16, the signal of carbon C_{3a} is found at 93.61 ppm, which is consistent with a deshielding effect generated by adjacent O and N atoms. Likewise, proton H₁₁ displays a crosspeak correlation with carbon C₁₀ in the HMBC experiment. Interestingly, the ring closure of 16 was stereoselective, evidenced by the fact that only one diastereomer was observed. The relative configuration was established by a NOESY experiment, where H₁₃ displays cross peak/diagonal peak signals with

H₁₂ and H_{11a}, meaning that methyl and methine protons are *cis* relative to each other. The *syn* relative configuration of the angular methyl group (C₁₃) and the secondary methyl group (C₁₂) is probably due to the steric repulsion and ring strain during the dihydropyran ring formation (from 19 to 16). This cyclization step leads to the formation of a heterocyclic hydrindane system (oxazolidin-2-one and dihydropyran rings), in which the *cis* bicyclic fusion is more stable than the *trans* one. This configuration induces the C₁₂ methyl group to adopt a relative configuration that is *anti* with respect to the oxazolidin-2-one ring, and consequently *syn* with respect to the C₁₃ methyl group.

Regarding the scope of the reaction, previous reports suggest that the formal [3+3] cycloaddition occurs with a variety of 1,3-dicarbonyl compounds.^[33] To explore this idea, the annulation reaction between 1,3-cyclohexanedione (20) and diene 1 a was carried out, affording the expected product 21 and the new by-product 22, the latter formed in a higher ratio. The use of AcOEt as solvent led to an increased yield of the desired chromene 21, although the reaction was incomplete even after 48 h. Considering the proposed mechanism, acidic catalyst was employed (conc. HCl) in the presence of a proper solvent (THF), providing the desired chromene 21 in better yield without any side products (Table 3, entry 3). Moreover, no

Table 3. Reaction conditions^[a] for synthesis of chromene 21.

Entry	Solvent	Temp. (°C)	Time	Cat.	21 (%)	22 (%)
1	EtOH	90–100	24 h	–	12	65
2	AcOEt	90–100	48 h ^[b]	–	34	–
3	THF	90–100	24 h	HCl ^[c]	59	–

^[a] 1 a (1 mmol), 20 (1 mmol) and 4 mL of solvent for 24 h. ^[b] No reaction completion occurred. ^[c] 0.1 mL of concentrated solution.

reaction intermediaries were detected, which would appear to indicate a complete cyclization to give 21 as a single regio- and diastereoisomer (with a *cis* relative configuration, as formerly described for the pyran ring of 16).

Having found the improved reaction conditions, other 1,3-dicarbonyl compounds were evaluated. As shown in Table 4, different chromenes were obtained by formal [3+3] cycloaddition with dienes 1 a and 1 b.

It is notable that for almost all the compounds, including 15, no open intermediate was isolated (except for compound 33), and the relative configuration for the fused-pyran ring was always the same.

Table 4. Synthesized chromenes by formal [3 + 3] cycloaddition.^[a]

		Product	Yield (%) ^[b]
Diene	1,3-Dicarbonyl Compound		
1a			54
1a			55
1a			48
1a			71
1a			47
1a			43
1a		ND ^[c]	–
1a		ND ^[c]	–
1b			88
1b			64
1b			80

Table 4. continued

		Product	Yield (%) ^[b]
Diene	1,3-Dicarbonyl Compound		
1b			58
1b			56

^[a] Reaction conditions: diene (1 mmol), 1,3-dicarbonyl compound (1mmol) and 0.1 mL conc. HCl at 90–100 °C for 24 h. ^[b] After purification. ^[c] Not detected, the structure for isomer 35 can be found in supporting information.

Regarding the use of acyclic β -oxo nucleophiles **34** and **36**, the isomeric diene **35** was identified as the main product, but without a [3 + 3] annulation. It is well known that dienes **1** tend to isomerize by a sigmatropic rearrangement upon heating and/or treatment under acidic conditions, forming the more stable isomer **35**.^[3,39] Hence, the present results suggest that cyclic enols are needed to carry out the annulation process. Krasnaya^[41] and Moorhoff^[42] reported that with acyclic compounds, an equilibrated mixture of 1-oxatrienes and the desired pyranes is usually generated. This equilibrium is substrate dependent. In the few cases in which complete cyclization was achieved, the resulting yields were very low.^[33] A similar behavior seems to be seen with the five-membered β -dicarbonylic substrate **32**, having only furnished the C-addition product **33** and isomer **35** (32%).

Conclusions

The preparation of novel chalcone derivatives **4** is herein described, as well as their use in the synthesis of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones **9/10** and tetrahydroantra[2,3-*d*]oxazole-2,5,10(3*H*)triones **13/14** by a highly regioselective Diels-Alder cycloaddition. An unexpected synthesis of chromeno[2,3-*d*]oxazol-2-ones via a formal [3 + 3] cycloaddition with 1,3-dicarbonyl compounds was found. This reaction proceeded with high regio- and stereoselectivity, although substrate limitations existed. Thus, the current results illustrate the versatility of *N*-substituted *exo*-2-oxazolidinone dienes **1** for the construction of diverse scaffolds with synthetic interest. Synthetic applications of these novel compounds are currently in process, and the results will be reported in due course.

Acknowledgements

Financial support from UAEMéx (project No. 4512/2018/CI) and CONACYT (postgraduate scholarship Grant No. 401195) is gratefully acknowledged. J.T. is thankful to the SIP/IPN (grant 20180198) and CONACYT (grant A1-S-17131) for financial support. The authors would like to thank Dr. Davir González-Calderón, M. en C. Nieves Zavala-Segovia, and Lizbeth Triana-Cruz (CCIQS UAEMéx–UNAM), Instituto de Química UNAM as well as Luis Velasco, Javier Pérez, Hector Rios, María I. Chavez, Beatriz Quiroz and Mario Alfredo Garcia Carrillo for technical assistance. J.T. is a fellow of the EDI-IPN and COFAA-IPN programs.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Quinone · Diels-Alder · Benzoxazolone · Formal [3 + 3] cycloaddition · Chromene · Pyrane

- [1] A. Fuentes, R. Martínez-Palou, H. A. Jiménez-Vázquez, F. Delgado, A. Reyes, J. Tamariz, *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 177–192.
- [2] M. I. Flores-Conde, L. Reyes, R. Herrera, H. Rios, M. A. Vazquez, R. Miranda, J. Tamariz, F. Delgado, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2590–2617.
- [3] A. B. Mandal, A. Gómez, G. Trujillo, F. Méndez, H. A. Jiménez, M. J. Rosales, R. Martínez, F. Delgado, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4105–4115.
- [4] R. Martínez, H. A. Jiménez-Vázquez, A. Reyes, J. Tamariz, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 464–482.
- [5] P. Alcázar, I. Cruz, C. González-Romero, E. Cuevas-Yañez, E. Díaz, J. Tamariz, H. A. Jiménez-Vázquez, D. Corona-Becerril, R. A. Toscano, A. Fuentes-Benites, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1604–1615.
- [6] F. Ortega-Jiménez, A. Benavides, F. Delgado, H. A. Jiménez-Vázquez, J. Tamariz, *Organometallics* **2010**, *29*, 149–159.
- [7] V. Salazar, O. R. Suárez-Castillo, R. Padilla, J. C. Macías, M. A. Méndez-Rojas, J. Tamariz, A. Benavides, *Organometallics* **2006**, *25*, 172–176.
- [8] R. Padilla, V. Salazar-Pareda, D. Mendoza-Espinosa, J. M. Vásquez-Pérez, N. Andrade-López, J. Tamariz, J. G. Alvarado-Rodríguez, J. Cruz-Borbolla, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16878–16888.
- [9] A. Benavides, R. Martínez, H. A. Jiménez-Vázquez, F. Delgado, J. Tamariz, *Heterocycles* **2001**, *55*, 469.
- [10] A. Zempoalteca, J. Tamariz, *Heterocycles* **2002**, *57*, 259.
- [11] C. González-Romero, P. Bernal, F. Jiménez, M. del C. Cruz, A. Fuentes-Benites, A. Benavides, R. Bautista, J. Tamariz, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 181–191.
- [12] A. Benavides, J. Peralta, F. Delgado, J. Tamariz, *Synthesis* **2004**, 2499–2504.
- [13] R. Bautista, P. Bernal, L. Montiel, F. Delgado, J. Tamariz, *Synthesis* **2011**, *6*, 929–933.
- [14] S. Sebti, A. Solhy, A. Smahi, A. Kossir, H. Oumimoun, *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 335–339.
- [15] N. K. Sahu, S. S. Balbhadra, J. Choudhary, D. V. Kohli, *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 209–225.
- [16] B. Zhou, C. Xing, *Med. Chem.* **2015**, *5*, 388–404.
- [17] D. I. Batovska, I. T. Todorova, *Curr. Clin. Pharmacol.* **2010**, *5*, 1–29.
- [18] C. Zhuang, W. Zhang, C. Sheng, W. Zhang, C. Xing, Z. Miao, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7762–7810.
- [19] R. Kamakshi, B. S. R. Reddy, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2008**, *46*, 1521–1531.
- [20] J. L. Corbett, R. T. Weavers, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 489–498.
- [21] X. Fang, X. Chen, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4708–4711.
- [22] H. Lv, J. Mo, X. Fang, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5366–5369.
- [23] H. Cong, C. F. Becker, S. J. Elliott, M. W. Grinstaff, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7514–7518.
- [24] M. Nič, J. Jirát, B. Košata, A. Jenkins, A. McNaught, Eds., *IUPAC Compendium of Chemical Terminology: Gold Book*, IUPAC, Research Triangle Park, NC, **2009**.
- [25] Y. Kumagai, Y. Shinkai, T. Miura, A. K. Cho, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *52*, 221–247.
- [26] B. R. Acharya, B. Bhattacharyya, G. Chakrabarti, *Biochemistry* **2008**, *47*, 7838–7845.
- [27] D. W. Stafford, *J. Thromb. Haemostasis* **2005**, *3*, 1873–1878.
- [28] D. M. Gelman, C. M. Forsyth, P. Perlmutter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4958–4960.
- [29] C. S. Kramer, M. Nieger, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2150–2159.
- [30] C. S. Kramer, S. Bräse, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1414–1418.
- [31] T. A. Chorn, R. G. F. Giles, I. R. Green, V. I. Hugo, P. R. K. Mitchell, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1339–1343.
- [32] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, West Sussex, U.K, **2009**.
- [33] R. Hsung, A. Kurdyumov, N. Sydorenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 23–44.
- [34] A. I. Gerasyuto, R. P. Hsung, N. Sydorenko, B. Slafer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4248–4256.
- [35] Q. H. To, Y. R. Lee, S. H. Kim, *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1421–1426.
- [36] J. Moreau, C. Hubert, J. Batany, L. Toupet, T. Roisnel, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8963–8973.
- [37] M. Jonassohn, O. Sterner, H. Anke, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1473–1478.
- [38] P. De March, J. L. Roca, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1369–1370.
- [39] L. Reyes, H. Mendoza, M. A. Vázquez, F. Ortega-Jiménez, A. Fuentes-Benites, M. I. Flores-Conde, H. Jiménez-Vázquez, R. Miranda, J. Tamariz, F. Delgado, *Organometallics* **2008**, *27*, 4334–4345.
- [40] A. B. Mandal, A. Gómez, G. Trujillo, F. Méndez, H. A. Jiménez, M. J. Rosales, R. Martínez, F. Delgado, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4105–4115.
- [41] Z. A. Krasnaya, V. S. Bogdanov, S. A. Burova, Y. V. Smirnova, *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 2118–2123.
- [42] C. M. Moorhoff, *Synthesis* **1997**, *6*, 685–690.

Manuscript received: August 14, 2018

Accepted manuscript online: September 10, 2018

Version of record online: September 27, 2018

Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones by a highly regioselective Diels-Alder cycloaddition of *exo*-oxazolidin-2-one dienes with chalcones.

Salvador Mastachi-Loza,^[a] Tania I. Ramírez-Candelero,^[a] Asenet Tapia-Bustamante,^[a] Carlos González-Romero,^[a] Eduardo Díaz-Torres,^[a] Joaquín Tamariz,^[b] Rubén A. Toscano^[c] and Aydeé Fuentes-Benites.*^[a]

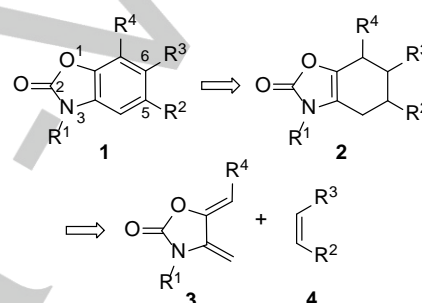
Abstract: The synthesis of novel of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones is herein reported. They were obtained in moderate to good yields by a highly regio- and stereoselective Diels-Alder cycloaddition of *N*-substituted *exo*-oxazolidin-2-one dienes with chalcones or *bis*-chalcones as dienophiles.

Introduction

Benzoxazolones (BOAs) are biologically important molecules isolated from many plants. The relevance of this heterocyclic framework for medicinal chemistry is evidenced by the descriptions over the last 30 years.^[1] of its extensive bioactivity in natural and synthetic derivatives. Considered a privileged scaffold, BOAs display bioisosterism and have pharmacological properties similar to a variety of molecules (e.g., phenylurethanes, catechol derivatives and coumarins) with which they share structural resemblance.^[2] Some of these properties are associated with the changes in substituents at the C₅ and C₆ positions of the skeleton.^[3,4] Biological studies have demonstrated that BOAs exhibit antibacterial,^[5] antifungal,^[6] analgesic,^[7] anti-inflammatory,^[8] anticonvulsant,^[9] dopaminergic,^[10] and reverse transcriptase inhibition activity.^[11]

These heterocycles are usually synthesized by a condensation reaction of *o*-aminophenols with urea (as the classic procedure), or less commonly with 1,1'-carbonyldiimidazole,^[12] ethyl chloroformate or phosgene.^[13] Other methods involve Beckmann^[14] or Lossen rearrangements^[12] or a reaction between *N*-alkyl-*N*-arylhydroxylamine and trichloroacetyl chloride.^[15] For instance, *N*-substituted benzoxazol-2-ones **1** can be prepared from the aromatization of

4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolones **2**, which are easily generated through a Diels-Alder addition between dienes **3** and diverse dienophiles **4** (Scheme 1).^[16–18]



Scheme 1. Retrosynthesis for *N*-substituted benzoxazol-2-ones.

On the other hand, chalcones are a group of compounds of great interest because of their wide scope of biological activity.^[19] They are characterized by a scaffold formed by two benzene rings attached to a 2-propen-1-one chain moiety. *Trans* isomer **5** is the most common configuration found in nature.^[20,21] This family of compounds has structural diversity, exemplified by *bis*-chalcones 1,5-diarylpenta-1,4-dien-3-ones derivatives **6** that share several biological properties with chalcones **5** (Figure 1).

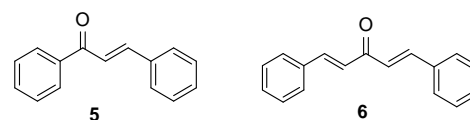


Figure 1. Core structure of chalcones **5** and *bis*-chalcones **6**.

Due to the conjugated double bond to a carbonyl group and to a delocalized π -electron system of both benzene rings, chalcones exhibit low redox potential that allows them to undergo electron transfer reactions.^[22] Consequently their diverse applications include their involvement in Diels-Alder reactions either as dienophiles,^[23–25] or as dienes^[26] (the latter for hetero-Diels-Alder cycloadditions).

We herein present the synthesis of novel 5,6-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones **8**, **9**, **11** and **12** obtained by

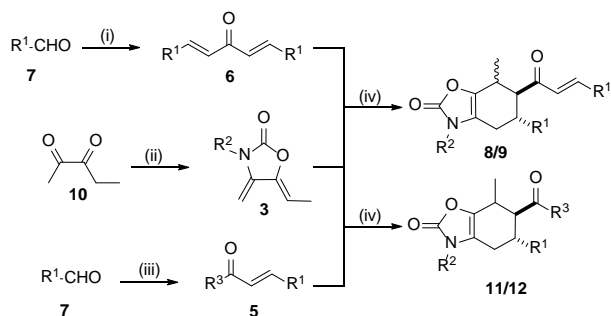
- [a] S. Mastachi-Loza, T.I. Ramírez-Candelero, A. Tapia-Bustamante, Dr. C. González-Romero, Dr. E. Díaz-Torres, Dr. A. Fuentes-Benites. Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan y Colón S/N, 50000, Toluca, México. E-mail: mpagfuentesb@uaemex.mx
Homepage: <http://web.uaemex.mx/fquimica/posgrados/CQ/index.html>
- [b] Dr. J. Tamariz. Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prol. Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340, CDMX, México.
- [c] Dr. Rubén A. Toscano. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, C.U. Coyoacán, 04510, CDMX, México.

COMMUNICATION

a Diels-Alder cycloaddition of *N*-substituted *exo*-oxazolidin-2-one dienes **3a-c** with chalcones **5a-g** and *bis*-chalcones **6a-f** (Scheme 2).

Results and Discussion

Dienes **3a-c** were synthesized by following the reported condensation reaction,^[18,27] in this case with 2,3-pentanedione (**10**) and the corresponding arylisocyanate, in the presence of triethylamine as the base.



Scheme 2. Synthesis of tetrahydrobenzoxazol-2-ones. Reagents and conditions: i) acetone, NaOH aq. 10%, EtOH, rt; ii) R¹-NCO, triethylamine, Li₂CO₃, toluene; iii) R²-COCH₃, NaOH aq. 10%, EtOH, rt; iv) MW, 180 °C or conventional heating (180 °C).

The preparation of the chalcone derivatives **5a-g** and *bis*-chalcones **6a-f** was carried out with the Claisen-Schmidt condensation.^[28–31] By adding equimolar amounts of the corresponding ketone and aldehyde to a 10% aqueous solution of NaOH in ethanol as the solvent, the desired products were provided in good yields. Chalcones **5a-g** were afforded by the condensation reaction between acetone and the series of benzaldehydes **7**, and *bis*-chalcones **6a-g** by the reaction of acetophenone derivatives with benzaldehydes **7**.

Once having dienes and dienophiles on hand, three methods for evaluating Diels-Alder cycloaddition were tested by using equimolar amounts of compounds **3a** and **6a** (Table 1). Method A consisted of refluxing the reaction mixture in a water/methanol solution (entry 1), while method B and C involved heating at 180 °C with different energy sources (entries 2–3). The latter methods furnished higher yields and required shorter reaction times.

It is striking that in all reaction conditions employed, the cycloadditions proceeded with high regioselectivity, exclusively yielding the *ortho* isomers (relative to methyl and enone functional groups). However, the *endo/exo* stereoselectivity was lower, showing an inverse ratio when changing the polarity of the solvent. Thus, the *endo* isomer **9a** was the major isomer and displayed a greater selectivity with a polar mixture of solvents (method A), while the *exo* isomer **8a** was the main adduct (though in lower isomeric ratio) with toluene acting as the solvent.

Table 1. Methods for the Diels-Alder cycloaddition of **3a** with **6a**.

Method	Conditions [a]	Time (h)	Ratio 8/9 [b]	Yield (%) [c]
A	MeOH/H ₂ O (9:1) reflux	72	22:78	25
B	toluene, 180 °C	24	65:35	86
C	toluene, 180 °C (MW)	0.5	63:37	79

[a] With **3a** (0.85 mmol) and **6a** (0.85 mmol). [b] Determined by ¹H NMR. [c] For the diastereoisomeric mixture.

Following the reaction conditions established in methods A–C, the series of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones **8/9** was prepared by utilizing *N*-substituted *exo*-heterocyclic dienes **3a-c** and *bis*-chalcones **6a-f** (Table 2). A change in *exo/endo* selectivity was observed with *ortho* substituents in the aromatic ring at C₅, even when toluene was used as the solvent (adducts **8/9-i, j** and **k**).

Table 2. Synthesized *exo/endo* tetrahydrobenzoxazol-2-ones **8** and **9**.

Adducts	Method	R ¹	R ²	Ratio 8/9 [a]	Yield (%) [b]
8b, 9b	C	phenyl	4-methoxyphenyl	50:50	85
8c, 9c	A	phenyl	phenyl	35:65	28
8d, 9d	B	4-methoxyphenyl	4-chlorophenyl	62:38	86
8e, 9e	B	4-methoxyphenyl	4-methoxyphenyl	63:37	91
8f, 9f	B	4-methoxyphenyl	phenyl	59:41	67
8g, 9g	C	2-thienyl	4-methoxyphenyl	50:50	86
8h, 9h	B	2-thienyl	4-chlorophenyl	55:45	72
8i, 9i	B	2-chlorophenyl	phenyl	38:62	95
8j, 9j	B	2,3-dimethoxyphenyl	4-methoxyphenyl	25:85	91
8k, 9k	B	2,6-dichlorophenyl	4-methoxyphenyl	<1:99	72

[a] Determined by ¹H NMR. [b] For the diastereoisomeric mixture.

Elucidation of the relative configuration of compounds **8/9** was achieved by 2D ¹H NMR experiments (COSY and NOESY), assigning the signals for the H₄–H₇ protons in the cyclohexene

moiety. In the case of **8h** (Figure 2a), for example, the relative configuration of the C_7 methyl group was ascertained through the measurement of the coupling constants of the H_6 proton, the signal of which (3.12 ppm) is a large-sized doublet of doublet (*dd*, $J = 11.2, 9.5$ Hz). Hence, H_6 has *axial-axial* couplings with H_5 and H_7 , meaning that the C_7 methyl, C_5 thiophenyl and C_6 thiophenylacryloyl groups adopt an *equatorial* conformation. This relative configuration was supported by a NOESY experiment, revealing cross peak/diagonal peak signals of H_7 with H_5 that indicate a spatial *syn-axial* relationship, leaving the C_5 thiophenyl and the C_7 methyl groups in a *syn-equatorial* relative configuration (Figure 2b).

For the isomer **9h**, the signal of the H_6 proton (3.74 ppm) is a *dd* ($J = 10.7, 5.6$ Hz), suggesting an *axial-axial* relationship with proton H_5 and *axial-equatorial* relationship with H_7 . Therefore, the C_7 methyl group adopts an axial conformation. This was confirmed as the NOESY experiment shows cross peak/diagonal peak signals for a dipolar interaction of the C_7 methyl group with H_5 , reflecting a spatial *syn-axial* relationship between them.

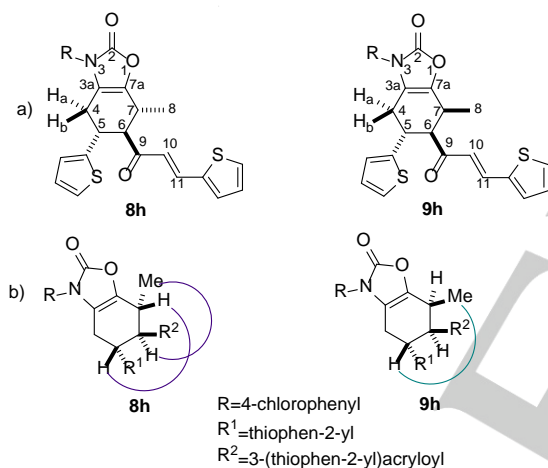


Figure 2. a) Structures for compounds **8h** and **9h** b) NOESY correlations for compounds **8h** and **9h**.

This structural assignment was further supported by an X-ray diffraction crystallographic analysis of the major diastereoisomer **9i** (Figure 3), in which the C_7 methyl group showed a *syn* relationship to the C_6 cinnamoyl and an *anti* relationship to the C_5 aryl groups.

All compounds in the **8/9** series displayed similar chemical shifts and NMR patterns of multiplicity, as well as NOESY spatial relationships. For compound **9k**, however, the chemical shifts of protons H_5 (4.41 ppm) and H_6 (4.84 ppm) underwent a stronger deshielding effect than that observed for other compounds (ca. 3.50 and 3.70 ppm). This behavior may be accounted for by a plausible restricted rotation of the C_5 aryl ring, leaving the chlorine atoms close to those protons as suggested by ^1H NMR. In such a case, the paramagnetic anisotropic effect of the chlorine atoms attached at the C_{19} and C_{23} atoms would alter the magnetic environment of the protons at C_5 and C_6 (Figure 4). As a

consequence of the restricted rotation of the C_5 aryl ring, the aromatic protons H_{20} and H_{22} would become magnetically nonequivalent, as was indeed shown by their signals with a significant $\Delta\delta$ for H_{20} (7.16 ppm, *dd*, $J = 8.1, 1.0$ Hz), H_{22} (7.34 ppm, *dd*, $J = 8.1, 1.0$ Hz) and H_{21} (7.06 ppm, *t*, $J = 8.1$ Hz). This possibility is supported by the fact that the aromatic B ring protons H_{14} and H_{16} are magnetically equivalent (7.35 ppm, *d*, $J = 8.1$ Hz), as is H_{15} (7.20 ppm, *t*, $J = 8.1$ Hz), indicating a C_{11} - C_{12} free bond rotation.

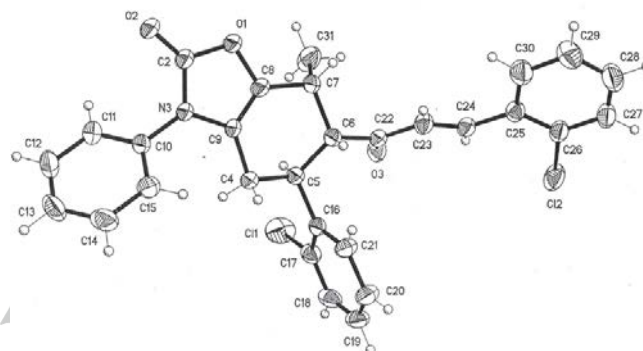


Figure 3. ORTEP plot for **9i**.

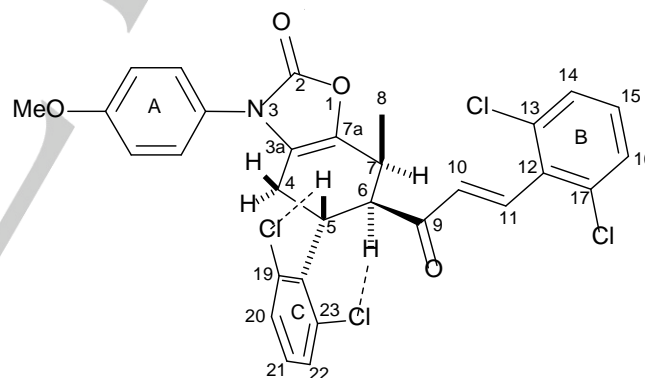


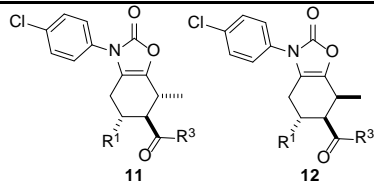
Figure 4. Compound **9k**.

Chalcones **5a-g** were also evaluated as dienophiles in the Diels-Alder reaction with diene **3a** under the conditions of method B (Table 1, entry 3), to afford a series of tetrahydrobenzoxazol-2-ones **11/12** (Table 3). Interestingly, there was a preference of these compounds for the *endo* versus *exo* adduct, except with adducts **11/12c,d**. The latter compounds have a 4-methoxyphenyl group in R^1 with *endo/exo* ratios close to 1:1, revealing no clear preference for either of the isomers. General *endo* preference could be explained by the change of the cinnamoyl group at C_6 , present in compounds **8/9**, thus changing the steric repulsive effects and secondary orbital interactions between diene and dienophile in the transition state during the formation of compounds **11/12**.^[32]

COMMUNICATION

The reaction led to results analogous to those for **8/9**. The products were characterized by 2D ^1H NMR analysis (COSY and NOESY) as a mixture of diastereoisomers **11/12**. The reaction was regioselective, leading only to *ortho* isomers (with the acyl group at C_6). The relative configuration of the adducts was established by examining the H_6 proton signal, which displayed coupling constants and multiplicity similar to those found with the same proton in **8/9**. The NOESY experiment gave an analogous finding regarding the *syn* spatial interactions. The structure of the adducts was also confirmed by an X-ray diffraction crystallography analysis for the minor diastereoisomer **11a** (Figure 5).

Table 3. Synthesized *exo/endo* tetrahydrobenzoxazol-2-ones **11/12**.



Adducts	R ¹	R ³	Ratio 11/12 ^[a]	Yield (%) ^[b]
11a, 12a	4-methylthiophenyl	4-methylphenyl	12:88	45
11b, 12b	2,4-dichlorophenyl	4-methylphenyl	13:87	83
11c, 12c	4-methoxyphenyl	4-methylphenyl	54:46	61
11d, 12d	4-methoxyphenyl	phenyl	53:47	46
11e, 12e	phenyl	phenyl	45:55	62
11f, 12f	4-methylthiophenyl	4-chlorophenyl	23:74	56
11g, 12g	2,4-dichlorophenyl	3-methoxyphenyl	<1:99	93

[a] Determined by ^1H NMR. [b] For the diastereoisomeric mixture.

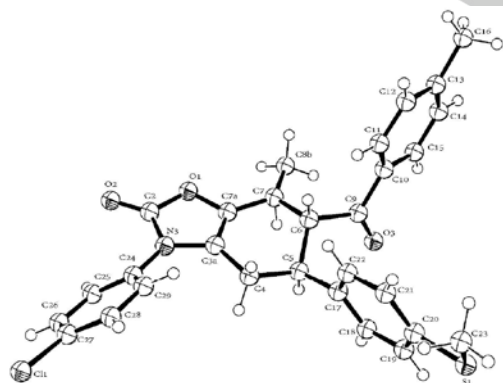


Figure 5 ORTEP plot for **11a**.

Conclusions

The synthesis is herein described, for the series of 5,6-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones **8/9** and **11/12** via a highly regioselective Diels-Alder cycloaddition. The *endo/exo*

stereoselectivity of compounds **8/9** was dependent on the solvent, polarity and substituents. An *endo* preference existed when using the solvent with the strongest polarity and an *exo* preference with the nonpolar solvent, except for the adducts bearing C_6 -2,4-dichlorophenyl, C_6 -2-chlorophenyl or C_6 -2,3-dimethoxyphenyl substituents. On the other hand, compounds **11/12** showed *endo* preference with the nonpolar solvent. The adduct structures and relative configuration were established through NMR spectroscopic and X-ray diffraction analyses. Synthetic applications of these novel compounds are currently underway, and the results will be reported in due time.

Experimental Section

General methods for the synthesis of tetrahydrobenzoxazol-2-ones by Diels-Alder cycloaddition.

Method A.: A solution of diene **3** (0.85 mmol, 1 eq.) and the corresponding chalcone (**5** or **6**) (0.85 mmol, 1 eq.) in MeOH/H₂O (9:1) was heated under reflux for 72 h. After cooling to rt, the precipitate was collected by filtration and dried to obtain the corresponding mixture of diastereoisomers.

Method B.: A solution of diene **3** (0.85 mmol, 1 eq.) and the corresponding chalcone (**5** or **6**) (0.85 mmol, 1 eq.) in toluene was heated in an Ace Pressure tube at 180–190 °C for 24 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography using a mixture of hexane/AcOEt to provide the corresponding mixture of diastereoisomers as a solid.

Method C.: A solution of diene **3** (0.85 mmol, 1 eq.) and the corresponding chalcone (**5** or **6**) (0.85 mmol, 1 eq.) in 2 ml of toluene was heated under microwave irradiation at 180 °C for 0.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography using a mixture of hexane/AcOEt to furnish the corresponding mixture of diastereoisomers as a solid.

3-(4-Chlorophenyl)-6-cinnamoyl-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8a, 9a): Using method A, compounds **3a** and **6a** were reacted to afford a mixture of **8a/9a** (22:78) (25%). Following method B and C, compounds **3a** and **6a** were also reacted to give a mixture of **8a/9a** as a white solid, with a distinct ratio (65:35 and 63:37, respectively) and yield (86% and 79%, respectively). mp 168–170 °C. ^1H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.41–7.09 (m, 28H), 6.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.49 (td, J = 11.4, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.32 (td, J = 10.8, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.35–3.26 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.76 (ddd, J = -16.1, 10.4, 3.5 Hz, 1H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.51 (ddd, J = -16.6, 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 200.65, 197.81, 154.45, 154.35, 143.59, 143.38, 143.15, 140.83, 138.08, 137.94, 134.34, 134.24, 133.48, 132.59, 132.49, 131.01, 130.84, 129.75, 129.14, 129.01, 128.90, 128.58, 128.49, 127.90, 127.66, 127.30, 127.05, 126.46, 126.31, 126.24, 125.50, 119.46, 119.10, 58.59, 52.80, 44.41, 37.65, 32.12, 30.08, 29.35, 29.26, 16.41, 15.25. HRMS (EI): m/z [M⁺] Calcd for C₂₉H₂₄NO₃Cl 469.1445, found 469.1463.

6-Cinnamoyl-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8b, 9b): Using method C, compounds **3b** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8b/9b** (50:50) (79%), as a yellow solid; mp 213–215 °C. ^1H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42–7.07 (m, 22H), 6.98–6.88 (m, 4H), 6.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (td, J = 11.5, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.26–3.24 (m, 2H), 2.70 (ddd, J = -16.6, 10.7, 3.7 Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.45 (ddd, J = -16.7, 10.4, 2.0

Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.84, 198.00, 159.15, 155.07, 154.96, 143.45, 143.39, 143.26, 141.05, 137.38, 137.17, 134.38, 134.29, 130.93, 130.77, 129.10, 128.99, 128.82, 128.56, 128.47, 127.92, 127.53, 127.33, 126.92, 126.87, 126.82, 126.65, 126.52, 125.59, 120.09, 119.74, 114.83, 58.74, 55.65, 52.92, 44.35, 37.58, 32.13, 29.86, 29.39, 29.01, 16.43, 15.34. HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 465.1940, found 465.1936.

6-Cinnamoyl-7-methyl-3,5-diphenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2-(3H)-one. (8c, 9c): Using method A, compounds **3c** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8c/9c** (35:65) (28%), as a white solid; mp 193–195 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.4$, 2.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.09 (m, 28H), 7.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.4$, 5.6 Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 11.4$, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = -16.3$, 10.2, 3.2 Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.51 (ddd, $J = -16.3$, 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.74, 197.93, 154.72, 154.63, 143.48, 143.35, 143.28, 141.05, 137.79, 137.61, 134.43, 134.33, 134.09, 133.99, 130.94, 130.78, 129.56, 129.12, 129.00, 128.86, 128.57, 128.48, 127.96, 127.82, 127.78, 127.58, 127.37, 126.97, 126.55, 125.63, 125.22, 125.15, 119.78, 119.42, 58.74, 52.94, 44.47, 37.71, 32.17, 30.12, 29.41, 29.30, 16.45, 15.30. MS [FAB^+] m/z (%): 436 ($M^+ + 1$), 154(99), 136(88), 89(46), 77(47), 51(20). HRMS (FAB): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, 435.1834, found 435.1836.

(E)-3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-6-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8d, 9d): Using method B, compounds **3a** and **6b** were reacted to produce a mixture of **8d/9d** (62:38) (86%), as a yellow solid; mp 178–180 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 6.92 – 6.89 (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.4$, 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (td, $J = 11.4$, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (td, $J = 11.0$, 10.7, 5.3 Hz, 2H), 3.27–3.25 (m, 1H), 3.24 – 3.21 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.0$, 9.2 Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J = -16.4$, 10.7, 3.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.47 (ddd, $J = -16.6$, 10.4, 2.2 Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.58, 197.83, 162.04, 161.95, 158.84, 158.43, 154.48, 154.40, 143.29, 143.15, 138.20, 138.07, 135.26, 133.47, 133.43, 133.00, 132.64, 132.54, 130.36, 130.31, 129.73, 128.89, 128.28, 127.07, 126.94, 126.29, 126.22, 124.27, 123.44, 119.47, 119.13, 114.62, 114.51, 114.25, 58.76, 55.55, 55.30, 52.92, 43.56, 36.85, 32.13, 30.20, 29.51, 29.43, 16.43, 15.27. HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{Cl}$, 529.1656, found 529.1680.

(E)-3,5-Bis(4-methoxyphenyl)-6-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8e, 9e): Using method B, compounds **3b** and **6b** were reacted to produce a mixture of **8e/9e** (63:37) (91%), as a white solid; mp 192–194 °C. 192–193 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 6.80 – 6.75 (m, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.7$, 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.43 (td, $J = 11.7$, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (td, $J = 11.1$, 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.1$, 9.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = -16.5$, 10.8, 3.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.41 (ddd, $J = -16.7$, 10.4, 2.0 Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.79, 198.03, 161.98, 161.89, 159.13, 159.11, 158.75, 158.33, 155.11, 155.01, 143.16, 143.04, 142.81, 137.50, 137.29, 135.49, 133.22, 131.35, 130.55, 130.33, 130.31, 130.28, 128.92, 128.89, 128.29, 127.09, 127.07, 126.97, 126.93, 126.85, 126.80, 126.68, 126.57, 124.31, 123.52, 123.37, 120.09, 119.79, 115.15, 114.81, 114.59, 114.48, 114.19, 114.17, 114.08, 114.05, 58.91, 55.68, 55.65, 55.55, 55.53, 55.32, 55.27, 53.04, 43.49,

36.78, 32.12, 29.96, 29.46, 29.24, 16.44, 15.36. HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_6$, 525.2151, found 525.2131.

(E)-5-(4-Methoxyphenyl)-6-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-7-methyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8f, 9f): Using method B, compounds **3c** and **6b** were reacted to produce a mixture of **8f/9f** (59:41) (67%), as a white solid; mp 172–174 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H, 17), 7.44 – 7.28 (m, 13H), 7.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 6.80 – 6.77 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.5$, 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (td, $J = 11.5$, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (td, $J = 11.0$, 10.7, 5.1 Hz, 2H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.0$, 9.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = -16.5$, 10.7, 3.8 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.48 (ddd, $J = -16.7$, 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.70, 197.96, 162.04, 161.95, 158.84, 158.42, 154.77, 154.68, 143.19, 143.06, 137.91, 137.74, 135.46, 134.12, 134.03, 133.22, 130.35, 130.30, 129.55, 128.93, 128.34, 127.79, 127.74, 127.16, 127.03, 125.31, 125.21, 125.14, 124.36, 123.56, 119.79, 119.47, 114.64, 114.53, 114.25, 58.91, 55.56, 55.30, 53.07, 43.61, 36.90, 32.17, 30.24, 29.55, 29.50, 16.48, 15.33. HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, 495.2046, found 495.2068.

(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-5-(thiophen-2-yl)-6-(3-(thiophen-2-yl)acryloyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8g, 9g): Using method C, compounds **3b** and **6f** were reacted to produce a mixture of **8g/9g** (50:50) (74%), as a yellow solid; mp 191–193 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 5.1$, 3.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (dd, $J = 10.9$, 5.5 Hz, 1H), 3.67 (td, $J = 11.1$, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.12 (dd, $J = 11.2$, 9.4 Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = -16.4$, 10.6, 3.9 Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.52 (ddd, $J = -16.4$, 9.6, 2.0 Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.15, 197.18, 159.24, 155.05, 154.98, 146.57, 144.13, 139.80, 139.72, 137.24, 137.20, 136.13, 135.74, 132.48, 132.35, 129.48, 129.37, 128.54, 128.46, 127.13, 126.97, 126.95, 126.90, 126.88, 126.53, 126.44, 125.93, 125.09, 124.79, 124.25, 124.17, 123.48, 119.55, 119.32, 114.90, 60.05, 55.68, 54.58, 39.59, 33.28, 32.04, 30.37, 30.17, 29.24, 16.42, 15.39. HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$, 477.1069, found 477.1069.

(E)-3-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-5-(thiophen-2-yl)-6-(3-(thiophen-2-yl)acryloyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8h, 9h): Using method B, compounds **3a** and **6f** were reacted to produce a mixture of **8a/9a** (55:45) (72%), as a yellow solid; mp 173–174 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.39 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 3.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 5.1$, 3.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.83 (td, $J = 10.7$, 9.5, 5.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.7$, 5.5 Hz, 1H), 3.66 (td, $J = 11.1$, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.12 (dd, $J = 11.1$, 9.4 Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = -16.4$, 10.7, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = -16.3$, 5.7, 1.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = -16.4$, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = -16.3$, 9.5, 2.0 Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 199.82, 196.88, 154.30, 154.25, 146.22, 143.80, 139.69, 139.60, 137.87, 137.83, 136.13, 135.72, 133.56, 133.50, 132.46, 132.42, 132.32, 129.72, 129.45, 129.34, 128.47, 128.40, 126.93, 126.88, 126.51, 126.32, 126.21, 126.16, 125.93, 124.94, 124.78, 124.39, 124.18, 124.08, 123.51, 118.80, 118.55, 59.83, 54.37, 39.56, 33.29, 31.94, 30.43, 30.33, 29.07, 16.32, 15.18. MS [EI^+] m/z (%): 481 (M^+), 344(32), 342(30), 303(24), 235(48), 137(99), 109(25), 97(23). HRMS

(E)-5-(2-Chlorophenyl)-6-(3-(2-chlorophenyl)acryloyl)-7-methyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8i, 9i): Using method B, compounds **3c** and **6c** were reacted to produce a mixture of **8i/9i** (38:62) (95%),

as a yellow solid; mp 189–191 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 15H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 197.81, 154.67, 154.62, 139.83, 139.47, 137.61, 137.39, 135.71, 135.63, 133.90, 132.66, 132.53, 131.70, 131.61, 130.46, 130.38, 130.28, 129.61, 129.58, 128.70, 128.16, 127.90, 127.86, 127.82, 127.56, 127.49, 127.45, 127.30, 127.25, 125.23, 125.16, 119.59, 116.26, 60.54, 53.56, 32.20, 31.72, 31.06, 29.54, 22.79, 21.19, 16.40, 15.11.

(E)-5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-6-(3-(2,3-dimethoxyphenyl)acryloyl)-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8j, 9j): Using method B, compounds **3b** and **6d** were reacted to produce a mixture of **8j/9j** (25:82) (91%), as a white solid; mp 215–216 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33 – 3.27 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = -16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = -16.4, 10.1 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 198.62, 159.10, 155.02, 153.29, 153.02, 149.03, 146.73, 138.12, 137.30, 137.28, 128.54, 128.08, 126.97, 126.86, 126.79, 126.64, 124.45, 124.37, 124.29, 120.38, 119.41, 119.37, 118.11, 114.78, 114.61, 114.44, 110.73, 61.50, 60.69, 56.06, 55.71, 55.66, 51.95, 32.45, 31.03, 29.48, 28.50, 15.15. HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₄H₃₅NO₈ 585.2362, found 585.2353.

(E)-5-(2,6-Dichlorophenyl)-6-(3-(2,6-dichlorophenyl)acryloyl)-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8k, 9k): Using method B, compounds **3b** and **6e** were reacted to produce a mixture of **8k/9k** (<1:99) (72%), as a green solid; dec. 130 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 4.41 (td, *J* = 11.5, 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = -16.2, 11.3, 1.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = -16.2, 5.5 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 197.64, 159.24, 154.87, 137.44, 137.37, 137.26, 137.04, 135.23, 133.52, 132.70, 132.08, 130.21, 130.10, 129.12, 129.01, 128.97, 128.89, 128.51, 126.94, 126.49, 120.15, 116.19, 114.88, 55.66, 51.31, 34.47, 29.84, 23.77, 14.68. HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₀H₂₃NO₄Cl₄ 601.0381, found 601.0390.

3-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-6-(4-methylbenzoyl)-5-(4-(methylthio)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11a, 12a): Using method B, compounds **3b** and **5a** were reacted to produce a mixture of **11a/12a** (12:88) (45%), as a white solid; mp 124–125 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 0H), 4.46 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1H) 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.40 (td, *J* = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = -16.5, 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 201.88, 197.84, 154.40, 154.28, 144.63, 144.23, 140.29, 138.00, 137.98, 137.70, 137.29, 136.72, 136.04, 134.02, 133.46, 133.40, 132.52, 132.39, 129.81, 129.75, 129.70, 129.27, 128.40, 128.29, 128.23, 127.71, 127.06, 126.87, 126.24, 126.18, 119.40, 119.08, 77.41, 77.16, 76.91, 53.81, 49.18, 44.12, 37.25, 30.00, 29.73, 29.13, 21.74, 16.48, 15.95, 15.88, 15.16.

3-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-6-(4-methylbenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11b, 12b): Using method B, compounds **3b** and **5b** were reacted to produce a mixture of **11b/12b** (13:87) (83%), as a white solid; mp 179–180 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)

7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 4.59 (ws, 1H), 4.04 (ws, 1H), 3.27 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = -16.2, 5.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 0H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 197.65, 154.27, 144.97, 144.73, 137.96, 137.93, 133.78, 133.67, 133.59, 132.98, 132.38, 130.05, 129.92, 129.84, 129.82, 129.53, 128.34, 128.31, 127.73, 126.31, 126.25, 119.19, 77.58, 77.36, 77.16, 76.74, 60.51, 48.81, 31.72, 30.01, 27.88, 22.78, 21.80, 21.77, 16.51, 14.97. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₃Cl₃NO₃ 526.0738, found 526.0736.

3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-6-(4-methylbenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11c, 12c): Using method B, compounds **3b** and **5c** were reacted to produce a mixture of **11c/12c** (54:46) (61%), as a white solid; mp 177–178 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 4H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 6.65 – 6.55 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (td, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = -15.1, 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 202.16, 198.00, 158.61, 158.36, 154.50, 154.38, 144.56, 144.10, 138.09, 136.18, 135.41, 134.25, 133.50, 133.44, 132.84, 132.64, 132.52, 129.76, 129.74, 129.25, 129.00, 128.27, 128.25, 128.19, 126.31, 126.25, 119.51, 119.23, 114.26, 113.97, 55.28, 54.24, 49.49, 43.90, 37.01, 33.16, 30.20, 29.78, 29.36, 21.77, 21.70, 16.53, 15.22. HRMS (ESI)⁺: *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₂₈H₂₆Cl₃NNaO₄ 510.1443, found 510.1437.

6-Benzoyl-3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11d, 12d): Using method B, compounds **3b** and **5d** were reacted to produce a mixture of **11d/12d** (53:47) (46%), as a white solid; mp 176–177 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 12H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.63 – 6.53 (m, 2H), 4.46 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.0, 9.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (td, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = -15.1, 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 202.86, 198.49, 158.67, 158.39, 154.49, 154.36, 138.73, 138.01, 137.99, 136.71, 135.28, 133.60, 133.51, 133.46, 133.11, 132.61, 132.57, 132.49, 129.74, 129.08, 129.03, 128.49, 128.22, 128.12, 127.99, 126.31, 126.25, 119.53, 119.23, 114.27, 113.97, 55.28, 54.64, 49.67, 44.09, 37.03, 33.02, 30.13, 29.69, 29.28, 16.55, 15.24. HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₈H₂₄ClNO₄ 473.1394, found 473.1318.

6-Benzoyl-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11e, 12e): Using method B, compounds **3b** and **5e** were reacted to produce a mixture of **11e/12e** (45:55) (62%), as a white solid; dec. 210 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.68 – 7.53 (m, 4H), 7.52 – 6.91 (m, 20H), 4.52 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.1, 9.4 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 11.3, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (td, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 1H), 3.25 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = -15.1, 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.49 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 202.66, 198.38, 154.47, 154.33, 143.30, 140.51, 138.69, 137.99, 136.66, 133.61, 133.53, 133.48, 133.12, 132.59, 132.47, 129.74, 129.45, 129.08, 128.88, 128.55, 128.46, 128.34, 128.11, 128.04, 127.97, 127.34, 127.24, 127.19, 126.96, 126.32, 126.26, 119.51, 119.18, 54.40, 49.46, 44.90, 37.85, 33.03, 30.06, 29.68, 29.09, 16.54, 15.19. HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₇H₂₂ClNO₃ 443.1288, found 443.1284.

6-(4-Chlorobenzoyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-(4-(methylthio)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11f, 12f): Using method B, compounds **3b** and **5f** were reacted to produce a mixture of **11f/12f** (23:74) (56%), as a white solid; mp 127–128 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 – 6.88 (m, 16H), 4.42 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 3.28 (ws, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.6

Hz, 1H), 2.83–2.66 (m, 1H), 2.68–2.44 (m, 3H), 2.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.4 MHz): δ (ppm) 201.41, 197.15, 154.41, 154.27, 140.33, 139.94, 137.77, 137.25, 137.11, 136.93, 134.85, 133.65, 133.59, 132.54, 132.40, 129.80, 129.54, 129.47, 129.40, 128.92, 128.44, 127.73, 127.14, 126.95, 126.31, 126.26, 119.48, 119.11, 77.36, 54.52, 49.53, 44.39, 37.36, 33.04, 31.72, 29.96, 29.73, 29.00, 16.54, 15.99, 15.90, 15.22. HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ 523.0776, found 523.0753.

6-(4-Chlorobenzoyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-(4-methylthio)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (**11g**, **12g**): Using method B, compounds **3b** and **5g** were reacted to produce a mixture of **11g/12g** (<1:99) (93%), as a white solid; mp 160–161 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.25 (m, 8H), 7.23–6.94 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38–3.20 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = -16.2$, 5.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.4 MHz): δ (ppm) 197.95, 160.39, 154.24, 139.46, 137.87, 137.56, 134.77, 133.69, 133.05, 132.36, 130.18, 130.09, 129.84, 127.79, 126.31, 126.25, 120.56, 120.41, 119.17, 112.62, 55.61, 49.16, 30.06, 27.90, 15.03. HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ 541.0615, found 541.0621.

Acknowledgments.

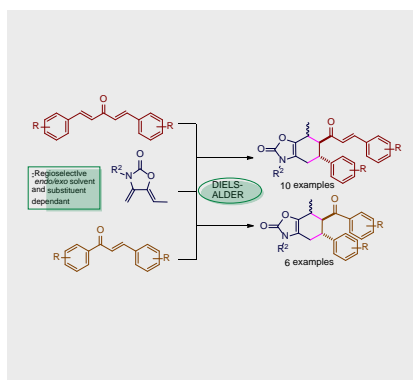
Financial support from UAEMéx (project No.4512/2018/CI) and CONACyT (postgraduate scholarship grant No. 401195) is gratefully acknowledged. J.T. is thankful to the SIP/IPN (grant 20180198) and CONACYT (grant 178319) for financial support. The authors would like to thank Dr. Davir González-Calderón, M. en C. Nieves Zavala-Segovia, and Lizbeth Triana-Cruz (CCIQS UAEMéx–UNAM), Instituto de Química UNAM as well as Luis Velasco, Javier Pérez, Hector Ríos, María I. Chavez, Beatriz Quiroz and Mario Alfredo Garcia Carrillo for technical assistance. J.T. is a fellow of the EDI-IPN and COFAA-IPN programs.

Keywords: Benzoxazolone, Diels-Alder, cycloaddition, chalcone.

- [1] H. Aichaoui, F. Guenadil, C. N. Kapanda, D. M. Lambert, C. R. McCurdy, J. H. Poupaert, *Med. Chem. Res.* **2008**, *18*, 467–476.
- [2] J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 877–885.
- [3] L. Tang, S. R. Ban, X. E. Feng, W. H. Lin, Q. S. Li, *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 63–66.
- [4] A. Friebe, V. Vilich, L. Hennig, M. Kluge, D. Sicker, *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 2386–2391.
- [5] Z. Soyer, B. Eraq, *J. Pharmacol. Sci.* **2007**, *32*, 167–171.
- [6] Z. A. Kaplancikli, G. Turan-Zitouni, G. Revial, K. Guven, *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 1081–1085.
- [7] N. Gökhan, H. Erdoğan, N. T. Durlu, R. Demirdamar, *Il Farm.* **1999**, *54*, 112–115.
- [8] N. Gökhan-Kelekçi, M. Köksal, S. Ünüvar, G. Aktay, H. Erdoğan, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *24*, 29–37.
- [9] H. Ucar, K. Van derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1138–1145.
- [10] J. Weinstock, D. E. Gaitanopoulos, O. D. Stringer, R. G. Franz, J. P. Hieble, L. B. Kinter, W. A. Mann, K. E. Flaim, G. Gessner, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1166–1176.
- [11] B.-L. Deng, M. D. Cullen, Z. Zhou, T. L. Hartman, R. W. Buckheit Jr., C. Pannecouque, E. D. Clercq, P. E. Fanwick, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2366–2374.
- [12] M. S. Gerova, S. R. Stateva, E. M. Radonova, R. B. Kalenderska, R. I. Rusev, R. P. Nikolova, C. D. Chanev, B. L. Shivachev, M. D. Apostolova, O. I. Petrov, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 121–133.
- [13] D. Piomelli, D. Pizzirani, A. Bach, R. Scarpelli, L. Melzig, M. Mor, *Substituted Benzoxazolone Derivatives as Acid Ceramidase Inhibitors, and Their Use as Medicaments*, **2017**, US20170182009A1.
- [14] V. Kalcheva, K. Lozanova, D. Simov, P. B. Terent'ev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21*, 985–987.
- [15] R. N. Ram, V. K. Soni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11935–11947.
- [16] R. Bautista, P. Bernal, L. Montiel, F. Delgado, J. Tamariz, *Synthesis* **2011**, *6*, 929–933.
- [17] C. González-Romero, P. Bernal, F. Jiménez, M. C. Cruz, A. Fuentes-Benites, A. Benavides, R. Bautista, J. Tamariz, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 181–191.
- [18] A. B. Mandal, A. Gómez, G. Trujillo, F. Méndez, H. A. Jiménez, M. J. Rosales, R. Martínez, F. Delgado, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4105–4115.
- [19] Z. Nowakowska, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125–137.
- [20] B. Srinivasan, T. E. Johnson, R. Lad, C. Xing, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7228–7235.
- [21] M. Bazzaro, R. K. Anchoori, M. K. R. Mudiam, O. Issaenko, S. Kumar, B. Karanam, Z. Lin, R. Isaksson Vogel, R. Gavioli, F. Destro, et al., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 449–456.
- [22] C. B. Patil, S. K. Mahajan, S. A. Katti, *ChemInform* **2010**, *41*, i.
- [23] J. L. Corbett, R. T. Weavers, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 489–498.
- [24] L. A. Büldt, O. S. Wenger, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7359–7367.
- [25] S. B. Nasir, J. T. Tee, N. A. Rahman, C. F. Chee, in *Flavonoids - Biosynth. Hum. Health* (Ed.: G.C. Justino), InTech, **2017**.
- [26] H. Lv, J. Mo, X. Fang, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5366–5369.
- [27] A. Fuentes, R. Martínez-Palou, H. A. Jiménez-Vázquez, F. Delgado, A. Reyes, J. Tamariz, *Monatshfte Für Chem.* **2005**, *136*, 177–192.
- [28] A. Palaniappan, R. Udhayakumar, S. Srinivasan, C. Raju, *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2385.
- [29] S. K. Awasthi, N. Mishra, B. Kumar, M. Sharma, A. Bhattacharya, L. S. Mishra, V. K. Bhasin, *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 407–420.
- [30] S. Sebt, A. Solhy, R. Tahir, S. Boulaajaj, J. A. Mayoral, J. M. Fraile, A. Kossir, H. Oumimoun, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953–7955.
- [31] M. Rayees Ahmad, V. Girija Sastry, N. Bano, S. Anwar, *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, S931–S935.
- [32] F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, **2002**.

FULL PAPER

Benzoxazolones are a privileged scaffold for synthetic and biological applications. A new and efficient pathway for the synthesis of 5,6-substituted tetrahydrobenzoxazol-2-ones by Diels-Alder cycloaddition between *exo*-heterocyclic dienes and chalcones is described.



DIEL-ALDER CYCLOADDITION

Salvador Mastachi-Loza, Tania I. Ramírez-Candeler, Asenet Tapia-Bustamante, Carlos González-Romero, Eduardo Díaz-Torres, Joaquín Tamariz, Rubén A. Toscano, Aydeé Fuentes-Benites.

Page No. – Page No.

Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones by a highly regioselective Diels-Alder cycloaddition of *exo*-oxazolidin-2-one dienes with chalcones.



V. CONCLUSIONES

Los dienos *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolidin-2-onas *N*-sustituida, como se menciona en los antecedentes, son compuestos que han sido utilizados como sustratos para la formación de moléculas de importancia en la síntesis orgánica. Esto se logró gracias a los estudios realizados desde años atrás, para determinar la versatilidad de estos, así como el alcance y aplicación en diversos modelos de reacción. Es así que sabemos su comportamiento en cicloadiciones de tipo Diels-Alder, cicloadiciones (4+3) con cationes oxalílicos, formación de complejos metálicos y oxidaciones para formar oxazolidin-2,4-dionas. Este trabajo complementa de manera directa esos escritos al detallar el estudio de la reactividad en reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder con derivados de naftoquinonas y chalconas.

Aún cuando las reacciones de tipo Diels-Alder de estos dienos han sido estudiadas en el pasado es importante conocer el alcance de la reacción cuando se utilizan dienófilos de distintos tipos. Al usar compuestos de la familia de las chalconas (simples e híbridas) como dienófilos, se logró la obtención de nuevas 6-acil-5-ariltetrahydrobenzoxazol-2-onas. Esta cicloadición resultó ser, de manera general, diastereoselectiva dependiendo del tipo de solvente utilizado y de los sustituyentes presentes en los anillos aromáticos de las chalconas. También resultó ser regioselectiva de manera que el grupo acilo se observó en posición C_6 preferentemente. Además, como parte de este estudio se desarrolló un protocolo de síntesis para la obtención de un nuevo tipo de chalconas híbridas, caracterizadas por incorporar en su estructura un anillo de 1,4-dimetoxinaftaleno (quinona protegida), mismo fue fácilmente oxidado a la correspondiente 1,4-naftoquinona. Estas chalconas tuvieron un comportamiento similar en la reacción de Diels-Alder, excepto cuando se utilizó la chalcona con el anillo de naftoquinona desprotegido, caso en el que la reacción de cicloadición sucedió en el dienófilo presente en la naftoquinona en lugar del presente en la chalcona haciendo la reacción quimioselectiva.

Al usar derivados de 1,4-naftoquinonas como grupos dienófilos se tuvieron ciertas dificultades para el análisis de los compuestos obtenidos, sin embargo, una reacción inesperada al utilizar 2-hidroxi-1,4-naftoquinona permitió la formación de compuestos de tipo cromeno a través de una reacción de cicloadición formal [3+3]. Al hacer un estudio más amplio del alcance de esta reacción se determinaron las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo esta adición utilizando distintos sustratos de tipo 1,3-dicarbonílicos. Esta reacción resultó ser diastereoespecífica y está limitada a el tipo de sustrato. La reacción procede cuando el sistema 1,3-dicarbonílico es parte de anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 6 miembros. Al utilizar anillos de cinco miembros la reacción no procede a la formación del ciclo de pirano observándose en su mayoría el producto de adición C-1,4 como producto predominante, mientras que al utilizar sustratos de cadena abierta no se observó la formación de ninguno de los anteriores.

En conclusión, este trabajo incrementa la versatilidad de los dienos estudiados y presenta nuevas estrategias para la formación de ciclos de tetrahydrobenzoxazol-2-onas y cromenos.



VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Wade LG. *Organic chemistry.*, Prentice Hall: Upper Saddle River, N.J., 9th edn., 2017.
2. Fringuelli F, Taticchi A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, 2002.
3. Ichihara A. *Synthesis*. 1987; 1987: 207–222.
4. Domingo LR. *Eur J Org Chem*. 2004; 2004: 4788–4793.
5. Zheng S, Chowdhury A, Ojima I, Honda T. *Tetrahedron*. 2013; 69: 2052–2055.
6. Javed T, Mason TJ, Phull SS, Baker NR, Robertson A. *Ultrason Sonochem*. 1995; 2: S3–S4.
7. Veselovsky VV, Gybin AS, Lozanova AV, Moiseenkov AM, Smit WA, Caple R. *Tetrahedron Lett*. 1988; 29: 175–178.
8. Avalos M, Babiano R, Bravo JL, Cintas P, Jiménez JL, Palacios JC, Silva MA. *J Org Chem*. 2000; 65: 6613–6619.
9. Mathieu B, de Fays L, Ghosez L. *Tetrahedron Lett*. 2000; 41: 9561–9564.
10. Fukui K. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1982; 21: 801–809.
11. Cainelli G, Galletti P, Giacomini D, Quintavalla A. *Tetrahedron Lett*. 2003; 44: 93–96.
12. Kahn SD, Pau CF, Overman LE, Hehre WJ. *J Am Chem Soc*. 1986; 108: 7381–7396.
13. Alston PV, Gordon MD, Ottenbrite RM, Cohen T. *J Org Chem*. 1983; 48: 5051–5054.
14. Nič M, Jiráť J, Košata B, Jenkins A, McNaught A, Eds. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology: Gold Book*, IUPAC: Research Triangle Park, NC, 2.1.0., 2009.
15. López LI, Leyva E, de la Cruz RFG. *Rev Mex Cienc Farm*. 2011; 42: 6–17.
16. Bergeron F, Klarskov K, Hunting DJ, Wagner JR. *Chem Res Toxicol*. 2007; 20: 745–756.
17. Salmon-Chemin L, Buisine E, Yardley V, Kohler S, Debreu M-A, Landry V, Sergheraert C, Croft SL, Krauth-Siegel RL, Davioud-Charvet E. *J Med Chem*. 2001; 44: 548–565.
18. Ferreira RA, Oliveira AB, Ribeiro MFB, Tafuri WL, Vitor RWA. *Exp Parasitol*. 2006; 113: 125–129.
19. Acharya BR, Bhattacharyya B, Chakrabarti G. *Biochemistry*. 2008; 47: 7838–7845.
20. Harmon HJ, Struble VG. *Biochemistry*. 1983; 22: 4394–4400.
21. Dhaon MK, Lehrman SR, Rich DH, Engelke JA, Suttie JW. *J Med Chem*. 1984; 27: 1196–1201.
22. Li CJ, Zhang LJ, Dezube BJ, Crumpacker CS, Pardee AB. *Proc Natl Acad Sci*. 1993; 90: 1839–1842.
23. Belorgey D, Lanfranchi DA, Davioud-Charvet E. *Curr Pharm Des*. 2013; 19: 2512–2528.
24. Yen G-C, Duh P-D, Chuang D-Y. *Food Chem*. 2000; 70: 437–441.

25. Vessecchi R, Naal Z, Lopes JNC, Galembeck SE, Lopes NP. *J Phys Chem A*. 2011; 115: 5453–5460.
26. Maruyama K, Muraoka M, Naruta Y. *J Chem Soc Chem Commun*. 1980: 1282.
27. Kumagai Y, Shinkai Y, Miura T, Cho AK. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012; 52: 221–247.
28. Qiu H-Y, Wang P-F, Lin H-Y, Tang C-Y, Zhu H-L, Yang Y-H. *Chem Biol Drug Des*. 2018; 91: 681–690.
29. Nguyen MVC, Lardy B, Rousset F, Hazane-Puch F, Zhang L, Trocmé C, Serrander L, Krause K-H, Morel F. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85: 1644–1654.
30. Vervoort LMT, Ronden JE, Thijssen HHW. *Biochem Pharmacol*. 1997; 54: 871–876.
31. Tie J-K, Jin D-Y, Straight DL, Stafford DW. *Blood*. 2011; 117: 2967–2974.
32. Sasaki K, Abe H, Yoshizaki F. *Biol Pharm Bull*. 2002; 25: 669–670.
33. Bhasin D, Chettiar SN, Etter JP, Mok M, Li P-K. *Bioorg Med Chem*. 2013; 21: 4662–4669.
34. Sunassee SN, Davies-Coleman MT. *Nat Prod Rep*. 2012; 29: 513–535.
35. Tandon VK, Chhor RB, Singh RV, Rai S, Yadav DB. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004; 14: 1079–1083.
36. Huang S-T, Kuo H-S, Hsiao C-L, Lin Y-L. *Bioorg Med Chem*. 2002; 10: 1947–1952.
37. Li D-M, Zhou D-Y, Zhu B-W, Miao L, Qin L, Dong X-P, Wang X-D, Murata Y. *Eur Food Res Technol*. 2013; 237: 331–339.
38. Ilina TV, Semenova EA, Pronyaeva TR, Pokrovskii AG, Nechepurenko IV, Shults EE, Andreeva OI, Kochetkov SN, Tolstikov GA. *Dokl Biochem Biophys*. 2002; 382: 56–59.
39. Zaugg HE, Rapala RT, Leffler MT. *J Am Chem Soc*. 1948; 70: 3224–3228.
40. Pieretti S, Haanstra JR, Mazet M, Perozzo R, Bergamini C, Prati F, Fato R, Lenaz G, Capranico G, Brun R, Bakker BM, Michels PAM, Scapozza L, Bolognesi ML, Cavalli A. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7.
41. Seshadri P, Rajaram A, Rajaram R. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51: 2090–2107.
42. Mueller SO, Schmitt M, Dekant W, Stopper H, Schlatter J, Schreier P, Lutz WK. *Food Chem Toxicol*. 1999; 37: 481–491.
43. Sendelbach LE. *Toxicology*. 1989; 57: 227–240.
44. Mishra SK, Tiwari S, Shrivastava A, Srivastava S, Boudh GK, Chourasia SK, Chaturvedi U, Mir SS, Saxena AK, Bhatia G, Lakshmi V. *J Nat Med*. 2014; 68: 363–371.
45. Mellado M, Madrid A, Peña-Cortés H, López R, Jara C, Espinoza L. *J Chil Chem Soc*. 2013; 58: 1767–1770.
46. Malterud KE, Farbrot TL, Huse AE, Sund RB. *Pharmacology*. 1993; 47: 77–85.
47. Prabhu P, Bag PP, Singh BG, Hodage A, Jain VK, Iwaoka M, Priyadarsini KI. *Free Radic Res*. 2011; 45: 461–468.
48. Baqi Y, Weyler S, Iqbal J, Zimmermann H, Muller CE. *Purinergic Signal*. 2009; 5: 91–106.
49. Agosti G, Birkinshaw JH, Chaplen P. *Biochem J*. 1962; 85: 528–530.
50. Chien S-C, Wu Y-C, Chen Z-W, Yang W-C. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 1–13.
51. Nicolaou KC, Snyder SA, Montagnon T, Vassilikogiannakis G. *Angew Chem Int Ed*. 2002; 41: 1668–1698.

52. Woodward RB, Sondheimer F, Taub D, Heusler K, McLamore WM. *J Am Chem Soc.* 1952; 74: 4223–4251.
53. Woodward RB, Bader FE, Bickel H, Frey AJ, Kierstead RW. *J Am Chem Soc.* 1956; 78: 2657–2657.
54. Nawrat CC, Moody CJ. *Angew Chem Int Ed.* 2014; 53: 2056–2077.
55. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z. *Chem Rev.* 2017; 117: 7762–7810.
56. Patil CB, Mahajan SK, Katti SA. *ChemInform.* 2010; 41: i.
57. Zhou B, Xing C. *Med Chem.* 2015; 5: 388–404.
58. K. Sahu N, S. Balbhadra S, Choudhary J, V. Kohli D. *Curr Med Chem.* 2012; 19: 209–225.
59. Batovska D, Todorova I. *Curr Clin Pharmacol.* 2010; 5: 1–29.
60. Li JJ. In *Name Reactions* Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; pp 3–5.
61. Eddarir S, Cotelle N, Bakkour Y, Rolando C. *Tetrahedron Lett.* 2003; 44: 5359–5363.
62. Bianco A, Cavarischia C, Farina A, Guiso M, Marra C. *Tetrahedron Lett.* 2003; 44: 9107–9109.
63. Xu C, Chen G, Huang X. *Org Prep Proced Int.* 1995; 27: 559–561.
64. Shotter RG, Johnston KM, Jones JF. *Tetrahedron.* 1978; 34: 741–746.
65. Kamakshi R, Reddy BSR. *J Polym Sci Part Polym Chem.* 2008; 46: 1521–1531.
66. Corbett JL, Weavers RT. *Synth Commun.* 2008; 38: 489–498.
67. Fang X, Chen X, Chi YR. *Org Lett.* 2011; 13: 4708–4711.
68. Lv H, Mo J, Fang X, Chi YR. *Org Lett.* 2011; 13: 5366–5369.
69. Cong H, Becker CF, Elliott SJ, Grinstaff MW, Porco JA. *J Am Chem Soc.* 2010; 132: 7514–7518.
70. González-Romero C, Bernal P, Jiménez F, Cruz M del C, Fuentes-Benites A, Benavides A, Bautista R, Tamariz J. *Pure Appl Chem.* 2007; 79: 181–191.
71. Espinoza-Hicks C, Montoya P, Bautista R, Jiménez-Vázquez HA, Rodríguez-Valdez LM, Camacho-Dávila AA, Cossío FP, Delgado F, Tamariz J. *J Org Chem.* 2018.
72. Wiley.com. <https://www.wiley.com/en-us/Dienes+in+the+Diels+Alder+Reaction-p-9780471855491> (accessed November 1, 2018).
73. Tamariz J, Hernández R, M. Sánchez J, Gámez A, Trujillo G, Aboytes R, Zepeda G, W. Bates R. *HETEROCYCLES.* 1993; 36: 1951.
74. Alcázar P, Cruz I, González-Romero C, Cuevas-Yañez E, Díaz E, Tamariz J, Jiménez-Vázquez HA, Corona-Becerril D, Toscano RA, Fuentes-Benites A. *Tetrahedron.* 2015; 71: 1604–1615.
75. Ortega-Jiménez F, Benavides A, Delgado F, Jiménez-Vázquez HA, Tamariz J. *Organometallics.* 2010; 29: 149–159.
76. Salazar V, Suárez-Castillo OR, Padilla R, Macías P. JC, Méndez-Rojas MA, Tamariz J, Benavides A. *Organometallics.* 2006; 25: 172–176.
77. Padilla R, Salazar-Pereda V, Mendoza-Espinosa D, Vásquez-Pérez JM, Andrade-López N, Tamariz J, Alvarado-Rodríguez JG, Cruz-Borbolla J. *Dalton Trans.* 2016; 45: 16878–16888.
78. Benavides A, Martínez R, Jiménez-Vázquez HA, Delgado F, Tamariz J. *Heterocycles.* 2001; 55: 469.
79. Fuentes A, Martínez-Palou R, Jiménez-Vázquez HA, Delgado F, Reyes A, Tamariz J. *Monatsh Chem.* 2005; 136: 177–192.

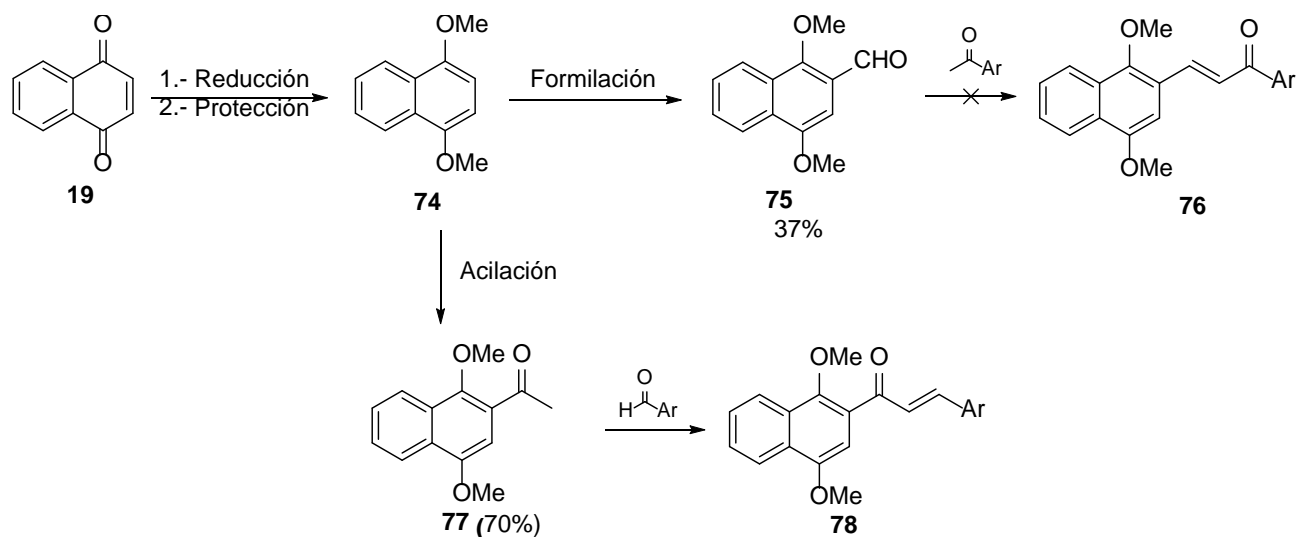
80. Flores-Conde MI, Reyes L, Herrera R, Rios H, Vazquez MA, Miranda R, Tamariz J, Delgado F. *Int J Mol Sci.* 2012; 13: 2590–2617.
81. Mandal AB, Gómez A, Trujillo G, Méndez F, Jiménez HA, Rosales MJ, Martínez R, Delgado F, Tamariz J. *J Org Chem.* 1997; 62: 4105–4115.
82. Martínez R, Jiménez-Vázquez HA, Reyes A, Tamariz J. *Helv Chim Acta.* 2002; 85: 464–482.
83. Zempoalteca A, Tamariz J. *Heterocycles.* 2002; 57: 259.
84. Benavides A, Peralta J, Delgado F, Tamariz J. *Synthesis.* 2004: 2499–2504.
85. Bautista R, Bernal P, Montiel L, Delgado F, Tamariz J. *Synthesis.* 2011; 6: 929–933.
86. Poupaert J, Carato P, Colacino E. *Curr Med Chem.* 2005; 12: 877–885.
87. SOYER Z, ERA\cC B. *FABAD J Pharm Sci.* 2007; 32: 167–171.
88. Kaplancikli ZA, Turan-Zitouni G, Revial G, Guven K. *Arch Pharm Res.* 2004; 27: 1081–1085.
89. Gökhan N, Erdoğan H, Durlu NT, Demirdamar R. *Il Farm.* 1999; 54: 112–115.
90. Gökhan-Kelekçi N, Köksal M, Ünüvar S, Aktay G, Erdoğan H. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2009; 24: 29–37.
91. Ucar H, Van derpoorten K, Cacciaguerra S, Spampinato S, Stables JP, Depovere P, Isa M, Masereel B, Delarge J, Poupaert JH. *J Med Chem.* 1998; 41: 1138–1145.
92. Weinstock J, Gaitanopoulos DE, Stringer OD, Franz RG, Hieble JP, Kinter LB, Mann WA, Flaim KE, Gessner G. *J Med Chem.* 1987; 30: 1166–1176.
93. Deng B-L, Cullen MD, Zhou Z, Hartman TL, Buckheit Jr. RW, Pannecouque C, Clercq ED, Fanwick PE, Cushman M. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14: 2366–2374.
94. Tang L, Ban SR, Feng XE, Lin WH, Li QS. *Chin Chem Lett.* 2010; 21: 63–66.
95. Friebe A, Vilich V, Hennig L, Kluge M, Sicker D. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64: 2386–2391.
96. Aichaoui H, Guenadil F, Kapanda CN, Lambert DM, McCurdy CR, Poupaert JH. *Med Chem Res.* 2008; 18: 467–476.
97. March PD, Roca JL, Moreno-Mañas M, Pleixats R. *J Heterocycl Chem.* 1984; 21: 1369–1370.
98. Hsung R, Kurdyumov A, Sydorenko N. *Eur J Org Chem.* 2005; 1: 23–44.
99. Xu X, Doyle MP. *Acc Chem Res.* 2014; 47: 1396–1405.

VII. ANEXOS

1.0 ANEXO 1: Otros resultados.

Durante el desarrollo experimental de los proyectos anteriormente detallados se realizaron también ensayos que fueron planteados en los objetivos iniciales de la tesis pero que presentaron dificultades en alguna parte de su desarrollo o análisis. A pesar de esto algunos de ellos fueron parte clave de los resultados publicados en las revistas indizadas. En esta sección haremos una breve discusión de estos.

Para el proyecto 1 el principal objetivo era la síntesis de las chalconas **76** y **78**, para lo cual se decidió iniciar con la reacción de reducción de la 1,4-naftoquinona (**19**) y la protección de la naftohidroquinona intermediaria como el correspondiente metil éter **74**. Enseguida se planteó realizar la formilación del anterior para obtener el compuesto **75** y por otro lado la acilación para tener el compuesto **76** (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de chalconas compuestos **76** y **78**.

Aun cuando existen distintas metodologías para realizar la transformación **19**→**74** se puede observar en la **Tabla 2** que fue necesario ensayar algunas de estas para cumplir el objetivo deseado. El primer paso requería la elección de una metodología de reducción para obtener la hidroquinona derivada de **19**, misma que presenta la característica de oxidarse fácilmente en presencia de aire, de manera que aislar este compuesto no era viable y la reacción requería la protección de dicha quinona como el metil-éter **74**. Las metodologías en los ensayos 1-3 (utilizando Pd/C e H_2 ó ditionita de sodio para la reducción) resultaron en una mezcla compleja de compuestos cuya separación era complicada además de que la reacción de reducción resultaba ser incompleta y no se pudo aislar el compuesto deseado. Utilizando NaBH_4 para llevar a cabo la reducción y posteriormente la metilación con sulfato de dimetilo en presencia hidróxido de sodio resultó en la obtención del compuesto deseado (Ensayos 4-6). Sin embargo, cuando se utilizaron cantidades equimolares de los reactivos el rendimiento fue únicamente del 20%.

Experimentos posteriores demostraron que las mejores condiciones para aumentar el rendimiento a un 45% consistían en utilizar 4.5 equivalentes del agente reductor, 4 equivalentes de NaOH y 4 equivalentes de Me₂SO₄. La principal ventaja de esta reacción era que podía realizarse sucesivamente el proceso de reducción/protección en el mismo matraz de reacción. La desventaja existía por un lado en el uso del sulfato de dimetilo que es un reactivo de extrema toxicidad y por otro lado en la cantidad de equivalentes necesarios para la obtención del compuesto deseado. Finalmente, otra metodología que indicaba utilizar cloruro de estaño (II) dihidratado disuelto en HCl para la reducción y yodometano en presencia de carbonato de potasio para la metilación permitió obtener el compuesto deseado en un 69% de rendimiento (Ensayo 7). Este método fue reportado en la primera publicación para la obtención de **74**.

Tabla 2. Metodologías evaluadas para la síntesis de **74**.

Ensayo	Metodología	Rendimiento
1	1) Pd/C, H ₂ 2) K ₂ CO ₃ Me ₂ SO ₄	-----
2	1) Na ₂ S ₂ O ₄ 2) K ₂ CO ₃ MeI	-----
3	1) Na ₂ S ₂ O ₄ 2) NaOH, Me ₂ SO ₄	-----
4	1) NaBH ₄ 2) NaOH Me ₂ SO ₄	20%
5	1) NaBH ₄ (4.5 eq) 2) NaOH (4 eq.), Me ₂ SO ₄ (4 eq)	45%
6	1) NaBH ₄ (4.5 eq) 2) NaOH (6 eq.), Me ₂ SO ₄ (6 eq)	27%
7	1) SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl 2) K ₂ CO ₃ MeI	69%

Continuando con el trabajo se evaluó la reacción de formilación del aducto **74** para generar el compuesto **75**. Para esta reacción se ensayó la metodología de Vielsmeier-Haack utilizando cloruro de oxalilo u oxicloruro de fósforo para la formación del reactivo de Vilsmeier (**Tabla 3**). Utilizando el primero (Método A) no fue posible detectar el compuesto deseado, pero al utilizar el oxicloruro de fósforo (Método B) se logró aislar el compuesto formilado **75** en un 13% de rendimiento y recuperación de materia prima. Aumentando la cantidad de equivalentes de los reactivos llevó únicamente a un aumento 37% de rendimiento, sin embargo, la cantidad de equivalentes (10 eq. Método B3) necesarios para este fin resultó excesiva y poco viable porque aun así se recuperaba cierta cantidad de materia prima. Por esta razón las chalconas **76** que se planteaba sintetizar con **75** no se obtuvieron como se marcaba en los objetivos.

Tabla 3. Metodologías evaluadas para la síntesis de **75**.

Método	Condiciones de Reacción (24 Horas 0°C-80°C)	Resultado
A	1) (COCl) ₂ DMF con DCE y sin DCE 2) H ₂ O AcONa ó NaOH	-----
B1	1) POCl ₃ (3 eq) DMF (3 eq) con DCE 2) H ₂ O, AcONa ó NaOH	13 % Rendimiento
B2	1) POCl ₃ (7 eq) DMF (7 eq) con DCE 2) H ₂ O, AcONa ó NaOH	26 % Rendimiento
B3	1) POCl ₃ (10 eq) DMF (10 eq) con DCE 2) H ₂ O, AcONa ó NaOH	37% Rendimiento

La síntesis de **77** también presentó un reto ya que existen distintos protocolos de acilación para compuestos aromáticos de manera que fue necesario un estudio para determinar las mejores condiciones de reacción para este fin (**Tabla 4**).

Tabla 4. Metodologías evaluadas para la síntesis de **77**.

Método	Condiciones de reacción (0°-t.a.)	ccf a 24 h.	Rendimiento
A	AcCl, AlCl ₃ en DCE	3 productos mayoritarios	---
B	(Ac) ₂ O, AlCl ₃ en DCE	1 producto mayoritario	---
C	(Ac) ₂ O, BF ₃ OEt ₂ en DCE	6 productos	---
D	(TFA) ₂ O, AcOH	1 producto mayoritario	80%

El Método A consistió en el uso de tricloruro de aluminio como catalizador y cloruro de acetilo como agente acilante. En 24 horas se logró observar por cromatografía en capa fina la presencia de tres productos mayoritarios (además de otros) y presencia de materia prima **74**. La adición de más equivalentes de los reactivos acilantes no logró finalizar la reacción. Aun así, se intentó la separación por cromatografía en columna de los tres compuestos, pero al obtener las fracciones nuevos compuestos que no estaban en la referencia aparecieron por lo que es posible que hubiera descomposición al pasar por la sílica. Entonces en el Método B se hizo el cambio de agente acilante por anhídrido acético, nuevamente la reacción no terminó por completo, pero se observó un producto mayoritario. Este producto se aisló por cromatografía en columna y al mandarlo a analizar resultó ser la mezcla de dos productos de acilación **77** y **79** en proporción 28:72. En la **Figura 8** se puede observar en el espectro de RMN de ¹H la asignación de las señales correspondientes a esas dos estructuras. Para el compuesto **77** se observa la señal del metilo del grupo acilo H_{10} en 2.80 ppm (s,3H), H_3 aparece en 7.08 ppm (s,3H), los hidrógenos aromáticos H_6 y H_7 aparecen como una señal múltiple en 7.54-7.63 ppm y H_5 aparece como señal múltiple en 8.12-8.19 ppm. Por otro lado, para el compuesto **79** los hidrógenos en el anillo dimetoxilado H_6 y H_7 aparecen en 6.74 ppm (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) y 6.82 ppm (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) presentando J acordes a la relación *orto* que mantienen. Los hidrógenos el anillo aromático restante fueron claves para determinar la presencia del grupo acilo en C_2 . El hidrógeno H_3 se observa en 8.05 ppm (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H) con J que indican la relación *orto* con H_4 y la relación *meta* con H_1 . Por su parte H_4 aparece en 8.24 ppm (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz) con J acordes a la relación *orto* con H_4 y la relación *para* con H_1 . Finalmente, H_1 aparece en 8.83 ppm (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz) con J que confirman la relación *meta* y *para* con los otros hidrógenos.

Al obtener por este método la mezcla de los compuestos descritos, pero con mayor formación del compuesto **77** fue necesario buscar otras metodologías. El método C cambiando esta vez el ácido de Lewis resultó en la formación de 6 productos, posiblemente de sustitución en otras posiciones a la deseada, por lo que quedó descartado. Finalmente, el Método D, que utiliza una mezcla de anhídrido trifluoroacético y ácido acético para la formación de un anhídrido mixto, resultó efectivo para obtener en 80% de rendimiento el compuesto deseado **77** como único producto.

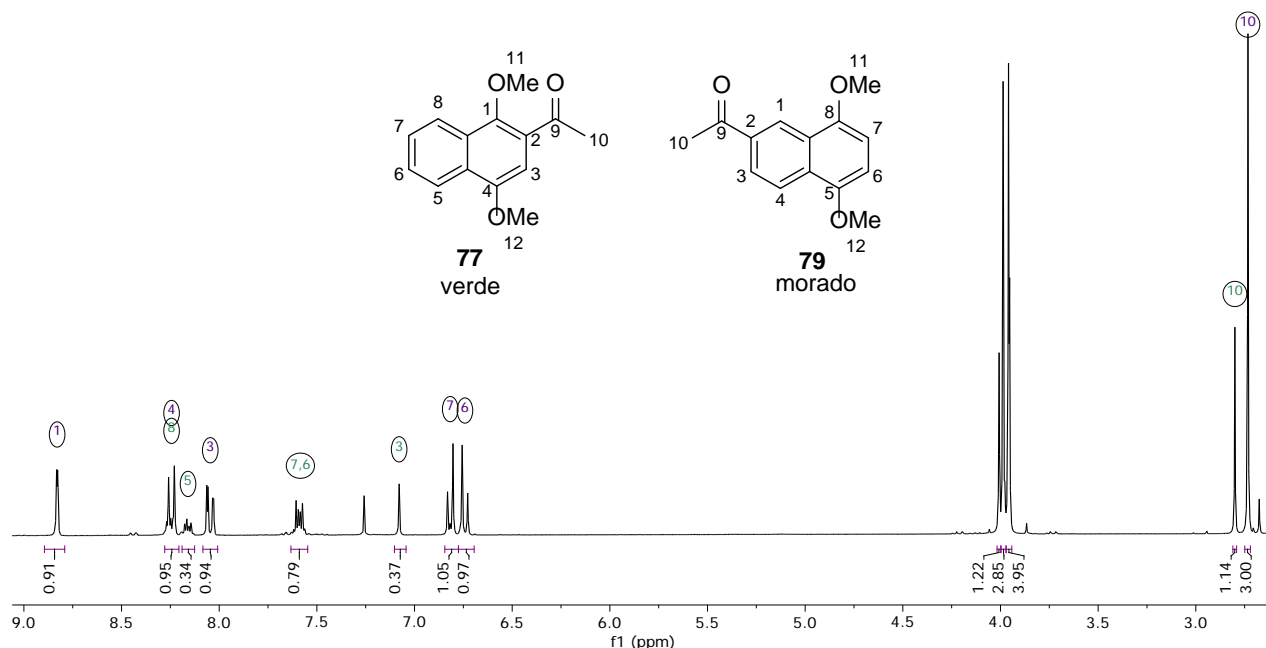
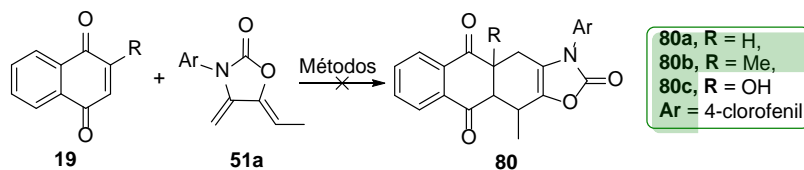


Figura 8. Espectro de RMN ^1H para la mezcla de **77** y **79**.

Teniendo una metodología eficiente para la obtención del compuesto **77**, éste se utilizó para sintetizar las chalconas **78** las cuales fueron utilizadas en reacciones de tipo Diels-Alder como se presentó en el artículo correspondiente al primer proyecto.

Al observar el comportamiento de las naftoquinonas **19** como dienófilos, se planteó utilizarlas en reacciones de cicloadición con el dieno **51a**. Para esta parte del trabajo se adquirieron tres naftoquinonas **19a-c** y se utilizaron tres metodologías para llevar a cabo la cicloadición (**Tabla 5**).

Tabla 5. Obtención de los derivados **80a-c**.



Método	Condiciones
A	Tolueno, Tubo de presión 205-210°C 24 h.
B	EtOH, Tubo de presión 95-100°C 24 h.
C	-78°C, CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 30 min.

Desafortunadamente la purificación y análisis de los productos siempre resultó ser un problema, los productos obtenidos resultaban ser insolubles en la mayoría de los solventes orgánicos por lo que su análisis resultaba fuera de las capacidades del laboratorio disponible. Cuando se hizo reaccionar la naftoquinona **19a** utilizando los métodos A y B (calentamiento convencional a diferentes temperaturas) se obtenía, al

observar la ccf, una mezcla compleja de compuestos lo que dificultaba su purificación, pero, al utilizar el método C (utilizando baja temperatura y un ácido de Lewis como catalizador) la reacción mostró por ccf dos compuestos en mayor proporción, de manera que se intentó la separación de estos por cromatografía en columna, sin embargo los compuestos cristalizaban en la sílica y fue necesario utilizar una mezcla hexano/AcOEt/DCM para poder aislar 57 mg de un sólido que correspondía a los dos compuestos mayoritarios (en ccf). Sin embargo, al realizar pruebas de solubilidad con distintos disolventes para el envío de la mezcla a RMN resultó ser prácticamente insoluble en todos ellos. Usando calentamiento de una mezcla de CDCl_3 y DMSO- d_6 se logró disolver cierta cantidad del sólido y después de filtrar, el líquido fue analizado por RMN. Al ser una cantidad mínima únicamente fue posible obtener información del espectro de ^1H ya que las señales en el espectro de ^{13}C tenían muy poca intensidad para ser distinguidas de la línea base. El análisis del espectro de ^1H permitió realizar la propuesta de dos posibles estructuras **80a** y **81** (Figura 9).

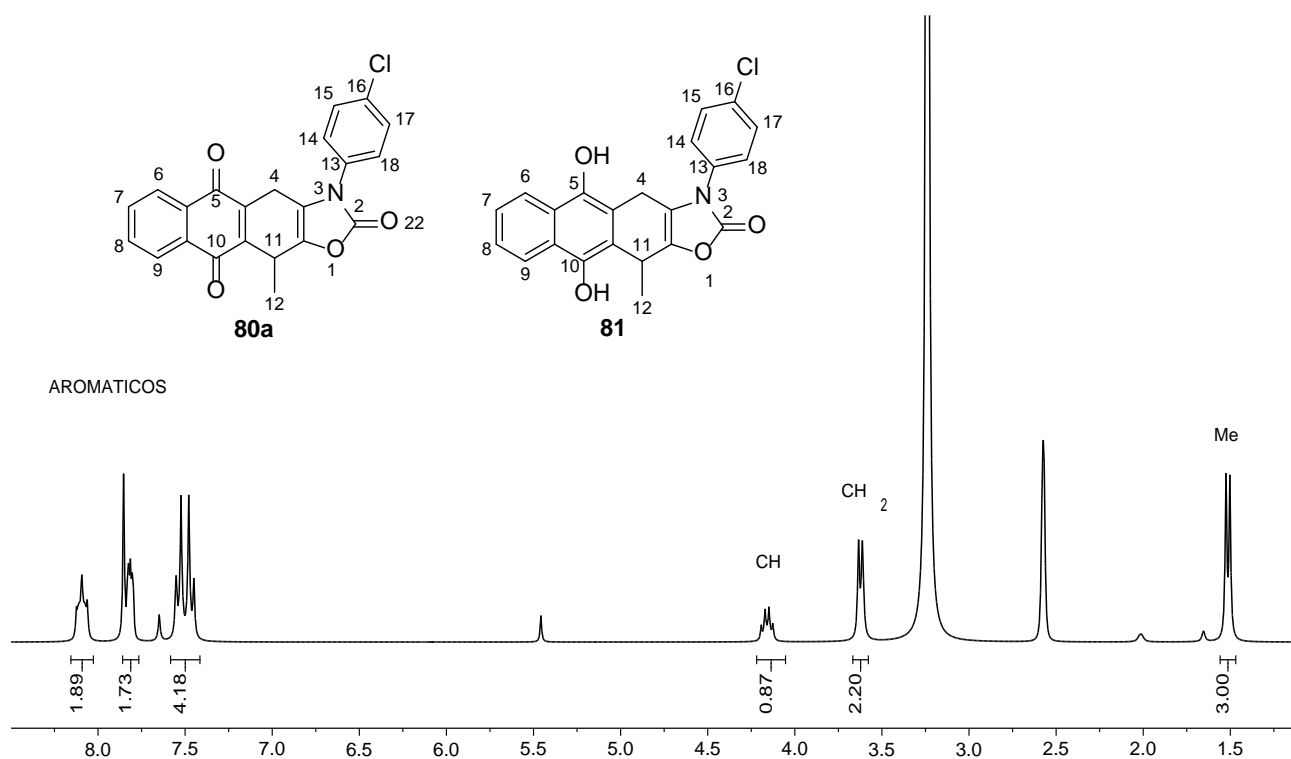


Figura 9. Estructuras propuestas del compuesto obtenido y espectro de RMN ^1H .

En el espectro se observa las correspondientes señales alifáticas. En 1.51 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) se observa la señal de H_{12} , en 3.62 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 2H) la señal para H_4 y en 4.16 ppm (q, $J = 6.8$ Hz, 1H) la señal para H_{11} . En cuanto a los hidrógenos aromáticos, los correspondientes al anillo del sustituyente 4-clorofenil aparecen entre 7.41 y 3.88 ppm y los restantes aparecen en 7.81 ppm ($H_{7,8}$) y en 8.09 ppm ($H_{6,9}$). Como se puede observar estas señales no permiten diferenciar si el espectro corresponde a **80a** u **81**, pero son acordes a las estructuras propuestas. La caracterización completa del sólido no fue

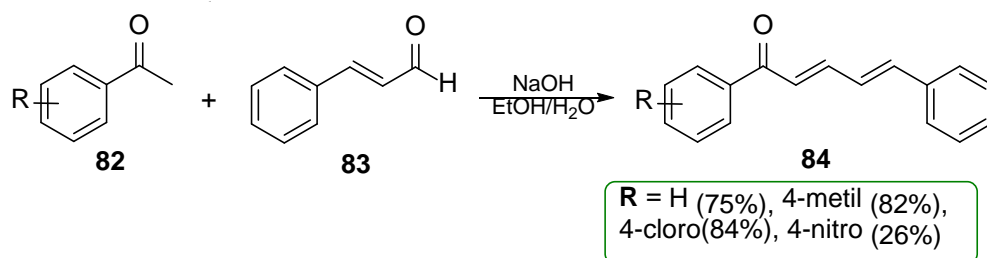
posible debido a su baja solubilidad lo que limitó los estudios que se podían realizar para este caso de manera que no fue un resultado que pudiera ser incluido en el artículo correspondiente.

Por otro lado, al reaccionar la quinona **19b** utilizando el método A se observó después de 24 horas un precipitado de color amarillo, sin embargo, al hacer pruebas de solubilidad presentó el mismo resultado que los experimentos anteriores y en este caso no fue posible siquiera analizar cierta cantidad disuelta para RMN.

Afortunadamente al hacer reaccionar la naftoquinona **19c** utilizando el método B se observó únicamente la formación de dos compuestos que fue posible separar por cromatografía en columna y al ser analizados se observó el producto de cicloadición formal [3+3] lo que llevó a los resultados discutidos en la última parte del artículo correspondiente.

El segundo proyecto consistió en la evaluación de la reactividad del dieno *exo*-heterocíclico **51** en reacciones de cicloadición con chalconas **43** (núcleo base) y *bis*-chalconas **44** obteniéndose los resultados que fueron discutidos en el segundo artículo.

Adicionalmente se realizó la síntesis de chalconas por la condensación de cinnamaldehído **83** con derivados de acetofenona **82** para obtener las chalconas híbridas **84**. Estas se obtienen de igual forma que las chalconas descritas en el artículo utilizando una mezcla etanol/agua en presencia de hidróxido de sodio, y precipitan en el medio de reacción para ser después filtradas y recristalizadas en etanol caliente. Estas chalconas se obtuvieron en buenos rendimientos excepto por las chalcona de R = 4-nitro que se obtuvo en un 26% y ya se encuentran reportadas en la literatura.



Esquema 29. Chalconas derivadas de cinnamaldehído.

Una vez obtenida la serie de chalconas se probó la reacción de cicloadición entre la chalcona **84b** (R = metil) y el dieno **51a** utilizando el Método A (**Tabla 5**) calentando una mezcla equimolar de los reactivos disueltos en tolueno y calentando de 205-210 °C.

De esta reacción se aisló por cromatografía en columna el producto mayoritario, pero al analizar el sólido por RMN se observó, en el espectro de ^1H (**Figura 10**), la presencia de una mezcla compleja donde fue posible identificar un par de diastereoisómeros **85/86** y la presencia del regioisómero **87** en una proporción 49:36:15 respectivamente (.). La elucidación de la estructura y configuración relativa fue posible utilizando los espectros de RMN básicos (^1H , ^{13}C y DEPT) y experimentos bidimensionales como COSY y NOESY.

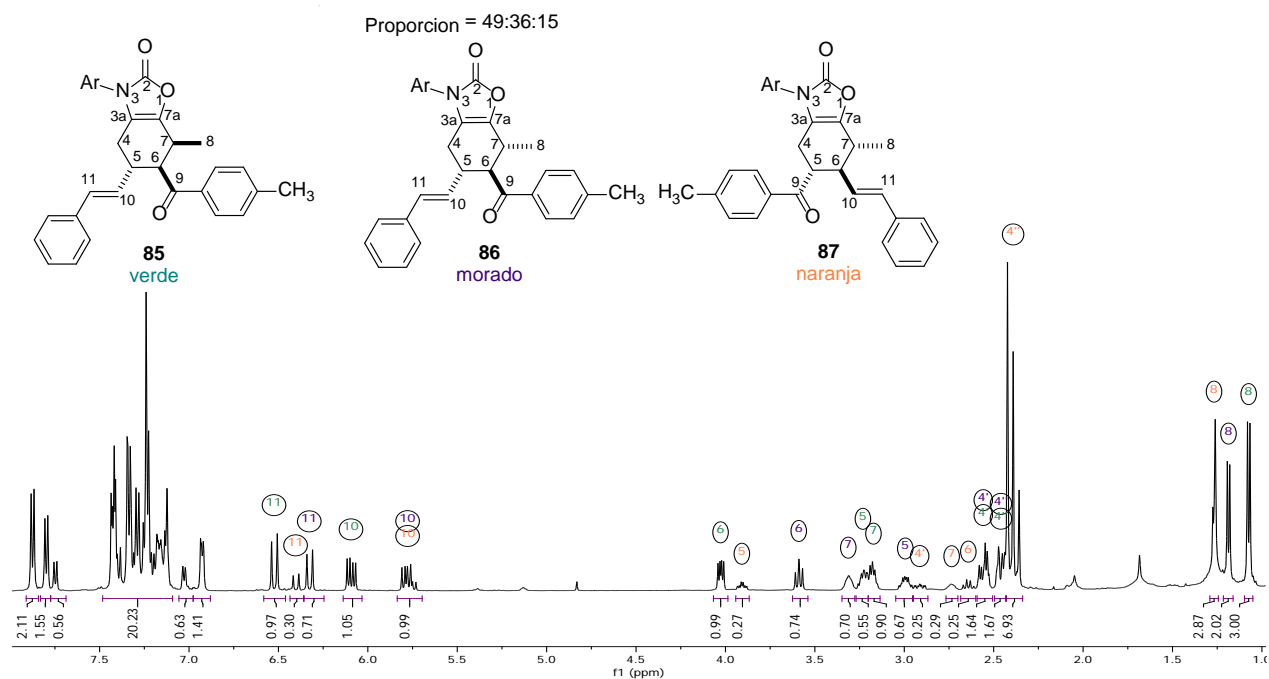


Figura 10. RMN ^1H de los productos de cicloadición **85**, **86** y **87**.

La asignación correcta para cada uno de los hidrógenos de los 3 isómeros se realizó tomando como señal base los metilos de estas que para **85** se observa en 1.07 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), para **86** en 1.18 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) y para **87** aparece en 1.26 ppm debajo de la señal de una impureza. A partir de estos en el experimento NOESY se fueron identificando los hidrógenos correspondientes a el anillo de ciclohexeno H_7 - H_4 para cada uno de los isómeros al observar las señales de picos cruzados características en este tipo de experimento (**Figura 11**).

Con respecto a los compuestos descritos en el segundo artículo se observó nuevamente el par de diastereoisómeros con el metilo C_8 en posición α (**86**) o β (**85**) siendo en este caso el isómero *exo* (con respecto a los grupos metilo y acilo) el mayoritario, lo cual puede deberse a el grupo vinílico en C_5 que aparentemente tiene un menor impedimento estérico y al presentar orbitales π podría tener interacciones secundarias más fuertes que el grupo acilo, en el estado de transición, con los orbitales del dieno. Esto se puede ver nuevamente en el regioisómero **87** donde el grupo vinílico, esta vez en C_6 , se observa en posición *endo* con respecto al metilo. Es probable que también se haya formado el otro diastereoisómero de este compuesto como se ha observado anteriormente, pero al ser un producto minoritario no se observa en el análisis de RMN ^1H . La determinación de la configuración relativa fue nuevamente soportada por las contantes de acoplamiento que presenta H_6 en estos compuestos. Para el isómero **85** aparece en 4.02 ppm (dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz, 1H) indicando una relación *axial-axial* con H_5 y una relación *axial-ecuatorial* con H_7 . Para **86** se observa en 3.59 ppm (dd, $J = 10.3, 9.3$ Hz, 1H) indicando una relación *axial-axial* con H_5 y una relación *axial-axial* con H_7 . Por su parte en el regioisómero **87** esta señal aparece en 2.64 ppm (q, $J = 9.7$ Hz, 1H) indicando

el acoplamiento *axial-axial* con H_5 y H_7 ; y el acoplamiento con el hidrógeno vinílico H_{10} lo que fue clave también para establecer la estructura del regioisómero (**Figura 12**).

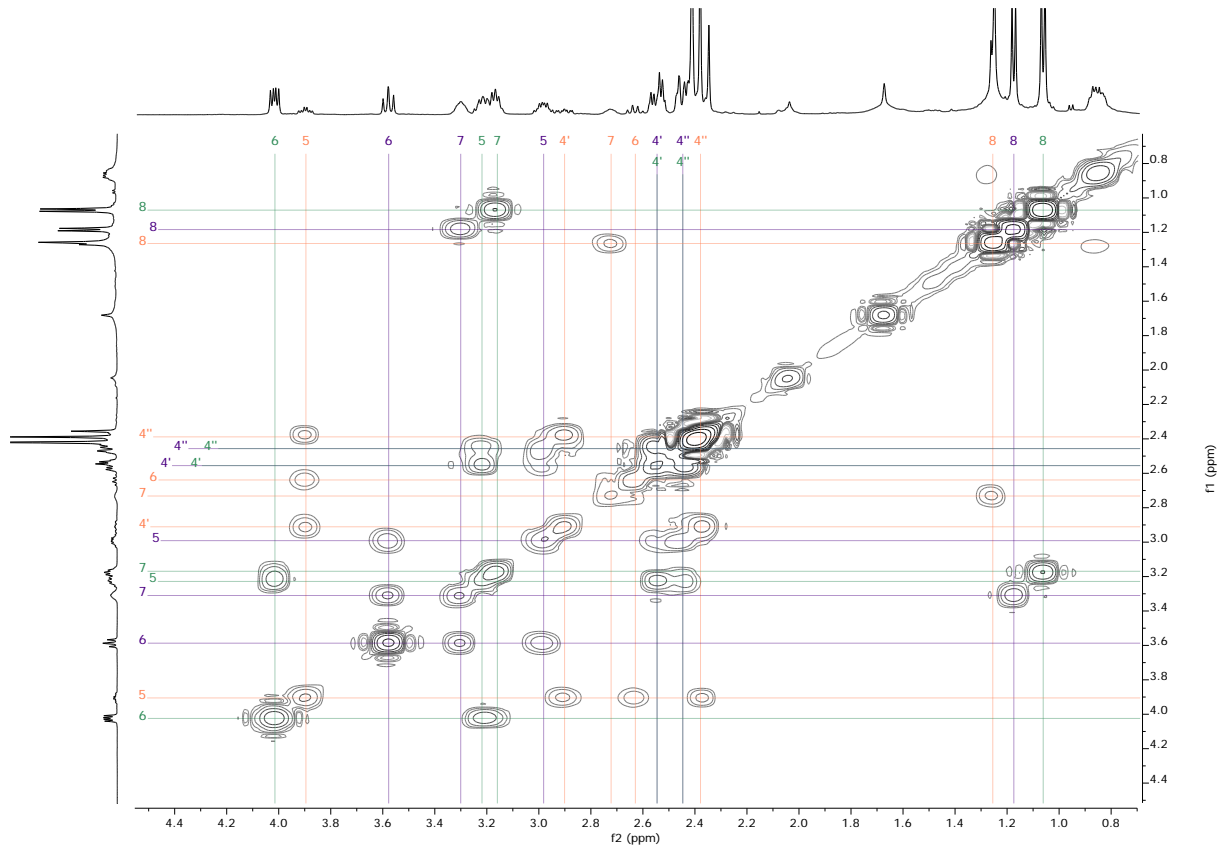


Figura 11. Experimento COSY de **85,86** y **87**.

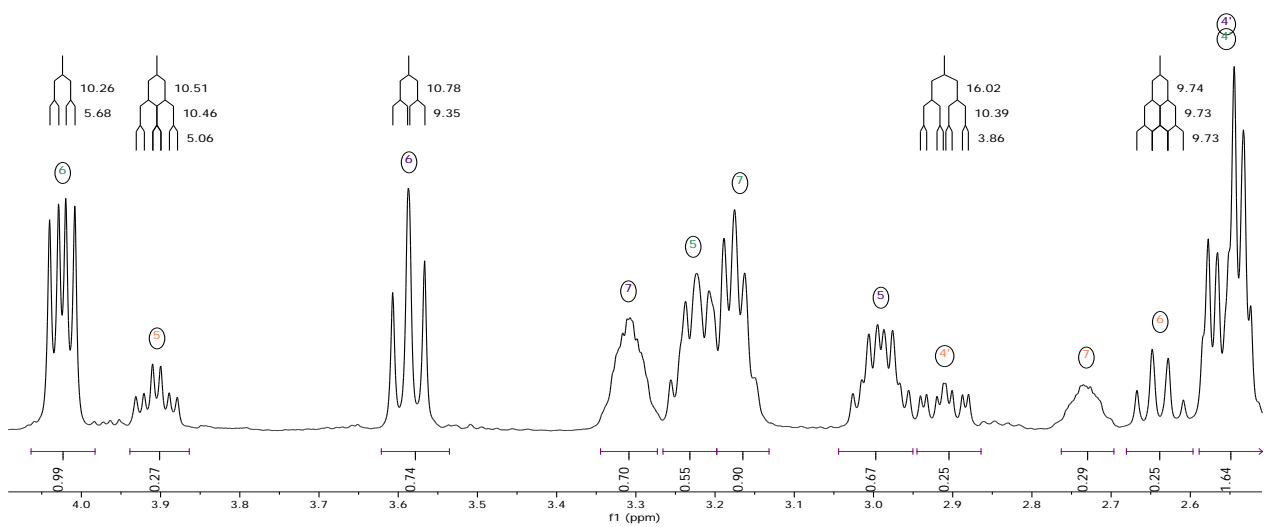


Figura 12. Constantes de acoplamiento para los hidrógenos H_6 .

También es relevante mencionar para el isómero **87** la señal de H_5 en 3.91 ppm (td, $J = 10.5, 5.1$ Hz, 1H) que indica el acoplamiento *axial-axial* con H_6 y uno de los H_4 ; además de el acoplamiento *axial-ecuatorial* con el otro H_4 . Por su parte la señal para uno de los H_4 aparece en 2.91 ppm (ddd, $J = 16.0, 10.4, 3.86$ Hz, 1H) indicando el acoplamiento *gem* con el otro H_4 , el acoplamiento *axial-axial* con H_5 y el acoplamiento *homoalílico* con H_7 respectivamente.

Para reforzar la asignación de la configuración relativa el experimento NOESY permitió observar para **85** la correlación espacial fuerte entre H_8 y H_5 indicando una relación *syn* entre ellos y no se observa relación entre H_8 y H_6 . Para el diastereoisómero **86** se observa la correlación espacial entre H_8 y H_6 indicando la relación *syn* entre ellos y por tanto *anti* con H_5 . Por otro lado, para el regioisómero **87** se observa de igual forma la relación *syn* entre H_8 y H_6 únicamente (**Figura 13**).

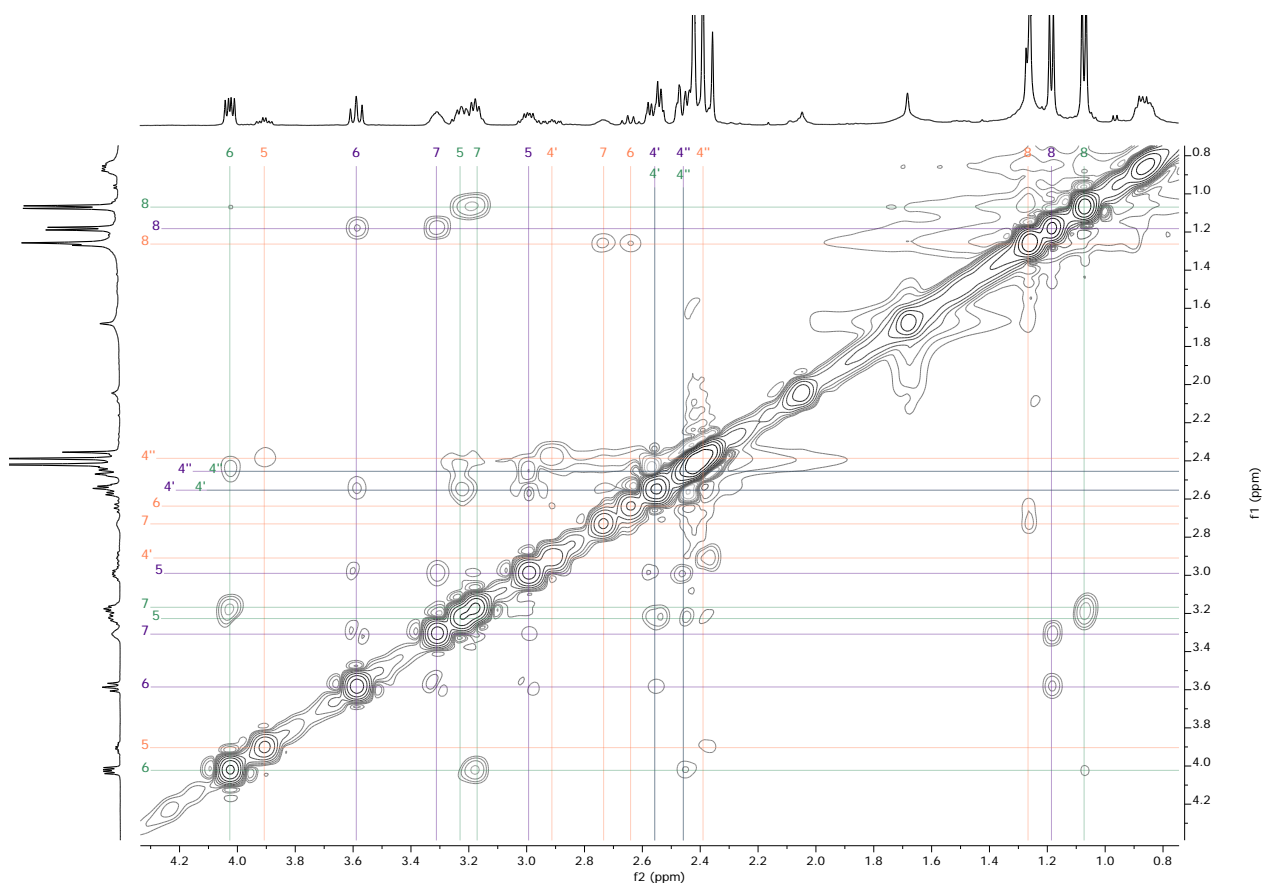


Figura 13. Experimento NOESY para **85**, **86** y **87**.

Finalmente, en el espectro de ^{13}C se puede destacar la presencia de los carbonos de los grupos carbonilo para los tres isómeros **85**, **86** y **87** en 198.15, 201.89 y 201.30 ppm respectivamente y el carbonilo del grupo carbamato en 154.38, 154.47 y 154.436 ppm (**Figura 14**). Algunas de estas asignaciones se realizaron con ayuda de los experimentos bidimensionales HSQC y HMBC.

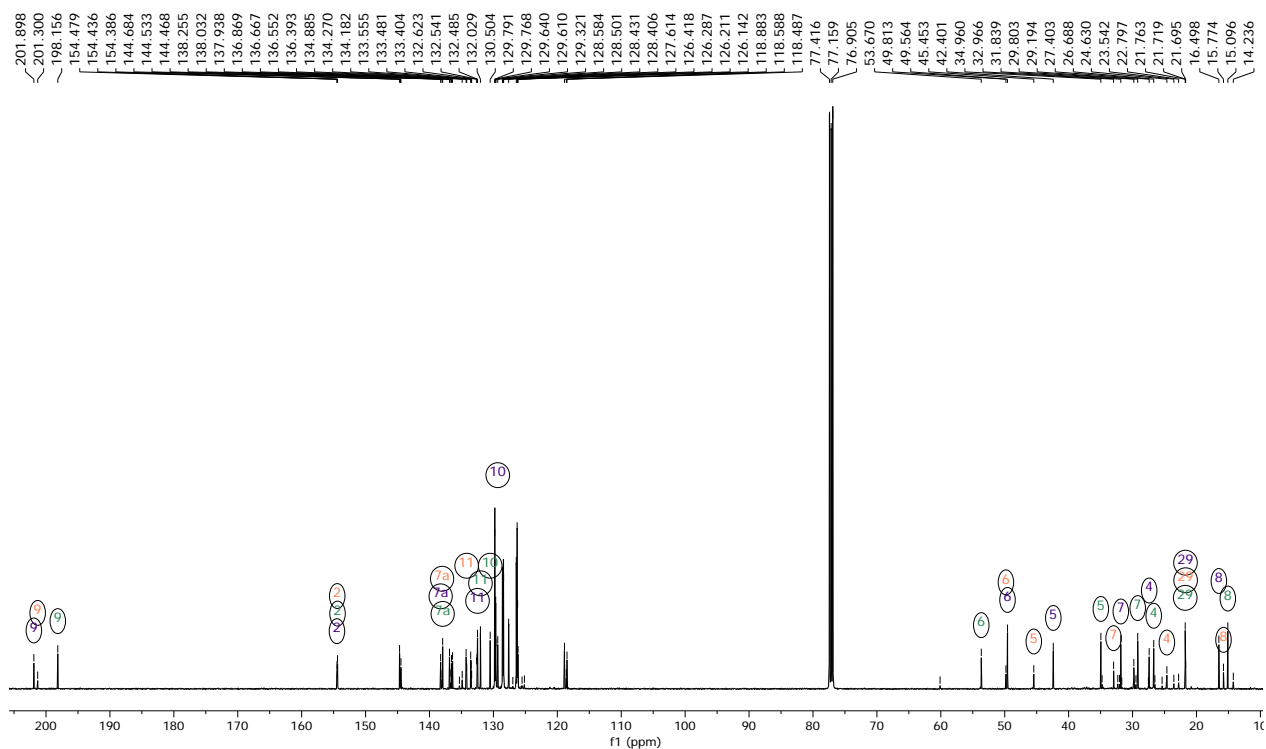


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C para **85**, **86** y **87**.

Por todo lo anterior se resume que la reacción de cicloadición de tipo Diels-Alder entre los dienos **51** y las chalconas **87** resulta ser diastereoselectiva, siendo **84** el isómero mayoritario; regioselectiva, siendo **85/86** mayoritarios y además fue quimioespecífica ya que la chalcona presenta dos dienófilos en su estructura y únicamente el más cercano al grupo carbonilo fue el que llevó a cabo la reacción de cicloadición.

2.0 ANEXO 2: Información de soporte del primer proyecto.

Materials and methods

All chemicals and solvents were acquired from Sigma-Aldrich and used as received. Ethanol was used at 96% v/v and lithium carbonate was dry at 300°C for 48 hours. Compounds **1a** and **1b** were purified by column chromatography with 10% Triethylamine silica. Thin layer chromatography was carried out using ALUGRAM® SIL G/UV 254 and visualized under UV radiation at 254 nm. Melting points were measured using Melt-Temp apparatus and are reported uncorrected. Conventional heating for Diel-Alder reactions was made using borosilicate glass Ace pressure tubes in heating mantles with salt at the corresponding temperature. Low Resolution Mass Spectra were recorded on a JEOL JMS-SX102A spectrometer in the EI mode, at 70 eV and 200°C via direct inlet probe. High Resolution Mass Spectra on a JEOL GCmate spectrometer. ¹H NMR and ¹³C spectra were recorded on Varian INOVA 500 MHz and Bruker AVANCE III 300 MHz with CDCl₃ or DMSO-D₆ as solvent and TMS as internal standard, for ¹³C NMR CDCl₃. The chemical shift (δ) values given on ppm scale and the coupling constants (*J*) are in Hertz.

Experimental procedures

▲ General procedure for the synthesis of *N*-Aryl-5-ethyliden-4-methylen-1,3-oxazolidin-2-ones (**1a,b**).^[2]

To a stirred mixture of lithium carbonate (9 g, 176 mmol) and 1 mL of 2,3-pentanedione (10 mmol) in dry Toluene (8-10 mL) under Nitrogen atmosphere, 2 g of triethylamine (2.8 ml, 20 mmol) were added. The reaction was kept away from light and stirred for 30 minutes. Then a solution of the corresponding isocyanate (15 mmol) in 2 mL of toluene or dioxane (4-chlorophenylisocyanate) was added dropwise for 10 minutes. After stirring for 20 hours of reaction the mixture was filtered over celite, washed with CH₂Cl₂ and the filtrate concentrated and purified by column chromatography using 10% triethylamine silica.

(*Z*)-3-(4-chlorophenyl)-5-ethylidene-4-methyleneoxazolidin-2-one (**1a**).

White solid. Yield 40%. m. p. 79-80 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 152.7 (C-2), 143.1 (C-5), 139.0 (C-4), 134.6 (C-9), 131.9 (C-12), 130.1 (C-11,13), 128.5 (C-10,14), 99.8 (C-7), 81.9 (C-6), 77.4, 10.6 (C-8).

(*Z*)-3-(4-methoxyphenyl)-5-ethylidene-4-methyleneoxazolidin-2-one (**1b**).

White solid. Yield 64%. m. p. 78-79 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.07– 6.91 (m, 2H), 5.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 159.7 (C-12), 153.2 (C-2), 143.4 (C-5), 139.8 (C-4), 128.5 (C-11,13), 125.8 (C-9), 115.1 (C-10,14), 99.2 (C-7), 81.6 (C-6), 55.7 (C-15), 10.5 (C-8).

▲ Synthesis of 1,4-dimethoxynaftaleno (**6**).^[3,4]

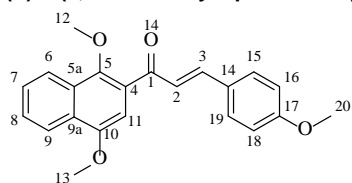
To a stirred mixture of 1,4-naphthoquinone **5** (3.16 g, 20 mmol) in 40 ml of methanol, 15.79 g of SnCl₂·H₂O (70 mmol) dissolved in 7 ml of concentrated HCl were added slowly. The mixture was heated to reflux for 3 hours and cooled to room temperature. Then MeOH was removed under reduced pressure until a precipitate was observed. Further precipitation was achieved by adding cold water, finally the solid was filtered and dissolved with EtOAc. The organic solution was washed with salmuera and dried with anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed and completely dried with a high vacuum pump to give the desired reduced naphthoquinone (compound is unstable and must be kept with N₂ and used as soon as possible). The 1,4-naphthohydroquinine was moved to a round flask and 5.53g of K₂CO₃ (40mmol) were added. The mixture was dissolved with 10 ml of anhydrous DMF and stirred for 10 minutes under nitrogen atmosphere, then 2.5 ml of MeI (5.68g, 40 mmol) were added and the solution was stirred at 50°C overnight. After 18 hours, reaction was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na₂SO₄, concentrated and purified by column chromatography with hexane to give 2.55g of **6** as a white solid, (Yield 68%, m.p. 86-87°C).

▲ Synthesis of 2-acetyl-1,4-dimethoxynaftaleno (**7**).^[5]

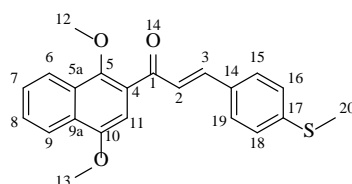
A mixture of 0.3 ml of AcOH (0.31g, 5.3 mmol) and 2.25 ml of TFAA (3.5g, 16 mmol) was stirred under nitrogen atmosphere for 15 minutes. Then 1 g of **6** (5.3 mmol) was added washing with 0.3 ml of AcOH and the solution was heated at 70°C for 3 hours until TLC showed reaction completion. Solution was then neutralized pouring into 2.5 M NaOH (5-10 ml) and extracted twice with EtOAc. The organic layer was dried with Na₂SO₄, solvent removed under reduced pressure and crude product was purified by column chromatography with 95:5 Hexane/EtOAc to give 1g of **7** as a yellow solid (yield 82% m.p 55-56 °C) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.30 – 8.24 (m, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.02 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.81 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 199.87 (C=O), 151.84 (C), 151.78 (C), 129.06 (C), 128.74 (C), 127.77 (C), 127.27 (C), 127.09 (C), 123.23 (C), 122.56 (C), 102.12 (C), 63.82 (C-OMe), 55.73 (C-OMe), 30.91 (C-Me).

▲ General procedure for the synthesis of novel chalcones **4a-e**.

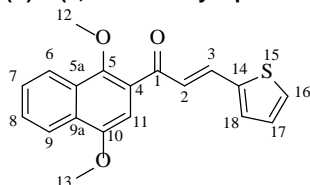
A mixture of the corresponding arylaldehyde **8** (5 mmol) and **7** (5 mmol) in 20 mL of ethanol was stirred at room temperature until complete dissolution was observed (Heat if necessary) and then 25 mL of 10% sodium hydroxide aq. solution was added at room temperature. After 0.5-1 h a precipitate was observed, cold water was added and stirred for another 15 minutes. The precipitate formed was collected by filtration, washed with cold water and recrystallized from hot ethanol to obtain pure chalcone derivatives (**4a-f**). The products were characterized by ¹H and ¹³C NMR.

(E)-1-(1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (4a).

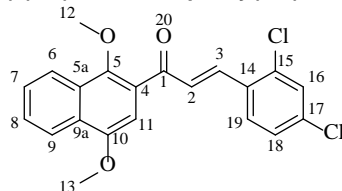
Yellow solid. Yield 91%. m. p. 99-100°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.30 – 8.24 (m, 1H, H₉), 8.24 – 8.16 (m, 1H, H₈), 7.76 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₃), 7.67 – 7.48 (m, 5H), 7.06 (s, 1H, H₁₁), 6.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 192.61 (C=O), 161.61 (C), 151.87 (C), 150.81 (C), 143.75 (C), 130.28 (C), 128.88 (C), 128.54 (C), 128.02 (C), 127.84 (C), 127.48 (C), 127.07 (C), 124.27 (C), 122.94 (C), 122.47 (C), 114.41 (C), 102.91 (C₁₁), 64.09 (OMe), 55.77 (OMe), 55.38 (OMe). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₂H₂₀O₄ 348.1362, found 348.1367.

(E)-1-(1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)-3-(4-(methylthio)phenyl)prop-2-en-1-one (4b).

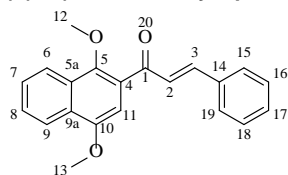
Yellow Solid. Yield 76%. m. p. 85-86°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.33 – 8.25 (m, 1H, H₉), 8.25 – 8.15 (m, 1H, H₈), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.67 – 7.53 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H, H₁₁), 4.03 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.51 (s, 3H, SMe). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 192.36 (C=O), 151.88 (C), 151.04 (C), 143.14 (C), 142.13 (C), 131.61 (C), 128.85 (C), 128.83 (C), 128.63 (C), 127.83 (C), 127.58 (C), 127.10 (C), 125.99 (C), 125.53 (C), 125.44 (C), 122.93 (C), 122.47 (C), 102.79 (C₁₁), 64.15 (OMe), 55.76 (OMe), 15.13 (SMe). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₂H₂₀O₃S 364.1133, found 364.1144.

(E)-1-(1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (4c).

Yellow Solid. Yield 79%. m. p. 139-140°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.31 – 8.24 (m, 1H, H₉), 8.24 – 8.17 (m, 1H, H₈), 7.92 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₃), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₂), 7.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₁₈), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₁₆), 7.14 – 7.05 (m, 2H, H₁₁, H₁₇), 4.03 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 191.80 (C=O), 151.89 (C), 151.17 (C), 140.67 (C), 136.23 (C), 131.65 (C), 128.84 (C), 128.72 (C), 128.68 (C), 128.29 (C), 127.62 (C), 127.55 (C), 127.10 (C), 125.38 (C), 123.00 (C), 122.46 (C), 102.73 (C₁₁), 64.14 (OMe), 55.76 (OMe). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₁₉H₁₆O₃S 324.0820, found 324.0819.

(E)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one (4d).

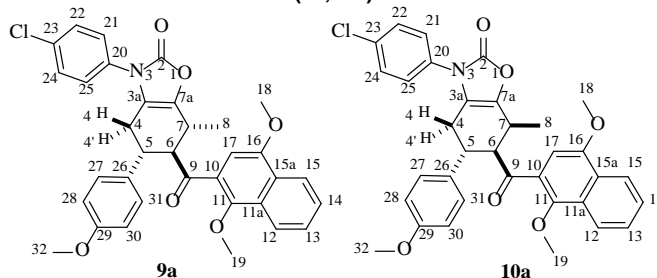
Yellow Solid. Yield 77%. m. p. 108-109°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.31 – 8.24 (m, 1H, H₉), 8.23 – 8.17 (m, 1H, H₈), 8.14 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₃), 7.76 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₂), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₉), 7.65-7.58 (m, 2H, H₇, H₈), 7.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁₆), 7.29 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₁₈), 7.09 (s, 1H, H₁₁), 4.04 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 191.56 (C=O), 152.00 (C), 151.68 (C), 137.52 (C), 136.24 (C), 136.08 (C), 132.02 (C), 130.04 (C), 129.01 (C), 128.93 (C), 128.77 (C), 128.46 (C), 127.89 (C), 127.54 (C), 127.45 (C), 127.24 (C), 122.95 (C), 122.56 (C), 102.59 (C₁₁), 64.41 (OMe), 55.79 (OMe). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₁H₁₆Cl₂O₃ 386.0477, found 386.0491.

(E)-1-(1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (4e).

Yellow Oil. Yield 66%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.35 – 8.24 (m, 1H, H₉), 8.24 – 8.15 (m, 1H, H₈), 7.87 – 7.73 (m, 2H), 7.70 – 7.54 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.08 (s, 1H, H₁₁), 4.03 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 192.44 (C=O), 151.91 (C), 151.21 (C), 143.60 (C), 135.12 (C), 130.35 (C), 128.91 (C), 128.85 (C), 128.70 (C), 128.51 (C), 127.74 (C), 127.63 (C), 127.13 (C), 126.43 (C), 122.96 (C), 122.49 (C), 102.76 (C₁₁), 64.19 (OMe), 55.77 (OMe). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₁H₁₈O₃ 318.1256, found 318.1261.

▲ General procedure for Diels-Alder Cycloadditions.

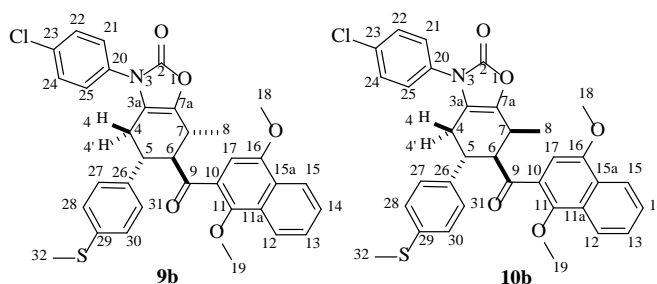
Diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and the corresponding chalcone **4** (1 mmol) were weight on an Ace pressure tube^[6] and 4 ml of Toluene were added, tube was sealed and heated on salt bath at 180-190°C for 24 hours when TLC showed no more diene. Solvent was evaporated under reduced pressure and crude was purified by column chromatography using appropriate solvent mixture (Hexane/EtOAc) to obtain diastereomer mixture as a solid.

3-(4-chlorophenyl)-6-(1,4-dimethoxy-2-naphthoyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,4,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (9a,10a).

Using general procedure for Diels-Alder reaction compounds **1a** and **4a** reacted to obtain compounds **9a** and **10a** as a mixture with diastereomeric ratio **40(9):60(10)**. White Solid. Yield 72%. m. p. 192-193°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.25 – 8.21 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.30 – 6.22 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.9, 9.5 Hz, 1H), 3.90 (s,

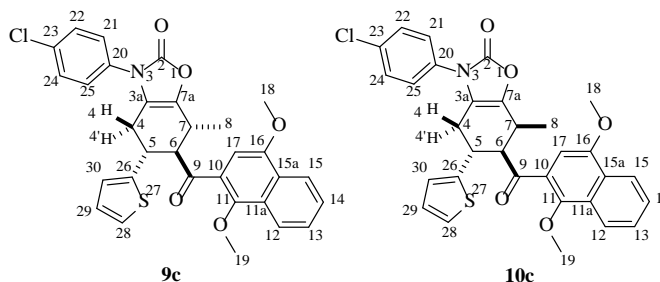
3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.12 (td, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 16.4, 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.46 (ddd, $J = 16.4, 5.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 205.38 (C=O), 202.07 (C=O), 158.53 (C), 158.31 (C), 154.40 (C=O), 154.28 (C=O), 152.06 (C), 151.55 (C), 151.28 (C), 150.25 (C), 149.53 (C), 138.37 (C), 138.23 (C), 135.12 (C), 133.27 (C), 133.15 (C), 132.54 (C), 132.46 (C), 132.27 (C), 130.20 (C), 129.55 (C), 129.08 (C), 128.97 (C), 128.77 (C), 128.26 (C), 128.22 (C), 128.02 (C), 127.73 (C), 127.37 (C), 127.26 (C), 126.88 (C), 126.19 (C), 125.97 (C), 122.95 (C), 122.73 (C), 122.64 (C), 122.40 (C), 122.40 (C), 119.06 (C), 118.75 (C), 113.89 (C), 113.46 (C), 102.11 (C), 102.08 (C), 78.19 (C), 64.87 (OMe), 64.74 (OMe), 59.15 (C), 55.56 (OMe), 55.29 (OMe), 55.17 (OMe), 55.04 (C), 54.99 (OMe), 45.66 (C), 37.62 (C), 31.42 (C), 29.83 (C), 29.50 (C), 29.18 (C), 16.58 (C), 15.35 (C). HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClNO}_6$ 584.18399, found 584.18456.

3-(4-chlorophenyl)-6-(1,4-dimethoxy-2-naphthoyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,4,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (9b,10b).



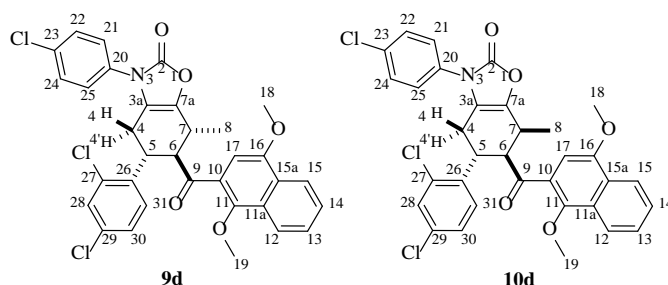
Using general procedure for Diels-Alder reaction compounds **1a** and **4b** reacted to obtain compounds **9b** and **10b** as a mixture with diastereomeric ratio **39(9):61(10)**. White Solid. Yield 72%. m.p. 192-193°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.27 – 8.19 (m, 1H), 8.16 – 8.13 (m, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 4H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.62 – 6.57 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.72 (dd, $J = 11.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.11 (td, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 16.4, 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.46 (ddd, $J = 16.6, 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 205.21 (C), 201.80 (C), 154.37 (C), 154.23 (C), 152.11 (C), 151.27 (C), 150.37 (C), 149.64 (C), 140.08 (C), 138.35 (C), 138.19 (C), 137.43 (C), 137.05 (C), 136.80 (C), 133.30 (C), 133.17 (C), 132.47 (C), 132.38 (C), 130.10 (C), 129.56 (C), 128.99 (C), 128.84 (C), 128.50 (C), 128.46 (C), 128.23 (C), 128.18 (C), 127.98 (C), 127.81 (C), 127.73 (C), 127.42 (C), 127.30 (C), 126.94 (C), 126.73 (C), 126.59 (C), 126.32 (C), 126.16 (C), 125.94 (C), 125.25 (C), 122.96 (C), 122.66 (C), 122.49 (C), 118.94 (C), 118.60 (C), 101.99 (C), 101.96 (C), 64.88 (C), 64.79 (C), 58.85 (C), 55.60 (C), 55.29 (C), 54.79 (C), 46.00 (C), 37.88 (C), 31.29 (C), 29.63 (C), 29.40 (C), 29.16 (C), 16.57 (C), 15.78 (C), 15.51 (C), 15.31 (C). HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{S}$ 600.16115, found 600.16097.

3-(4-chlorophenyl)-6-(1,4-dimethoxy-2-naphthoyl)-7-methyl-5-(thiophen-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (9c,10c).



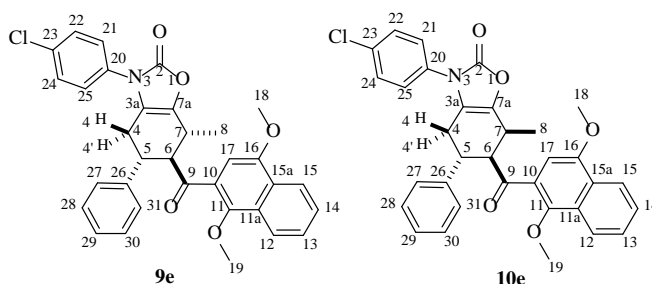
Using general procedure for Diels-Alder reaction compounds **1a** and **4c** reacted to obtain compounds **9c** and **10c** as a mixture with diastereomeric ratio **39(9):61(10)**. White Solid. Yield 78%. m.p. 213-214°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.31 – 8.20 (m, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.10 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.5, 9.1$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.37 – 3.22 (m, 1H), 2.90 – 2.59 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 204.34 (C=O), 200.88 (C=O), 154.34 (C=O), 154.27 (C=O), 152.17 (C), 151.43 (C), 150.82 (C), 150.09 (C), 146.53 (C), 143.99 (C), 138.15 (C), 138.10 (C), 133.45 (C), 133.38 (C), 132.46 (C), 132.41 (C), 129.73 (C), 129.67 (C), 129.14 (C), 129.05 (C), 128.75 (C), 128.59 (C), 128.42 (C), 128.24 (C), 127.96 (C), 127.65 (C), 127.34 (C), 127.32 (C), 127.04 (C), 126.74 (C), 126.48 (C), 126.32 (C), 126.18 (C), 126.14 (C), 126.11 (C), 125.39 (C), 124.21 (C), 123.42 (C), 123.20 (C), 123.15 (C), 122.69 (C), 122.69 (C), 122.54 (C), 118.57 (C), 118.57 (C), 118.41 (C), 118.41 (C), 102.05 (C), 64.56 (C), 59.92 (C), 55.61 (C), 40.40 (C), 32.05 (C), 30.16 (C), 29.70 (C), 16.55 (C). HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{S}$ 560.12985, found 560.12876.

3-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-6-(1,4-dimethoxy-2-naphthoyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (9d,10d).



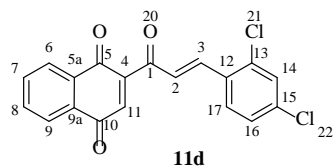
Using general procedure for Diels-Alder reaction compounds **1a** and **4d** reacted to obtain compounds **9d** and **10d** as a mixture with diastereomeric ratio **2(9):98(10)**. White Solid. Yield 64%. m.p. 162-163°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.31 – 8.22 (m, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.23 (m, 6H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.40 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.84 (C=O), 154.15 (C=O), 152.33 (C), 150.73 (C), 140.01 (C), 138.18 (C), 133.45 (C), 132.76 (C), 132.33 (C), 129.83 (C), 129.66 (C), 129.15 (C), 128.22 (C), 128.05 (C), 127.92 (C), 127.43 (C), 127.35 (C), 126.76 (C), 126.17 (C), 123.12 (C), 122.79 (C), 118.69 (C), 102.16 (C), 64.88 (OMe), 60.37 (C), 55.74 (OMe), 54.09 (C), 29.37 (C), 28.24 (C), 15.20 (Me). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₃₃H₂₇Cl₃NO₅ 622.09548, found 622.09592.

3-(4-chlorophenyl)-6-(1,4-dimethoxy-2-naphthoyl)-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (9e,10e).



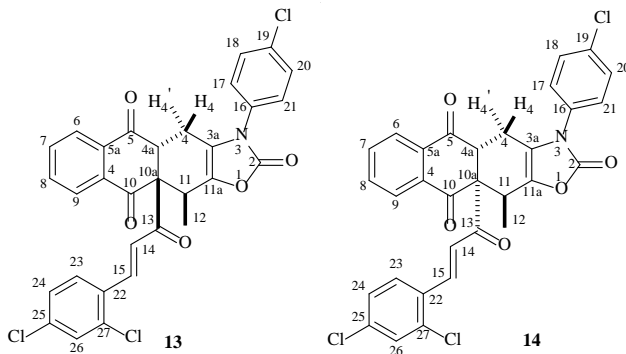
Using general procedure for Diels-Alder reaction compounds **1a** and **4e** reacted to obtain compounds **9e** and **10e** as a mixture with diastereomeric ratio **20(9):80(10)**. White Solid. Yield 64%. m.p. 211-212°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.26 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (s, 0H), 8.08 – 8.04 (m, 0H), 7.69 – 7.48 (m, 6H), 7.45 – 7.10 (m, 24H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.87 – 6.73 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.76 (dd, *J* = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 4.31 (dd, *J* = 10.9, 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (dt, *J* = 11.3, 8.0 Hz, 2H), 3.38 – 3.23 (m, 2H), 3.20 (td, *J* = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 16.3, 10.8, 4.1 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.49 (ddd, *J* = 16.3, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 205.03 (C=O), 201.74 (C=O), 154.39 (C=O), 154.26 (C=O), 152.08 (C), 151.92 (C), 151.26 (C), 150.36 (C), 149.74 (C), 143.28 (C), 141.08 (C), 140.47 (C), 138.30 (C), 138.21 (C), 133.31 (C), 133.19 (C), 132.50 (C), 132.42 (C), 129.89 (C), 129.56 (C), 129.55 (C), 128.82 (C), 128.78 (C), 128.67 (C), 128.53 (C), 128.33 (C), 128.26 (C), 128.09 (C), 128.06 (C), 127.94 (C), 127.78 (C), 127.76 (C), 127.43 (C), 127.28 (C), 127.05 (C), 126.95 (C), 126.89 (C), 126.78 (C), 126.20 (C), 125.99 (C), 122.98 (C), 122.81 (C), 122.64 (C), 122.45 (C), 120.61 (C), 119.04 (C), 118.72 (C), 102.08 (C), 101.97 (C), 64.86 (OMe), 64.67 (OMe), 58.72 (6), 55.61 (OMe) 55.36 (OMe), 54.78 (C), 46.23 (C), 38.36 (C), 31.64 (C), 29.61 (C), 29.50 (C), 29.15 (C), 16.57 (Me), 15.32 (Me). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₃₃H₂₉ClNO₅ 554.17342, found 554.17345.

Synthesis of naphthoquinone chalcone (E)-2-(3-(2,4-dichlorophenyl)acryloyl)naphthalene-1,4-dione (11d).



To a suspension of **4d** (387 mg, 1 mmol) in 15 ml of AcCN a solution of CAN (1.64g, 3 mmol) in 20 ml of 1:1 AcCN/H₂O was added. After 30 min of reaction TLC showed end of reaction. Then the precipitate was filtered and washed with cold water to obtain 337 mg of **11d** as an orange solid with 96% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.20 – 8.09 (m, 2H, H₆, H₉), 8.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₃), 7.89 – 7.77 (m, 2H, H₇, H₈), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₇), 7.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁₄), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H₁₆), 7.22 (s, 1H, H₁₁), 7.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.26 (C=O), 184.75 (C=O), 183.54 (C=O), 145.32 (C), 140.28 (C), 137.73 (C), 137.34 (C), 136.43 (C), 134.57 (C), 134.48 (C), 131.88 (C), 131.73 (C), 131.02 (C), 130.21 (C), 128.72 (C), 127.72 (C), 127.38 (C), 126.89 (C), 126.44 (C). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₁₁Cl₂O₃ 357.00852, found 357.00965.

▲ (E)-3-(4-chlorophenyl)-10a-(3-(2,4-dichlorophenyl)acryloyl)-11-methyl-4,4a,10a,11-tetrahydroanthra[2,3-d]oxazole-2,5,10(3H)-trione (13) (14).



Using the general procedure for Diels-Alder cycloadditions compounds **11d** (1 mmol) and **1a** (1mmol) reacted to obtain **13** as a white solid 54% yield and **14** as a yellow solid 31% yield.

13: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.13 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H₆), 8.03 – 7.96 (m, 2H, H₉, H₁₅), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H₈), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₂₃), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂₆), 7.39 – 7.33 (m, 2H, H₁₈, H₂₀), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₂₄), 7.24 – 7.17 (m, 2H, H₁₇, H₂₁), 6.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₁₄), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₁), 3.88 (dd, *J* = 11.3, 6.5 Hz, 1H, H_{4a}), 2.73 (dd, *J* = 16.9, 6.5 Hz, 1H, H₄), 2.31 (dd, *J* = 16.9, 11.3 Hz, 1H, H₄), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 194.06 (C₅), 192.67 (C₁₃), 191.75 (C₁₀), 153.86 (C₂), 141.63 (C₁₅), 137.90 (C), 137.14 (C_{11a}), 136.89 (C), 135.76 (C₇), 134.71 (C₈), 133.80 (C), 133.04 (C), 132.37 (C_{5a}), 131.83 (C), 130.33 (C), 130.12 (C), 129.71 (C₁₈, C₂₀), 128.73 (C₂₃), 127.77 (C₆), 127.66 (C₂₄), 127.28 (C₉), 126.29 (C₁₇, C₂₁), 121.10 (C₁₂), 116.73 (C_{3a}), 71.79 (C_{10a}), 44.59 (C_{4a}), 28.11 (C₁₁), 22.44 (C₄), 14.99 (C₁₄). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₃₁H₂₁Cl₃NO₅ 592.0485, found 592.0473.

14: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.21 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H₆), 8.11 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H₉), 7.97 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H₁₅), 7.82 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H₇), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H₈), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₂₃), 7.49 – 7.43 (m, 2H, H₁₈, H₂₀), 7.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂₆), 7.33 – 7.30 (m, 2H, H₁₇, H₂₁), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H, H₂₄), 7.19 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H₁₄), 4.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₁₁), 3.41 (dd, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H, H_{4a}), 3.19 (ddd, *J* = 17.4, 9.4, 1.6 Hz, 1H, H₄), 2.85 (dd, *J* = 17.4, 6.1 Hz, 1H, H₄), 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₁₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 193.34 (C₅), 192.15 (C₁₃), 190.72 (C₁₀), 153.92 (C₂), 142.16 (C₁₅), 137.66 (C), 137.07 (C_{11a}), 136.67 (C), 135.58 (C₇), 135.02 (C), 134.22 (C₈), 133.79 (C), 132.77 (C), 131.92 (C), 130.39 (C), 130.24 (C₂₆), 129.75 (C₁₈, C₂₀), 128.77 (C₂₃), 127.86 (C₉), 127.64 (C₂₄), 126.97 (C₆), 126.32 (C₁₇, C₂₁), 119.86 (C_{3a}), 119.73 (C₁₄), 73.26 (C_{10a}), 43.70 (C_{4a}), 32.02 (C₁₁), 20.36 (C₄), 17.32 (C₁₂). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₃₁H₂₁Cl₃NO₅ 592.0485, found 592.0474.

▲ Synthesis of novel chromenes.

Method A.

Diene **1** (1mmol) and the corresponding 1,3-dicarbonyl compound (1 mmol) were weight on an Ace pressure tube and dissolved with 5 ml of EtOH. Tube was closed and heated on a salt bath at 90-100°C for 24 hours when TLC showed end of reaction. The solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining mixture purified by column chromatography using the appropriate mixture of hexane and ethyl acetate to obtain the corresponding chromene.

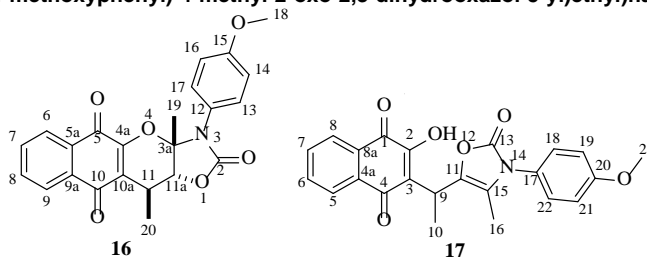
Method B.

Diene **1** (1mmol) and the corresponding 1,3-dicarbonyl compound (1 mmol) were weight on an Ace pressure tube and dissolved with 5 ml of AcOEt. Tube was closed and heated on a salt bath at 90-100°C for 24 hours when TLC showed end of reaction. The solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining mixture purified by column chromatography using the appropriate mixture of hexane and ethyl acetate to obtain the corresponding chromene.

Method C.

Diene **1** (1mmol) and the corresponding 1,3-dicarbonyl compound (1 mmol) were weight on an Ace pressure tube and dissolved with 5 ml of THF then, 0.1 ml of concentrated HCl were added. Tube was closed and heated on a salt bath at 90-100°C for 24 hours when TLC showed end of reaction. The solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining mixture purified by column chromatography using the appropriate mixture of hexane and ethyl acetate to obtain the corresponding chromene.

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)-3a,11-dimethyl-3,3a,11,11a-tetrahydro-2H-benzo[6,7]chromeno[2,3-d]oxazole-2,5,10-trione (16) and 2-hydroxy-3-(1-(3-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrooxazol-5-yl)ethyl)naphthalene-1,4-dione (17).



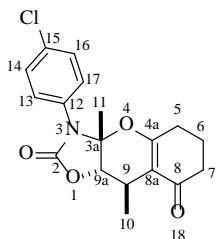
Using method, A, diene **1b** (231 mg, 1 mmol) and compound **15** (174 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **16** as a yellow solid (32% yield) and **17** as a red oil (53% yield).

16: Decomposes at 204°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.13 (td, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 2H, H₆, H₉), 7.75 (pd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 2H, H₇, H₈), 7.47 – 7.40 (m, H₁₃, 2H, H₁₇), 7.04 – 6.97 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 4.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{11a}), 3.84 (s, 3H, H₁₈), 3.78 (qd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H, H₁₁),

1.75 (s, 3H, H₁₉), 1.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₂₀). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 182.85 (C₁₀), 179.05 (C), 159.71 (C₁₅), 154.91 (C), 152.93 (C_{4a}), 134.50 (C), 133.77 (C), 131.95 (C), 130.95 (C), 129.53 (C₁₃, C₁₇), 126.67 (C), 126.54 (C), 126.24 (C_{10a}), 125.51 (C₁₂), 114.85 (C₁₄, C₁₆), 93.61 (C_{3a}), 81.99 (C_{11a}), 55.62 (C₁₈), 27.89 (C₁₁), 25.02 (C₁₉), 16.26 (C₂₀). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₃H₂₀NO₆ 406.1291, found 406.1301.

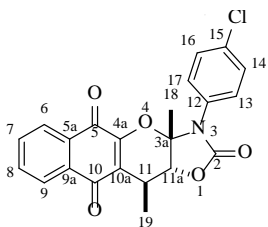
17: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.12 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 4.58 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₉), 3.81 (s, 3H, H₂₃), 1.92 (s, 3H, H₁₆), 1.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₀). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.77 (C=O), 181.63 (C=O), 159.41 (C), 154.86 (C=O), 153.60 (C), 135.87 (C), 135.21 (C), 133.12 (C), 132.67 (C), 130.89 (C), 129.17 (C), 128.79 (C), 128.54 (C), 127.02 (C), 126.29 (C), 122.49 (C), 118.85 (C), 114.67 (C), 55.52 (OMe), 26.28 (C₉), 15.56 (Me), 8.90 (Me).

Synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-3a,9-dimethyl-3a,5,6,7,9,9a-hexahydro-2H-chromeno[2,3-d]oxazole-2,8(3H)-dione (21).



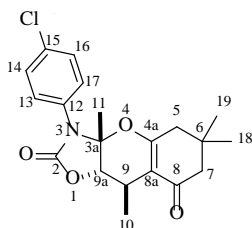
Using method A, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **20** (112 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **21** as a white solid (12% yield) and **22** as a white solid (65% yield). Using method B, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **20** (112 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **21** (34% yield). Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **20** (112 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **21** (59% yield). m.p. 182–184°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.46 – 7.39 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 7.37 – 7.30 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 4.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{9a}), 3.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₉), 2.64 – 2.28 (m, 4H), 2.18 – 1.82 (m, 2H), 1.67 (s, 3H, H₁₁), 1.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.64 (C₈), 168.21 (C_{4a}), 154.87 (C₂), 134.11 (C₁₅), 132.37 (C₁₂), 129.66 (C₁₆, C₁₄), 128.58 (C₁₇, C₁₃), 114.73 (C_{8a}), 91.79 (C_{3a}), 82.44 (C_{9a}), 36.68 (C₇), 28.61 (C₅), 26.07 (C₉), 24.50 (C₁₁), 20.64 (C₆), 17.50 (C₁₀). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₁₉ClO₄ 348.1003, found 348.1003.

Synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-3a,11-dimethyl-3,3a,11,11a-tetrahydro-2H-benzo[6,7]chromeno[2,3-d]oxazole-2,5,10-trione (23).



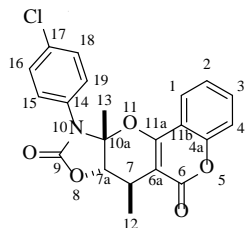
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **15** (174 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **23** as a yellow solid (54% yield). Decomposes at 204°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.15 – 8.10 (m, 2H, H₇, H₈), 7.76 (pd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H, H₆, H₉), 7.58 – 7.53 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 7.49 – 7.45 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 4.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{11a}), 3.79 (qd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H₁₁), 1.79 (s, 3H, H₁₈), 1.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₉). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 182.60 (C₁₀), 178.79 (C₅), 154.12 (C₂), 152.60 (C_{4a}), 134.40 (C), 134.27 (C), 133.69 (C₆, C₉), 131.81 (C), 131.74 (C), 130.80 (C), 129.67 (C₁₄, C₁₆), 128.77 (C₁₃, C₁₇), 126.55 (C₇), 126.45 (C₈), 126.27 (C_{10a}), 93.36 (C_{3a}), 82.02 (C_{11a}), 27.77 (C₁₁), 24.84 (C₁₈), 16.05 (C₁₉). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₇ClNO₅ 410.0795, found 410.0790.

Synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-3a,6,6,9-tetramethyl-3a,5,6,7,9,9a-hexahydro-2H-chromeno[2,3-d]oxazole-2,8(3H)-dione (25).



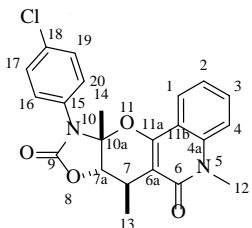
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **24** (140 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **25** (55% yield). White Solid. m.p. 155–156°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.45 – 7.40 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 4.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{9a}), 3.38 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₉), 2.44 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H₅), 2.34 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H₇), 2.27 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H₅, H₇), 1.67 (s, 3H, H₁₁), 1.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀), 1.12 (s, 3H, Me), 1.05 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.27 (C₈), 166.53 (C_{4a}), 154.67 (C₂), 133.94 (C₁₅), 132.23 (C₁₂), 129.53 (C₁₄, C₁₆), 128.36 (C₁₃, C₁₇), 113.62 (C_{8a}), 91.80 (C_{3a}), 82.34 (C_{9a}), 50.42 (C₇), 42.23 (C₅), 32.19 (C₆), 29.32 (Me), 27.03 (Me), 25.99 (C₉), 24.49 (C₁₁), 17.04 (C₁₀). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₀H₂₃ClNO₄ 376.13156, found 376.13075.

Synthesis of 10-(4-chlorophenyl)-7,10a-dimethyl-7,7a,10,10a-tetrahydro-6H,9H-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-d]oxazole-6,9-dione (27).



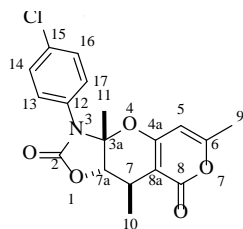
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **26** (162 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **27** (48% yield). White Solid. m.p. 232–234°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.76 – 7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 – 7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 4.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{7a}), 3.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₇), 1.87 (s, 3H, H₁₃), 1.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.56 (C), 157.34 (6), 154.51 (C₉), 152.70 (C), 134.86 (C), 132.36 (C), 131.55 (C), 129.75 (C), 129.64 (C), 124.19 (C), 122.12 (C), 117.07 (C), 114.86 (C), 104.15 (C), 92.70 (C), 81.48 (C_{7a}), 28.11 (C₇), 24.54 (C₁₃), 16.90 (C₁₂). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₇ClNO₅ 398.0795, found 398.0793.

Synthesis of 10-(4-chlorophenyl)-5,7,10a-trimethyl-7,7a,10,10a-tetrahydro-6H-oxazolo[5',4':5,6]pyrano[3,2-c]quinoline-6,9(5H)-dione (29).



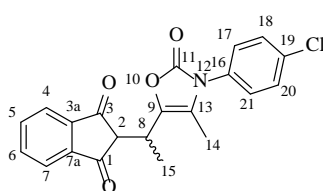
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **28** (175 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **29** (71% yield). Yellow Solid. m.p. >250°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H₁), 7.61 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H, H₃), 7.49 – 7.42 (m, 2H, H₁₇, H₁₉), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.29 – 7.22 (m, 3H, H₂, H₁₆, H₂₀), 4.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{7a}), 3.83 (qd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H₇), 3.74 (s, 3H, H₂), 1.87 (s, 3H, H₁₄), 1.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.81 (C₆), 154.87 (C₉), 153.94 (C_{11a}), 139.08 (C_{4a}), 134.59 (C₁₅), 131.83 (C₁₈), 131.13 (C₃), 129.91 (C₁₆, C₂₀), 129.57 (C₁₇, C₁₉), 122.48 (C₁), 121.80 (C₂), 115.32 (C_{11b}), 114.34 (C₄), 110.81 (C_{8a}), 92.21 (C_{10a}), 82.59 (C_{7a}), 29.54 (C₁₂), 28.56 (C₇), 25.54 (C₁₄), 16.42 (C₁₃). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₂₀ClN₂O₄ 411.1112, found 411.1104.

Synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-3a,6,9-trimethyl-3,3a,9,9a-tetrahydro-2H,8H-pyrano[3',4':5,6]pyrano[2,3-d]oxazole-2,8-dione (31).



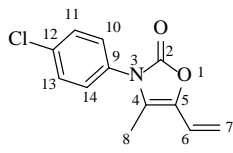
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **30** (126 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **31** (47% yield). White Solid. m.p. 205-206°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.48 – 7.41 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 5.84 (s, 1H, H₅), 4.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.44 (qd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H₇), 2.25 (s, 3H, H₉), 1.72 (s, 3H, H₁₁), 1.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₀). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163.42 (C₈), 162.03 (C_{4a}), 161.96 (C₆), 154.46 (C₂), 134.38 (C₁₅), 131.79 (C₁₂), 129.61 (C₁₄, C₁₆), 128.88 (C₁₃, C₁₇), 101.21 (C_{8a}), 99.73 (C₅), 92.31 (C_{3a}), 81.54 (C_{7a}), 27.43 (C₇), 24.21 (C₁₁), 19.90 (C₉), 16.64 (C₁₀). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₁₇ClNO₅ 362.0795, found 362.0800.

Synthesis of 2-(1-(3-(4-chlorophenyl)-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrooxazol-5-yl)ethyl)-1H-indene-1,3(2H)-dione (33).



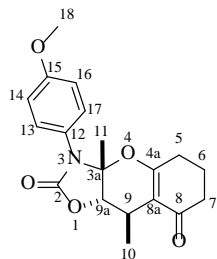
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **32** (146 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **33** (43% yield) and compound **35** (32% yield). Yellow solid m.p. 142-143°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.04 – 7.97 (m, 1H, H₄), 7.95 – 7.89 (m, 1H, H₇), 7.85 (pd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, H₅, H₆), 7.42 – 7.36 (m, 2H, H₁₈, H₂₀), 7.12 – 7.06 (m, 2H, H₁₇, H₂₁), 3.60 (qd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H, H₈), 3.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₂), 1.84 (s, 3H, H₁₄), 1.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₅). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 199.30 (C₁), 198.05 (C₃), 153.65 (C₁₁), 142.90 (C_{3a}), 141.95 (C_{7a}), 136.05 (C₆), 135.61 (C₅), 135.53 (C₉), 134.31 (C₁₉), 131.96 (C₁₆), 129.66 (C₁₈, C₂₀), 128.27 (C₁₇, C₂₁), 123.52 (C₇), 122.86 (C₄), 119.21 (C₁₃), 56.13 (C₂), 30.89 (C₈), 16.18 (C₁₅), 8.83 (C₁₄). HRMS (FAB⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₆ClNO₄ 381.0768, found 381.0766.

Synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-4-methyl-5-vinyloxazol-2(3H)-one (35).



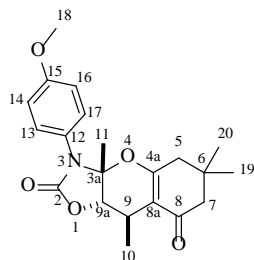
Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **34** (100 mg, 0.10 mL, 1 mmol) reacted to obtain compound **35** (76% yield). Using method C, diene **1a** (235 mg, 1 mmol) and compound **36** (130 mg, 0.12 mL, 1 mmol) reacted to obtain compound **35** (78% yield). White solid. m.p. 93-94°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.46 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.35 – 7.18 (m, 2H, H₁₁, H₁₃), 6.33 (ddd, *J* = 17.2, 11.4, 1.6 Hz, 1H, H₆), 5.59 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{8trans}), 5.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{8cis}), 1.97 (s, 3H, H₆). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.49 (C₂), 134.98 (C), 134.53 (C), 131.84 (C), 129.79 (C₁₀, C₁₄), 128.15 (C₁₁, C₁₃), 120.12 (C), 119.63 (C₇), 112.80 (C₈), 8.87 (C₆).

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)-3a,9-dimethyl-3a,5,6,7,9,9a-hexahydro-2H-chromeno[2,3-d]oxazole-2,8(3H)-dione (37).



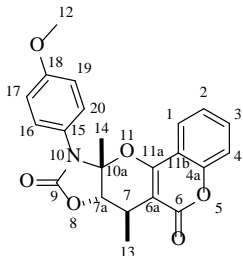
Using method C, diene **1b** (231 mg, 1 mmol) and compound **20** (112 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **35** (88% yield). White solid. m.p. 182-183°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.26 – 7.22 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 6.99 – 6.94 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 4.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{9a}), 3.83 (s, 3H, H₁₈), 3.39 (qd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₉), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.64 (s, 3H, H₁₁), 1.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.59 (C₈), 168.34 (C_{4a}), 159.45 (C₁₅), 155.38 (C₂), 129.25 (C₁₃, C₁₇), 125.89 (C₁₂), 114.58 (C₁₄, C₁₆), 114.49 (C_{8a}), 91.66 (C_{3a}), 82.17 (C_{9a}), 55.46 (C₁₈), 36.57 (C), 28.55 (C₅), 25.96 (C₉), 24.47 (C₁₁), 20.53 (C), 17.40 (C₁₀). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₂NO₅ 344.14980, found 344.14963.

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)-3a,6,6,9-tetramethyl-3a,5,6,7,9,9a-hexahydro-2H-chromeno[2,3-d]oxazole-2,8(3H)-dione (38).



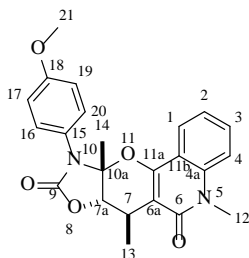
Using method C, diene **1b** (231 mg, 1 mmol) and compound **24** (140 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **38** (64% yield). White solid. m.p. 160-161°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.26 – 7.18 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 7.03 – 6.89 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 4.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{9a}), 3.84 (s, 3H, H₁₈), 3.38 (qd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, H₉), 2.46 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₅), 2.35 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₇), 2.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₅), 2.25 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₇), 1.64 (s, 3H, H₁₁), 1.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₀), 1.13 (s, 3H, H₂₀), 1.04 (s, 3H, H₁₉). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.34 (C₈), 166.79 (C_{4a}), 159.44 (C₁₅), 155.32 (C₂), 129.21 (C₁₃, C₁₇), 125.90 (C₁₂), 114.58 (C₁₄, C₁₆), 113.52 (C_{8a}), 91.82 (C_{3a}), 82.22 (C_{9a}), 55.46 (C₁₈), 50.45 (C₇), 42.31 (C₅), 32.17 (C₆), 29.37 (C₂₀), 27.01 (C₁₉), 26.03 (C₉), 24.61 (C₁₁), 17.08 (C₁₀). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₂₆NO₅ 372.18110, found 372.18110.

Synthesis of 10-(4-methoxyphenyl)-7,10a-dimethyl-7,7a,10,10a-tetrahydro-6H,9H-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-d]oxazole-6,9-dione (39).



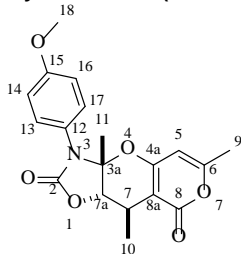
Using method C, diene **1b** (231 mg, 1 mmol) and compound **26** (162 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **39** (80% yield). White solid. m.p. 201-202°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, H₁), 7.58 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.6 Hz, 1H, H₃), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H₄), 7.32 (td, *J* = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H₂), 7.24 – 7.20 (m, 2H, H₁₆, H₂₀), 7.02 – 6.98 (m, 2H, H₁₇, H₁₉), 4.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.86 (s, 3H, H₁₂), 3.62 (qd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H₇), 1.84 (s, 3H, H₁₄), 1.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.77 (C₆), 159.96 (C₁₈), 157.62 (C_{11a}), 155.19 (C₉), 152.69 (C_{4a}), 132.27 (C₃), 130.20 (C₁₆, C₂₀), 125.15 (C₁₅), 124.13 (C₂), 122.31 (C₁), 116.99 (C₄), 115.00 (C_{11b}), 114.74 (C₁₇, C₁₉), 104.12 (C_{6a}), 92.80 (C_{10a}), 81.39 (C_{7a}), 55.52 (C₁₂), 28.15 (C₇), 24.65 (C₁₄), 16.89 (C₁₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₂₀NO₆ 394.12906, found 394.12938.

Synthesis of 10-(4-methoxyphenyl)-5,7,10a-trimethyl-7,7a,10,10a-tetrahydro-6H-oxazolo[5',4':5,6]pyrano[3,2-c]quinoline-6,9(5H)-dione (40).



Using method C, diene **1b** (231 mg, 1 mmol) and compound **28** (175 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **40** (58% yield). Yellow solid. m.p. 215–216°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H₁), 7.61 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H, H₃), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H₂), 7.20 – 7.15 (m, 2H, H₁₆, H₂₀), 6.99 – 6.94 (m, 2H, H₁₇, H₁₉), 4.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{7a}), 3.85 (s, 3H, H₂₁), 3.82 (qd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, H₇), 3.75 (s, 3H, H₁₂), 1.85 (s, 3H, H₁₄), 1.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.95 (C₆), 159.78 (C₁₈), 155.48 (C₉), 154.20 (C_{11a}), 139.04 (C_{4a}), 131.03 (C₃), 130.45 (C₁₆, C₂₀), 125.49 (C₁₅), 122.73 (C₁), 121.73 (C₂), 115.49 (C_{11b}), 114.56 (C₁₇, C₁₉), 114.28 (C₄), 110.87 (C_{6a}), 92.25 (C_{10a}), 82.50 (C_{7a}), 55.49 (C₂₁), 29.56 (C₇), 28.64 (C₁₂), 25.66 (C₁₄), 16.43 (C₁₃).

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)-3a,6,9-trimethyl-3,3a,9,9a-tetrahydro-2H,8H-pyrano[3',4':5,6]pyrano[2,3-d]oxazole-2,8-dione (41).



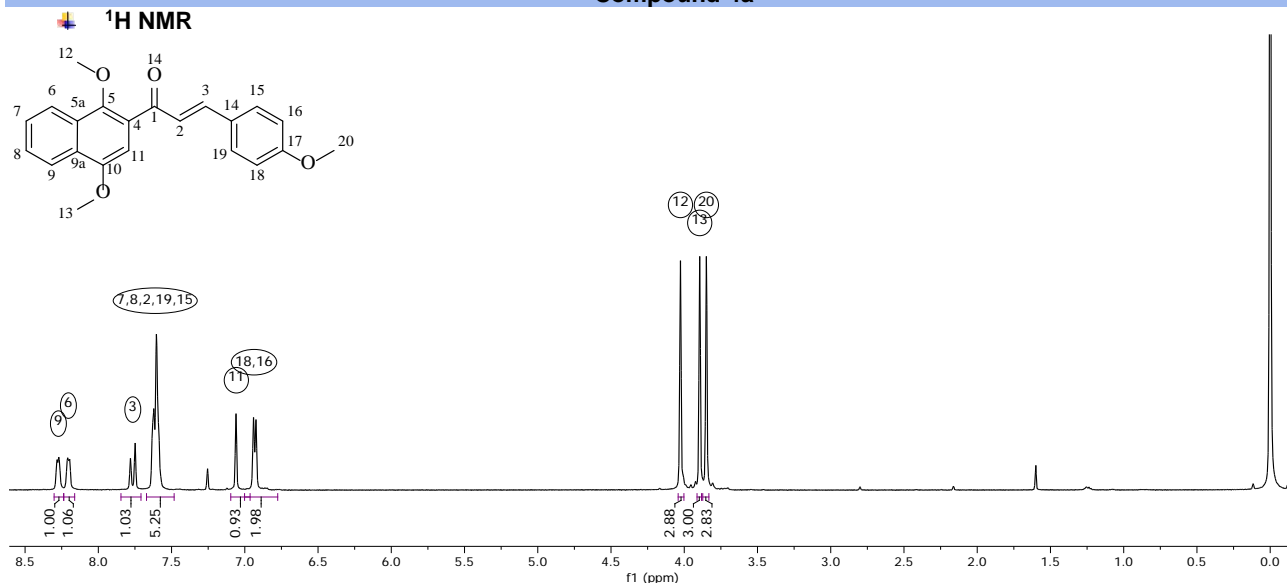
Using method C, diene **1b** (231 mg, 1 mmol) and compound **30** (126 mg, 1 mmol) reacted to obtain compound **41** (56% yield). White solid. m.p. 184–185°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.25 – 7.18 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 7.01 – 6.93 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 5.84 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H₅), 4.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.84 (s, 3H, H₁₈), 3.44 (qd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, H₇), 2.25 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, H₉), 1.68 (s, 3H, H₁₁), 1.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163.54 (C₈), 162.28 (C_{4a}), 161.79 (C₆), 159.68 (C₁₅), 155.09 (C₂), 129.59 (C₁₃, C₁₇), 125.46 (C₁₂), 114.64 (C₁₄, C₁₆), 101.26 (C_{8a}), 99.87 (C₆), 92.37 (C_{3a}), 81.45 (C_{7a}), 55.47 (C₁₈), 27.51 (C₇), 24.36 (C₁₁), 19.89 (C₉), 16.64 (C₁₀). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₀NO₆ 358.12906, found 358.12886.

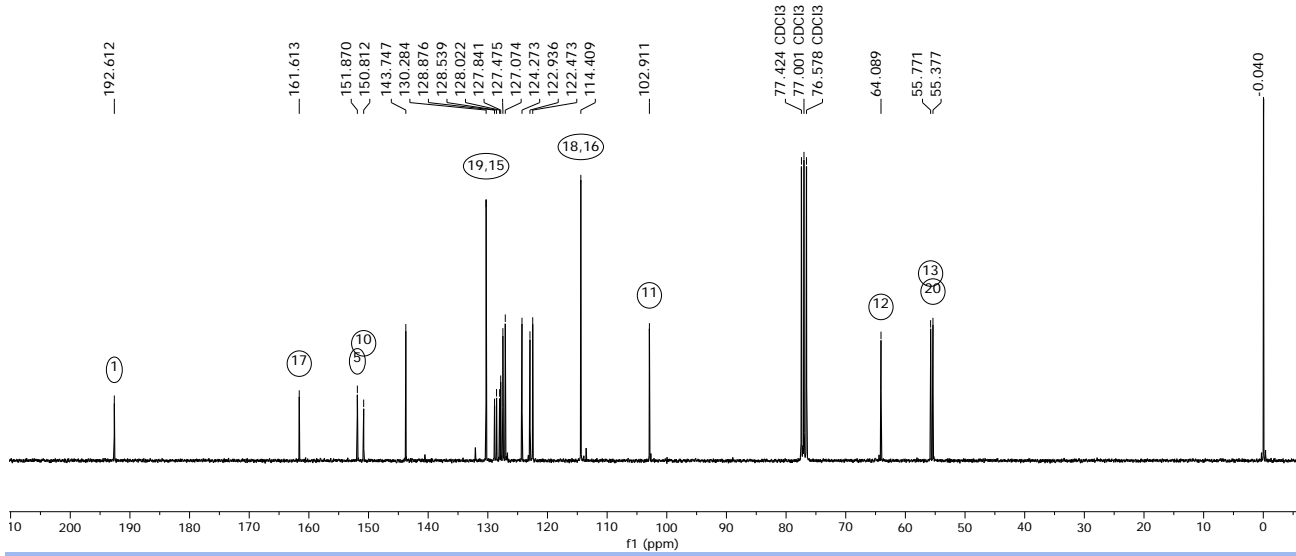
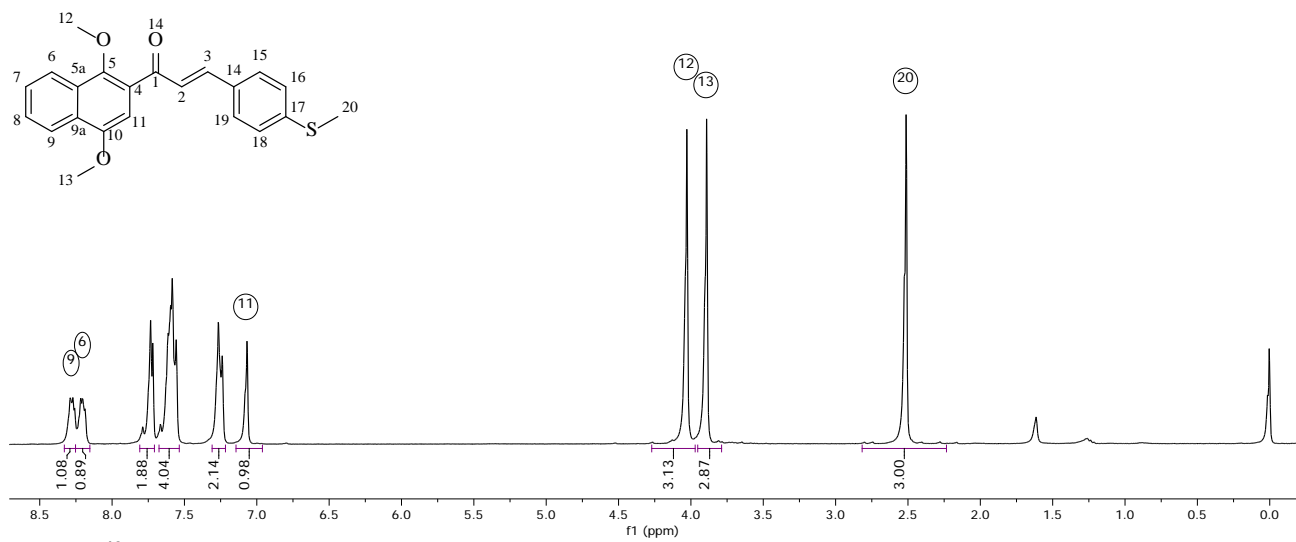
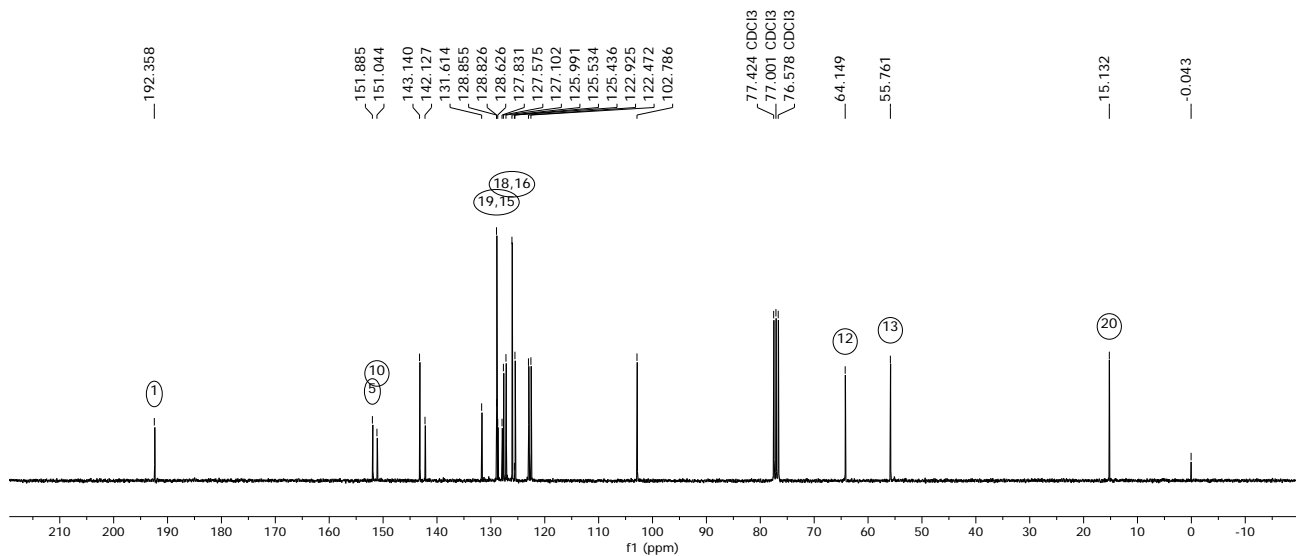
References

- [1] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [2] P. Alcázar, I. Cruz, C. González-Romero, E. Cuevas-Yañez, E. Díaz, J. Tamariz, H. A. Jiménez-Vázquez, D. Corona-Becerril, R. A. Toscano, A. Fuentes-Benites, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1604–1615.
- [3] K. Grudzień, M. Barbasiewicz, *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 322–327.
- [4] T. Nguyen Van, B. Kesteleyn, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4213–4219.
- [5] T. A. Chorn, R. G. F. Giles, I. R. Green, V. I. Hugo, P. R. K. Mitchell, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1984**, 1339–1343.
- [6] "Ace pressure tube Z564621," can be found under <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/z564621>, **n.d.**

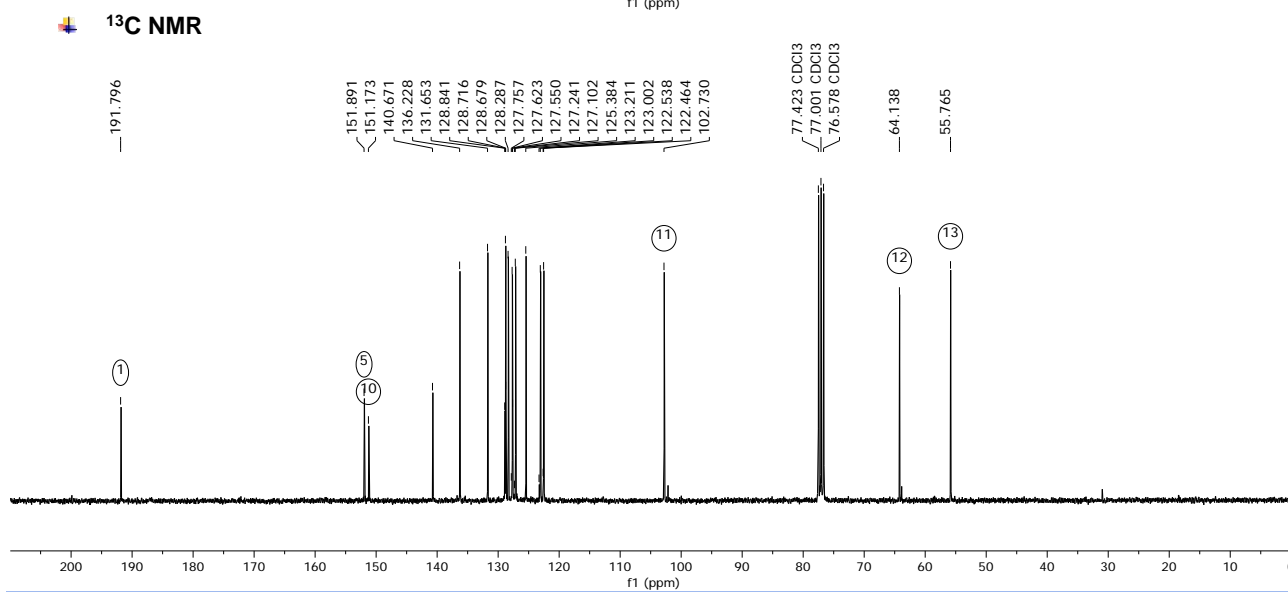
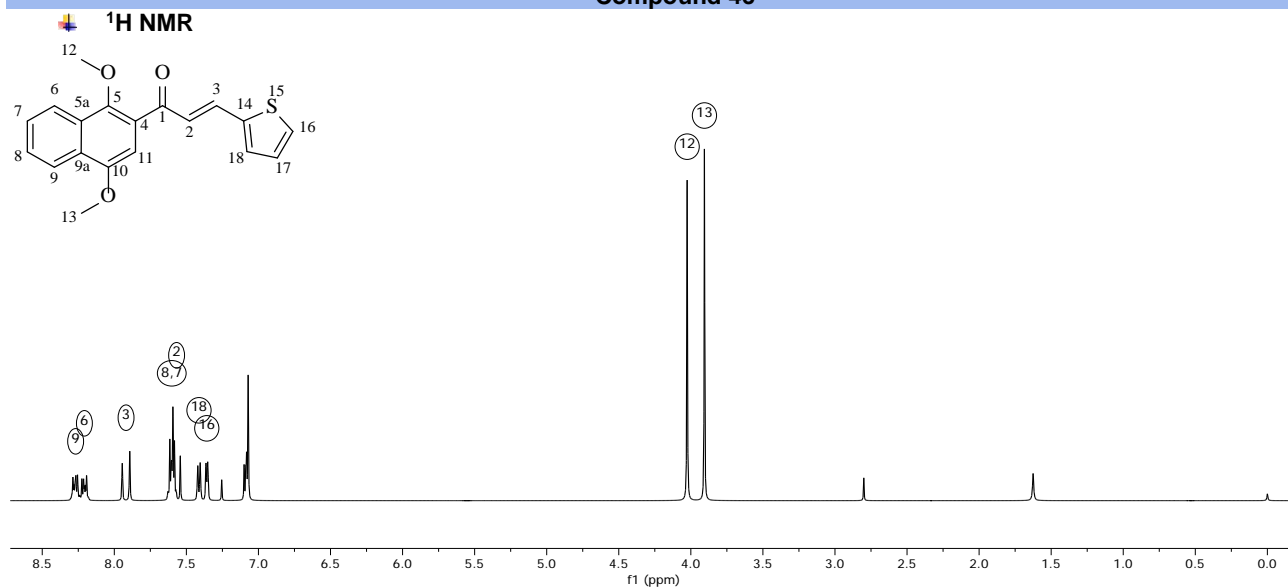
SPECTRA

Compound 4a

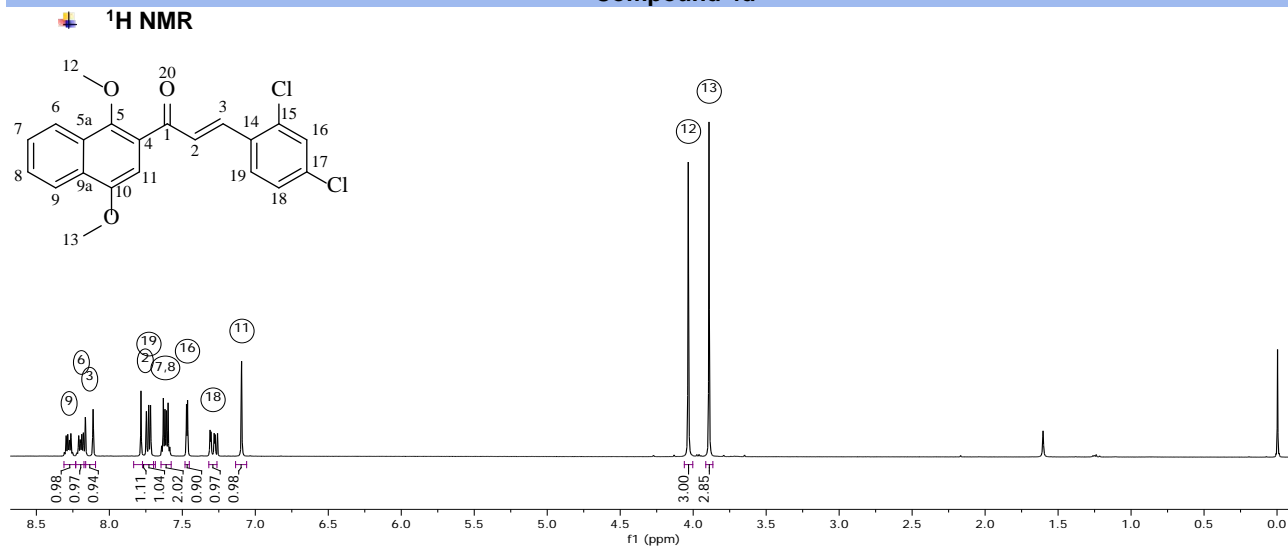


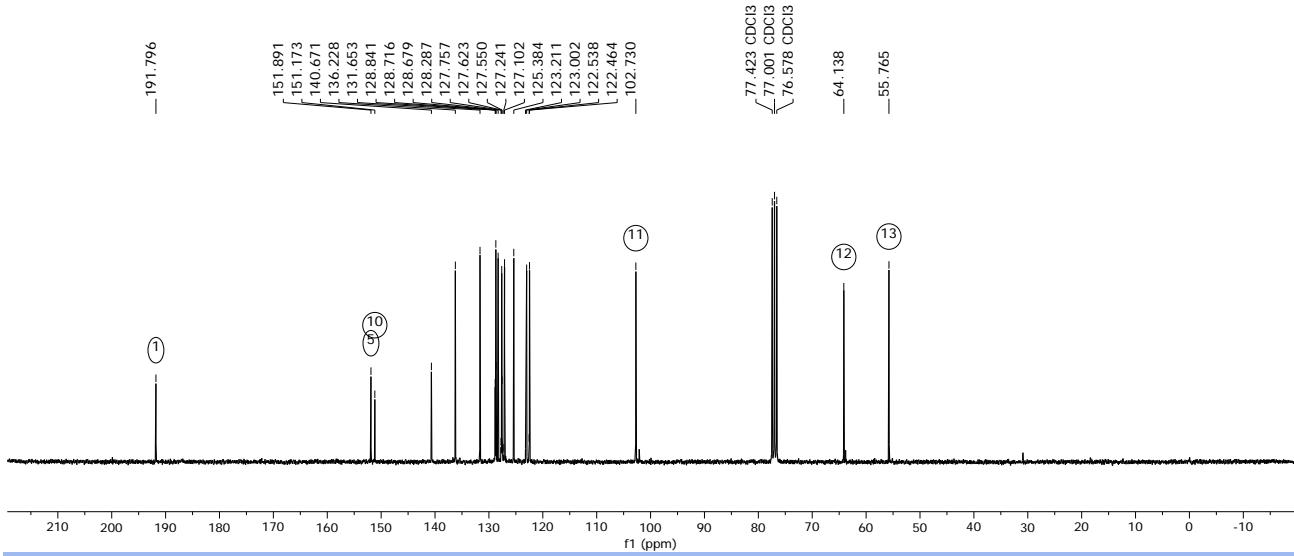
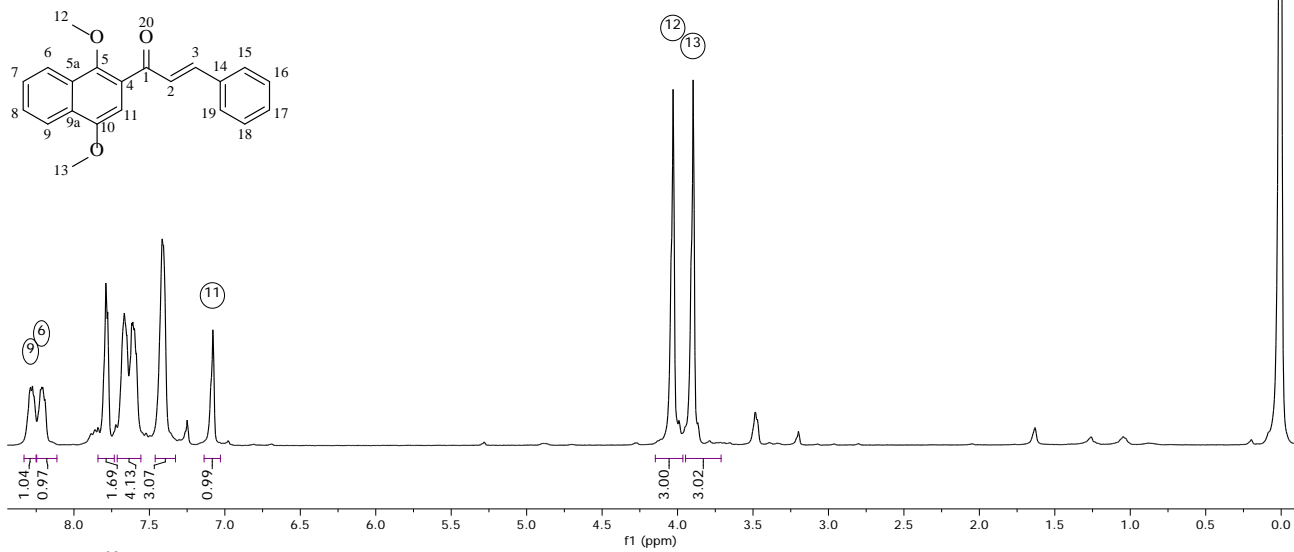
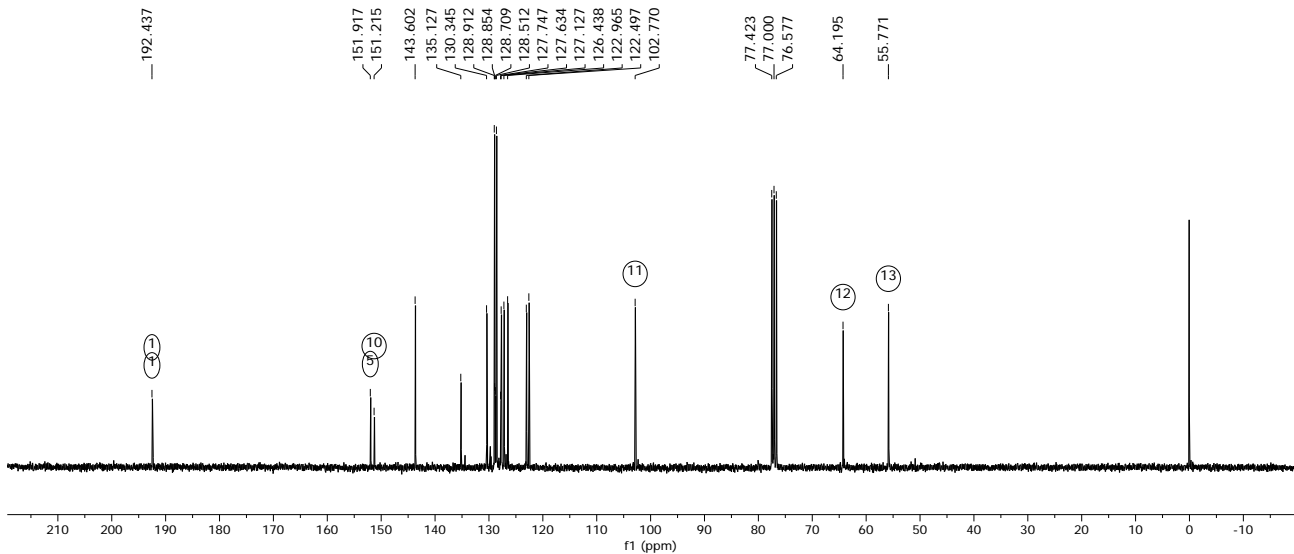
¹³C NMR**¹H NMR****¹³C NMR**

Compound 4c

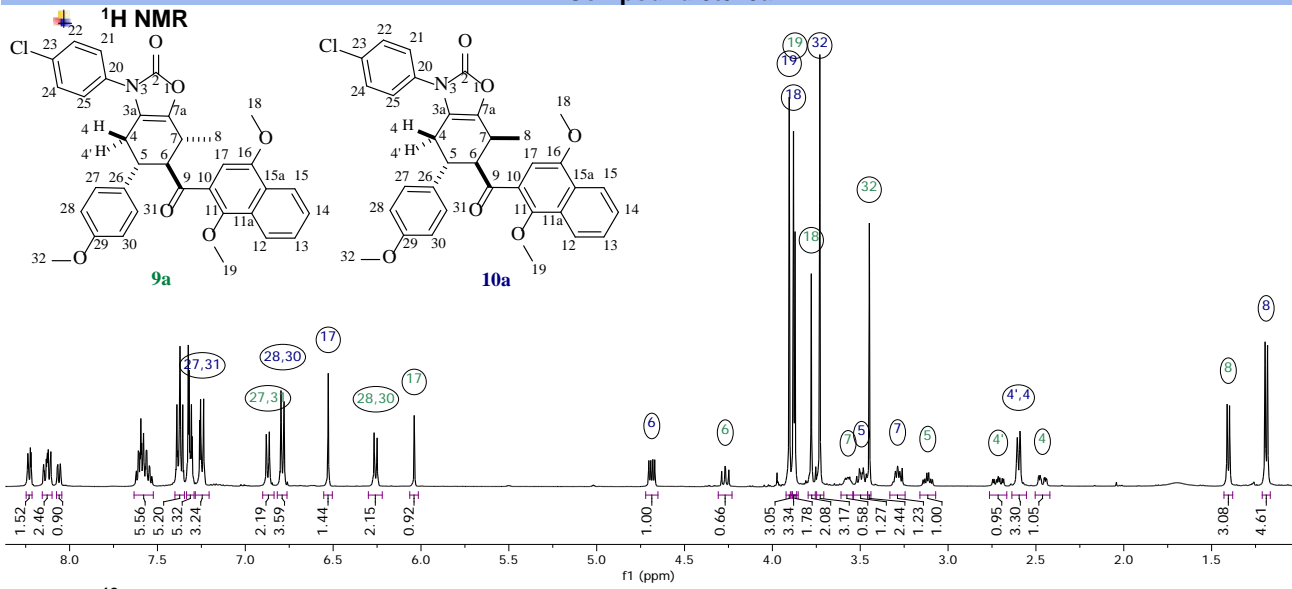


Compound 4d

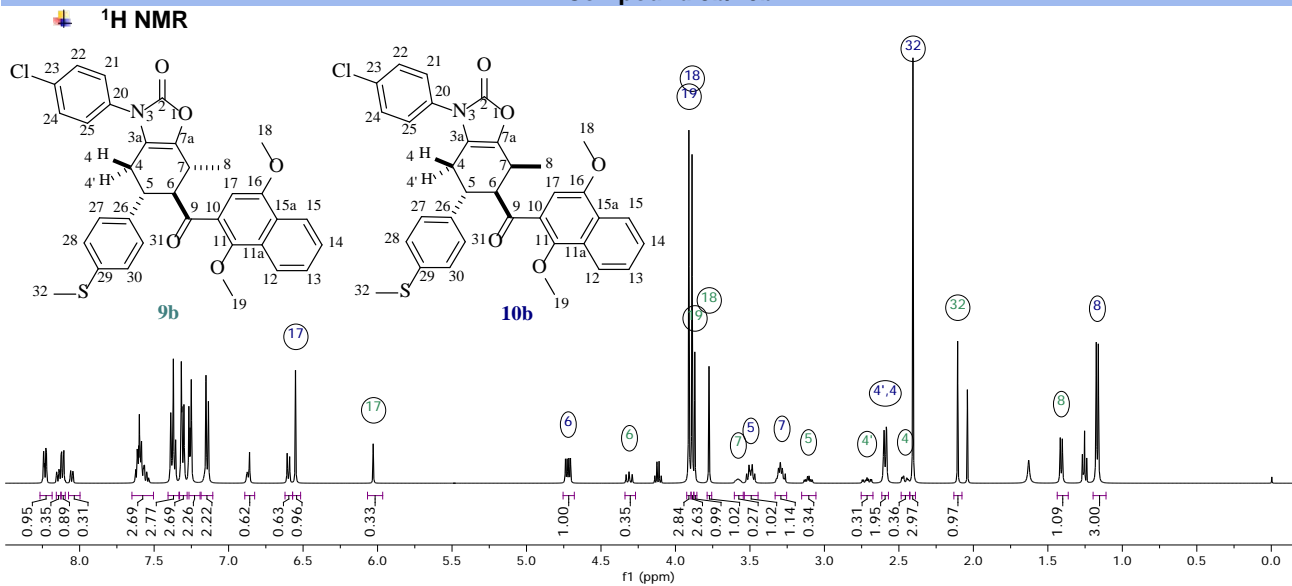


¹³C NMR**Compound 4e****¹H NMR****¹³C NMR**

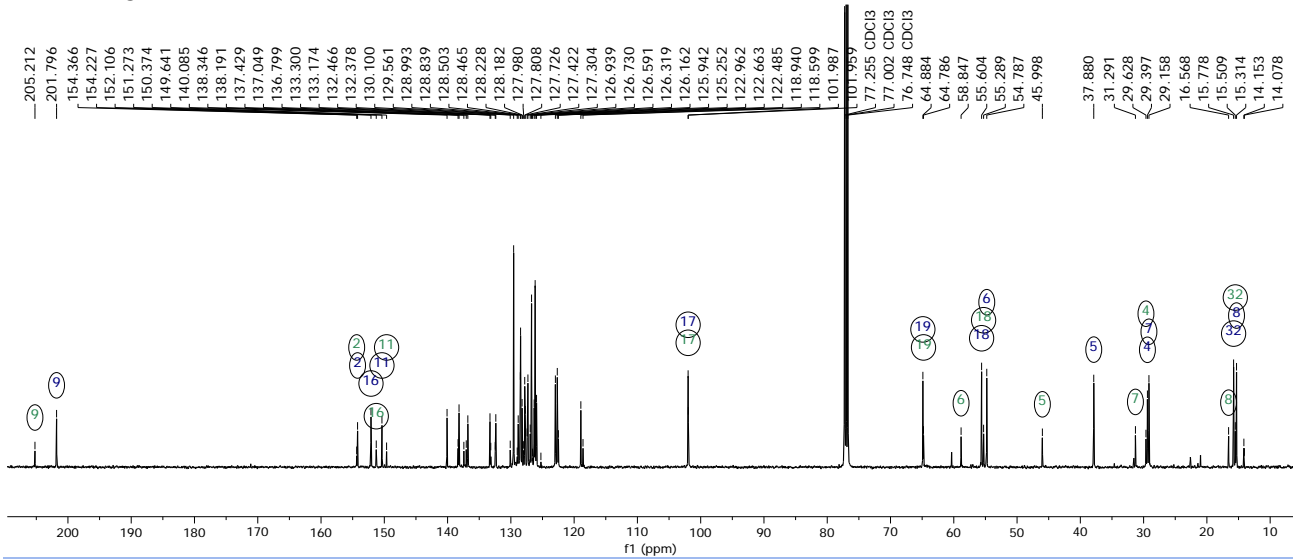
Compound 9a/10a



Compound 9b/10b

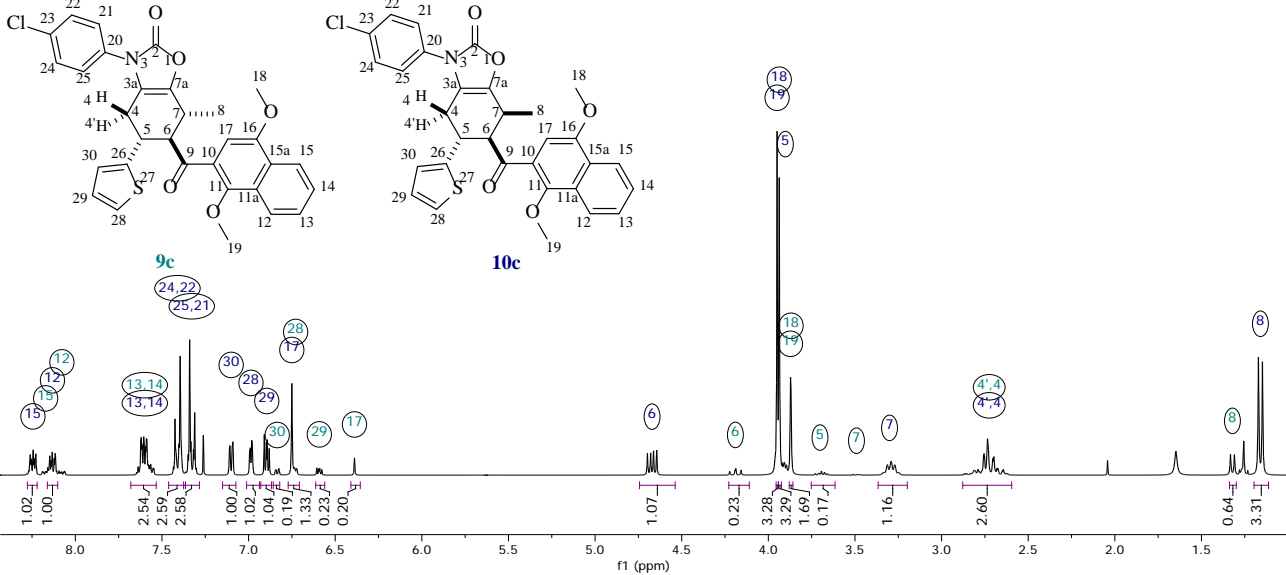


¹³C NMR

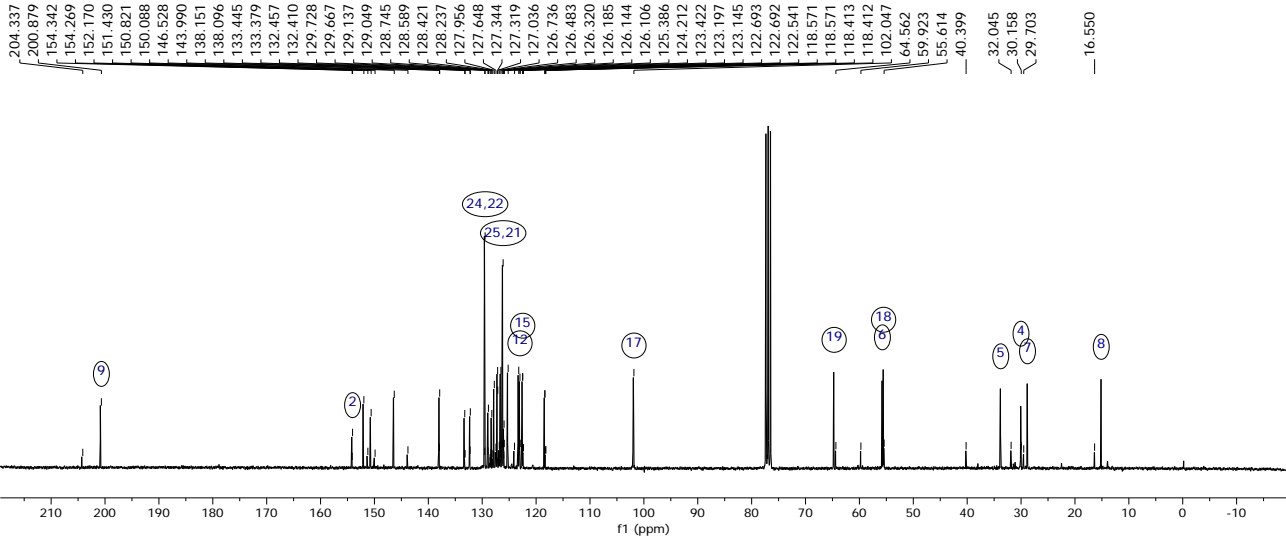


Compound 9c/10c

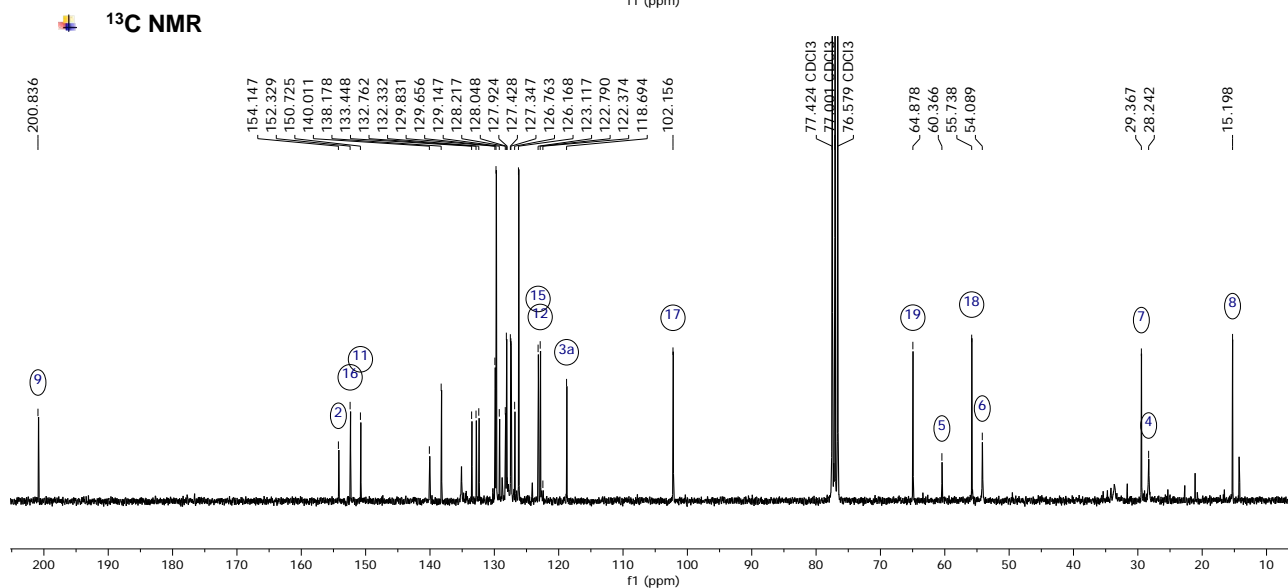
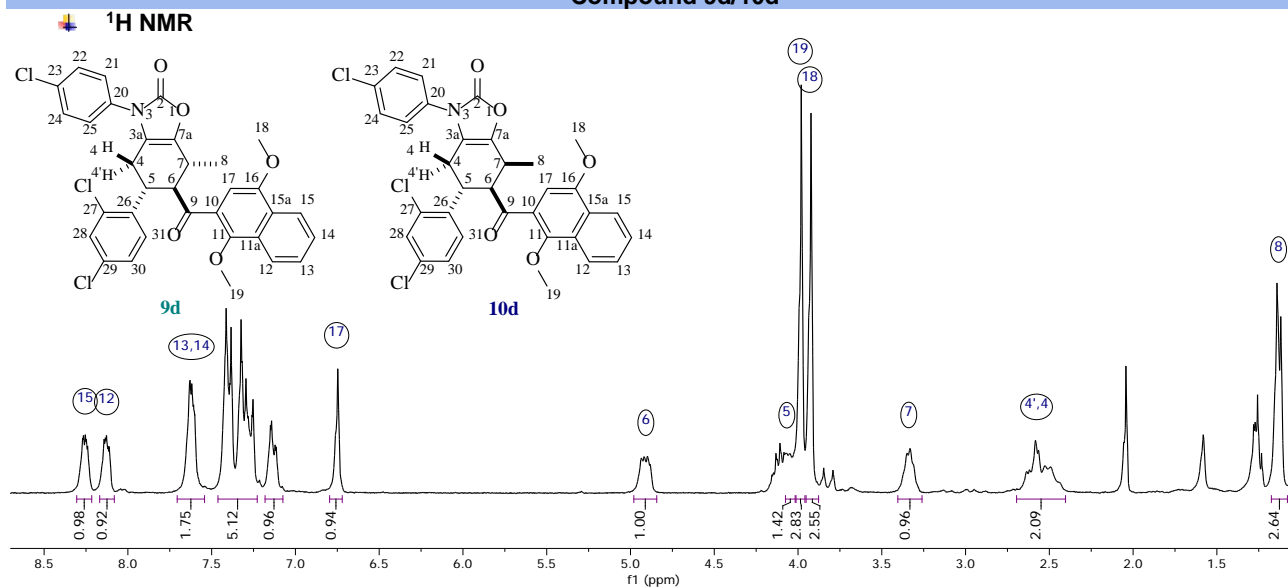
¹H NMR



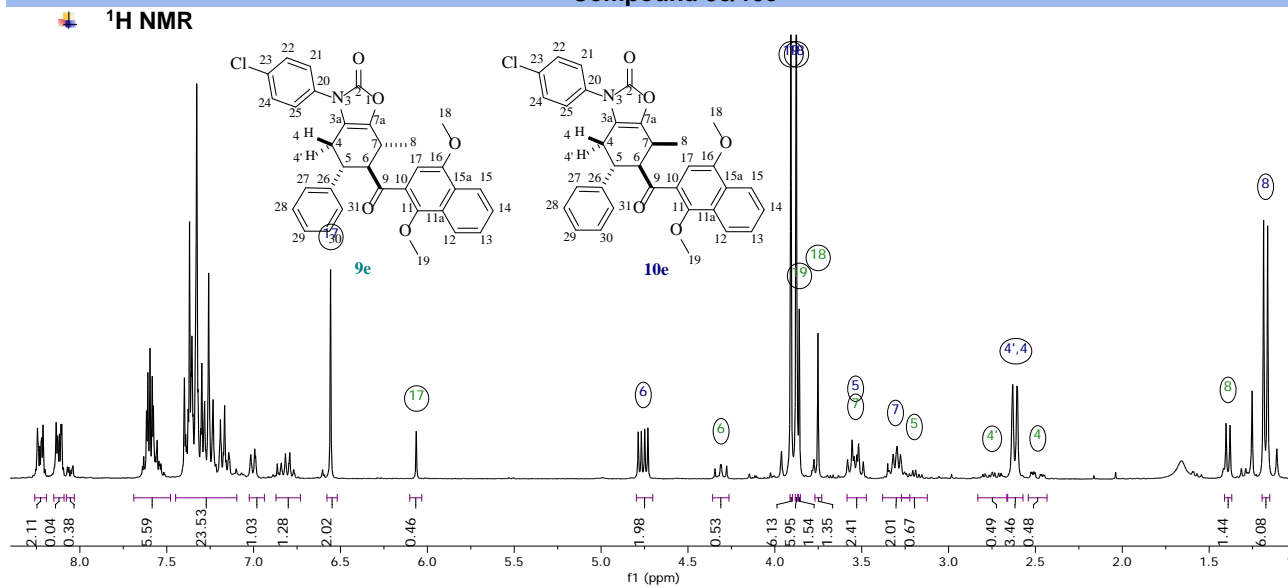
¹³C NMR

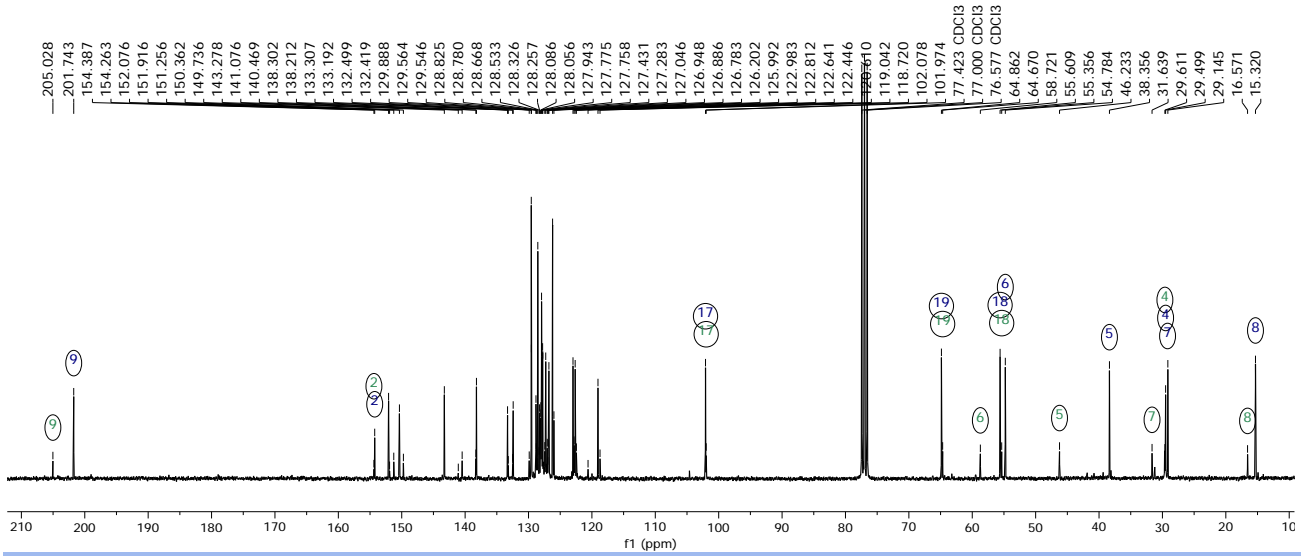
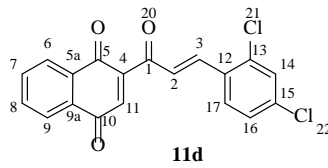
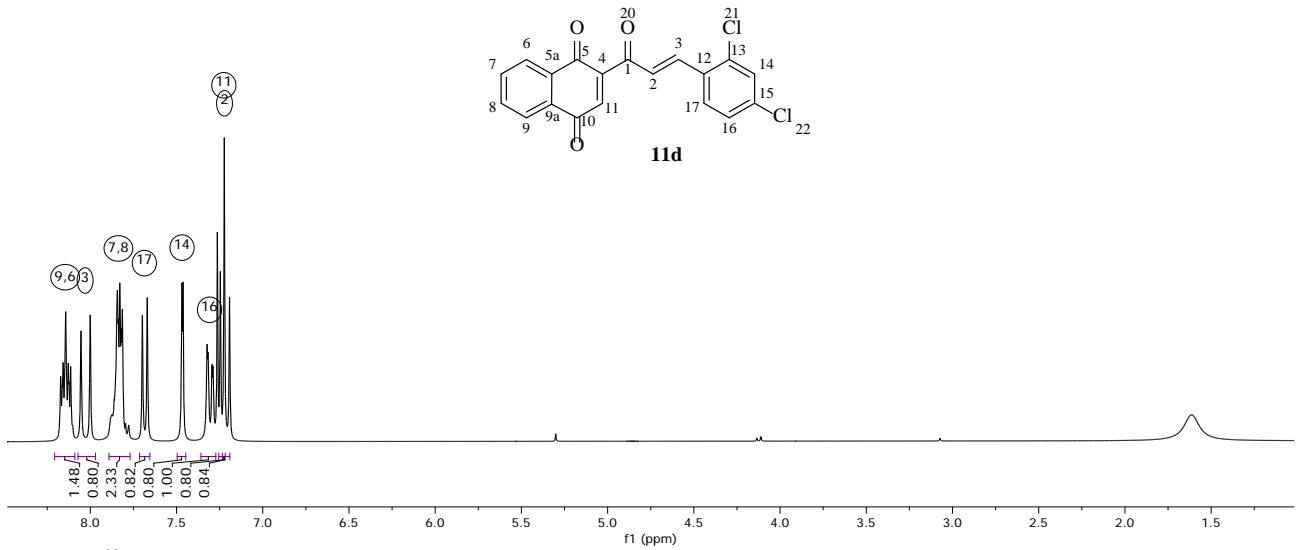
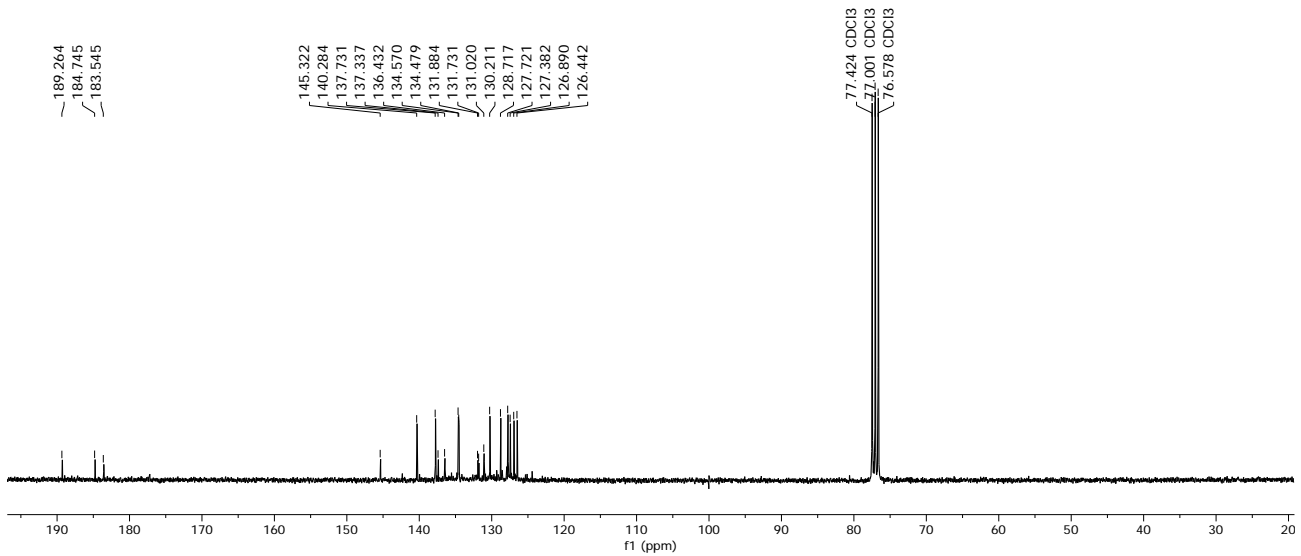


Compound 9d/10d

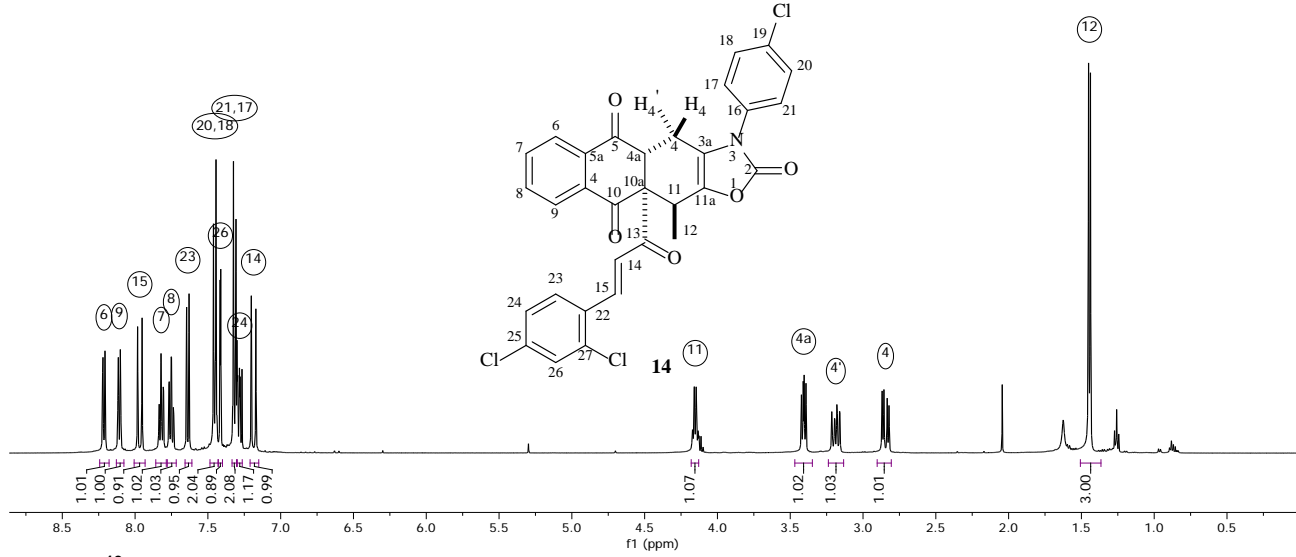
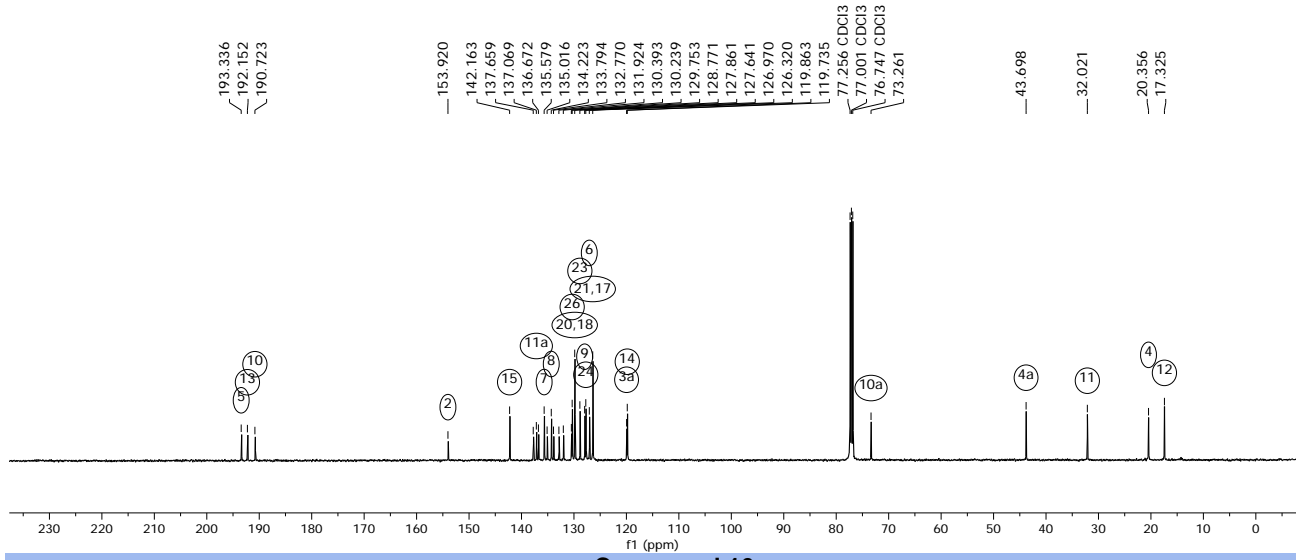


Compound 9e/10e

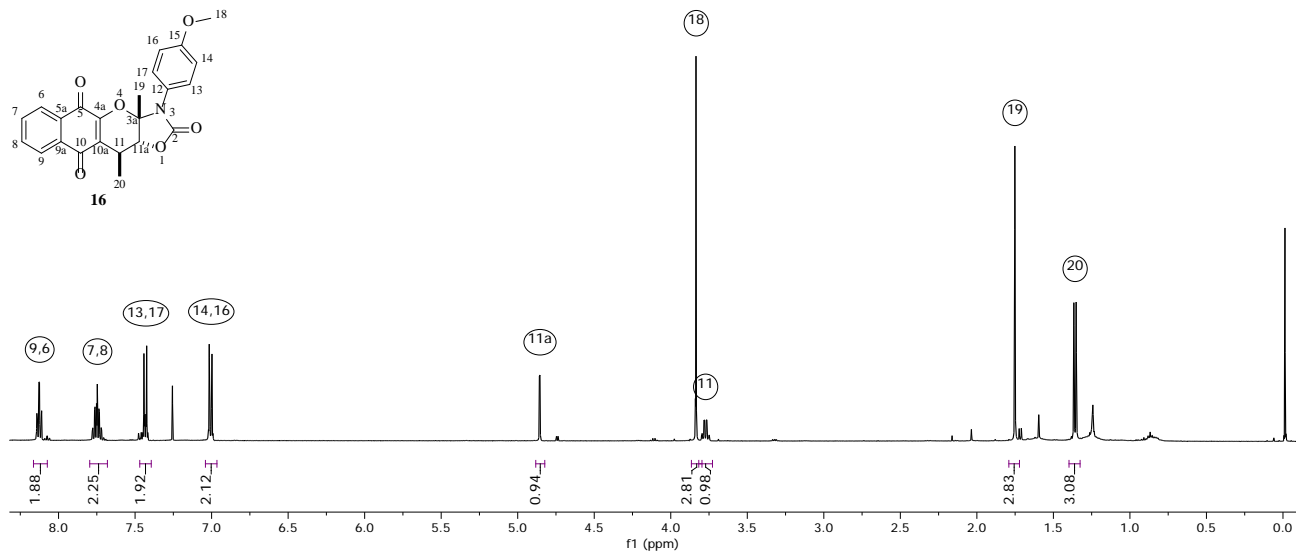


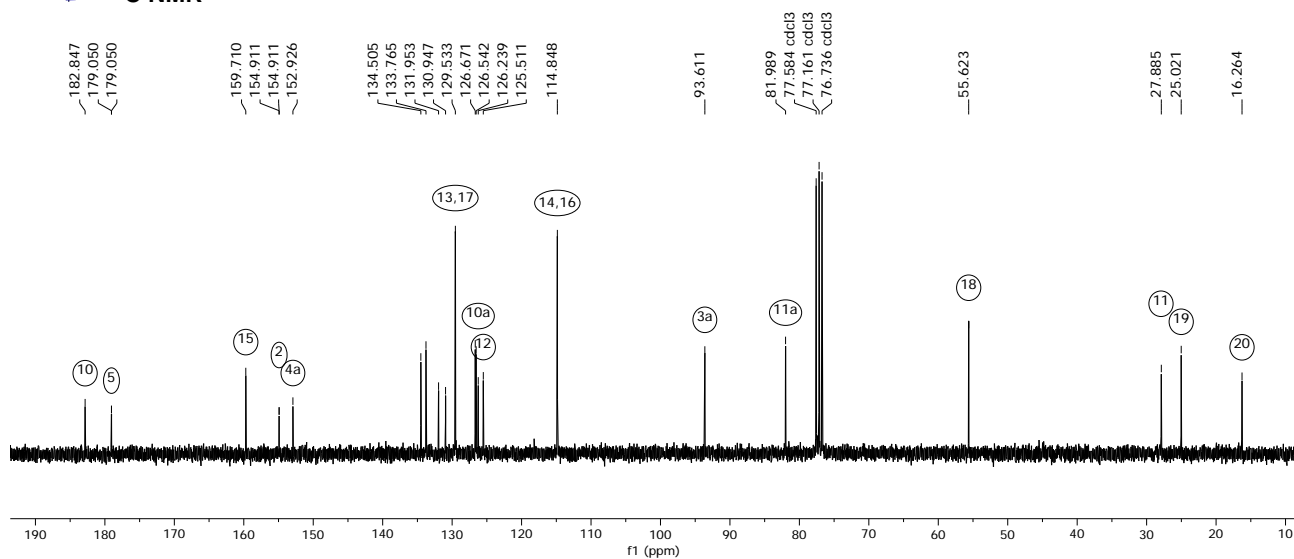
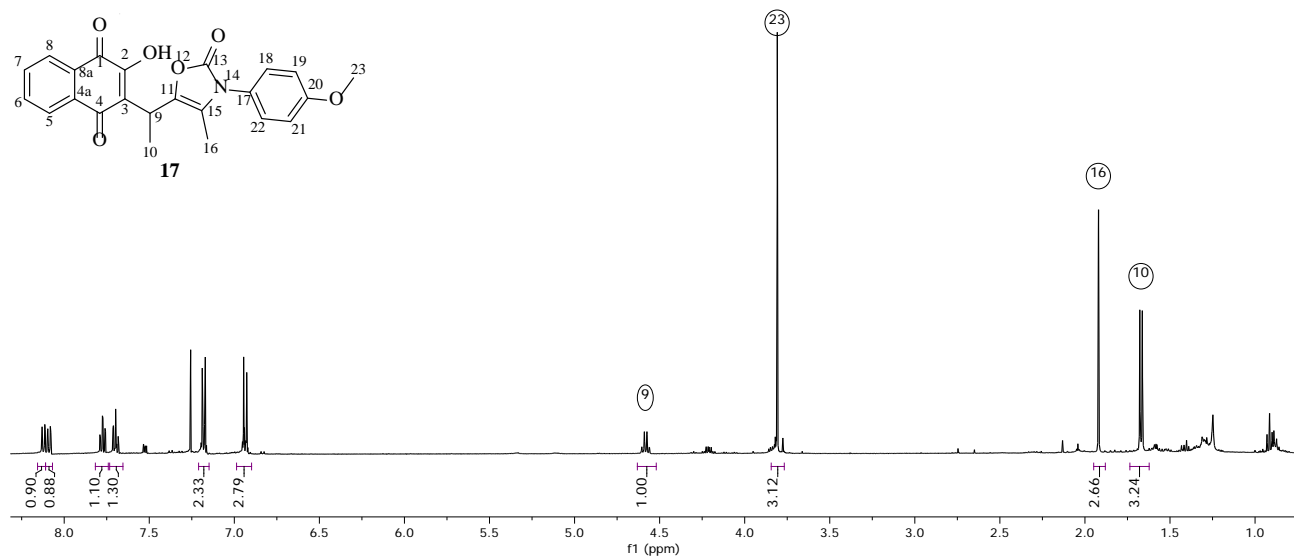
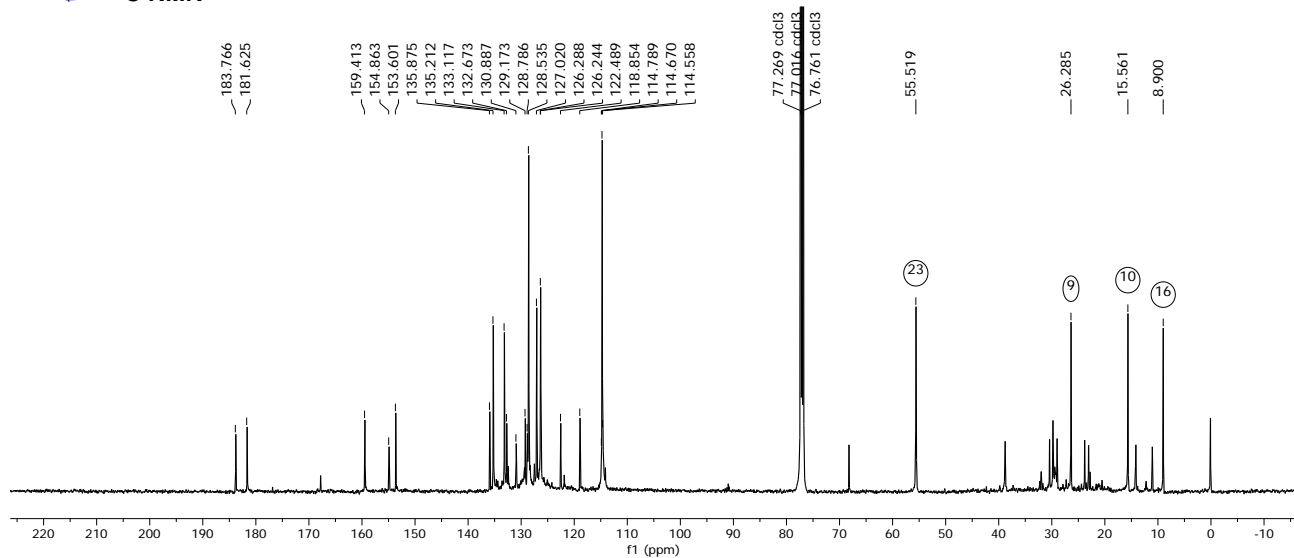
¹³C NMR**Compound 11d****¹H NMR****¹³C NMR**

Compound 14

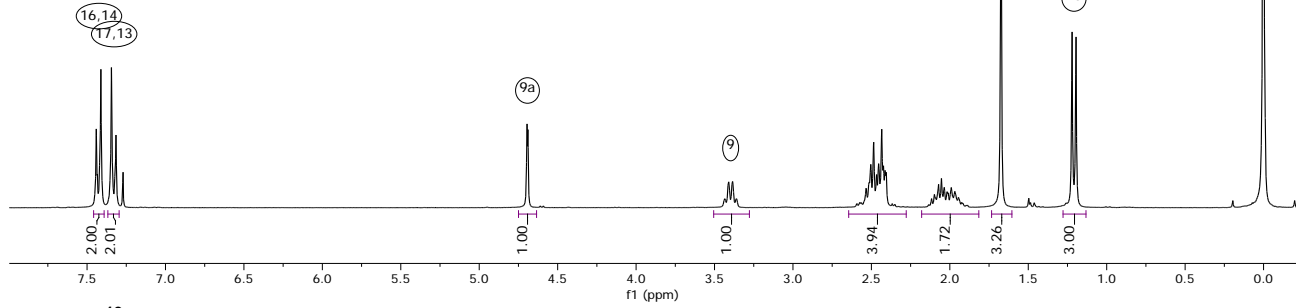
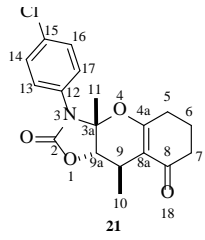
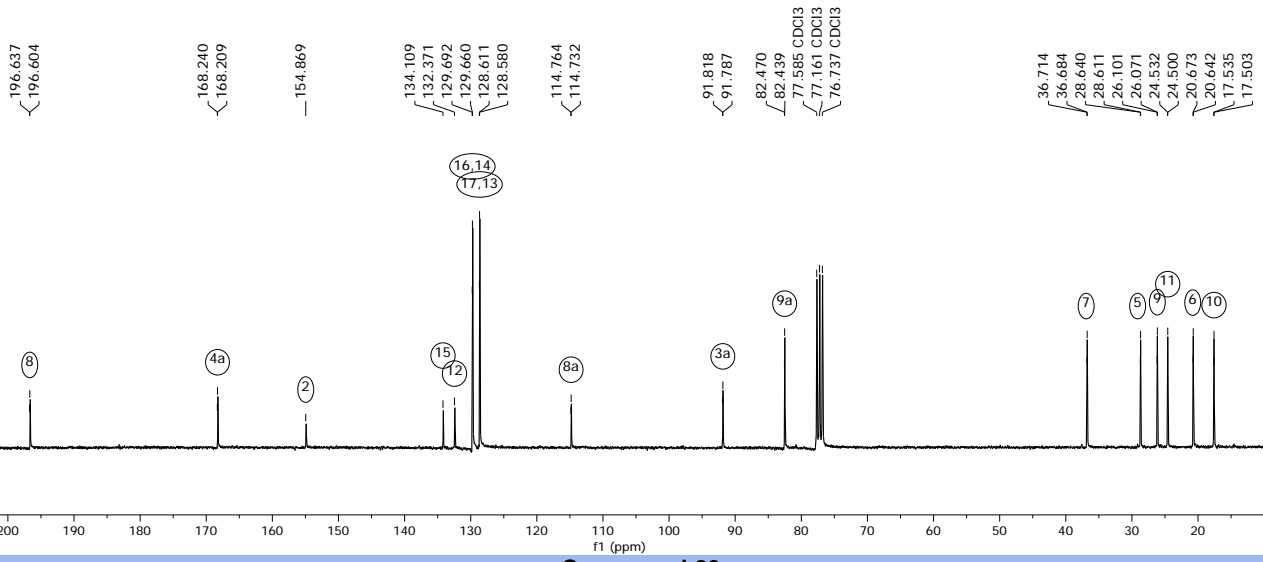
 $^1\text{H NMR}$  $^{13}\text{C NMR}$ 

Compound 16

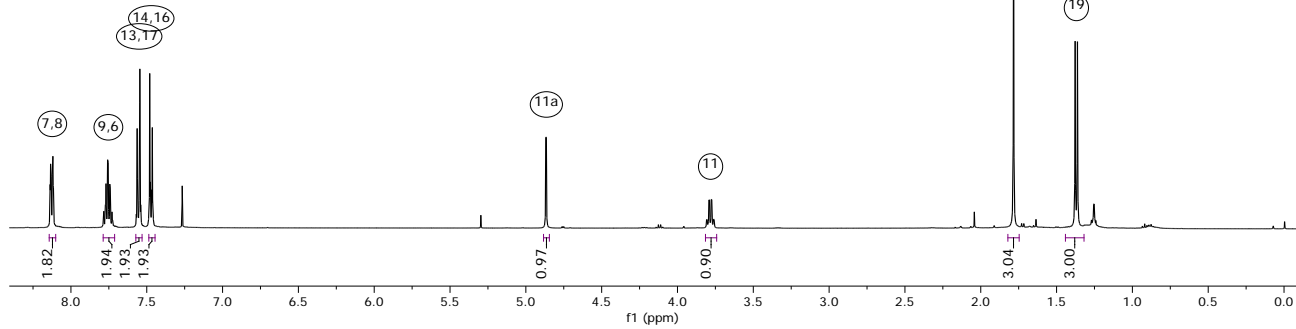
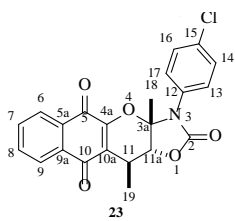
 $^1\text{H NMR}$ 

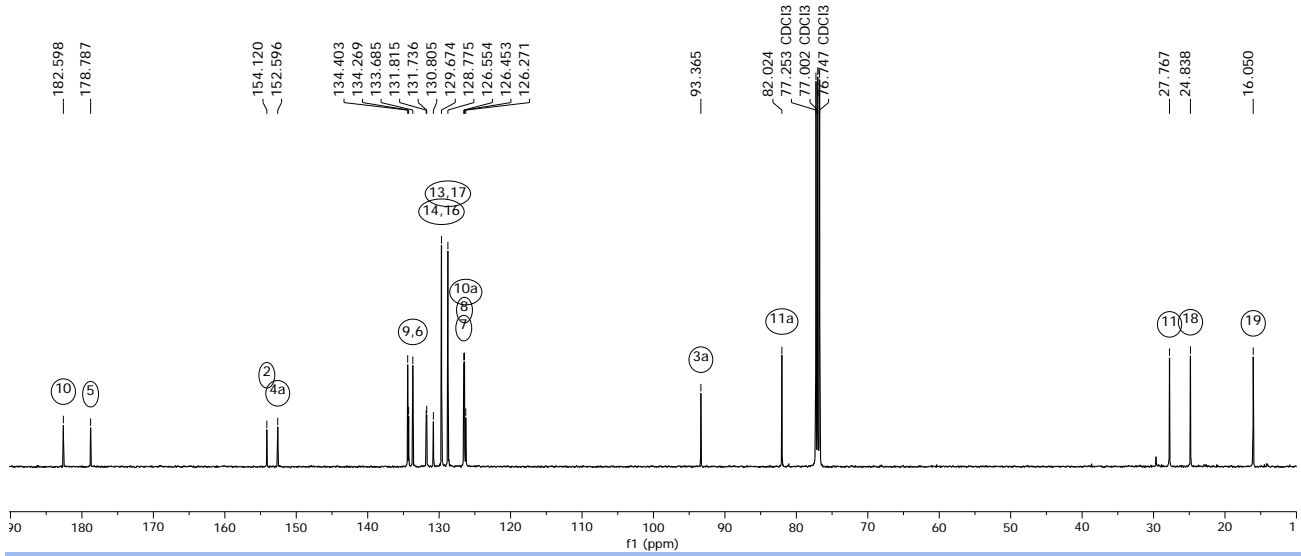
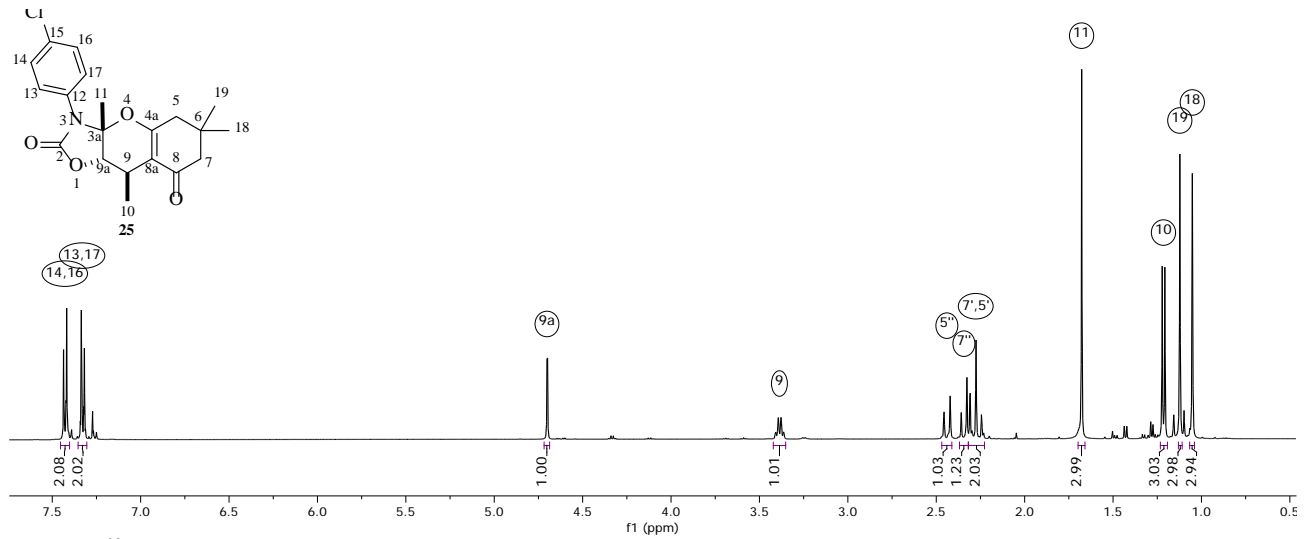
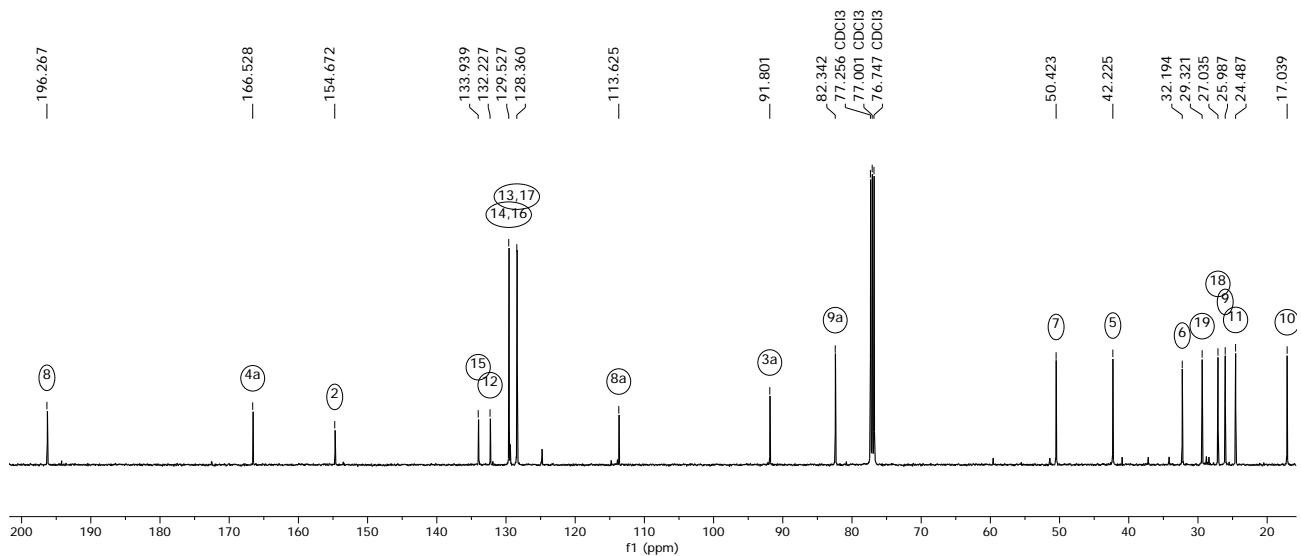
¹³C NMR**Compound 17****¹H NMR****¹³C NMR**

Compound 21

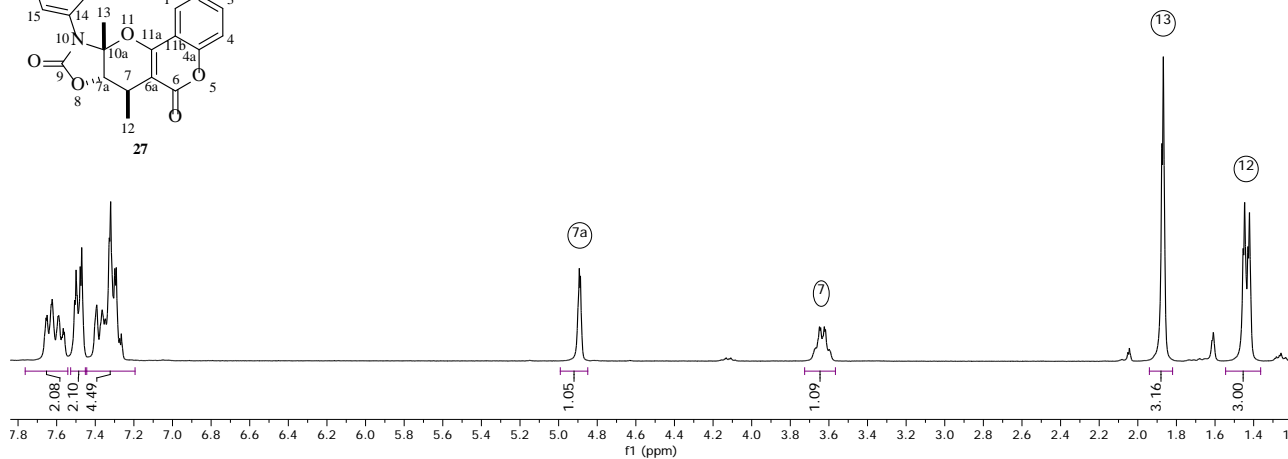
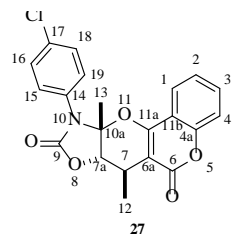
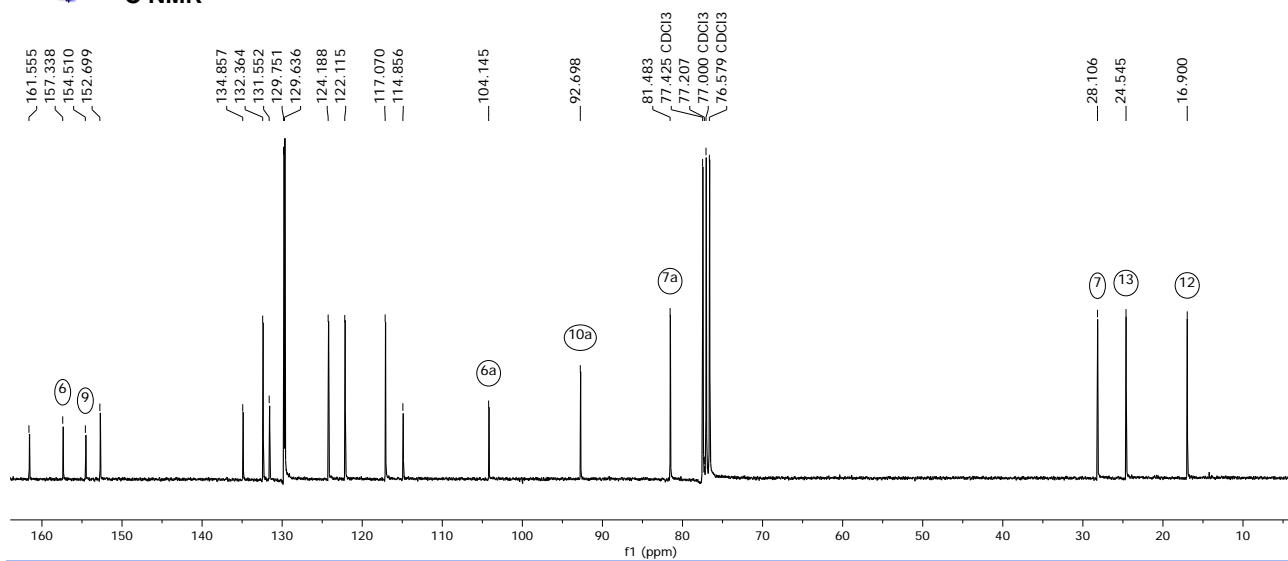
¹H NMR¹³C NMR

Compound 23

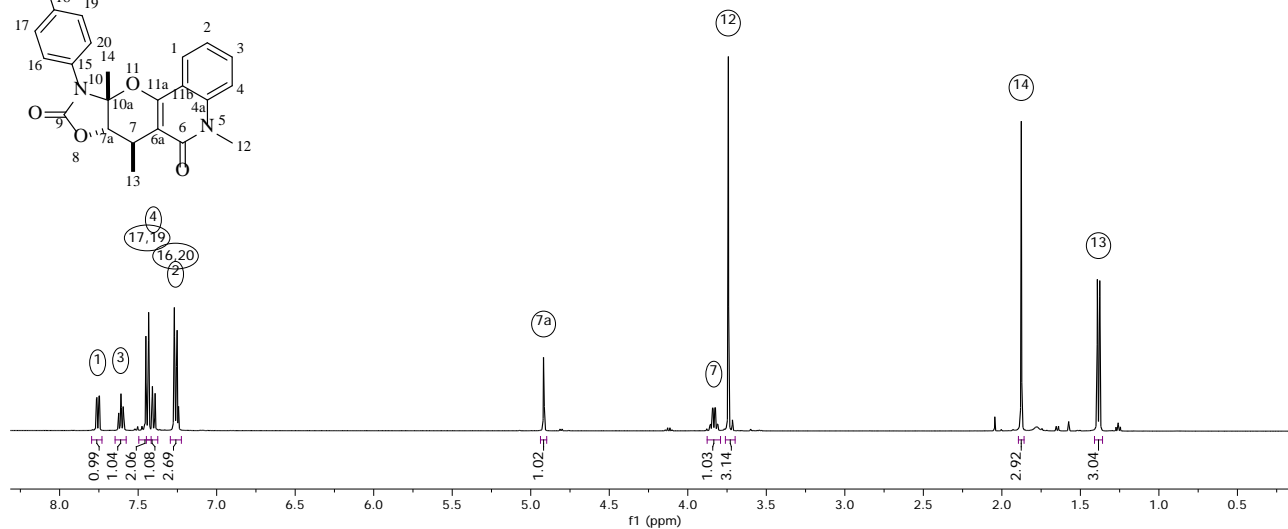
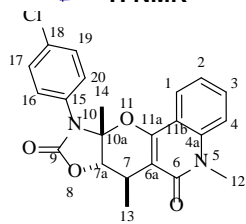
¹H NMR

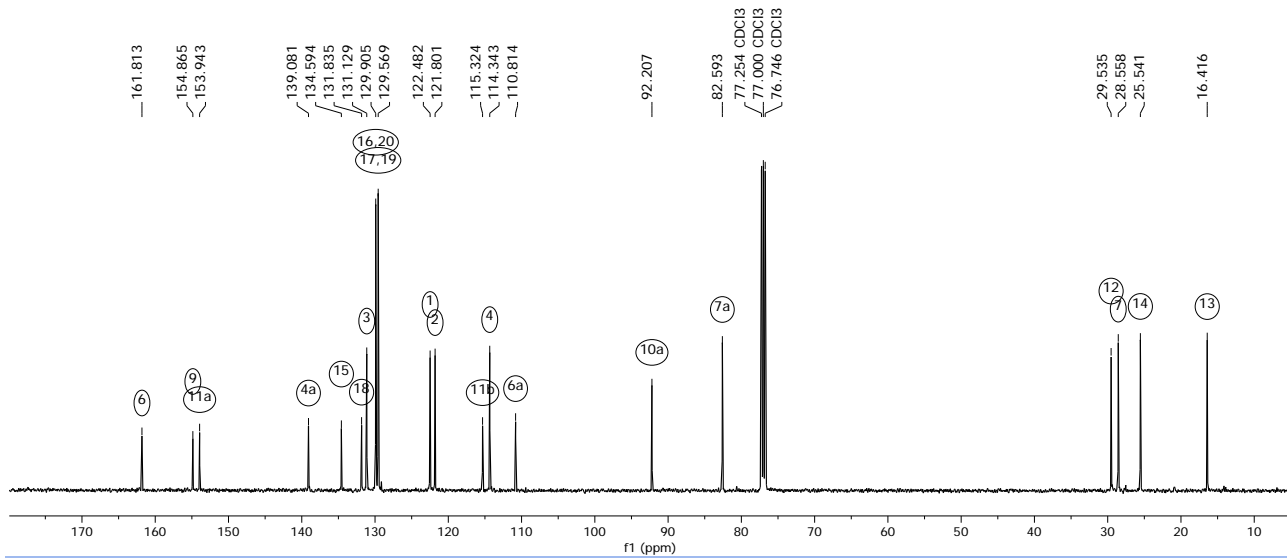
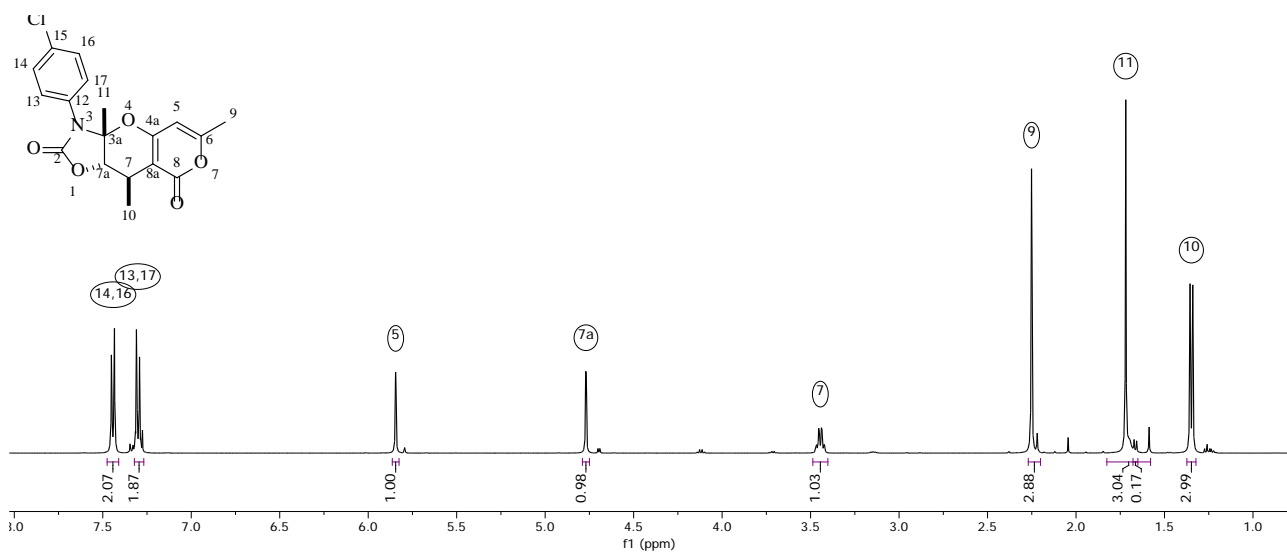
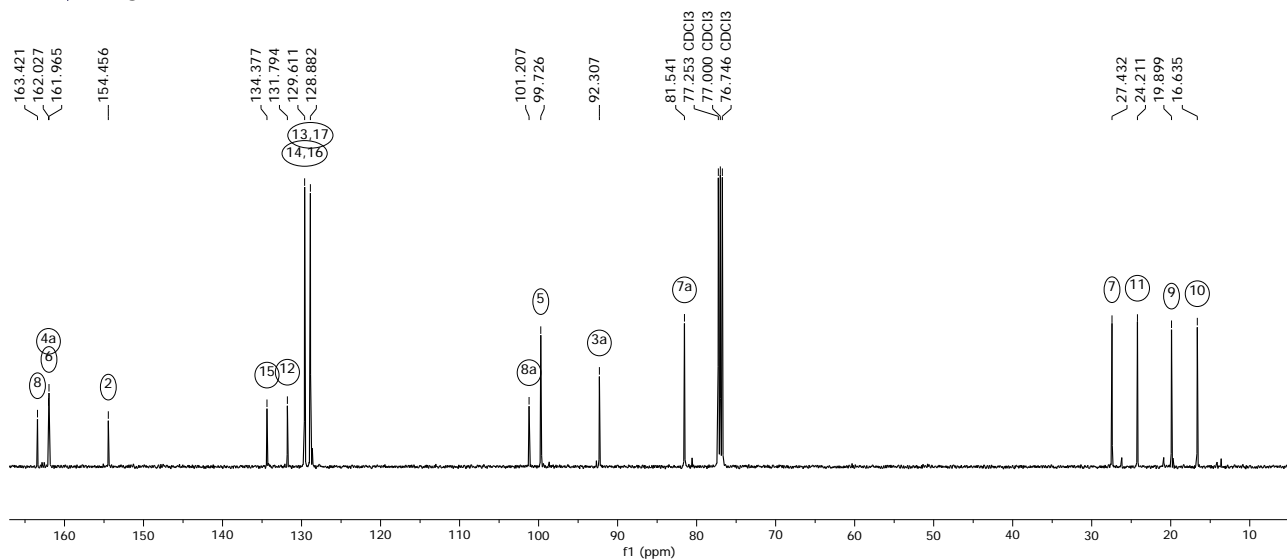
¹³C NMR**Compound 25****¹H NMR****¹³C NMR**

Compound 27

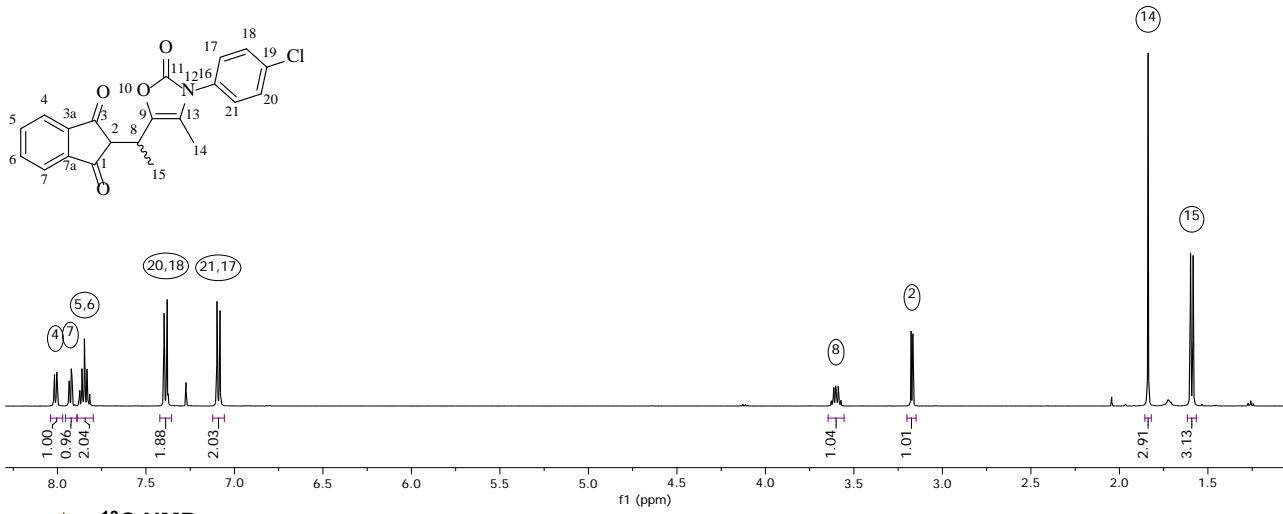
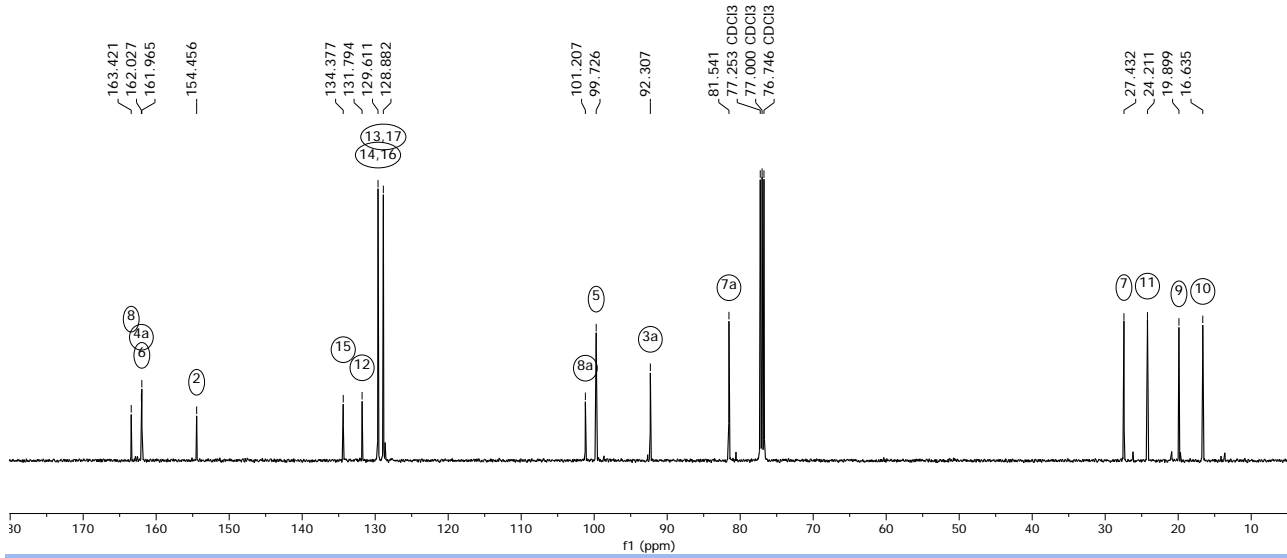
¹H NMR¹³C NMR

Compound 29

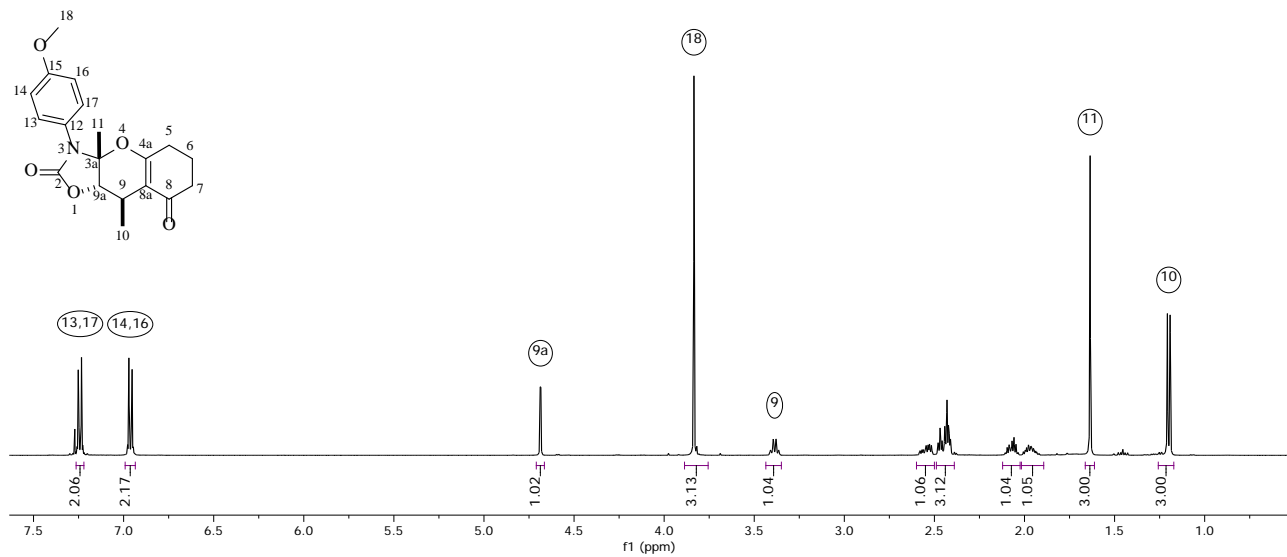
¹H NMR

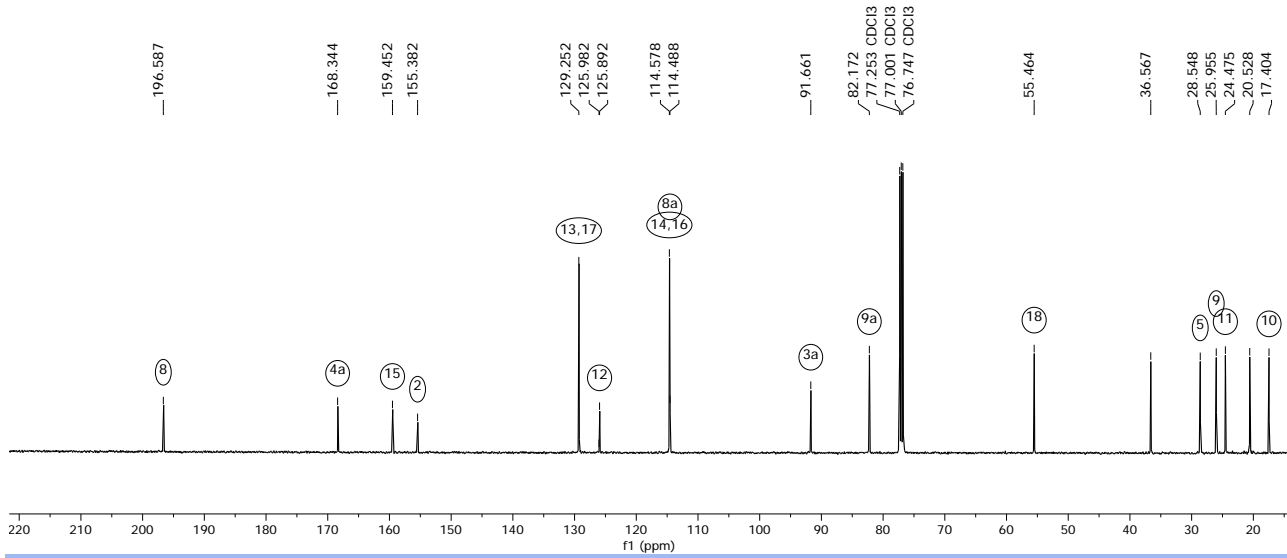
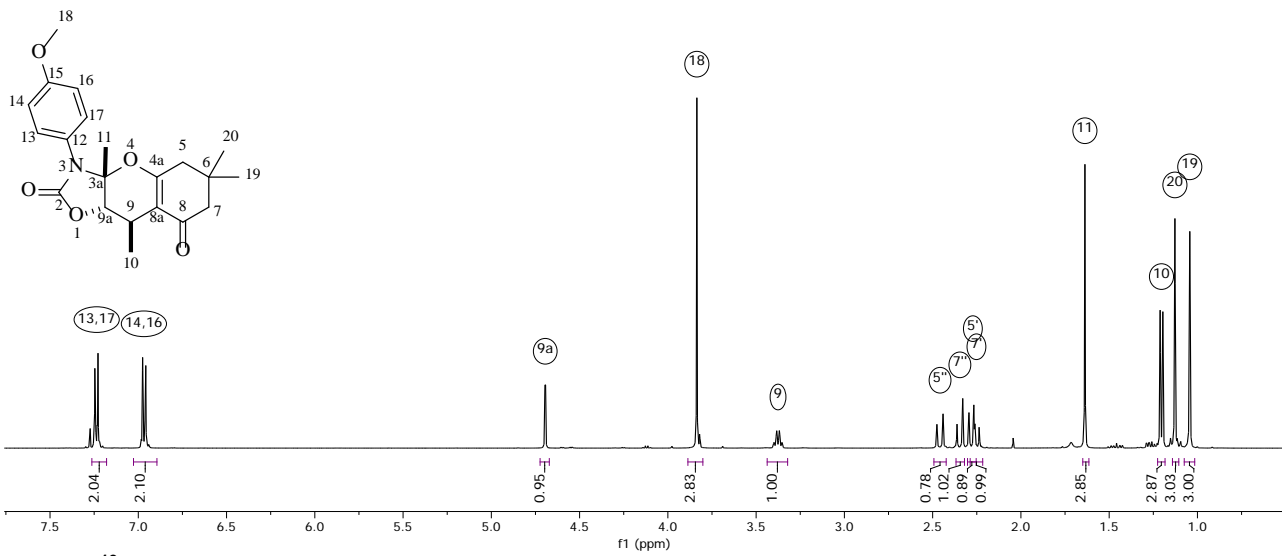
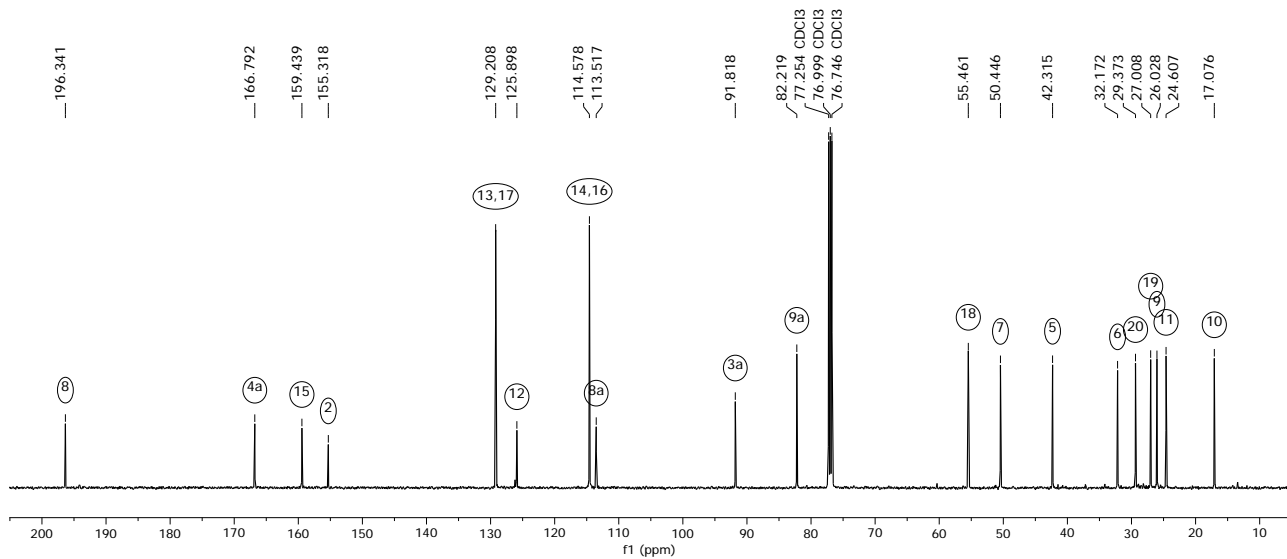
¹³C NMR**¹H NMR****¹³C NMR**

Compound 33

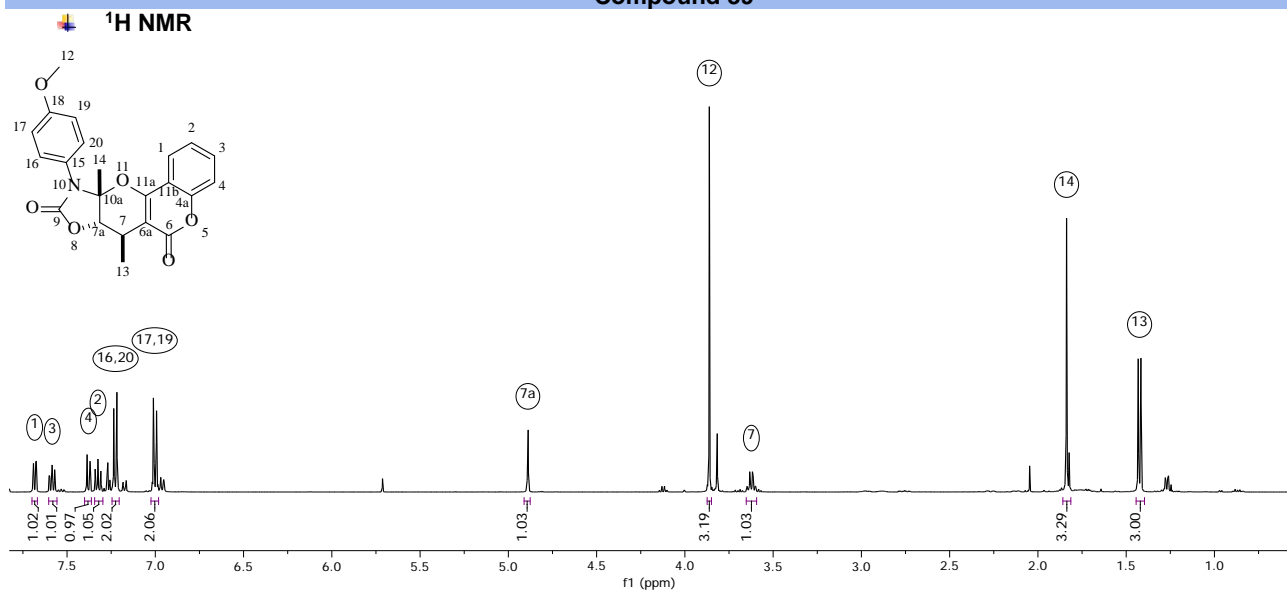
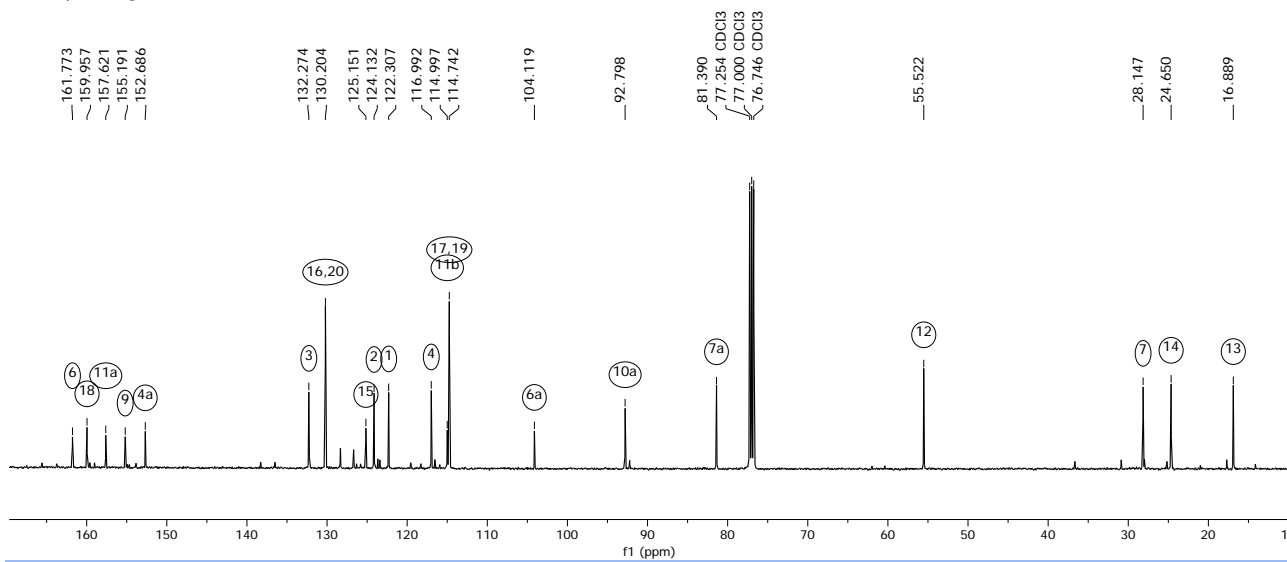
¹H NMR¹³C NMR

Compound 37

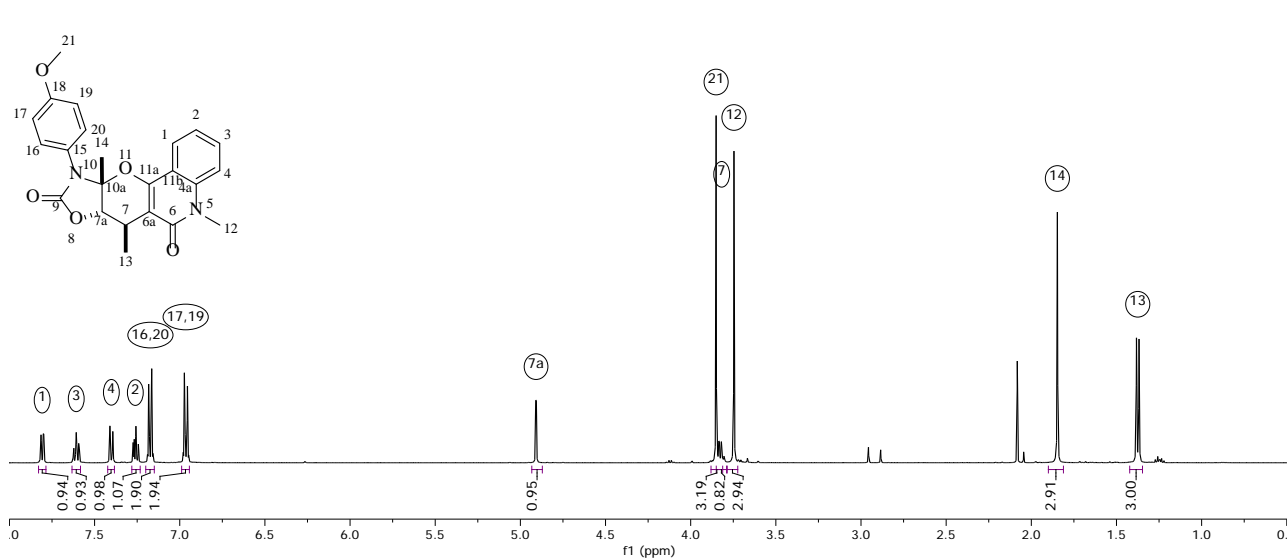
¹H NMR

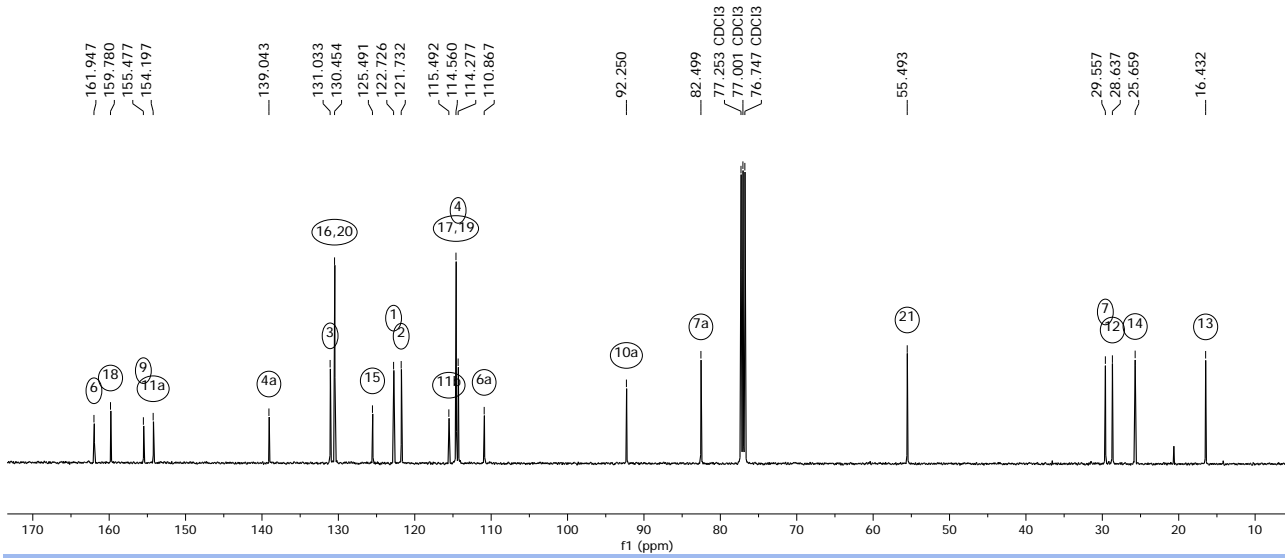
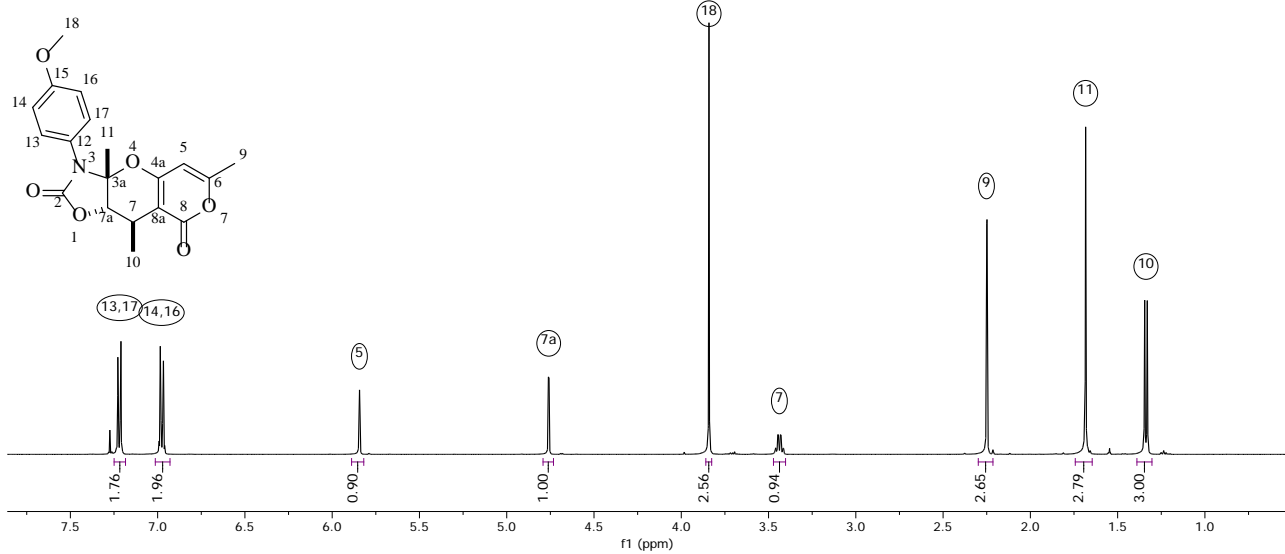
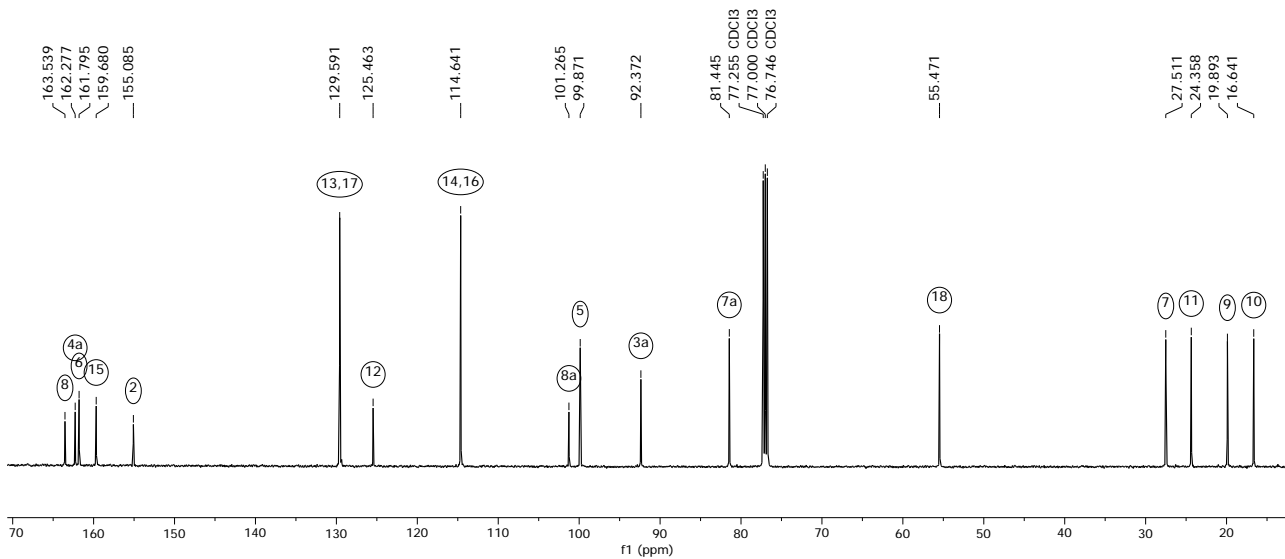
¹³C NMR**Compound 38****¹H NMR****¹³C NMR**

Compound 39

¹H NMR¹³C NMR

Compound 40

¹H NMR

¹³C NMR**Compound 41****¹H NMR****¹³C NMR**

3.0 ANEXO 3: Información de soporte del segundo proyecto.

MATERIALS AND METHODS.

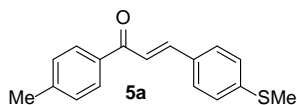
All chemicals and solvents were acquired from Sigma-Aldrich and used as received. Ethanol was used at 96% v/v and lithium carbonate was dry at 300°C for 48 hours. Compounds **2a,b,c** were purified by column chromatography with 10% Triethylamine silica. Thin layer chromatography was carried out using ALUGRAM® SIL G/UV 254 and visualized under UV radiation at 254 nm. melting points were measured using Melt-Temp apparatus and are reported uncorrected. Microwave experiments were carried out in Anton-Paar Monowave 300 apparatus and conventional heating using borosilicate glass Ace pressure tubes.^[1] Low Resolution Mass Spectra were recorded on a JEOL JMS-SX102A spectrometer in the EI mode, at 70 eV and 200°C via direct inlet probe. High Resolution Mass Spectra on a JEOL GCmate spectrometer. ¹H NMR and ¹³C spectra were recorded on Varian INOVA 500 MHz and Bruker AVANCE III 300 MHz with CDCl₃ or DMSO-D₆ as solvent and TMS as internal standard, for ¹³C NMR CDCl₃ signal was referenced to 7.16 ppm^[2]. The chemical shift (δ) values given on ppm scale and the coupling constants (*J*) are in Hertz.

Experimental procedures

▲ General procedure for the synthesis of Chalcones and bis-Chalcones.

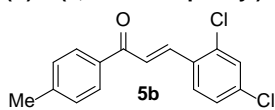
A mixture of the corresponding aryl-aldehyde **7** (25 mmol) and the corresponding ketone (acetophenone derivatives 25 mmol or acetone 12.5 mmol) in 20 mL of ethanol was stirred at room temperature for 10 minutes and then 25 mL of 10% sodium hydroxide aq. solution was added to the mixture. After reaction completion (0.5-1.5 hours) 15 mL of cold water were added and stirred for another 15 minutes. The precipitate formed was collected by filtration, washed with cold water and recrystallized from hot ethanol to obtain pure chalcone derivatives **5a-g** or bis-chalcone derivatives **6a-f** accordingly. The products were characterized by ¹H and ¹³C NMR.

(E)-3-(4-(methylthio)phenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (5a).



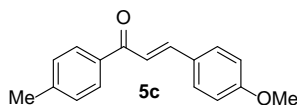
Yellow solid. Yield 69%; m.p. 97-98°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 189.00 (C=O), 143.95 (C), 143.73 (C), 142.37 (C), 135.69 (C), 131.62 (C), 129.81 (C), 129.10 (C), 126.07 (C), 121.44 (C), 21.66 (Me), 14.68 (SMe).

(E)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (5b).



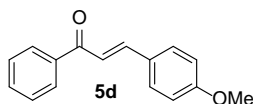
Yellow solid. Yield 72%; m.p. 110-111°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 188.74 (C=O), 144.49 (C), 137.40 (C), 136.01 (C), 135.58 (C), 135.16 (C), 131.92 (C), 130.31 (C), 129.95 (C), 129.90 (C), 129.31 (C), 128.39 (C), 125.84 (C), 21.69 (Me).

(E)-3-(4-methoxyphenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (5c).



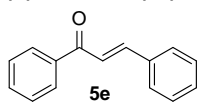
Yellow solid. Yield 78%; m.p. 95-96°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.09 – 8.01 (m, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 188.98 (C=O), 161.81 (C), 144.10 (C), 143.76 (C), 135.83 (C), 131.20 (C), 129.78 (C), 129.03 (C), 127.87 (C), 120.09v, 114.89, 55.85 (OMe), 21.64 (Me).

(E)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one (5d).



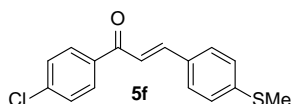
Yellow solid. Yield 53%; m.p. 73-74°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 189.56 (C=O), 161.90 (C), 144.51 (C), 138.35 (C), 133.38 (C), 131.29 (C), 129.21 (C), 128.88 (C), 127.80 (C), 120.07 (C), 114.92 (C), 55.87 (OMe).

(E)-chalcone (5e).



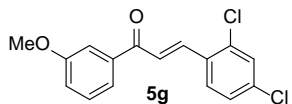
Yellow solid. Yield 47%; m.p. 61-62°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 189.73 (C=O), 144.52 (C), 138.07 (C), 135.15 (C), 133.63 (C), 131.12 (C), 129.41 (C), 129.38 (C), 129.28 (C), 129.01 (C), 122.60 (C).

(E)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-(methylthio)phenyl)prop-2-en-1-one (5f).

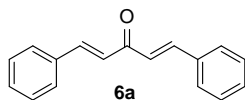


Yellow solid. Yield 82%; m.p. 97-98°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 3H), 7.77 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 2.51 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.16 (C=O), 144.92 (C), 142.85 (C), 139.22 (C), 136.74 (C), 131.26 (C), 129.97 (C), 129.03 (C), 128.99 (C), 126.06 (C), 120.48 (C), 15.20 (SMe).

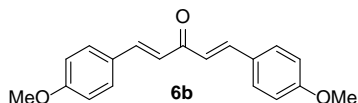
(E)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (5g).



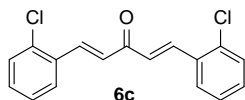
Yellow solid. Yield 89%; m.p. 142-143°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.10 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.95 (C=O), 160.09 (C), 139.44 (C), 139.27 (C), 136.60 (C), 136.19 (C), 131.99 (C), 130.26 (C), 129.78 (C), 128.63 (C), 127.69 (C), 125.20 (C), 121.28 (C), 119.72 (C), 113.10 (C), 55.63 (OMe).

(1E,4E)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one (6a).

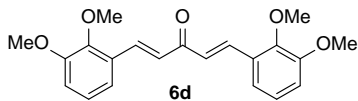
Yellow solid; Yield 89%; m.p. 103-104°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.46 (m, 6H), 7.58 – 7.65 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 189.1 (C=O), 143.5 (C-1,5), 135.0 (C), 130.6 (C), 129.1 (C), 128.5 (C), 125.5 (C-2,4).

(1E,4E)-1,5-bis(4-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (6b).

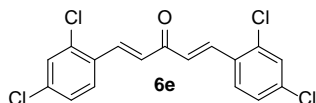
Yellow Solid. Yield 78%. m. p. 123-124°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.69 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.95 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.84 (s, 6H). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.0 (C=O), 161.7 (C), 142.7 (C-1,5), 130.1 (C), 127.7 (C), 123.6 (C-2,4), 114.5 (C), 55.5 (C-18,19).

(1E,4E)-1,5-bis(2-chlorophenyl)penta-1,4-dien-3-one (6c).

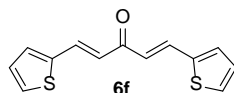
After column chromatography. Yellow solid. Yield 20%. m. p. 122-123°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 16 Hz, 2H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 188.7 (C=O), 139.4(C), 133.4(C), 133.0(C), 131.2(C), 130.3(C), 127.7(C), 127.5(C), 127.1(C).

(1E,4E)-1,5-bis(2,3-dimethoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (6d).

Yellow solid. Yield 71%. m. p. 109-110°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 12H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.8 (C=O), 153.3 (C), 148.9 (C), 138.0 (C-1,5), 129.1 (C), 127.0 (C), 124.3 (C-2,4), 119.5 (C), 114.2 (C), 61.5 (OMe), 56.0 (OMe).

(1E,4E)-1,5-bis(2,6-dichlorophenyl)penta-1,4-dien-3-one (6e).

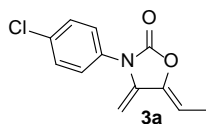
Yellow solid. Yield 80%. m. p. 152-153°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.82 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.22 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.7, 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.0 (C=O), 137.5 (C-1,5), 135.3 (C), 133.2 (C), 132.4 (C), 130.0 (C-2,4), 129.0 (C).

(1E,4E)-1,5-di(thiophen-2-yl)penta-1,4-dien-3-one (6f).

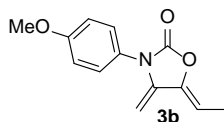
Yellow solid. Yield 74%. m. p. 102-105°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 7.41 (dt, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 2H), 7.34 (dt, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 187.9 (C=O), 140.5 (C), 135.8 (C-1,5), 132.0 (C), 129.0 (C), 128.5 (C), 124.6 (C-2,4).

▲ **General procedure for the synthesis of *N*-Aryl-5-ethylidene-4-methylen-1,3-oxazolidin-2-ones (2a,b,c).**^[3]

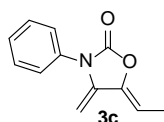
To a stirred mixture of lithium carbonate (9 g, 176 mmol) and 1 mL of 2,3-pentanedione (10 mmol) in dry Toluene under Nitrogen atmosphere, 2 g of triethylamine (2.8 ml, 20 mmol) were added, then the reaction was kept away from light and stirred for 30 minutes. A solution of the corresponding isocyanate (15 mmol) in 2 mL of toluene or dioxane (4-chlorophenylisocyanate) was added dropwise for 10 minutes. After 20 hours of reaction the mixture is filtered over celite, washing the filtrate with CH₂Cl₂, and the residue concentrated and purified by column chromatography using 10% triethylamine silica.

(Z)-3-(4-chlorophenyl)-5-ethylidene-4-methyleneoxazolidin-2-one (3a).

White solid. Yield 40%. m. p. 79-80 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.7 (C=O), 143.1 (C), 139.0 (C), 134.6 (C), 131.9 (C), 130.1 (C), 128.5 (C), 99.8 (C), 81.9 (C), 77.4 (C), 10.6 (Me).

(Z)-3-(4-methoxyphenyl)-5-ethylidene-4-methyleneoxazolidin-2-one (3b).

White solid. Yield 64%. m. p. 78-79 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.07–6.91 (m, 2H), 5.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 159.7 (C=O), 153.2 (C), 143.4 (C), 139.8 (C), 128.5 (C), 125.8 (C), 115.1 (C), 99.2 (C), 81.6 (C), 55.7 (C), 10.5 (Me).

(Z)-5-ethylidene-4-methylene-3-phenyloxazolidin-2-one (3c).

White solid. Yield 30%. m. p. 82-83 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.52 (m, 5H, PhH), 5.42 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.6 (C-2), 143.0 (C-5), 139.0 (C-4), 133.0 (C-9), 129.5 (C-11), 128.5 (C-12), 127.1 (C-10), 99.0 (C-7), 81.6 (C-6), 10.4 (C-8).

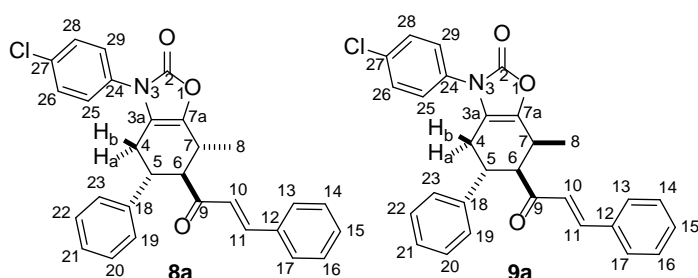
▲ **Methods Evaluated for Diels-Alder Cycloaddition between 2a and 7a, and series of compounds synthesized with these methods.**

Method A: A solution of diene 3 (0.85 mmol, 1 eq.) and the corresponding chalcone (5 or 6) (0.85 mmol, 1 eq.) in MeOH/H₂O (9:1) was heated under reflux for 72 h. After cooling down to r.t. the precipitate was collected by filtration and dried to obtain the corresponding mixture of diastereoisomers.

Method B: A solution of diene 3 (0.85 mmol, 1 eq.) and the corresponding chalcone (5 or 6) (0.85 mmol, 1 eq.) in toluene was heated in an Ace Pressure tube at 180-190 °C for 24 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography using a mixture of hexane/AcOEt to provide the corresponding mixture of diastereoisomers as a solid.

Method C: A solution of diene 3 (0.85 mmol, 1 eq.) and the corresponding chalcone (5 or 6) (0.85 mmol, 1 eq.) in 2 ml of Toluene was heated under microwave irradiation at 180 °C for 0.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography using a mixture of hexane/AcOEt to provide the corresponding mixture of diastereoisomers as a solid.

3-(4-chlorophenyl)-6-cinnamoyl-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (8a, 9a)



Using method A, compounds **3a** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8a/9a** (22:78) (25%). Using method B, compounds **3a** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8a/9a** (65:35) (86%). Using method C, compounds **3a** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8a/9a** (63:37) (79%), as a white solid; mp 168-170 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.09 (m, 28H), 6.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.4, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.32 (td, *J* = 10.8, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = -16.1, 10.4, 3.5 Hz, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.51 (ddd, *J* = -16.6, 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7

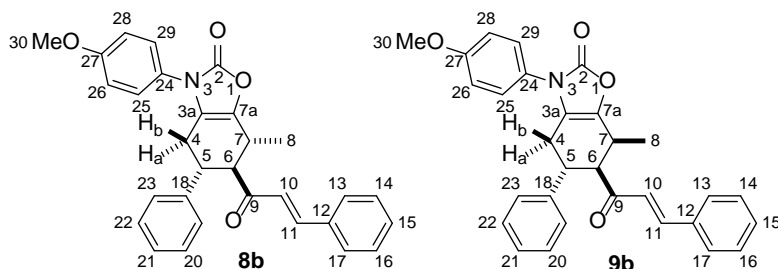
MHz): δ (ppm) 200.65(C), 197.81(C), 154.45(C), 154.35(C), 143.59(C), 143.38(C), 143.15(C), 140.83(C), 138.08(C), 137.94(C), 134.34(C), 134.24(C), 133.48(C), 132.59(C), 132.49(C), 131.01(C), 130.84(C), 129.75(C), 129.14(C), 129.01(C), 128.90(C), 128.58(C), 128.49(C), 127.90(C), 127.66(C), 127.30(C), 127.05(C), 126.46(C), 126.31(C), 126.24(C), 125.50(C), 119.46(C), 119.10(C), 58.59(C), 52.80(C), 44.41(C), 37.65(C), 32.12(C), 30.08(C), 29.35(C), 29.26(C), 16.41(C), 15.25(C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₉H₂₄NO₃Cl 469.1445, found 469.1463.

Table 1. NMR assignments for compound 8a and 9a*.

Compound Position		δ ¹ H	Signal	J _{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interactions with proton:
8a	9a					
2		-	-	-	154.45	-
	2	-	-	-	154.35	-
3a		-	-	-	119.10	2.76(Ha4), 2.54-2.59(Hb4), 3.23-2.27 (H7)
	3a	-	-	-	119.46	2.51(Ha4), 2.56-2.61(Hb4), 3.26-2.35 (H7)
4		Ha 2.76	ddd	-16.1, 10.4, 3.5	29.26	3.32(H5), 3.23-3.27(H6)
		Hb 2.54-2.59	m	-		
	4	Ha 2.51	ddd	-16.6, 10.2, 2.0	30.08	3.59(H5), 3.94(H6)
		Hb 2.56-2.61	m	-		
5		3.32	td	10.8, 10.5, 5.2	44.41	2.76(Ha4), 2.54-2.59(Hb4), 3.23-3.27(H6, H7), 1.25(H8)
	5	3.49	td	11.4, 10.2, 5.8	37.65	2.51(Ha4), 2.56-2.61(Hb4), 3.94(H6), 3.26-3.35(H7)
6		3.23-3.27	m	-	58.59	2.54-2.59(Hb4), 3.32(H5), 3.23-3.27(H7), 1.25(H8), 6.44(H10)
	6	3.94	dd	11.4, 5.6	52.08	2.51(Ha4), 2.56-2.61(Hb4), 3.59(H5), 3.26-3.35(H7), 1.16(H8)
7		3.23-3.27	m	-	32.13	3.32(H5), 3.23-3.27(H6), 1.25(H8)
	7	3.26-3.35	m	-	29.35	3.59(H5), 3.94(H6), 1.16(H8)
7a		-	-	-	137.94	2.76(Ha4), 2.54-2.59(Hb4), 3.23-3.27(H7), 1.25(H8)
	7a	-	-	-	138.08	2.51(Ha4), 2.56-2.61(Hb4), 3.26-3.35(H7), 1.16(H8)
8		1.25	d	6.2	16.41	3.23-3.27(H6, H7)
	8	1.16	d	6.9	15.25	3.94(H6), 3.26-3.35(H7)
9		-	-	-	200.65	3.23-3.27(H6), 1.25(H8), 6.44(H10), 7.49-7.55(H11)
	9	-	-	-	197.81	3.94(H6), 6.71(H10), 7.53(H11)
10		6.44	d	15.9	126.47	7.49-7.55(H11)
	10	6.71	d	16.0	125.5	7.53(H11)
11		7.49-7.55	m	-	143.38	6.44(H10)
	11	7.53	d	16.0	143.59	6.71(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals

6-cinnamoyl-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8b, 9b)



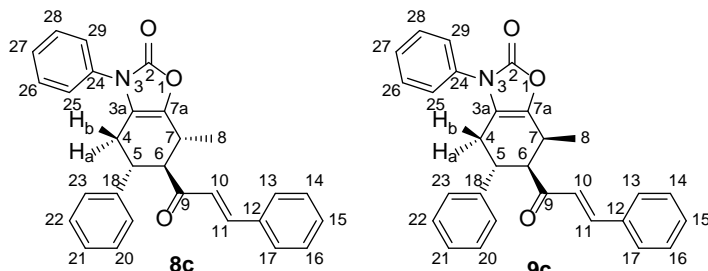
Using method C, compounds **3b** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8b/9b** (50:50) (79%), as a yellow solid; mp 213-215 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.07 (m, 22H), 6.98 – 6.88 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (td, *J* = 11.5, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 2.70 (ddd, *J* = -16.6, 10.7, 3.7 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (ddd, *J* = -16.7, 10.4, 2.0 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 200.84(C), 198.00(C), 159.15(C), 155.07(C), 154.96(C), 143.45(C), 143.39(C), 143.26(C), 141.05(C), 137.38(C), 137.17(C), 134.38(C), 134.29(C), 130.93(C), 130.77(C), 129.10(C), 128.99(C), 128.82(C), 128.56(C), 128.47(C), 127.92(C), 127.53(C), 127.33(C), 126.92(C), 126.87(C), 126.82(C), 126.65(C), 125.59(C), 125.59(C), 120.09(C), 119.74(C), 114.83(C), 58.74(C), 55.65(C), 52.92(C), 44.35(C), 37.58(C), 32.13(C), 29.86(C), 29.39(C), 29.01(C), 16.43(C), 15.34(C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₀H₂₇NO₄ 465.1940, found 465.1936.

Table 2. NMR assignments for compound **8b** and **9b**.*

Compound Position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
8b	9b					
2	2	-	-	-	155.07	-
	2	-	-	-	154.96	-
3a	3a	-	-	-	119.74	2.70(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.24-3.26(H7)
	3a	-	-	-	120.09	2.54(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.30-3.32(H7)
4		Ha 2.70	ddd	-16.6, 10.7, 3.7	29.01	3.30-3.35(H5), 3.24-3.26(H6)
		Hb 2.51-2.57	m	-		
	4	Ha 2.45	ddd	-16.7, 10.4, 2.0	29.86	3.49(H5), 3.94(H6)
		Hb 2.51-2.57	m	-		
5		3.30-3.35	m	-	44.35	2.70(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.24-3.26(H6,H7)
	5	3.49	td	11.5, 10.4, 5.8	37.58	2.54(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.94(H6), 3.30-3.32(H7)
6		3.24-3.26	m	-	58.74	2.70(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.30-3.35(H5), 3.24-3.26(H7)
	6	3.94	dd	11.5, 5.6	52.92	2.54(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.49(H5), 3.30-3.32(H7)
7		3.24-3.26	m	-	32.13	3.30-3.35(H5), 3.24-3.26(H6), 1.25(H8)
	7	3.30-3.32	m	-	29.39	3.48(H5), 3.94(H6), 1.15(H8)
7a		-	-	-	137.17	2.70(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.24-3.26(H7), 1.25(H8)
	7a	-	-	-	137.38	2.54(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.30-3.32(H7), 1.15(H8)
8		1.25	d	6.2	16.43	3.24-3.26(H6,H7)
	8	1.15	d	6.9	15.34	2.54(Ha4), 2.51-2.57(Hb4), 3.94(H6), 3.30-3.32(H7)
9		-	-	-	200.84	3.24-3.26(H6), 6.45(H10), 7.31(H11)
	9	-	-	-	198	(3.96(H6), 6.70(H10), 7.53(H11))
10		6.45	d	15.9	126.51	7.31(H11)
	10	6.70	d	16.0	125.59	7.53(H11)
	11	7.31	d	15.9	143.26	6.45(H10)
	11	7.53	d	16.0	143.45	6.70(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals

6-cinnamoyl-7-methyl-3,5-diphenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8c, 9c)



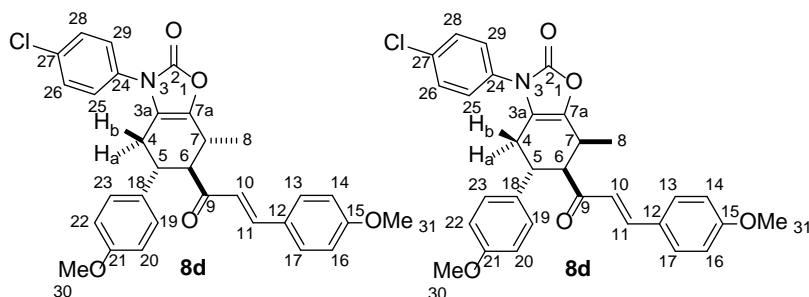
Using method A, compounds **3c** and **6a** were reacted to produce a mixture of **8c/9c** (35:65) (28%), as a white solid; mp 193-195 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.09 (m, 28H), 7.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 11.4, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.77 (ddd, *J* = -16.3, 10.2, 3.2 Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.51 (ddd, *J* = -16.3, 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 200.74(C), 197.93(C), 154.72(C), 154.63(C), 143.48(C), 143.35(C), 143.28(C), 141.05(C), 137.79(C), 137.61(C), 134.43(C), 134.33(C), 134.09(C), 133.99(C), 130.94(C), 130.78(C), 129.56(C), 129.12(C), 129.00(C), 128.86(C), 128.57(C), 128.48(C), 127.96(C), 127.82(C), 127.78(C), 127.58(C), 127.37(C), 126.97(C), 126.55(C), 125.63(C), 125.22(C), 125.15(C), 119.78(C), 119.42(C), 58.74(C), 52.94(C), 44.47(C), 37.71(C), 32.17(C), 30.12(C), 29.41(C), 29.30(C), 16.45(C), 15.30(C). HRMS (FAB): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₉H₂₅NO₃ 435.1834, found 435.1836.

Table 3. NMR assignments for compound 8c and 9c*.

Compound position		δ ¹ H	Signal	J_{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
8c	9c					
2		-	-	-	154.72	-
	2	-	-	-	154.63	-
3a		-	-	-	119.42	2.77(Ha4), 2.55-2.62(Hb4), 3.22-3.30(H7)
	3a	-	-	-	119.78	2.51(Ha4), 1.55-2.62(Hb4), 3.29-3.36(H7)
4		Ha 2.77	ddd	-16.3,10.2,3.2	29.30	3.29-3.36(H5), 3.22-3.30(H6)
		Hb 2.55-2.62	m	-		
	4	Ha 2.51	ddd	-16.3,10.2,2.0	30.12	3.49(H5), 3.95(H6)
		Hb 2.55-2.62	m	-		
5		3.29-3.36	m	-	44.47	2.77(Ha4), 2.55-2.62(Hb4), 3.22-3.30(H6), 3.22-3.30(H7), 1.26(H8)
	5	3.49	ddd	11.4,10.2,5.8	37.71	2.51(Ha4), 1.55-2.62(Hb4), 3.95(H6), 3.29-3.36(H7)
6		3.22-3.30	m	-	58.74	2.55-2.62(Hb4), 3.29-3.36(H5), 3.22-3.30(H7), 1.26(H8)
	6	3.95	ddd	11.4,5.6	52.94	2.51(Ha4), 1.55-2.62(Hb4), 3.49(H5), 3.29-3.36(H7), 1.16(H8)
7		3.22-3.30	m	-	32.17	3.29-3.36(H5), 3.22-3.30(H6), 1.26(H8)
	7	3.29-3.36	m	-	29.41	3.49(H5), 3.95(H6), 1.16(H8)
7a		-	-	-	137.61	2.77(Ha4), 2.55-2.62(Hb4), 3.22-3.30(H6), 3.22-3.30(H7), 1.26(H8)
	7a	-	-	-	137.79	2.51(Ha4), 1.55-2.62(Hb4), 3.95(H6), 3.29-3.36(H7), 1.16(H8)
8		1.26	d	6.3	16.45	3.22-3.30(H6,H7)
	8	1.16	d	6.9	15.30	2.51(Ha4), 1.55-2.62(Hb4), 3.95(H6), 3.29-3.36(H7)
9		-	-	-	200.74	3.22-3.30(H6), 6.45(H10), 7.32(H11)
	9	-	-	-	197.93	3.95(H6), 6.71(H10), 7.53(H11)
10		6.45	d	15.9	126.55	7.32(H11)
	10	6.71	d	16.1	125.63	7.53(H11)
11		7.32	d	15.9	143.28	6.45(H10)
	11	7.53	d	16.1	143.48	6.71(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals

(E)-3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-6-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (8d, 9d).



Using method B, compounds 3a and 6b were reacted to produce a mixture of 8d/9d (62:38) (86%), as a yellow solid; mp 178-180 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 4H), 7.30 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 6.92 – 6.89 (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz,

1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (td, J = 11.4,10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 11.0, 10.7, 5.3 Hz, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.24 – 3.21 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 11.0, 9.2 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = -16.4, 10.7, 3.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.47 (ddd, J = -16.6, 10.4, 2.2 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 200.58(C), 197.83(C), 162.04(C), 161.95(C), 158.84(C), 158.43(C), 154.48(C), 154.40(C), 143.29(C), 143.15(C), 138.20(C), 138.07(C), 135.26(C), 133.47(C), 133.43(C), 133.00(C), 132.64(C), 132.54(C), 130.36(C), 130.31(C), 129.73(C), 128.89(C), 128.28(C), 127.07(C), 126.94(C), 126.29(C), 126.22(C), 124.27(C), 123.44(C), 119.47(C), 119.13(C), 114.62(C), 114.51(C), 114.25(C), 58.76(C), 55.55(C), 55.30(C), 52.92(C), 43.56(C), 36.85(C), 32.13(C), 30.20(C), 29.51(C), 29.43(C), 16.43(C), 15.27(C). HRMS (EI): m/z [M^+] Calcd for C₃₁H₂₈NO₅Cl 529.1656, found 529.1680.

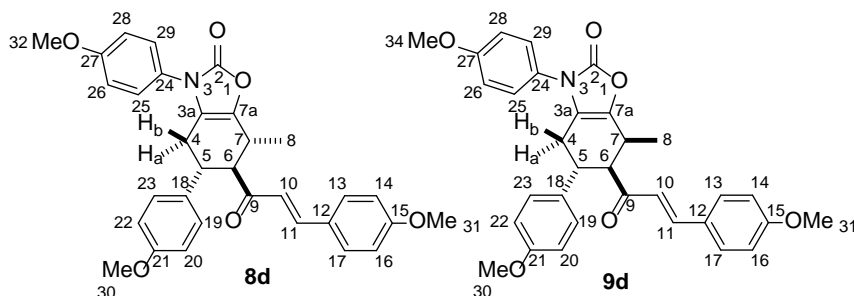
Table 4. NMR assignments for compound 8d and 9d*.

Compound position		δ ¹ H	Signal	J_{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
8d	8d					
2		-	-	-	154.48	-
	2	-	-	-	154.40	-
3a		-	-	-	119.13	2.70(Ha4), 2.48-2.56(Hb4), 3.22(H7)
	3a	-	-	-	119.47	2.47(Ha4), 2.51-2.60(Hb4), 3.25-3.27(H7)
4		Ha 2.70	ddd	-16.4,10.7,3.9	29.51	3.28(H5), 3.17(H6)
		Hb 2.48-2.56	m	-		
	4	Ha 2.47	ddd	-16.6,10.4,2.2	30.20	3.44(H5), 3.85(H6)
		Hb 2.51-2.60	m	-		
5		3.28	td	11.0,10.7,5.3	43.56	2.07(Ha4), 2.48-2.56(Hb4), 3.17(H6), 3.22(H7)
	5	3.44	td	11.4,10.4,5.7	36.85	2.47(Ha4), 2.51-2.6(Hb4), 3.85(H6), 3.25-3.27(H7)
6		3.17	dd	11.0,9.2	58.76	2.70(Ha4), 2.48-2.56(Hb4), 3.28(H5), 3.22(H7), 1.24(H8)

	6	3.85	dd	11.4,5.7	52.92	2.47(Ha4), 2.51-2.60(Hb4), 3.44(H5), 3.25-3.27(H7), 1.15(H8)
7		3.21-3.24	m		32.13	3.28(H5), 3.17(H6), 1.24(H8)
	7	3.25-3.27	m	-	29.43	3.44(H5), 3.85(H6), 1.15(H8)
7a		-	-	-	138.07	2.70(Ha4), 2.48-2.56(Hb4), 3.22(H7), 1.24(H8)
	7a	-	-	-	138.20	2.47(Ha4), 2.51-2.60(Hb4), 3.25-3.27(H7), 1.15(H8)
8		1.24	d	6.5	16.43	3.17(H6), 3.22(H7)
	8	1.15	d	6.9	15.27	3.85(H6), 3.25-3.27(H7)
9		-	-	-	200.58	3.17(H6), 6.35(H10), 7.3(H11)
	9	-	-	-	197.83	3.85(H6), 6.58(H10), 7.49(H11)
10		6.35	d	15.8	124.27	7.3(H11)
	10	6.58	d	16.0	123.44	7.49(H11)
11		7.30	d	15.8	143.15	6.35(H10)
	11	7.49	d	16.0	143.29	6.58(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals

(E)-3,5-bis(4-methoxyphenyl)-6-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8e, 9e)



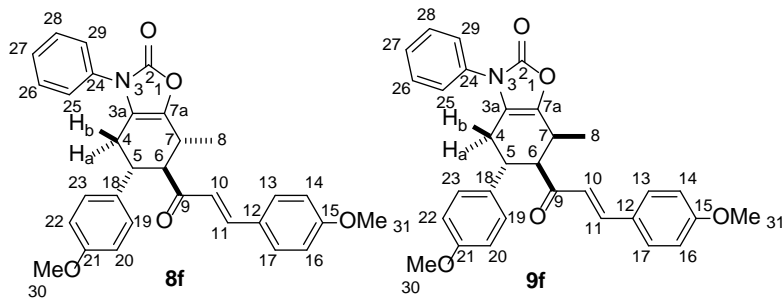
Using method B, compounds **3b** and **6b** were reacted to produce a mixture of **8e/9e** (63:37) (91%), as a white solid; mp 192-194 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 6.80 – 6.75 (m, 2H), 6.75 –

6.70 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.43 (td, *J* = 11.7, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (td, *J* = 11.1, 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = -16.5, 10.8, 3.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.41 (ddd, *J* = -16.7, 10.4, 2.0 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 200.79(C), 198.03(C), 161.98(C), 161.89(C), 159.13(C), 159.11(C), 158.75(C), 158.33(C), 155.11(C), 155.01(C), 143.16(C), 143.04(C), 142.81(C), 137.50(C), 137.29(C), 135.49(C), 133.22(C), 131.35(C), 130.55(C), 130.33(C), 130.31(C), 130.28(C), 128.92(C), 128.89(C), 128.29(C), 127.09(C), 127.07(C), 126.97(C), 126.93(C), 126.85(C), 126.80(C), 126.68(C), 126.57(C), 124.31(C), 123.52(C), 123.37(C), 120.09(C), 119.79(C), 115.15(C), 114.81(C), 114.59(C), 114.48(C), 114.19(C), 114.17(C), 114.08(C), 114.05(C), 58.91(C), 55.68(C), 55.65(C), 55.55(C), 55.53(C), 55.32(C), 55.27(C), 53.04(C), 43.49(C), 36.78(C), 32.12(C), 29.96(C), 29.46(C), 29.24(C), 16.44(C), 15.36(C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₂H₃₁NO₆ 525.2151, found 525.2131.

Table 5. NMR assignments for compound **8e** and **9e**.*

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
8e	9e					
2		-	-	-	155.11	-
	2	-	-	-	155.01	-
3a		-	-	-	119.79	2.64(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.20-3.24(H7)
	3a	-	-	-	120.09	2.41(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.24-3.27(H7)
4		Ha 2.64	ddd	-16.5,10.8,3.9	29.24	3.28(H5), 3.17(H6)
		Hb 2.46-2.54	m	-		
	4	Ha 2.41	ddd	-16.7,10.4,2.0	29.96	3.43(H5), 3.85(H6)
		Hb 2.46-2.54	m	-		
5		3.28	td	11.1,10.8,5.3	43.49	2.64(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.17(H6), 3.20-3.24(H7)
	5	3.43	td	11.7,10.4,5.7	36.78	2.41(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.85(H6), 3.24-3.27(H7)
6		3.17	dd	11.1,9.3	58.91	2.64(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.28(H5), 3.20-3.24(H7)
	6	3.85	dd	11.7,5.7	53.04	2.41(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.43(H5), 3.24-3.27(H7)
7		3.24-3.20	m	-	32.12	3.28(H5), 3.17(H6), 1.23(H8)
	7	3.24-3.27	m	-	29.46	3.43(H5), 3.85(H6), 1.14(H8)
7a		-	-	-	137.29	2.64(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.20-3.24(H7), 1.23(H8)
	7a	-	-	-	137.50	2.41(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.24-3.27(H7), 1.14(H8)
8		1.23	d	6.5	16.44	3.17(H6), 3.20-3.24(H7)
	8	1.14	d	6.9	15.36	3.85(H6), 3.24-3.27(H7)
9		-	-	-	200.79	3.17(H6), 6.36(H10), 7.30(H11)
	9	-	-	-	198.03	3.85(H6), 6.58(H10), 7.49(H11)
10		6.36	d	15.8	124.31	7.30(H11)
	10	6.58	d	16.0	123.52	7.49(H11)
11		7.30	d	15.8	143.04	6.36(H10)
	11	7.49	d	16.0	143.16	6.58(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

(E)-5-(4-methoxyphenyl)-6-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-7-methyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8f, 9f)

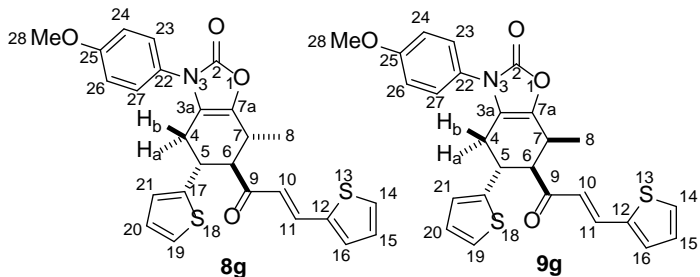
Using method B, compounds **3c** and **6b** were reacted to produce a mixture of **8f/9f** (59:41) (67%), as a white solid; mp 172-174 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.50 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 13H), 7.30(d, *J* = 15.8 Hz, 1H) 7.16 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 6.80 – 6.77 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H),

3.44 (td, *J* = 11.5, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (td, *J* = 11.0, 10.7, 5.1 Hz, 2H), 3.27-3.23(m, 1H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 11.0, 9.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = -16.5, 10.7, 3.8 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.48 (ddd, *J* = -16.7, 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 200.70(C), 197.96(C), 162.04(C), 161.95(C), 158.84(C), 158.42(C), 154.77(C), 154.68(C), 143.19(C), 143.06(C), 137.91(C), 137.74(C), 135.46(C), 134.12(C), 134.03(C), 133.22(C), 130.35(C), 130.30(C), 129.55(C), 128.93(C), 128.34(C), 127.79(C), 127.74(C), 127.16(C), 127.03(C), 125.31(C), 125.21(C), 125.14(C), 124.36(C), 123.56(C), 119.79(C), 119.47(C), 114.64(C), 114.53(C), 114.25(C), 58.91(C), 55.56(C), 55.30(C), 53.07(C), 43.61(C), 36.90(C), 32.17(C), 30.24(C), 29.55(C), 29.50(C), 16.48(C), 15.33(C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₁H₂₉NO₅ 495.2046, found 495.2068.

Table 6. NMR assignments for compound **8f** and **9f**.

Compound position		δ ¹ H	Signal	J _{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
8f	9f					
2		-	-	-	154.77	-
	2	-	-	-	154.68	-
3a		-	-	-	119.47	2.71(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.21-3.25(H7)
	3a	-	-	-	119.79	2.48(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.23-3.27(H7)
4		Ha 2.71	ddd	-16.5,10.7,3.8	29.55	3.28(H5), 3.18(H6)
		Hb 2.46-2.54	m	-		
	4	Ha 2.48	ddd	-16.7,10.2,2.0	30.24	3.44(H5), 3.86(H6)
		Hb 2.46-2.54	m	-		
5		3.28	td	11.0,10.7,5.1	43.61	2.71(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.18(H6)
	5	3.44	td	11.5,10.2,5.7	36.90	2.48(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.86(H6)
6		3.18	dd	11.0,9.2	58.91	2.46-2.54(Hb4), 3.28(H5), 3.21-3.25(H7), 1.25(H8)
	6	3.86	dd	11.5,5.6	53.07	2.46-2.54(Hb4), 3.44(H5), 3.23-3.27(H7), 1.15(H8)
7		3.21-3.25	m	-	32.17	3.28(H5), 3.18(H6), 1.25(H8)
	7	3.23-3.27	m	-	29.5	3.44(H5), 3.86(H6), 1.15(H8)
7a		-	-	-	137.74	2.71(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.21-3.25(H7), 1.25(H8)
	7a	-	-	-	137.91	2.48(Ha4), 2.46-2.54(Hb4), 3.23-3.27(H7), 1.15(H8)
8		1.25	d	6.5	16.48	3.18(H6), 3.21-3.25(H7)
	8	1.15	d	6.9	15.33	3.86(H6), 3.23-3.27(H7)
9		-	-	-	200.70	3.18(H6), 6.36(H10), 7.30(H11)
	9	-	-	-	197.96	3.86(H6), 6.58(H10), 7.50(H11)
10		6.36	d	15.8	124.36	7.30(H11)
	10	6.58	d	15.9	123.56	7.50(H11)
11		7.30	d	15.8	143.06	6.36(H10)
	11	7.50	d	15.9	143.19	6.58(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

(E)-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-5-(thiophen-2-yl)-6-(3-(thiophen-2-yl)acryloyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8g, 9g)

Using method C, compounds **3b** and **6f** were reacted to produce a mixture of **8g/9g** (50:50) (74%), as a yellow solid; mp 191-193 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.67

(td, *J* = 11.1, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = -16.4, 10.6, 3.9 Hz, 1H),

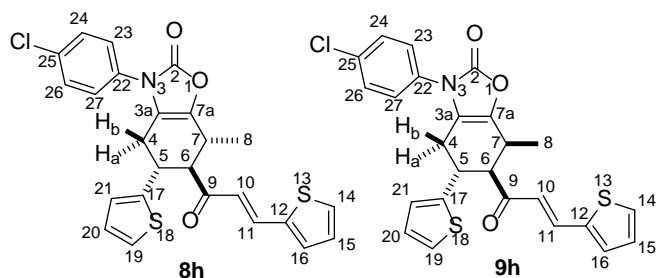
2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.52 (ddd, $J = -16.4, 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 200.15(C), 197.18(C), 159.24(C), 155.05(C), 154.98(C), 146.57(C), 144.13(C), 139.80(C), 139.72(C), 137.24(C), 137.20(C), 136.13(C), 135.74(C), 132.48(C), 132.48(C), 132.35(C), 129.48(C), 129.37(C), 128.54(C), 128.46(C), 127.13(C), 126.97(C), 126.95(C), 126.90(C), 126.88(C), 126.53(C), 126.44(C), 125.93(C), 125.09(C), 124.79(C), 124.25(C), 124.17(C), 123.48(C), 119.55(C), 119.32(C), 114.90(C), 60.05(C), 55.68(C), 54.58(C), 39.59(C), 33.28(C), 32.04(C), 30.37(C), 30.17(C), 29.24(C), 16.42(C), 15.39(C). HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$ 477.1069, found 477.1069.

Table 7. NMR assignments for compound 8g and 9g*.

Compound position		δ ^1H	Signal	J_{Hz}	δ ^{13}C	HMBC Interaction with proton:
8g	9g					
2		-	-	-	155.05	-
	2	-	-	-	154.98	-
3a		-	-	-	119.32	2.72(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.29-3.21(H7)
	3a	-	-	-	119.55	2.52(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.29-3.21(H7)
4		Ha 2.72	ddd	-16.4,10.6,3.9	30.17	3.67(H5), 3.12(H6)
		Hb 2.62-2.69	m	-		
	4	Ha 2.52	ddd	-16.4,9.6,2.0	30.37	3.80-3.85(H5), 3.74(H6)
		Hb 2.62-2.69	m	-		
5		3.67	td	11.1,10.6,5.4	39.59	2.72(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.12(H6)
	5	3.80-3.85	m	-	33.28	2.52(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.12(H6), 3.29-3.21(H7)
6		3.12	dd	11.1,9.4	60.05	2.72(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.67(H5), 3.29-3.21(H7)
	6	3.74	dd	10.9,5.5	54.58	2.52(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.80-3.85(H5), 3.29-3.21(H7)
7		3.29-3.21	m	-	32.04	3.67(H5), 3.12(H6)
	7	3.29-3.21	m	-	29.24	3.80-3.85(H5), 3.74(H6)
7a		-	-	-	137.2	2.72(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.29-3.21(H7), 1.23(H8)
	7a	-	-	-	137.2	2.52(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.74(H6), 3.29-3.21(H7), 1.14(H8)
8		1.23	d	6.8	16.42	3.12(H6)
	8	1.14	d	7.0	15.39	2.52(Ha4), 2.62-2.69(Hb4), 3.12(H6), 3.29-3.21(H7)
9		-	-	-	200.15	3.12(H6), 6.34(H10), 7.50(H11)
	9	-	-	-	197.18	3.74(H6), 6.53(H10), 7.68(H11)
10		6.34	d	15.5	125.09	7.50(H11)
	10	6.53	d	15.6	124.25	7.68(H11)
11		7.50	d	15.5	135.74	6.34(H10)
	11	7.68	d	15.6	136.13	6.53(H10)

* Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

(E)-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-(thiophen-2-yl)-6-(3-(thiophen-2-yl)acryloyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8h, 9h)



Using method B, compounds **3a** and **6f** were reacted to produce a mixture of **8a/9a** (55:45) (72%), as a yellow solid; mp 173-174 °C. ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.39 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 3.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.83 (td, $J = 10.7, 9.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.66 (td, $J = 11.1, 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.12 (dd, $J = 11.1, 9.4$ Hz,

1H), 2.78 (ddd, $J = -16.4, 10.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = -16.3, 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = -16.4, 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = -16.3, 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125.7 MHz): δ (ppm) 199.82(C), 196.88(C), 154.30(C), 154.25(C), 146.22(C), 143.80(C), 139.69(C), 139.60(C), 137.87(C), 137.83(C), 136.13(C), 135.72(C), 133.56(C), 133.50(C), 132.46(C), 132.42(C), 132.32(C), 129.72(C), 129.45(C), 129.34(C), 128.47(C), 128.40(C), 126.93(C), 126.88(C), 126.51(C), 126.32(C), 126.21(C), 126.16(C), 125.93(C), 124.94(C), 124.78(C), 124.39(C), 124.18(C), 124.08(C), 123.51(C), 118.80(C), 118.55(C), 59.83(C), 54.37(C), 39.56(C), 33.29(C), 31.94(C), 30.43(C), 30.33(C), 29.07(C), 16.32(C), 15.18(C).

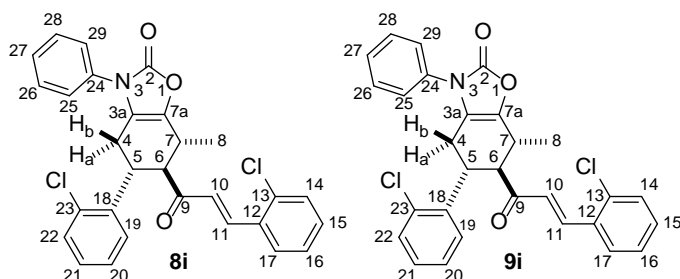
Table 8. NMR assignments for compound 8h and 9h*.

Compound position		δ ^1H	Signal	J_{Hz}	δ ^{13}C	HMBC Interaction with proton:
8h	9h					
2		-	-	-	154.30	-
	2	-	-	-	154.25	-
3a		-	-	-	118.55	2.78(Ha4) 2.68(Hb4), 3.21-3.29(H7)
	3a	-	-	-	118.80	2.58 (Ha4) 2.72 (Hb4), 3.21-3.29(H7)
4		Ha 2.78	ddd	-16.4,10.7,3.9	30.33	3.66(H5), 3.12(H6)
		Hb 2.68	ddd	-16.4, 5.5,2.2		

	4	Ha 2.58	ddd	-16.3,9.5,2.0	30.43	3.83(H5), 3.12 (H6)
		Hb 2.72	ddd	-16.3,5.7,1.1		
5		3.66	td	11.1,10.7,5.5	39.56	2.78(Ha4) 2.68(Hb4), 3.12(H6),
	5	3.83	td	10.7,9.5,5.7	33.29	2.58 (Ha4) 2.72 (Hb4), 3.74(H6), 3.21-3.29(H7)
6		3.12	dd	11.1,9.4	59.83	2.68(Hb4), 3.66(H5), 3.21-3.29(H7),
	6	3.74	dd	10.7,5.5	54.37	2.72 (Hb4), 3.83(H5), 3.21-3.29(H7)
7		3.21-3.29	m	-	31.94	3.66(H5), 3.12(H6)
	7	3.21-3.29	m	-	29.07	3.83(H5), 3.12 (H6)
7a		-	-	-	137.83	2.78(Ha4) 2.68(Hb4), 3.21-3.29(H7), 1.23(H8)
	7a	-	-	-	137.87	2.58 (Ha4) 2.72 (Hb4), 3.21-3.29(H7), 1.15(H8)
8		1.23	d	6.7	16.32	3.12(H6), 3.21-3.29(H7)
	8	1.15	d	6.9	15.18	2.58 (Ha4), 3.74(H6), 3.21-3.29(H7)
9		-	-	-	199.82	3.12(H6), 6.33(H10), 7.50(H11)
	9	-	-	-	196.88	3.74(H6), 6.54(H10), 7.68(H11)
10		6.33	d	15.6	124.94	7.50(H11)
	10	6.54	d	15.6	124.08	7.68(H11)
11		7.50	d	15.6	135.72	6.33(H10)
	11	7.68	d	15.6	136.13	6.54(H10)

* Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

(E)-5-(2-chlorophenyl)-6-(3-(2-chlorophenyl)acryloyl)-7-methyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8i,9i)



Using method B, compounds **3c** and **6c** were reacted to produce a mixture of **8i/9i** (38:62) (95%), as a yellow solid; mp 189-191 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 15H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 197.81(C), 154.67(C), 154.62(C), 139.83(C), 139.47(C), 137.61(C),

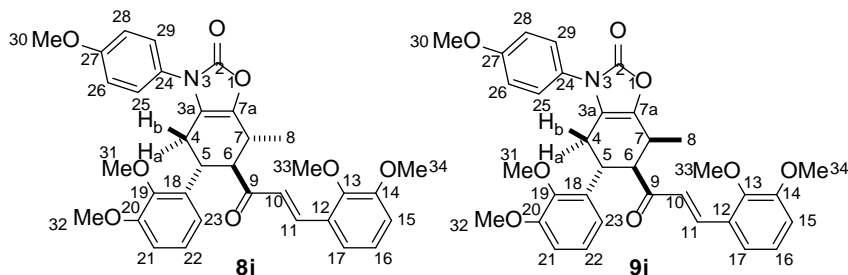
137.39(C), 135.71(C), 135.63(C), 133.90(C), 132.66(C), 132.53(C), 131.70(C), 131.61(C), 130.46(C), 130.38(C), 130.28(C), 129.61(C), 129.58(C), 128.70(C), 128.16(C), 127.90(C), 127.86(C), 127.82(C), 127.56(C), 127.49(C), 127.45(C), 127.30(C), 127.25(C), 125.23(C), 125.16(C), 119.59(C), 116.26(C), 60.54(C), 53.56(C), 32.20(C), 31.72(C), 31.06(C), 29.54(C), 22.79(C), 21.19(C), 16.40(C), 15.11(C). MS [EI⁺] *m/z* (%): 504 (M⁺), 505(64), 503(100), 338(42), 294(21), 201(85), 165(42), 118(26), 77(19).

Table 9. NMR assignments for compound **8i** and **9i**.*

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C
8i	9i				
2		-	-	-	154.67
	2	-	-	-	154.62
	3a				119.59
	4	Ha 2.52-2.62	m	-	Not observed
		Hb 2.65	dd	16.3, 4.8	
	5	3.99-4.08	m	-	Not observed
	6	4.06-4.16	m	-	Not observed
7		3.19-3.28	m	-	32.20
	7	3.30-3.39	m	-	29.54
7a		-	-	-	137.39
	7a	-	-	-	137.61
8		1.30	d	6.7	16.40
	8	1.20	d	6.9	15.11
	9	-	-	-	197.81
10		6.61	d	16.0	127.45
	10	6.71	d	15.6	127.30
11		7.86	d	16.0	139.83
	11	7.99	d	15.6	139.47

* Aromatic rings are not display in this table see above for aromatic signals. Signals for some hydrogens on compound **8i** were not observe on spectra, so they are not in this table (see attachments at the end of this document). Signals for some carbons, on both compounds, were not observe on spectra as well.

(E)-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-(3-(2,3-dimethoxyphenyl)acryloyl)-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8j, 9j)



Using method B, compounds **3b** and **6d** were reacted to produce a mixture of **8j/9j** (25:82) (91%), as a white solid; mp 215-216 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz,

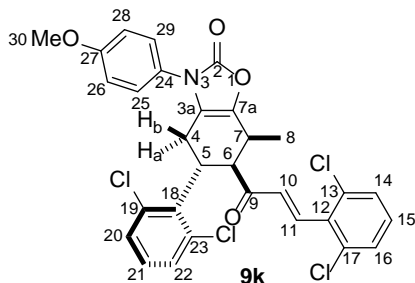
1H), 4.03 (dd, *J* = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33 – 3.27 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = -16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = -16.4, 10.1 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 198.62(C), 159.10(C), 155.02(C), 153.29(C), 153.02(C), 149.03(C), 146.73(C), 138.12(C), 137.30(C), 137.28(C), 128.54(C), 128.08(C), 126.97(C), 126.86(C), 126.79(C), 126.64(C), 124.45(C), 124.37(C), 124.29(C), 120.38(C), 119.41(C), 119.37(C), 118.11(C), 114.78(C), 114.61(C), 114.44(C), 110.73(C), 61.50(C), 60.69(C), 56.06(C), 55.71(C), 55.66(C), 51.95(C), 32.45(C), 31.03(C), 29.48(C), 28.50(C), 15.15(C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₄H₃₅NO₈ 585.2362, found 585.2353.

Table 10. NMR assignments for compound **8j** and **9j**.

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
8j	9j					
	2	-	-	-	155.02	-
	3a	-	-	-	120.38	2.33(Ha4), 2.53(Hb4), 3.33-3.27(H7)
	4	Ha 2.33	dd	-16.4,10.1	28.5	4.03(H6)
		Hb 2.53	dd	-16.4,5.5		
	5	3.88-3.93	m	-	Not observed	Not observed
	6	4.03	dd	11.6,5.4	51.95	2.53(Hb4), 3.33-3.27(H7), 1.17(H8)
	7	3.27-3.33	m	-	29.48	4.03(H6), 1.17(H8)
	7a	-	-	-	137.28	2.33(Ha4), 2.53(Hb4), 3.27-3.33(H7), 1.17(H8)
	8	1.28	d	6.7	-	3.12(H6)
	8	1.17	d	6.9	15.15	4.03(H6), 3.27-3.33(H7)
	9	-	-	-	198.62	4.03(H6), 6.81(H10), 7.92(H11)
	10	6.69	d	16.3	-	7.50(H11)
	10	6.81	d	16.4	126.97	7.92(H11)
	11	7.78	d	16.3	-	6.34(H10)
	11	7.92	d	16.4	138.12	6.81(H10), 7.16(H17)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals. Signals for several hydrogens on compound **8j** were not observe on spectra, so they are not in this table (see attachments at the end of this document).

(E)-5-(2,6-dichlorophenyl)-6-(3-(2,6-dichlorophenyl)acryloyl)-3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (8k, 9k)



Using method B, compounds **3b** and **6e** were reacted to produce a mixture of **8k/9k** (<1:99) (72%), as a green solid; dec. 130 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 4.41 (td, *J* = 11.5, 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = -16.2, 11.3, 1.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 16.2, 5.5 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 197.64(C), 159.24(C), 154.87(C), 137.44(C), 137.37(C), 137.26(C), 137.04(C), 135.23(C), 133.52(C), 132.70(C), 132.08(C), 130.21(C), 130.10(C), 129.12(C), 129.01(C), 128.97(C), 128.89(C), 128.51(C), 126.94(C), 126.49(C), 120.15(C), 116.19(C), 114.88(C),

55.66(C), 51.31(C), 34.47(C), 29.84(C), 23.77(C), 14.68(C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₃₀H₂₃NO₄Cl₄ 601.0381, found 601.0390.

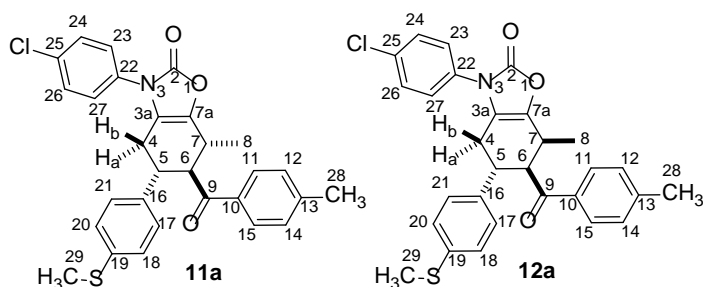
Table 11. NMR assignments for compound **9k**.

Compound position	δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
2	-	-	-	154.87	-
3a	-	-	-	120.15	2.95(Ha4), 2.33(Hb4), 4.41(H5), 3.35-3.42(H7)
4	Ha 2.95	ddd	-16.2,11.3,1.8	23.77	4.41(H5), 4.84(H6)

	Hb 2.33	dd	-16.2,5.5		
5	4.41	td	11.5,11.3,5.5	34.47	2.95(Ha4), 2.33(Hb4), 4.84(H6), 3.35-3.42(H7)
6	4.84	dd	11.5,5.3	51.31	2.33(Hb4), 4.41(H5), 3.35-3.42(H7), 1.20(H8)
7	3.35-3.42	m	-	29.84	4.41(H5), 4.84(H6), 1.20(H8)
7a	-	-	-	137.37	2.95(Ha4), 2.33(Hb4), 3.35-3.42(H7), 1.20(H8)
8	1.20	d	6.8	14.68	2.95(Ha4), 2.33(Hb4), 4.84(H6), 3.35-3.42(H7)
9	-	-	-	197.64	4.84(H6), 6.89(H10), 7.65(H11)
10	6.89	d	16.4	132.7	7.65(H11)
11	7.65	d	16.4	137.26	6.89(H10)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-6-(4-methylbenzoyl)-5-(4-(methylthio)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11a, 12a)



Using method B, compounds **3b** and **5a** were reacted to produce a mixture of **11a/12a** (12:88) (45%), as a white solid; mp 124-125 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 0H), 4.46 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.40 (td, *J* = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = -16.5, 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.18

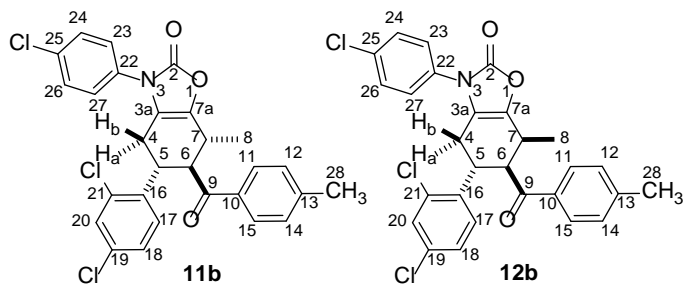
(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 MHz): δ (ppm) 201.88 (C), 197.84 (C), 154.40 (C), 154.28 (C), 144.63 (C), 144.23 (C), 140.29 (C), 138.00 (C), 137.98 (C), 137.70 (C), 137.29 (C), 136.72 (C), 136.04 (C), 134.02 (C), 133.46 (C), 133.40 (C), 132.52 (C), 132.39 (C), 129.81 (C), 129.75 (C), 129.70 (C), 129.27 (C), 128.40 (C), 128.29 (C), 128.23 (C), 127.71 (C), 127.06 (C), 126.87 (C), 126.24 (C), 126.18 (C), 119.40 (C), 119.08 (C), 77.41 (C), 77.16 (C), 76.91 (C), 53.81 (C), 49.18 (C), 44.12 (C), 37.25 (C), 30.00 (C), 29.73 (C), 29.13 (C), 21.74 (C), 16.48 (C), 15.95 (C), 15.88 (C), 15.16 (C).

Table 12. NMR assignments for compound 11a and 12a*.

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
12a	11a					
2		-	-	-	154.28	-
	2	-	-	-	154.40	-
3a	-	-	-	-	119.40	2.62-2.48 (Ha4,Hb4), 3.58-3.48 (H5), 3.26-3.17 (H7)
4		Ha 2.62-2.48	m	-	30.00	3.58-3.48 (H5)
		Hb 2.62-2.48	m	-		
4		Ha 2.73	ddd	-16.5, 11.0, 4.0	29.13	Not observed
		Hb 2.62-2.48	m	-		
5		3.58-3.48	m	-	37.25	2.62-2.48 (Ha4,Hb4), 4.46 (H6), 3.26-3.17 (H7)
	5	3.40	td	11.2, 5.3	44.12	2.73 (Ha4), 2.62(Hb4), 3.87 (H6)
6		4.46	dd	11.4, 5.7	49.18	2.62-2.48 (Ha4,Hb4), 3.58-3.48 (H5), 3.26-3.17 (H7), 1.06 (H8)
	6	3.87	dd	11.2, 9.4	53.81	2.62-2.48 (Hb4), 3.40 (H5), 1.18 (H8)
7		3.26-3.17	m	-	29.73	4.46 (H6), 1.06 (H8)
	7	3.29-3.23	m	-	33.13	3.40 (H5), 3.87 (H6), 1.18 (H8)
7a	-	-	-	-	138.00	2.62-2.48 (Ha4,Hb4), 4.46 (H6), 3.26-3.17 (H7), 1.06 (H8)
8		1.06	d	6.9	15.16	4.46 (H6), 3.26-3.17 (H7)
	8	1.18	d	6.8	16.48	3.87 (H6)
9	-	-	-	-	197.84	3.58-3.48 (H5), 4.46 (H6), 3.26-3.17 (H7)
	9	-	-	-	201.87	3.87 (H6)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

3-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-6-(4-methylbenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11b, 12b)



Using method B, compounds **3b** and **5b** were reacted to produce a mixture of **11b/12b** (13:87) (83%), as a white solid; mp 179-180 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 4.59 (ws, 1H), 4.04 (ws, 1H), 3.27 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = -16.2, 5.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 0H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 197.65 (C), 154.27 (C), 144.97 (C), 144.73 (C), 137.96 (C), 137.93 (C), 133.78 (C), 133.67 (C), 133.59 (C), 132.98 (C), 132.38 (C), 130.05 (C), 129.92 (C), 129.84

(C), 129.82 (C), 129.53 (C), 128.34 (C), 128.31 (C), 127.73 (C), 126.31 (C), 126.25 (C), 119.19 (C), 77.58 (C), 77.36 (C), 77.16

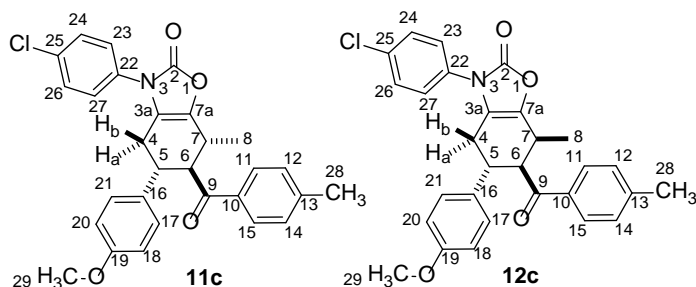
(C), 76.74 (C), 60.51 (C), 48.81 (C), 31.72 (C), 30.01 (C), 27.88 (C), 22.78 (C), 21.80 (C), 21.77 (C), 16.51 (C), 14.97 (C). HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{28}H_{23}Cl_3NO_3$ 526.0738, found 526.0736.

Table 13. NMR assignments for compound 11b and 12b*.

Compound position		δ 1H	Signal	J_{Hz}	δ ^{13}C	HMBC Interaction with proton:
12b	11b					
2		-	-	-	154.27	-
3a	-	-	-	-	119.19	2.62 (Hb4), 3.27 (H7)
4		Ha not observed	-	-	27.88	Not interactions observed
		Hb 2.62	dd	-16.2, 5.7		
5		4.04	ws	-	31.72	2.62 (Hb4), 3.27 (H7)
6		4.59	ws	-	48.82	2.62 (Hb4), 3.27 (H7), 1.21 (H8)
7		3.27	p	6.7	30.01	1.21 (H8)
7a	-	-	-	-	137.96	2.62 (Hb4), 3.27 (H7), 1.21 (H8)
8		1.07	d	6.7	14.97	3.27 (H7)
	8	1.21	d	6.8	Not observed	Not observed
9	-	-	-	-	197.65	Not with aliphatic proton

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-6-(4-methylbenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11c, 12c).



Using method B, compounds **3b** and **5c** were reacted to produce a mixture of **11c/12c** (54:46) (61%), as a white solid; mp 177-178 °C. 1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 4H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 6.65 – 6.55 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (td, $J = 11.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.39 (td, $J = 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J = -15.1, 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 3H), 2.41 (s,

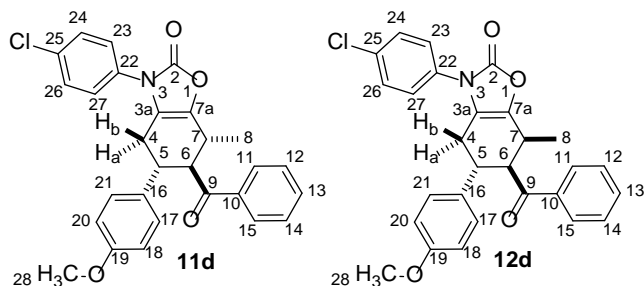
3H), 2.34 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR($CDCl_3$, 75.4 MHz): δ (ppm) 202.16 (C), 198.00 (C), 158.61 (C), 158.36 (C), 154.50 (C), 154.38 (C), 144.56 (C), 144.10 (C), 138.09 (C), 136.18 (C), 135.41 (C), 134.25 (C), 133.50 (C), 133.44 (C), 132.84 (C), 132.64 (C), 132.52 (C), 129.76 (C), 129.74 (C), 129.25 (C), 129.00 (C), 128.27 (C), 128.25 (C), 128.19 (C), 126.31 (C), 126.25 (C), 119.51 (C), 119.23 (C), 114.26 (C), 113.97 (C), 55.28 (C), 54.24 (C), 49.49 (C), 43.90 (C), 37.01 (C), 33.16 (C), 30.20 (C), 29.78 (C), 29.36 (C), 21.77 (C), 21.70 (C), 16.53 (C), 15.22 (C). HRMS (ESI $^+$): m/z $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{28}H_{26}Cl_3NNaO_4$ 510.1443, found 510.1437.

Table 14. NMR assignments for compound 11c and 12c*.

Compound position		δ 1H	Signal	J_{Hz}	δ ^{13}C	HMBC Interaction with proton:
12c	11c					
2		-	-	-	154.38	-
	2	-	-	-	154.50	-
3a	-	-	-	-	119.51	2.64-2.48 (Ha4, Hb4), 3.25-3.17 (H7)
	3a	-	-	-	119.23	2.73 (Ha4), 2.64-2.48 (Hb4), 3.39 (H5), 3.31-3.24 (H7)
4		Ha 2.64-2.48	m	-	30.20	3.53 (H5)
		Hb 2.64-2.48	m	-		
	4	Ha 2.73	ddd	-15.1, 10.9, 4.0	29.36	3.39 (H5)
		Hb 2.64-2.48	m	-		
5		3.53	td	11.4, 6.2	37.01	2.64-2.48 (Ha4, Hb4), 4.43 (H6), 3.25-3.17 (H7)
	5	3.39	td	11.0, 5.4	43.90	2.73 (Ha4), 2.64-2.48 (Hb4), 3.85 (H6)
6		4.43	dd	11.4, 5.6	49.49	2.64-2.48 (Ha4, Hb4), 3.53 (H5), 3.25-3.17 (H7), 1.07 (H8)
	6	3.85	dd	11.0, 9.4	54.24	2.73 (Ha4), 2.64-2.48 (Hb4), 3.39 (H5), 3.31-3.24 (H7), 1.18 (H8)
7		3.25-3.17	m	-	29.78	4.43 (H7), 1.07 (H8)
	7	3.31-3.24	m	-	33.16	2.73 (Ha4), 3.85 (H6), 1.18 (H8)
7a	-	-	-	-	138.09	2.64-2.48 (Ha4, Hb4), 1.07 (H8)
	7a	-	-	-	138.09	2.73 (Ha4), 2.64-2.48 (Hb4), 3.31-3.24 (H7), 1.18 (H8)
8		1.07	d	6.9	14.97	4.43 (H6), 3.25-3.17 (H7)
	8	1.18	d	6.8	16.53	3.31-3.24 (H7)
9	-	-	-	-	198.00	4.43 (H6)
	9	-	-	-	202.16	3.39 (H5), 3.85 (H6), 3.31-3.24 (H7)

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

6-benzoyl-3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11d, 12d)



Using method B, compounds **3b** and **5d** were reacted to produce a mixture of **11d/12d** (53:47) (46%), as a white solid; mp 176-177 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 12H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.63 – 6.53 (m, 2H), 4.46 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.0, 9.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (td, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = -15.1, 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75.4

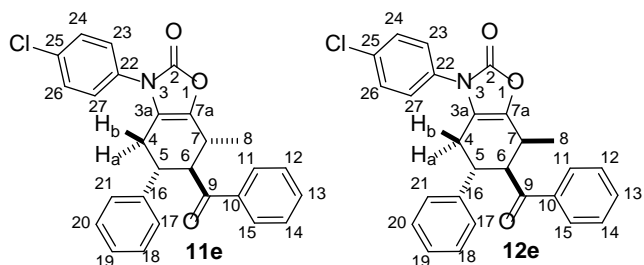
MHz): δ (ppm) 202.86 (C), 198.49 (C), 158.67 (C), 158.39 (C), 154.49 (C), 154.36 (C), 138.73 (C), 138.01 (C), 137.99 (C), 136.71 (C), 135.28 (C), 133.60 (C), 133.51 (C), 133.46 (C), 133.11 (C), 132.61 (C), 132.57 (C), 132.49 (C), 129.74 (C), 129.08 (C), 129.03 (C), 128.49 (C), 128.22 (C), 128.12 (C), 127.99 (C), 126.31 (C), 126.25 (C), 119.53 (C), 119.23 (C), 114.27 (C), 113.97 (C), 55.28 (C), 54.64 (C), 49.67 (C), 44.09 (C), 37.03 (C), 33.02 (C), 30.13 (C), 29.69 (C), 29.28 (C), 16.55 (C), 15.24 (C). HRMS (EI): *m/z* [*M*⁺] Calcd for C₂₈H₂₄ClNO₄ 473.1394, found 473.1318.

Table 15. NMR assignments for compound **11d** and **12d**^a.

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
A	B					
2		-	-	-	154.36	-
	2	-	-	-	154.49	-
3a		-	-	-	119.53	2.66-2.55 (Ha4, Hb4), 3.26-3.18 (H7)
	3a	-	-	-	119.23	2.75 (Ha4), 2.55-2.47 (Hb4), 3.31-3.27 (H7)
4		Ha 2.66-2.55	m	-	30.13	3.54 (H5)
		Hb 2.66-2.55	m	-		
	4	Ha 2.75	ddd	-15.1, 10.9, 4.0	29.28	3.37 (H5)
		Hb 2.55-2.47	m	-		
5		3.54	td	11.3, 6.3	37.03	2.66-2.55 (Ha4, Hb4), 4.46 (H6), 3.26-3.18 (H7)
	5	3.37	td	11.0, 5.3	44.09	2.75 (Ha4), 2.55-2.47 (Hb4), 3.86 (H6)
6		4.46	dd	11.3, 5.6	49.67	2.66-2.55 (Ha4, Hb4), 3.54 (H5), 3.26-3.18 (H7), 1.08 (H8)
	6	3.86	dd	11.0, 9.4	54.64	2.55-2.47 (Hb4), 3.37 (H5)
7		3.26-3.18	m	-	29.69	3.54 (H5), 4.46 (H6), 1.08 (H8)
	7	3.31-3.27	m	-	33.02	3.86 (H6), 1.08 (H8)
7a		-	-	-	137.99	2.66-2.55 (Ha4, Hb4), 3.26-3.18 (H7), 1.98 (H8)
	7a	-	-	-	138.01	2.75 (Ha4), 2.55-2.47 (Hb4), 3.31-3.27 (H7), 1.08 (H8)
8		1.08	d	6.9	15.24	4.46 (H6), 3.26-3.18 (H7)
	8	1.20	d	6.8	16.55	3.86 (H6)
9		-	-	-	198.49	4.46 (H6)
	9	-	-	-	202.86	3.37 (H5), 3.86 (H6)

^aAromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

6-benzoyl-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11e, 12e)



Using method B, compounds **3b** and **5e** were reacted to produce a mixture of **11e/12e** (45:55) (62%), as a white solid; mp dec. 210 °C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.68 – 7.53 (m, 4H), 7.52 – 6.91 (m, 20H), 4.52 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.1, 9.4 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 11.3, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (td, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 1H), 3.25 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = -15.1, 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.49 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 202.66 (C), 198.38 (C), 154.47 (C), 154.33 (C), 143.30 (C), 140.51 (C),

138.69 (C), 137.99 (C), 136.66 (C), 133.61 (C), 133.53 (C), 133.48 (C), 133.12 (C), 132.59 (C), 132.47 (C), 129.74 (C), 129.45 (C), 129.08 (C), 128.88 (C), 128.55 (C), 128.46 (C), 128.34 (C), 128.11 (C), 128.04 (C), 127.97 (C), 127.34 (C), 127.24 (C), 127.19 (C), 126.96 (C), 126.32 (C), 126.26 (C), 119.51 (C), 119.18 (C), 54.40 (C), 49.46 (C), 44.90 (C), 37.85 (C), 33.03 (C), 30.06 (C), 29.68 (C), 29.09 (C), 16.54 (C), 15.19 (C). HRMS (EI): *m/z* [*M*⁺] Calcd for C₂₇H₂₂ClNO₃ 443.1288, found 443.1284.

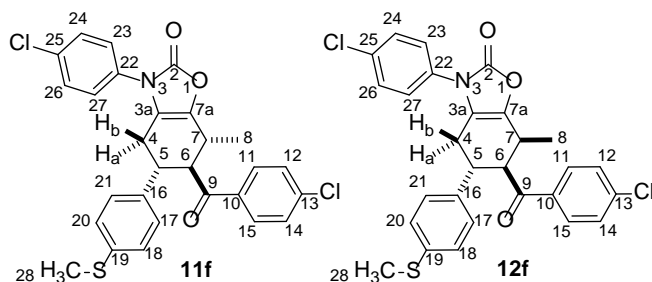
Table 16. NMR assignments for compound **11e** and **12e**^a.

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{H_z}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
12e	11e					
2		-	-	-	154.33	-
	2	-	-	-	154.47	-
3a		-	-	-	119.51	2.70-2.49 (Ha4, Hb4), 3.25 (H7)

	3a	-	-	-	119.18	2.79 (Ha4), 2.70-2.49 (Hb4), 3.36-3.29 (H7)
4		Ha 2.70-2.49	m	-	30.06	3.58 (H5)
		Hb 2.70-2.49	m	-		
4		Ha 2.79	ddd	-15.1, 10.9, 4.0	29.09	3.41 (H5)
		Hb 2.70-2.49	m	-		
5		3.58	td	11.3, 6.4	37.84	2.70-2.49 (Ha4, Hb4), 4.52 (H6), 3.25 (H7)
	5	3.41	td	11.0, 5.4		
6		4.52	dd	11.3, 5.6	49.46	2.70-2.49 (Ha4, Hb4), 3.58 (H5), 3.25 (H7), 1.09 (H8)
	6	3.91	dd	11.0, 9.4		
7		3.25	p	6.9	29.68	4.52 (H6), 1.09 (H8)
	7	3.36-3.29	m	-		
7a		-	-	-	137.99	2.70-2.49 (Ha4, Hb4), 3.25 (H7), 1.09 (H8)
	7a	-	-	-		
8		1.09	d	6.9	15.19	2.70-2.49 (Ha4, Hb4), 4.52 (H6), 3.25 (H7)
	8	1.22	d	7.0		
9		-	-	-	198.38	4.52 (H6)
	9	-	-	-		

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

6-(4-chlorobenzoyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-(4-(methylthio)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11f, 12f)



Using method B, compounds **3b** and **5f** were reacted to produce a mixture of **11f/12f** (23:74) (56%), as a white solid; mp 127-128 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 – 6.88 (m, 16H), 4.42 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 3.28 (ws, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 2.68 – 2.44 (m, 3H), 2.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 201.41 (C), 197.15 (C), 154.41 (C), 154.27 (C), 140.33 (C), 139.94 (C), 137.77 (C),

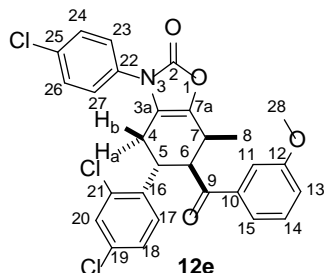
137.25 (C), 137.11 (C), 136.93 (C), 134.85 (C), 133.65 (C), 133.59 (C), 132.54 (C), 132.40 (C), 129.80 (C), 129.54 (C), 129.47 (C), 129.40 (C), 128.92 (C), 128.44 (C), 127.73 (C), 127.14 (C), 126.95 (C), 126.31 (C), 126.26 (C), 119.48 (C), 119.11 (C), 77.36 (C), 54.52 (C), 49.53 (C), 44.39 (C), 37.36 (C), 33.04 (C), 31.72 (C), 29.96 (C), 29.73 (C), 29.00 (C), 16.54 (C), 15.99 (C), 15.90 (C), 15.22 (C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₈H₂₃Cl₂NO₃ 523.0776, found 523.0753.

Table 17. NMR assignments for compound 11f and 12f.

Compound position		δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
12f	11f					
2		-	-	-	154.27	-
	2	-	-	-	154.41	-
3a		-	-	-	119.48	2.68-2.44 (Ha4, Hb4), 3.21 (H7)
	3a	-	-	-	119.11	2.83-2.66 (Ha4), 2.68-2.44 (Hb4), 3.28 (H7)
4		Ha 2.68-2.44	m	-	29.96	3.53 (H5)
		Hb 2.68-2.44	m	-		
4		Ha 2.83-2.66			29.00	3.37 (H5)
		Hb 2.68-2.44				
5		3.53	td	11.4, 6.2	37.36	2.68-2.44 (Ha4, Hb4), 4.42 (H6), 3.21 (H7)
	5	3.37	td	10.3, 5.3		
6		4.42	dd	11.4, 5.6	49.53	2.68-2.44 (Ha4, Hb4), 3.53 (H5), 3.21 (H7), 1.07 (H8)
	6	3.80	t	10.3		
7		3.21	t	6.6	29.73	3.53 (H5), 4.42 (H6), 1.07 (H8)
	7	3.28	ws	-		
7a		-	-	-	137.25	2.68-2.44 (Ha4, Hb4), 3.21 (H7) 1.07 (H8)
	7a	-	-	-		
8		1.07	d	6.6	15.22	4.42 (H6), 3.21 (H7)
	8	1.19	d	6.6		
9		-	-	-	197.15	4.42 (H6)
	9	-	-	-		

*Aromatic rings are not in this table see above for aromatic signals.

6-(4-chlorobenzoyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-(4-(methylthio)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one. (11e, 12e)



Using method B, compounds **3b** and **5g** were reacted to produce a mixture of **11g/12g** (<1:99) (93%), as a white solid; mp 160-161 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.25 (m, 8H), 7.23 – 6.94 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 – 3.20 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = -16.2, 5.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) 197.95 (C), 160.39 (C), 154.24 (C), 139.46 (C), 137.87 (C), 137.56 (C), 134.77 (C), 133.69 (C), 133.05 (C), 132.36 (C), 130.18 (C), 130.09 (C), 129.84 (C), 127.79 (C), 126.31 (C), 126.25 (C), 120.56 (C), 120.41 (C), 119.17 (C), 112.62 (C), 55.61 (C), 49.16 (C), 30.06 (C), 27.90 (C), 15.03 (C). HRMS (EI): *m/z* [M⁺] Calcd for C₂₈H₂₂Cl₃NO₄ 541.0615, found 541.0621.

Table 18. NMR assignments for compound 12e*.

Compound position	δ ¹ H	Signal	<i>J</i> _{Hz}	δ ¹³ C	HMBC Interaction with proton:
12e					
2	-	-	-	154.24	-
3a	-	-	-	119.17	2.48 (H4a), 2.62 (H4b), 3.38-3.20 (H7)
4	Ha 2.48	s	-	27.90	4.05 (H5)
	Hb 2.62	dd	-16.2, 5.6		
5	4.05	s	-	ND	-
6	4.59	s	-	49.16	2.48 (H4a), 2.62 (H4b), 4.05 (H5), 3.38-3.20 (H7), 1.09 (H8)
7	3.38-3.20	m	6.6	30.06	4.05 (H5), 4.59 (H6), 1.09 (H8)
7a	-	-	-	137.56	2.48 (H4a), 2.62 (H4b), 3.38-3.20 (H7) 1.09 (H8)
8	1.09	d	7.2	15.03	4.59 (H6), 3.238-3.20 (H7)
9	-	-	-	197.95	4.59 (H6)

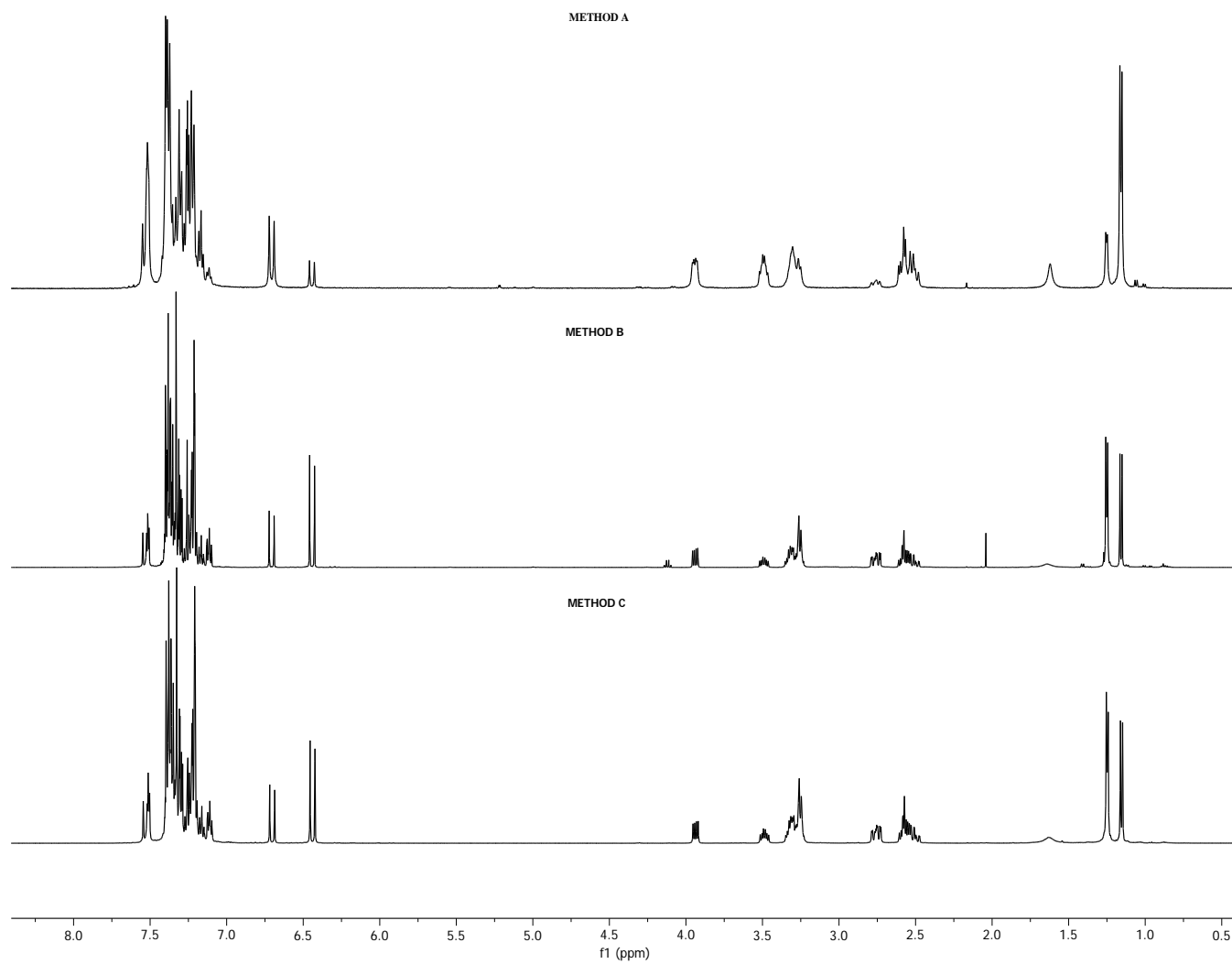
References

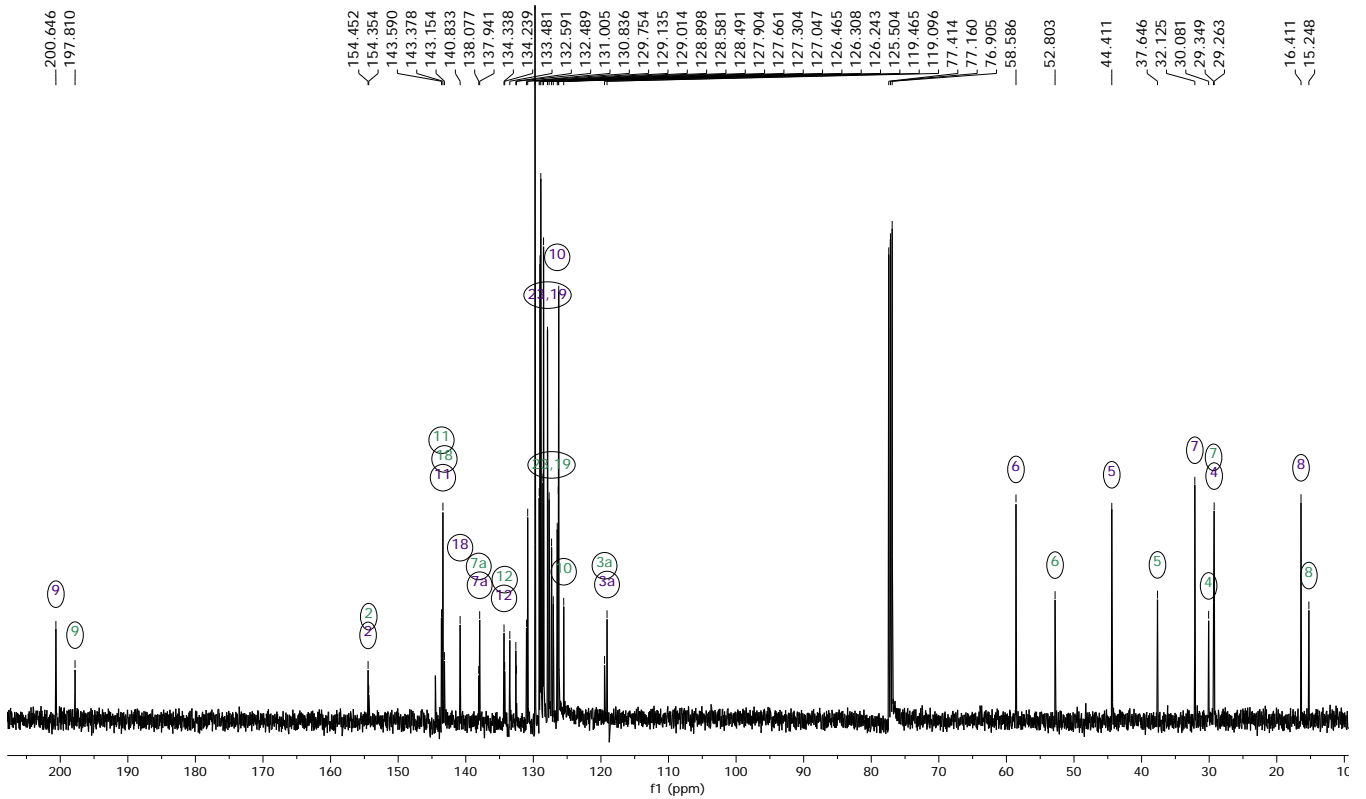
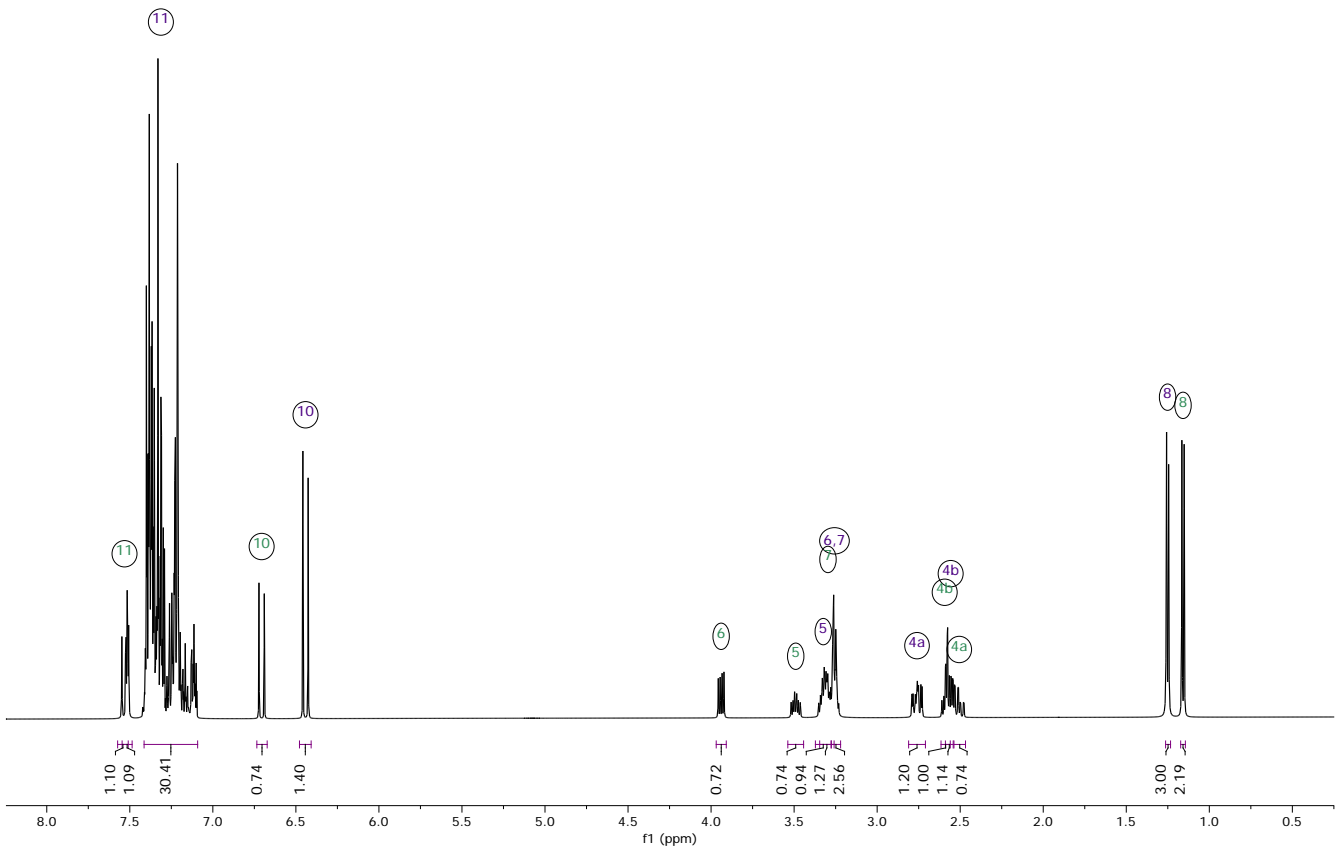
- [1] "Ace pressure tube Z564621," can be found under <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/z564621>, n.d.
- [2] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [3] A. Fuentes, R. Martínez-Palou, H. A. Jiménez-Vázquez, F. Delgado, A. Reyes, J. Tamariz, *Monatsh Chem* **2005**, *136*, 177–192.

SPECTRA

Compound 8a, 9a ^1H NMR and ^{13}C NMR

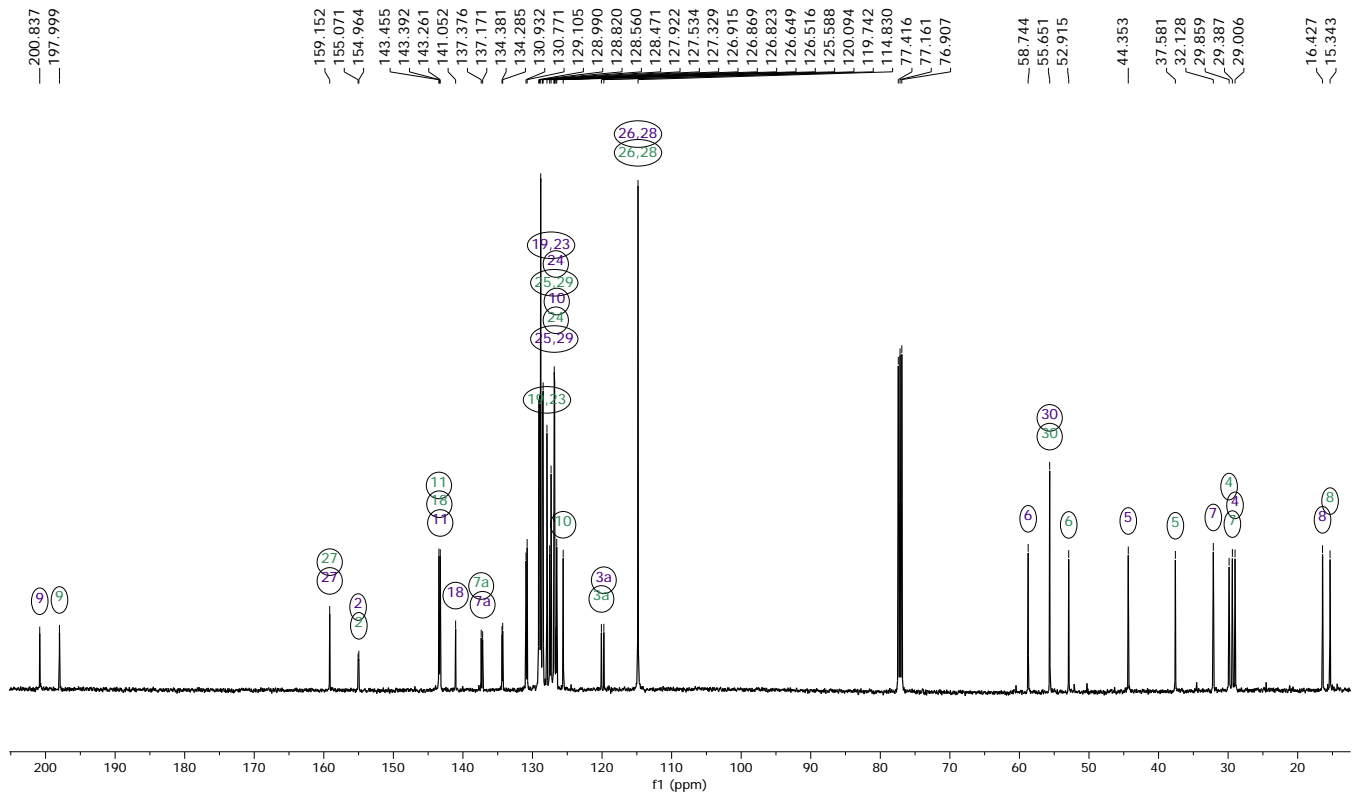
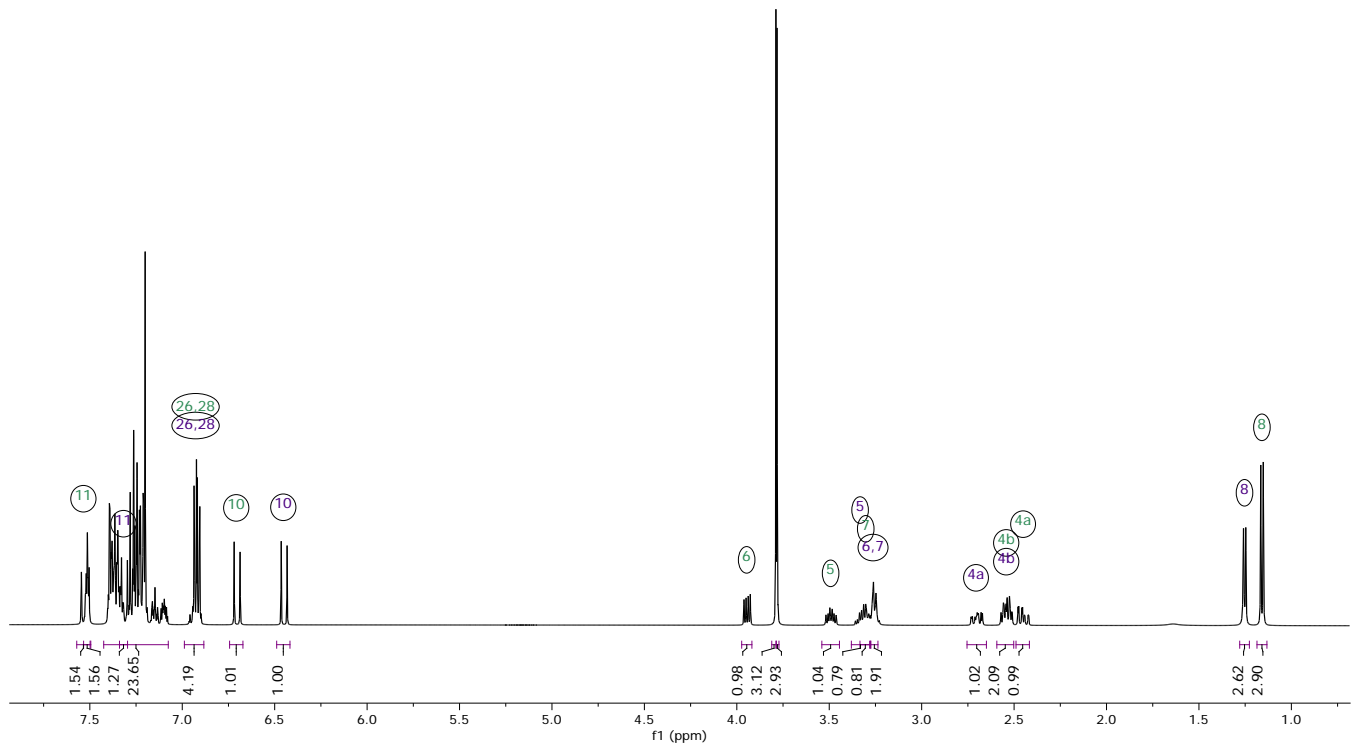
Purple = 8 Green = 9





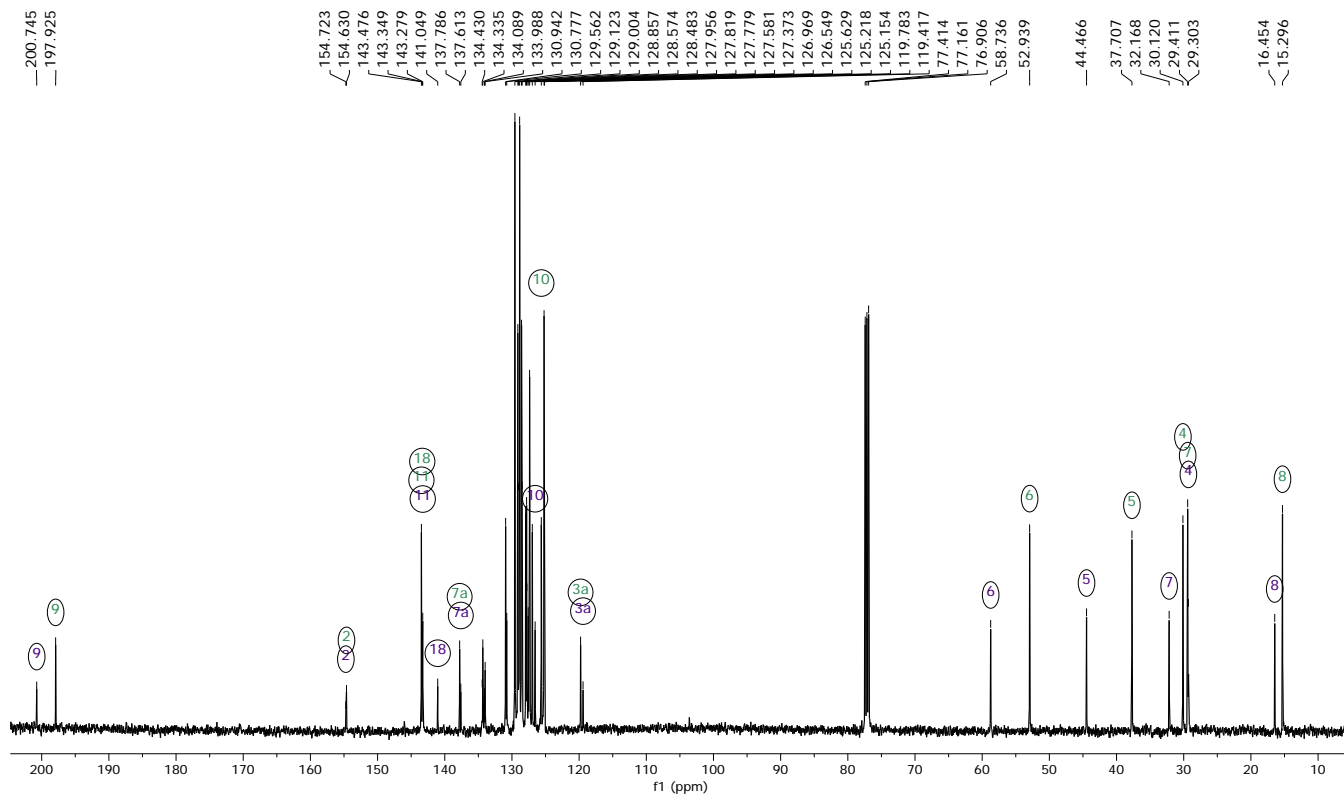
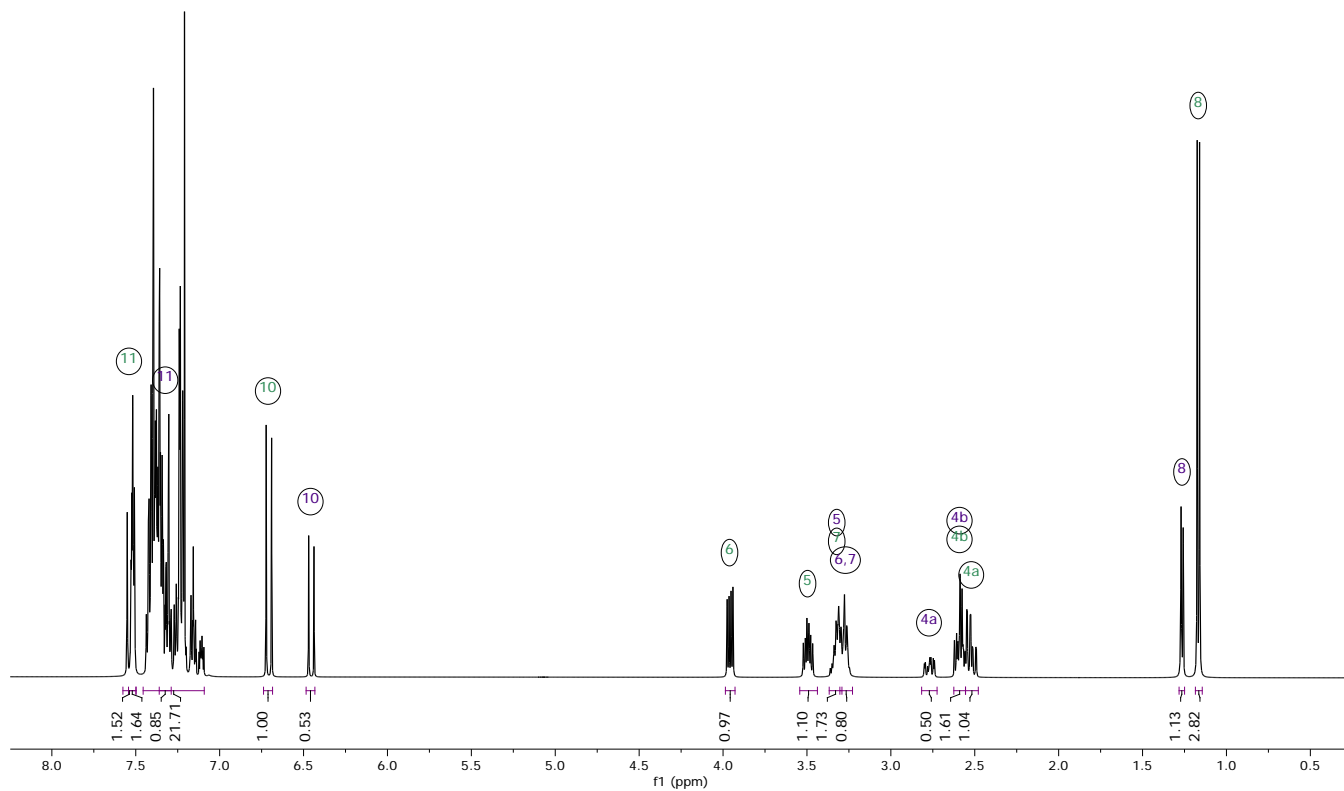
Compound 8b, 9b ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9



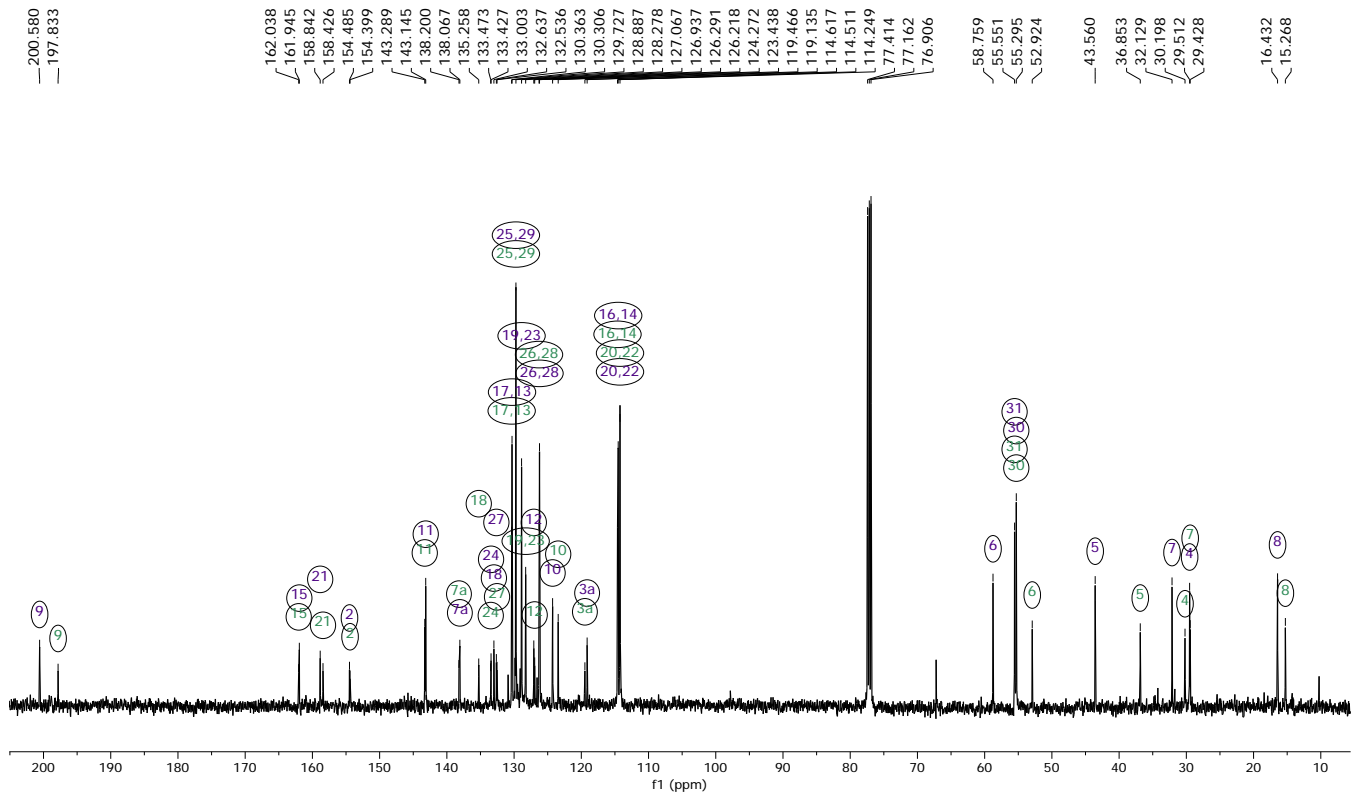
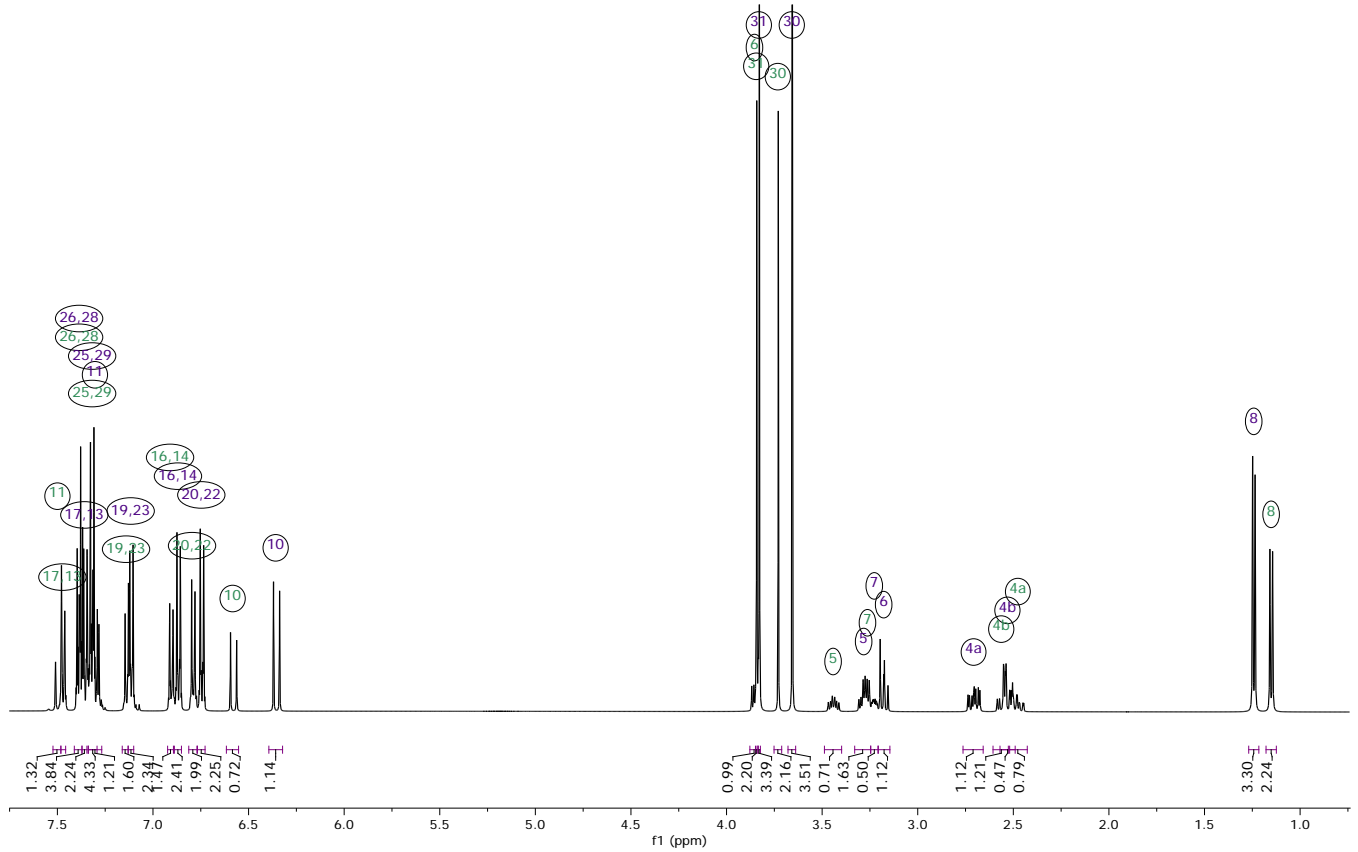
Compound 8c, 9c ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9



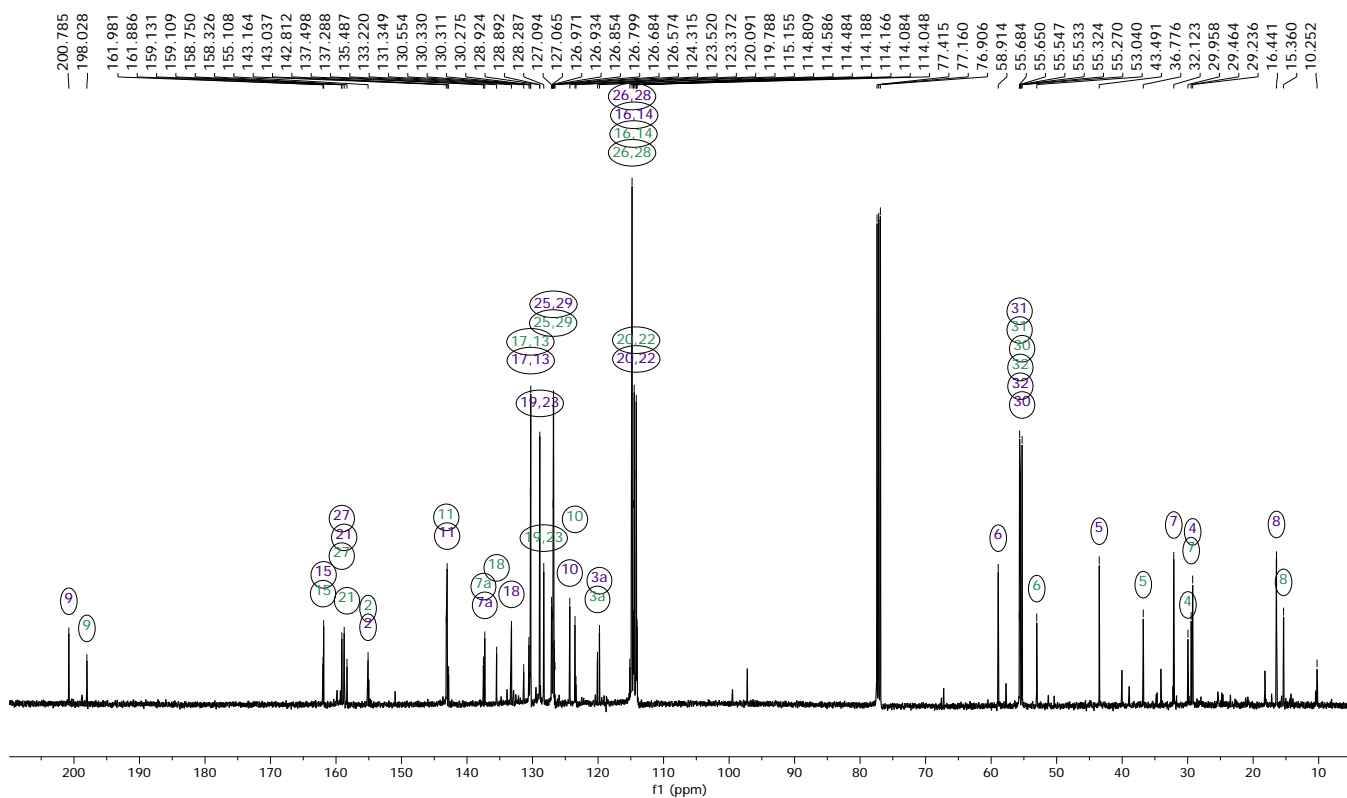
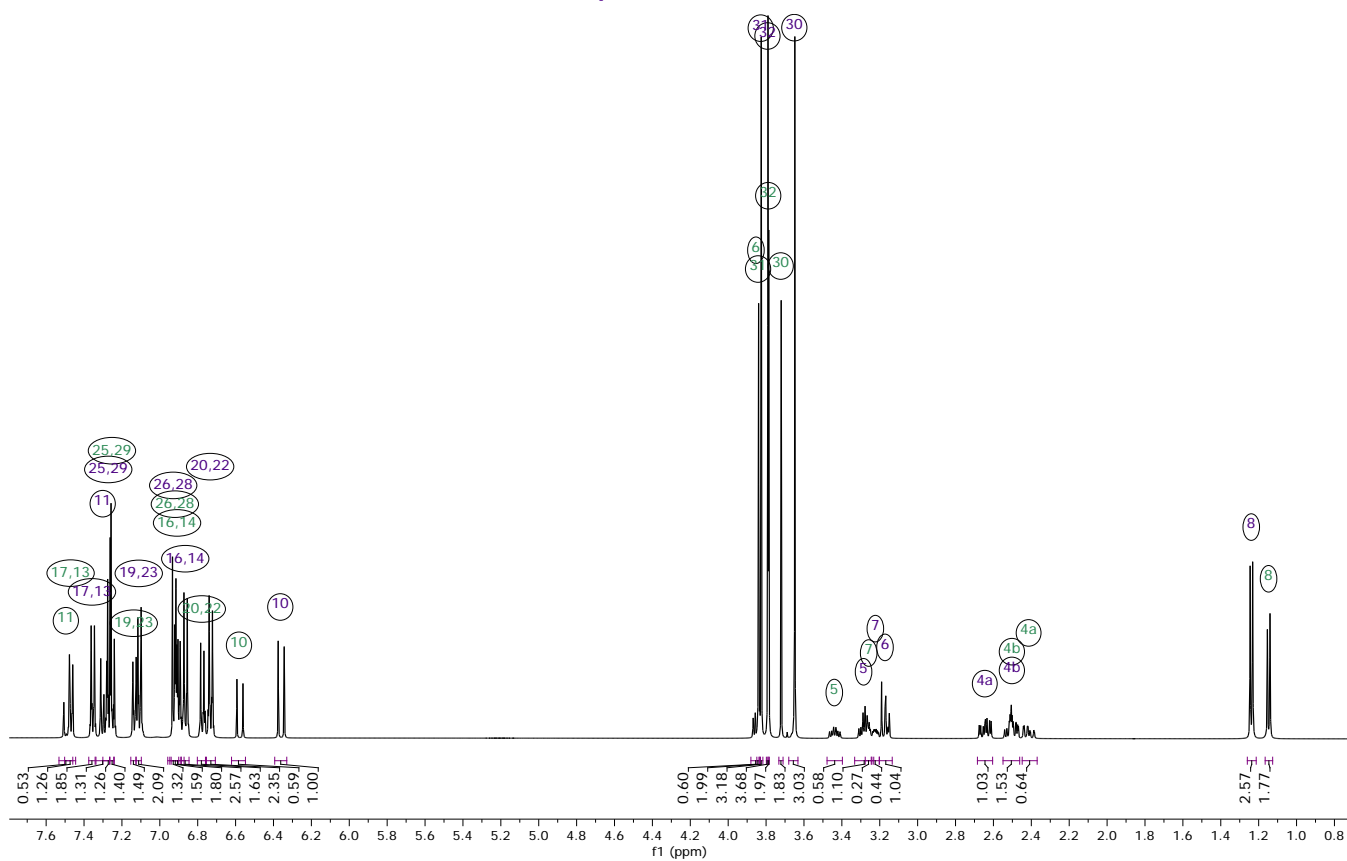
Compound 8d, 9d ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9



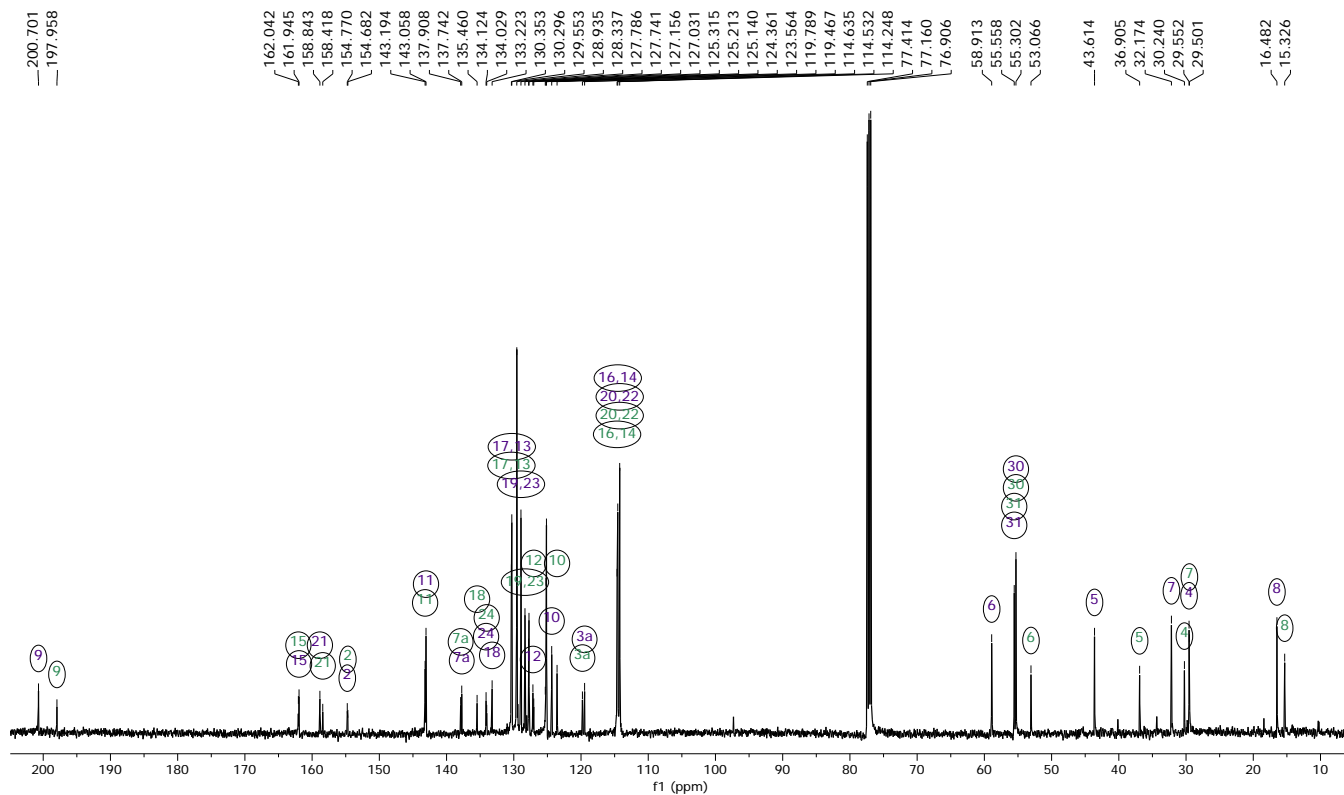
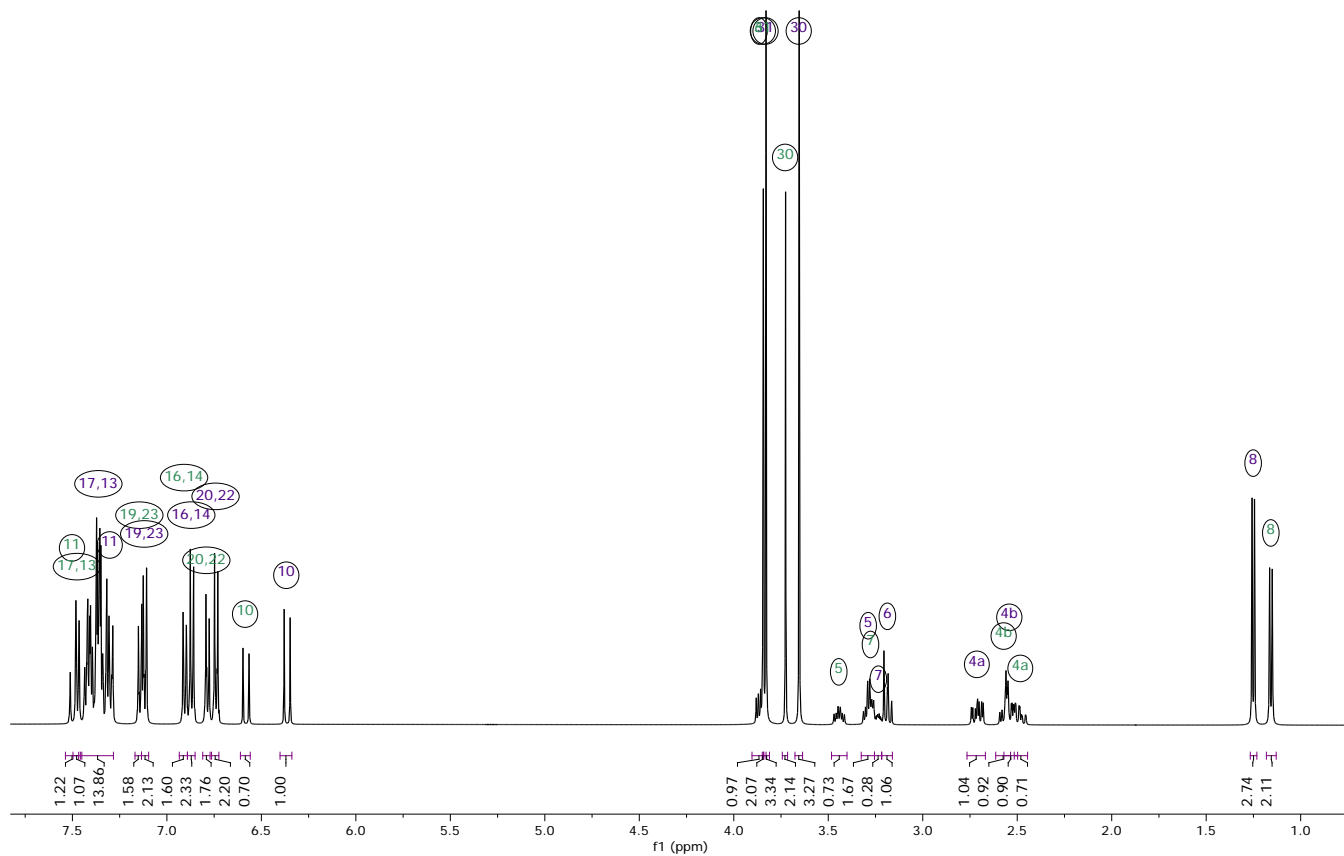
Compound 8e, 9e ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9



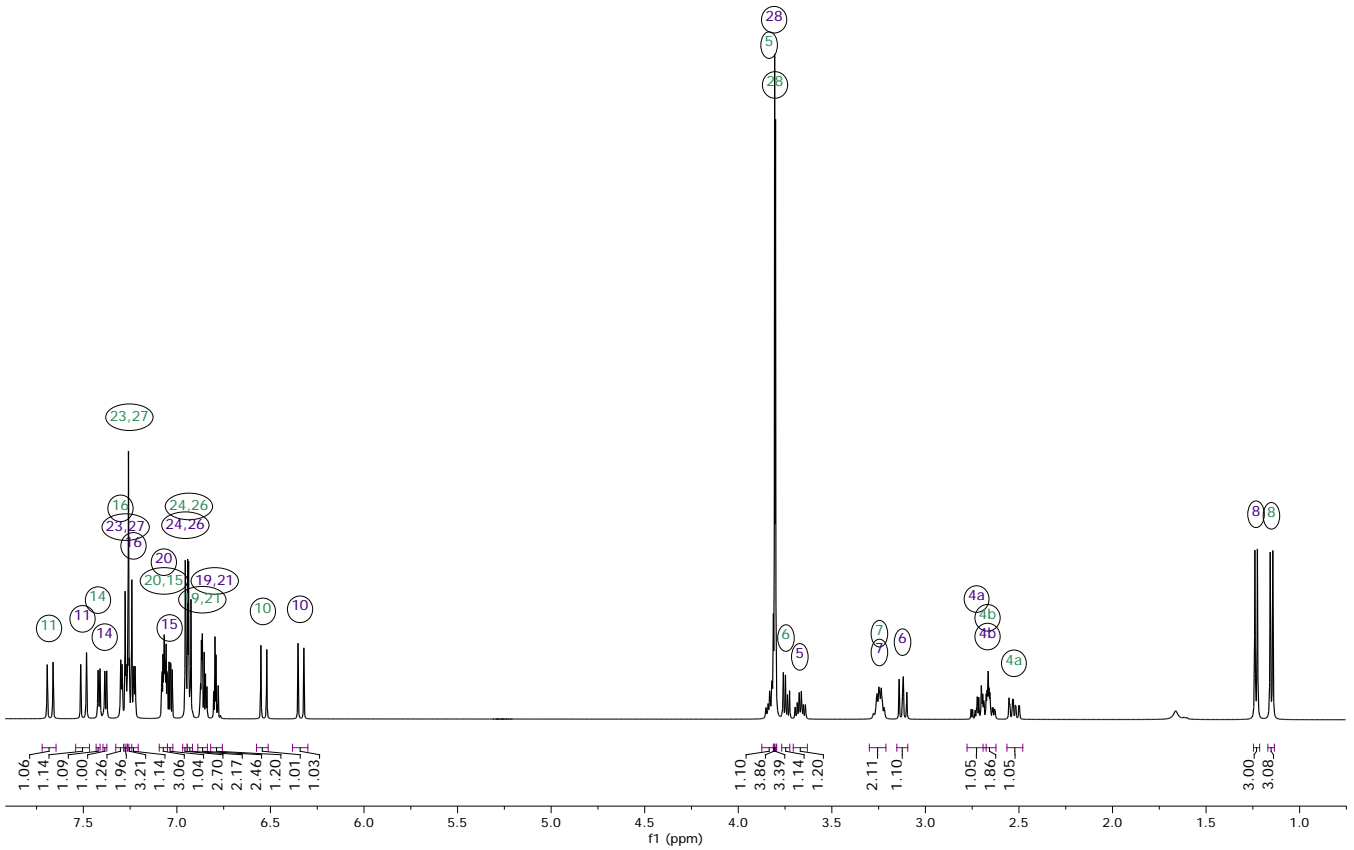
Compound 8f, 9f ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9



Compound 8g, 9g ¹H NMR and ¹³C NMR

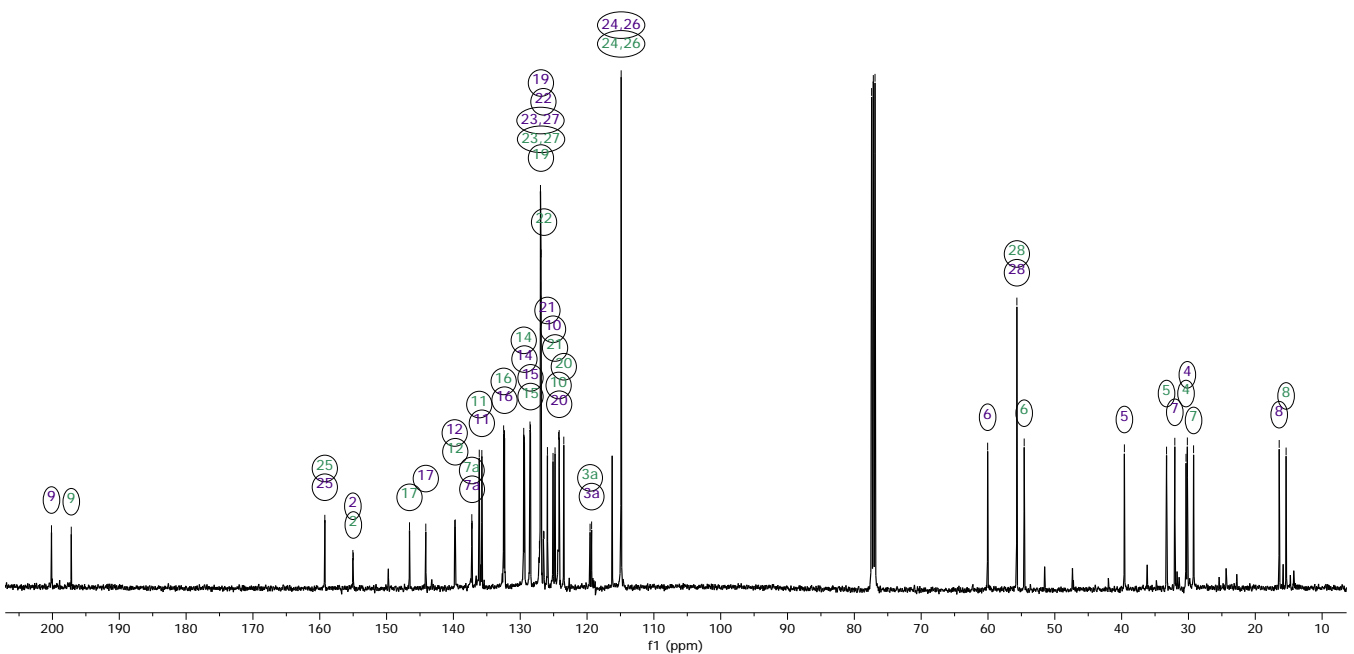
Purple = 8 Green = 9



200.147
197.186

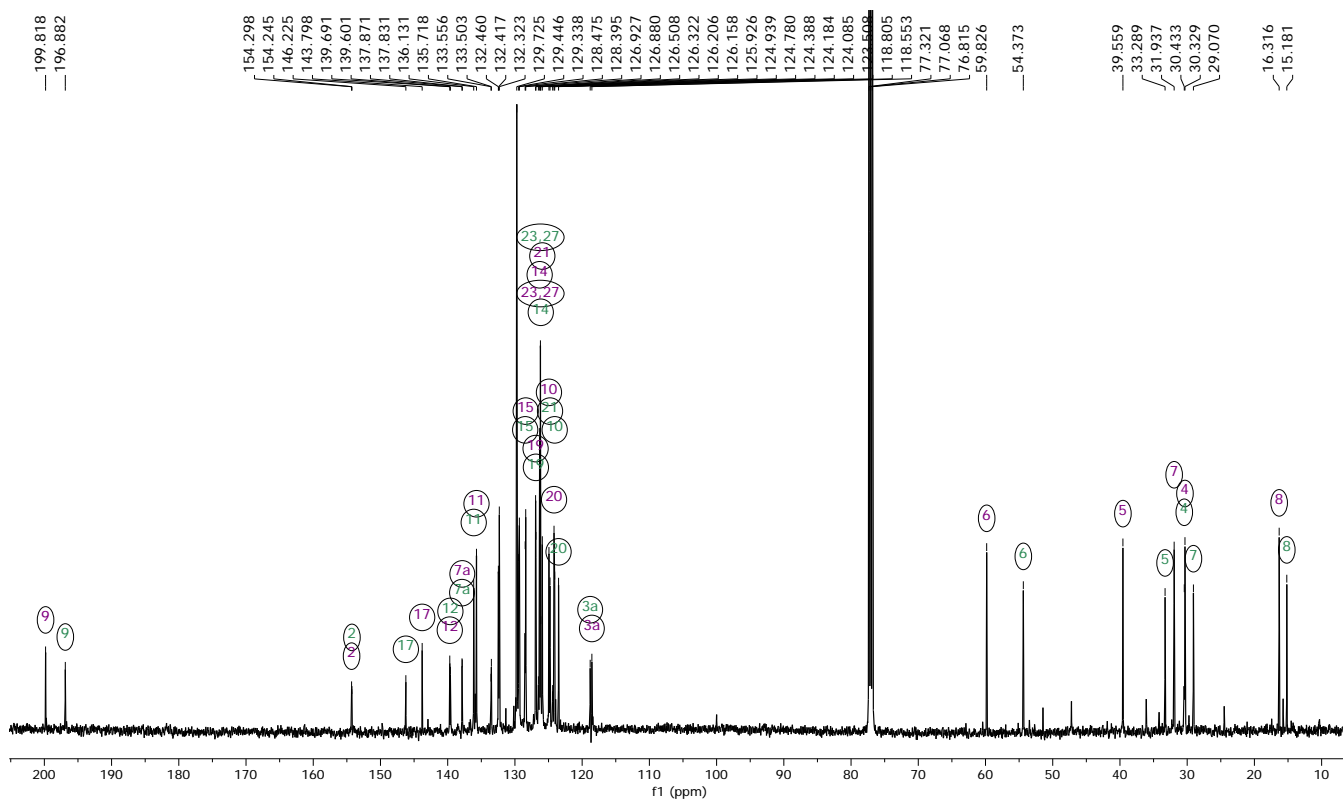
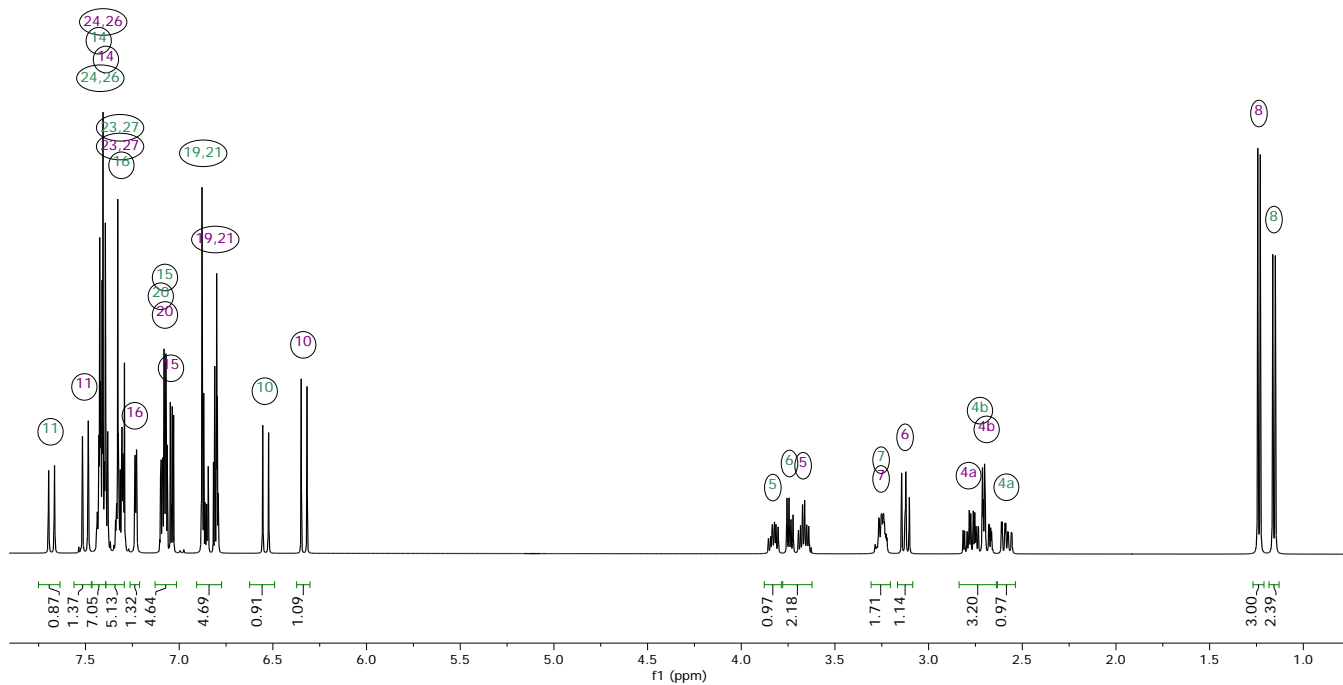
159.243
155.045
154.978
146.570
144.131
139.804
139.718
137.244
137.202
136.131
135.745
132.484
132.351
129.476
129.374
128.537
128.462
127.130
126.970
126.949
126.905
126.882
126.531
126.435
125.928
125.091
124.789
124.253
124.169
123.480
119.548
119.317
114.895
77.415
77.160
76.906
60.053
55.677
54.583

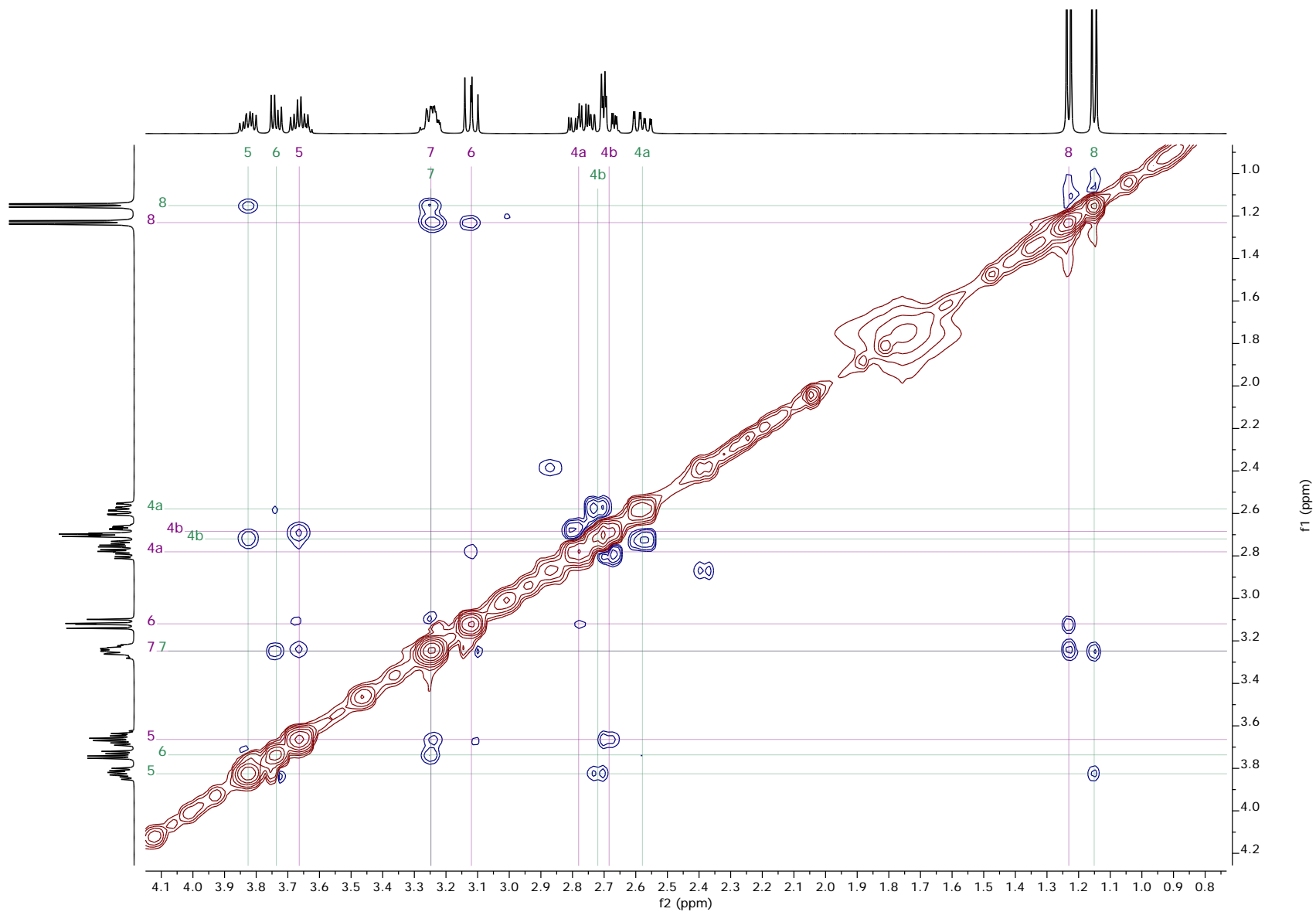
39.589
33.279
32.043
30.365
30.167
29.236
16.421
15.389



Compound 8h, 9h ¹H NMR, ¹³C NMR and NOESY

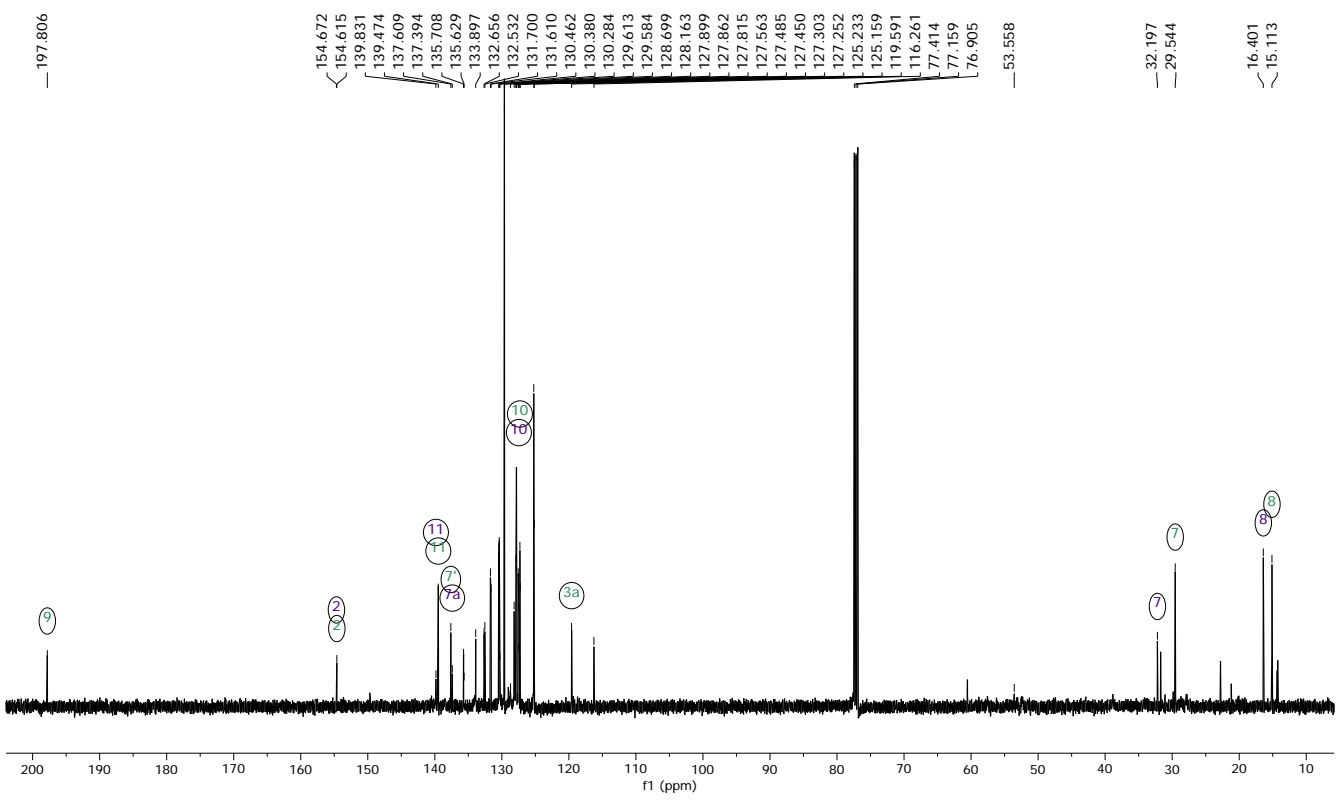
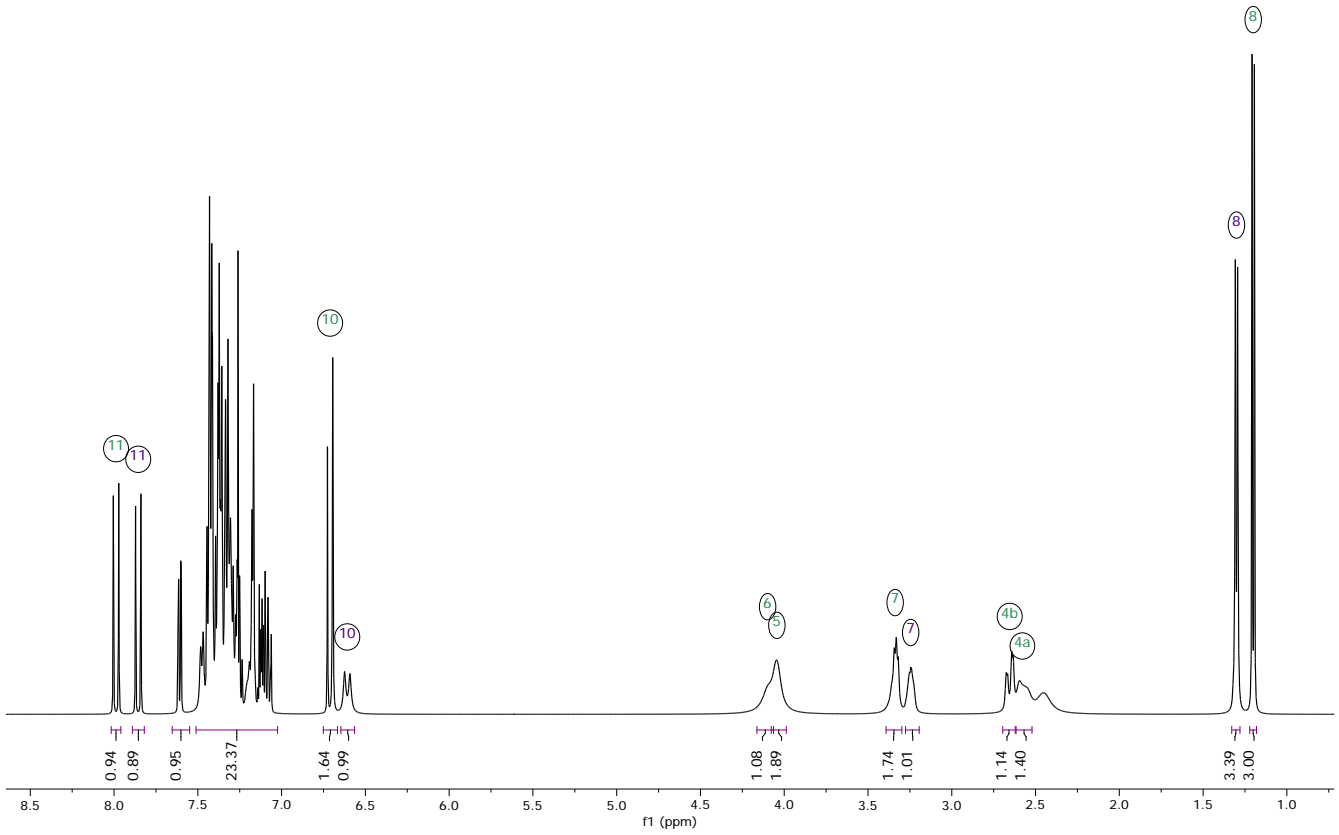
Purple = 8 Green = 9





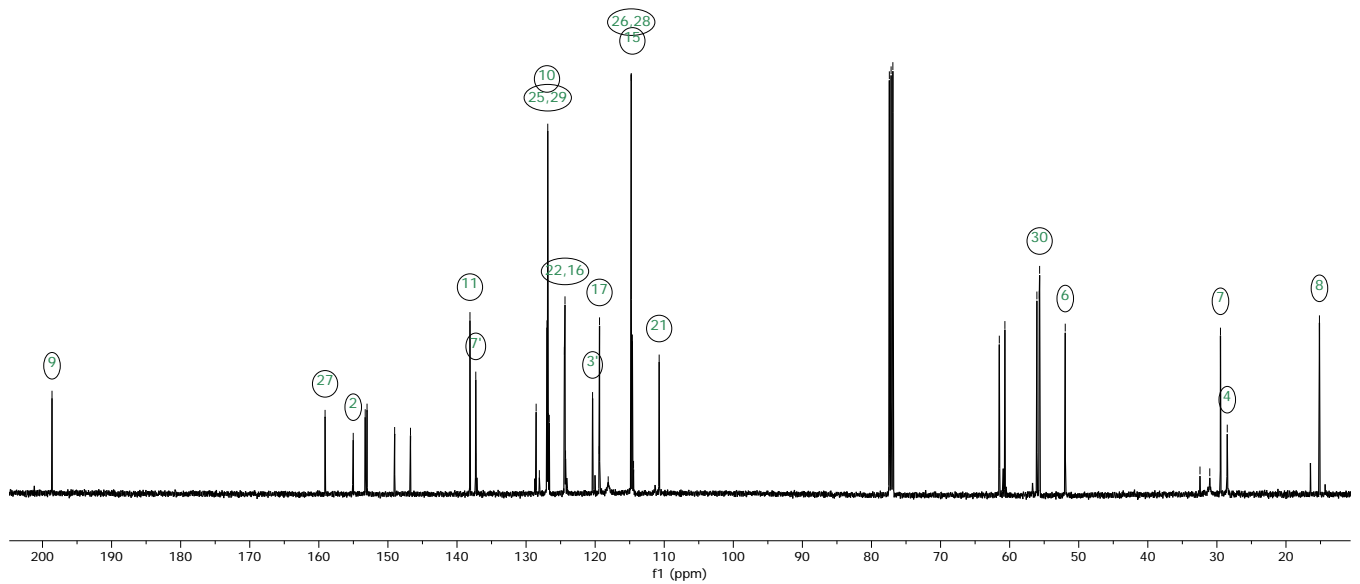
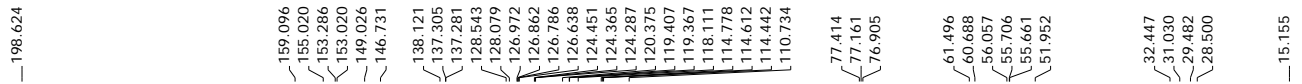
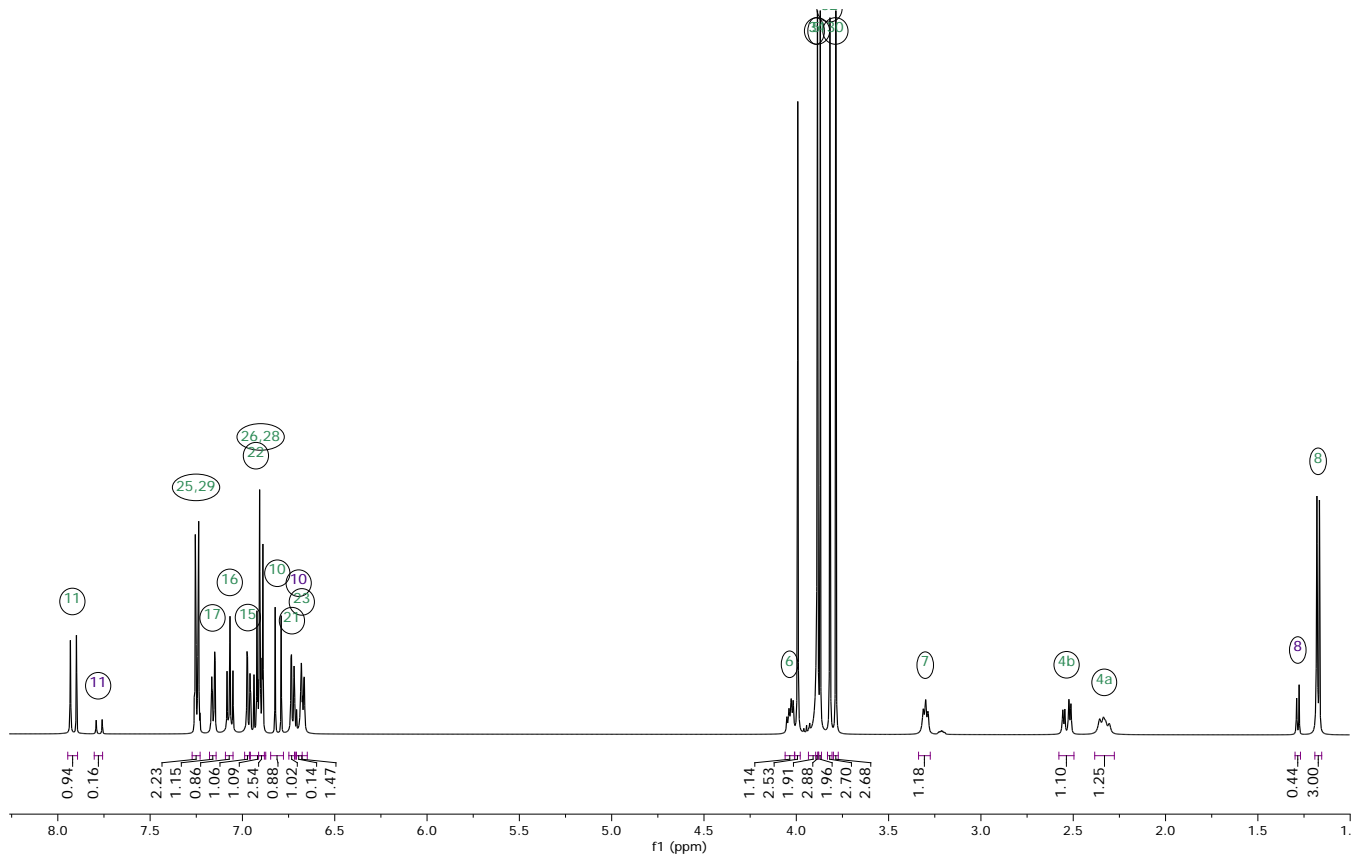
Compound 8i, 9i ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9

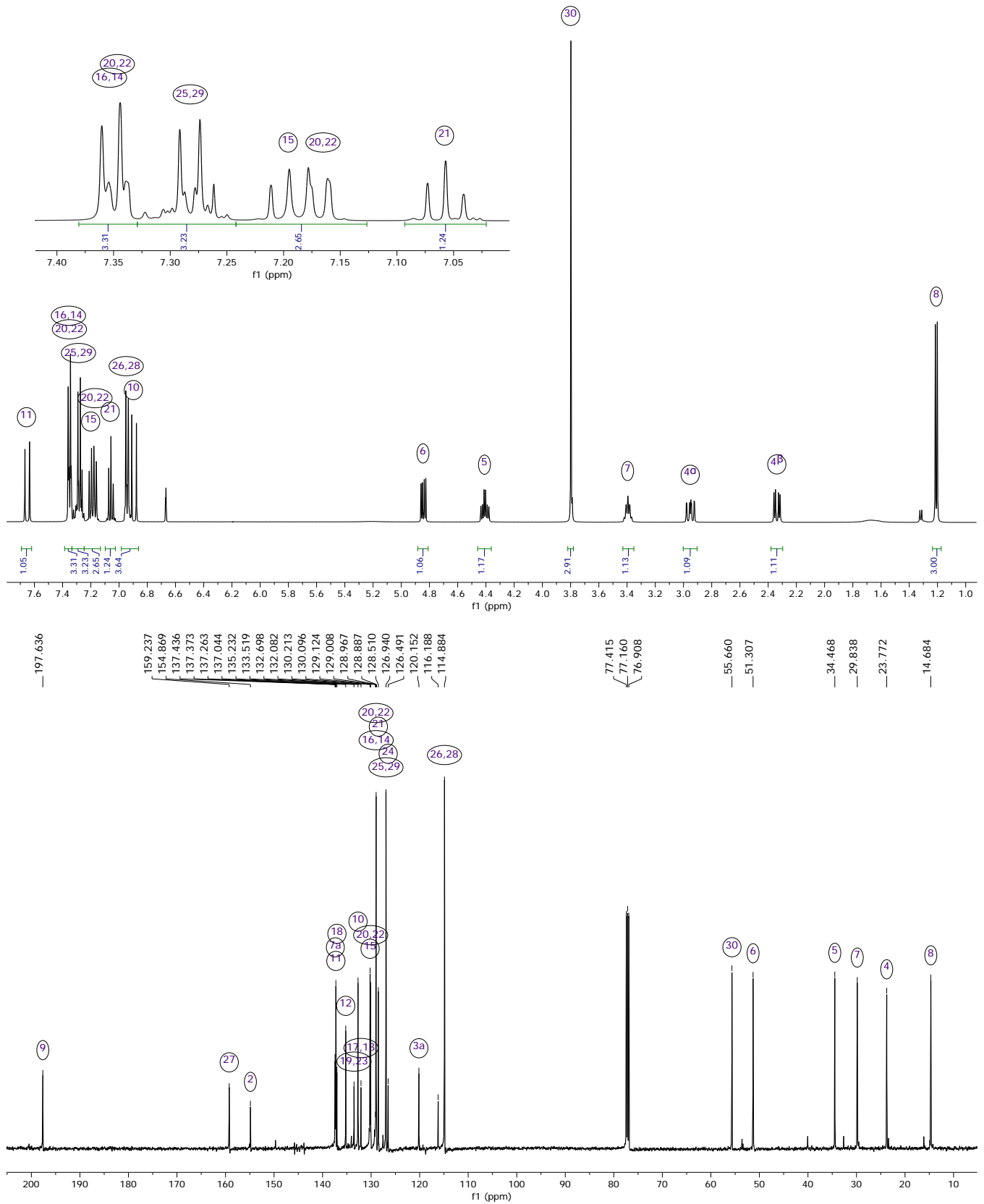


Compound 8j, 9j ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 8 Green = 9

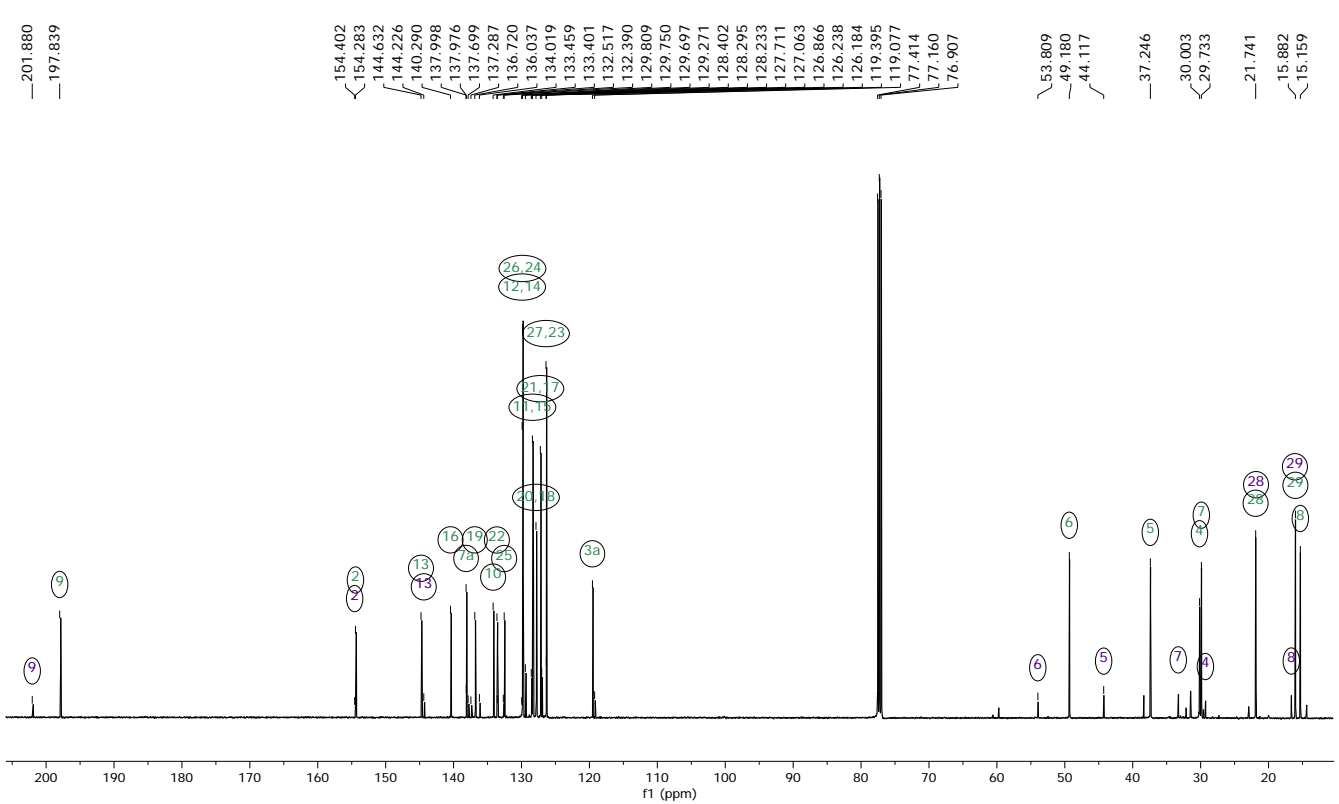
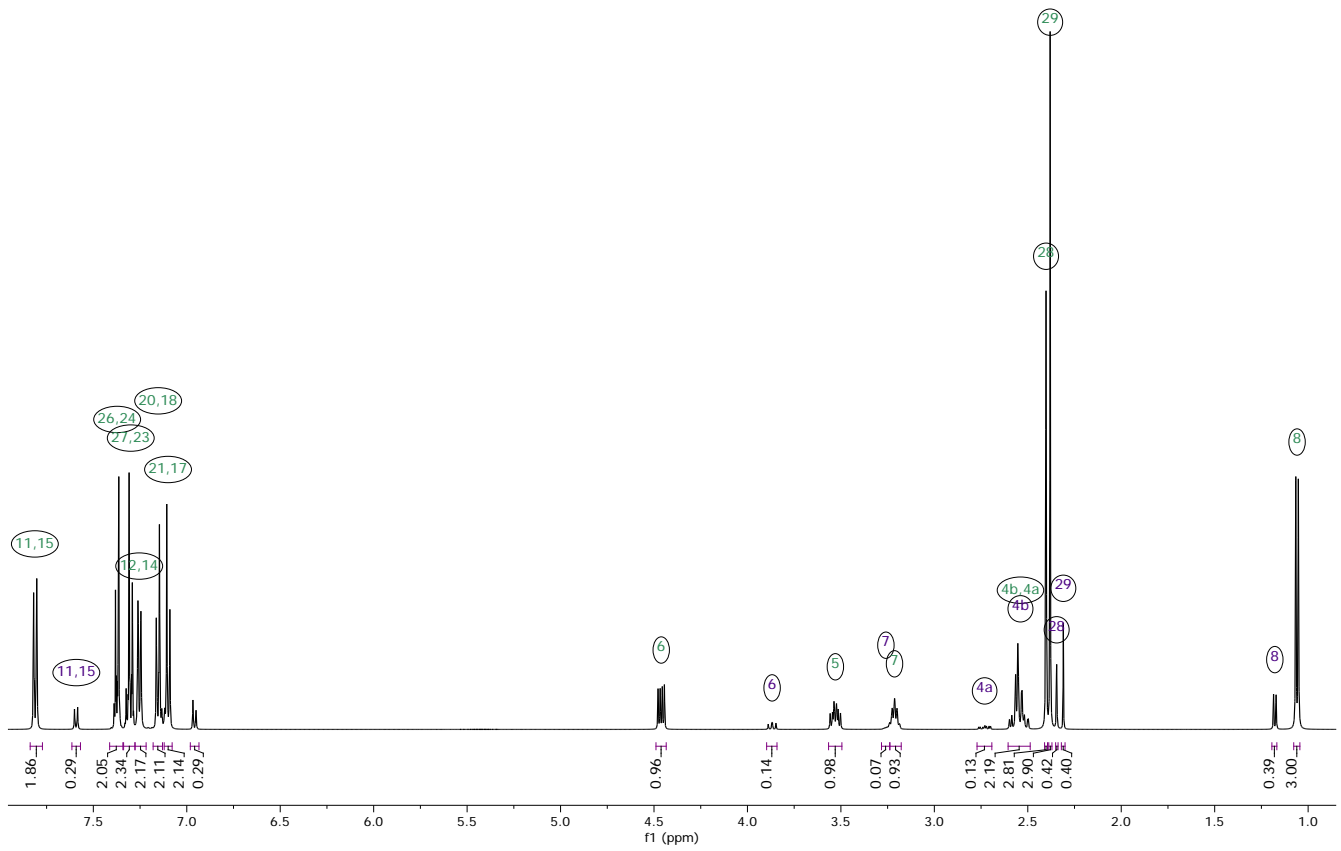


Compound 9k ¹H NMR and ¹³C NMR



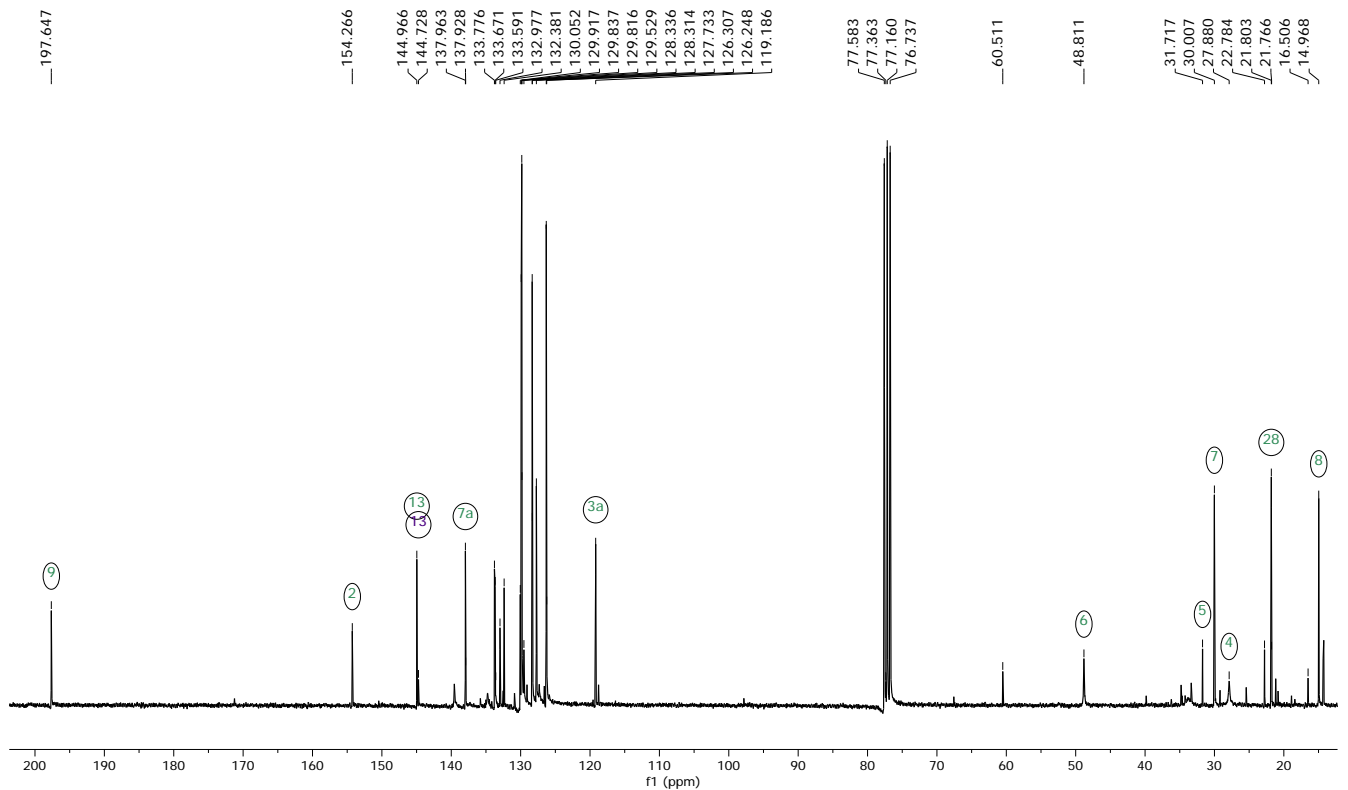
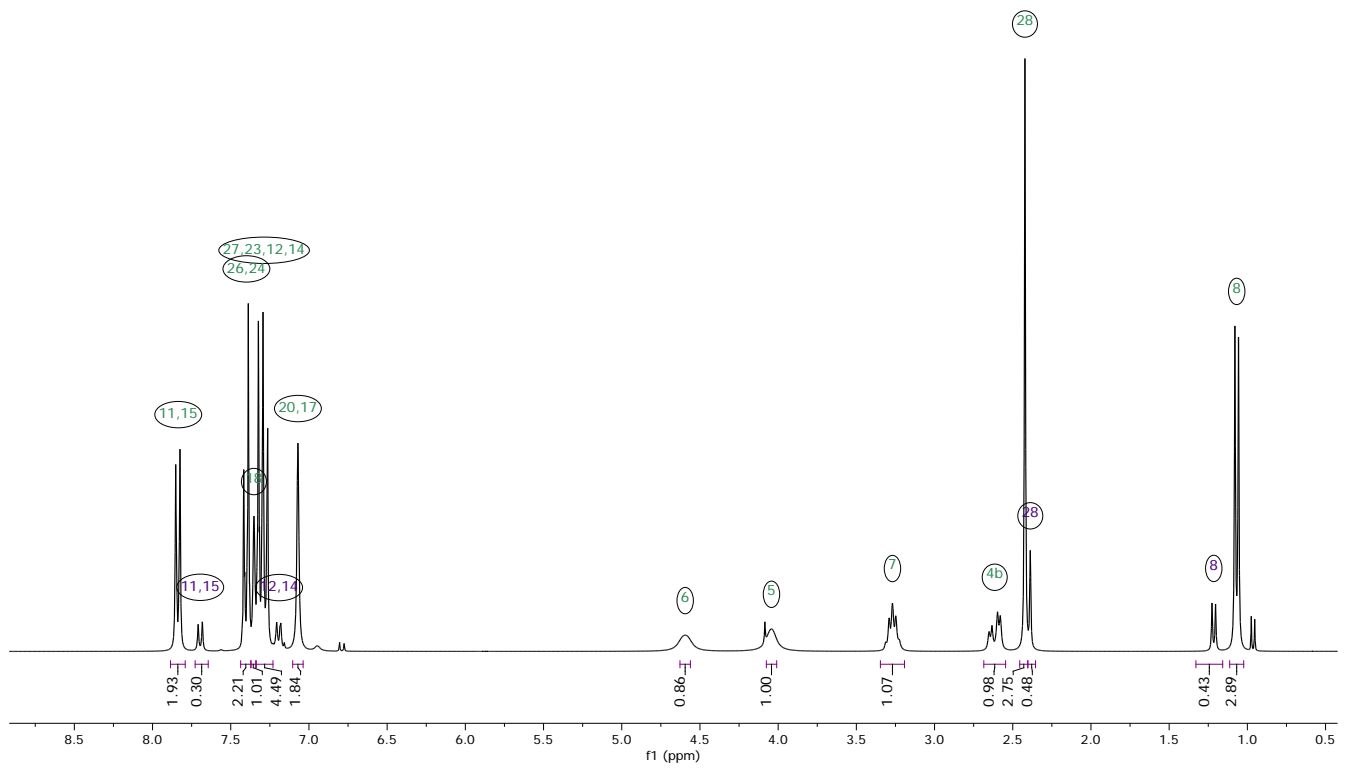
Compound 11a,12a ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 11 Green = 12



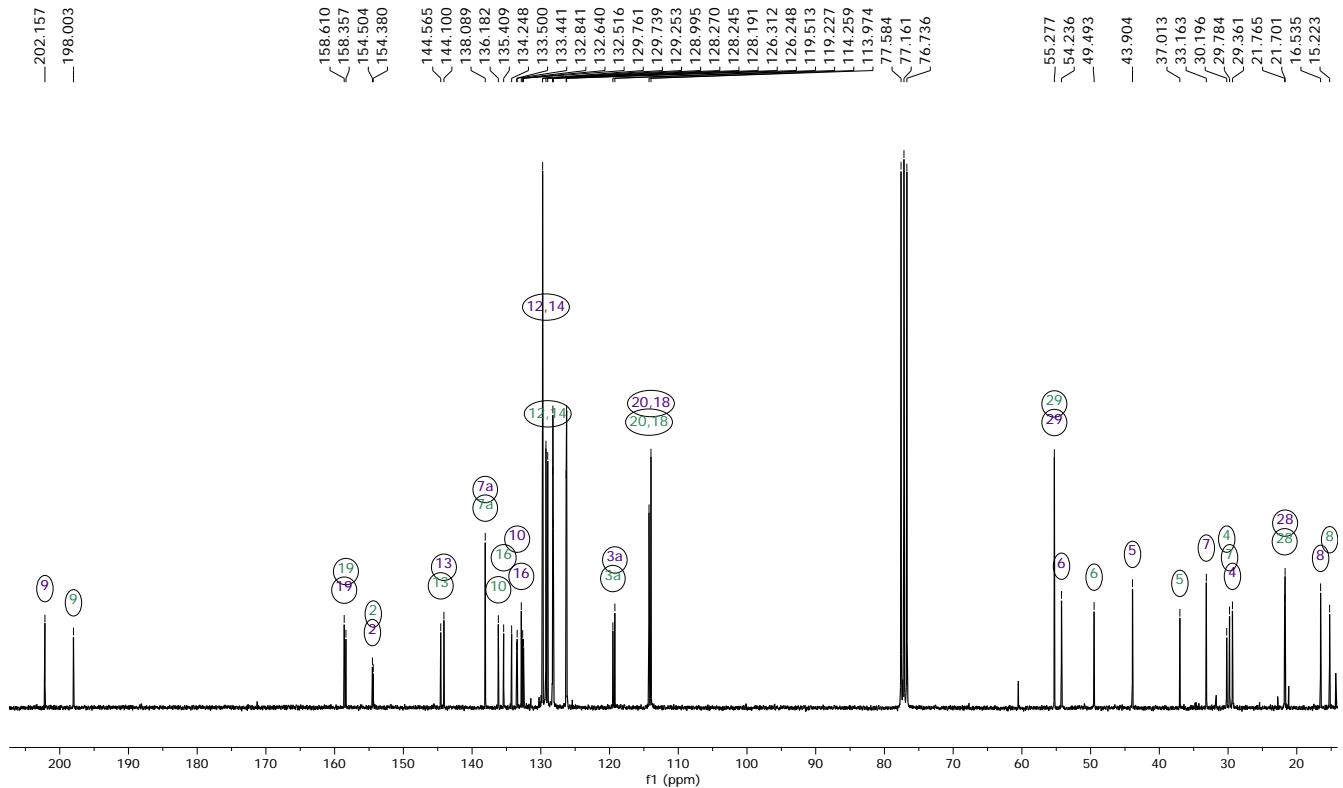
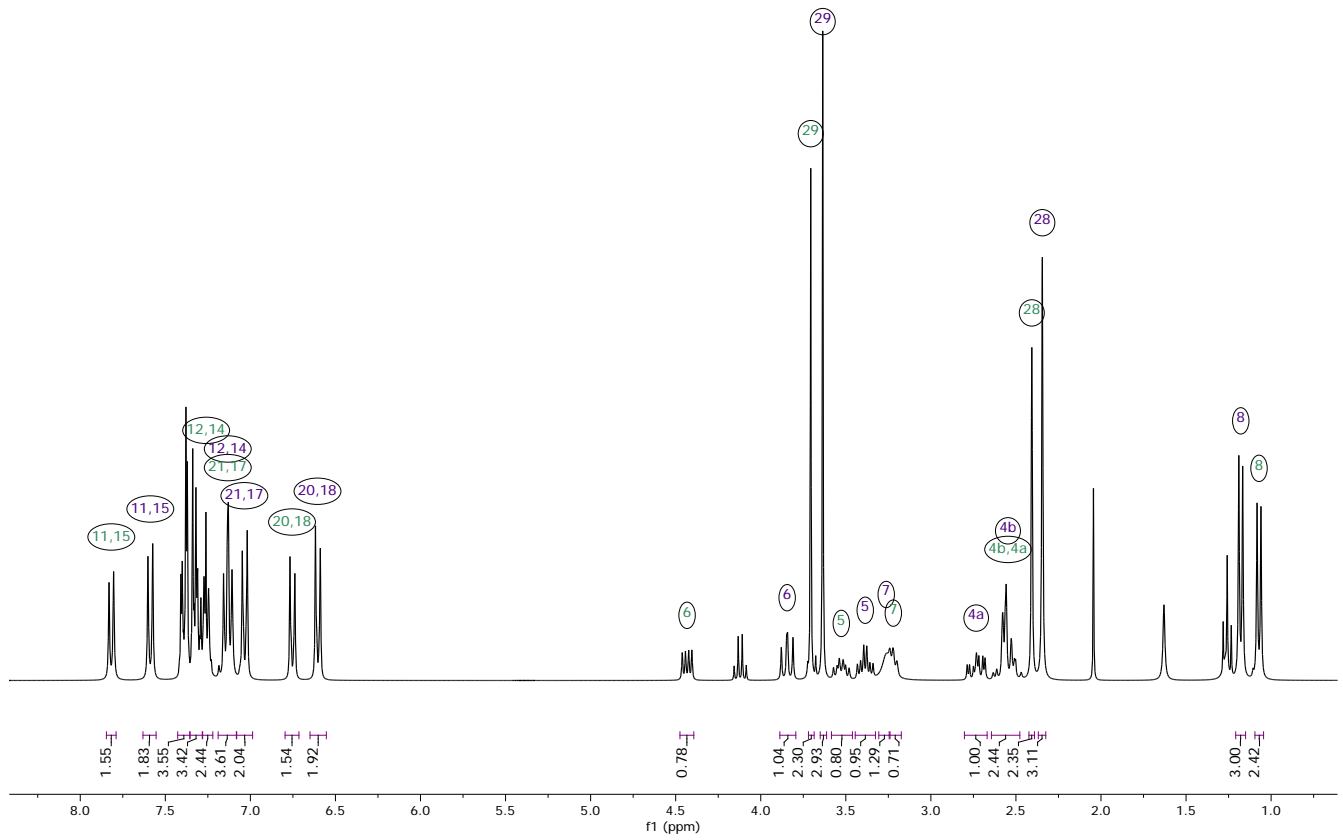
Compound 11b,12b ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 11 Green = 12



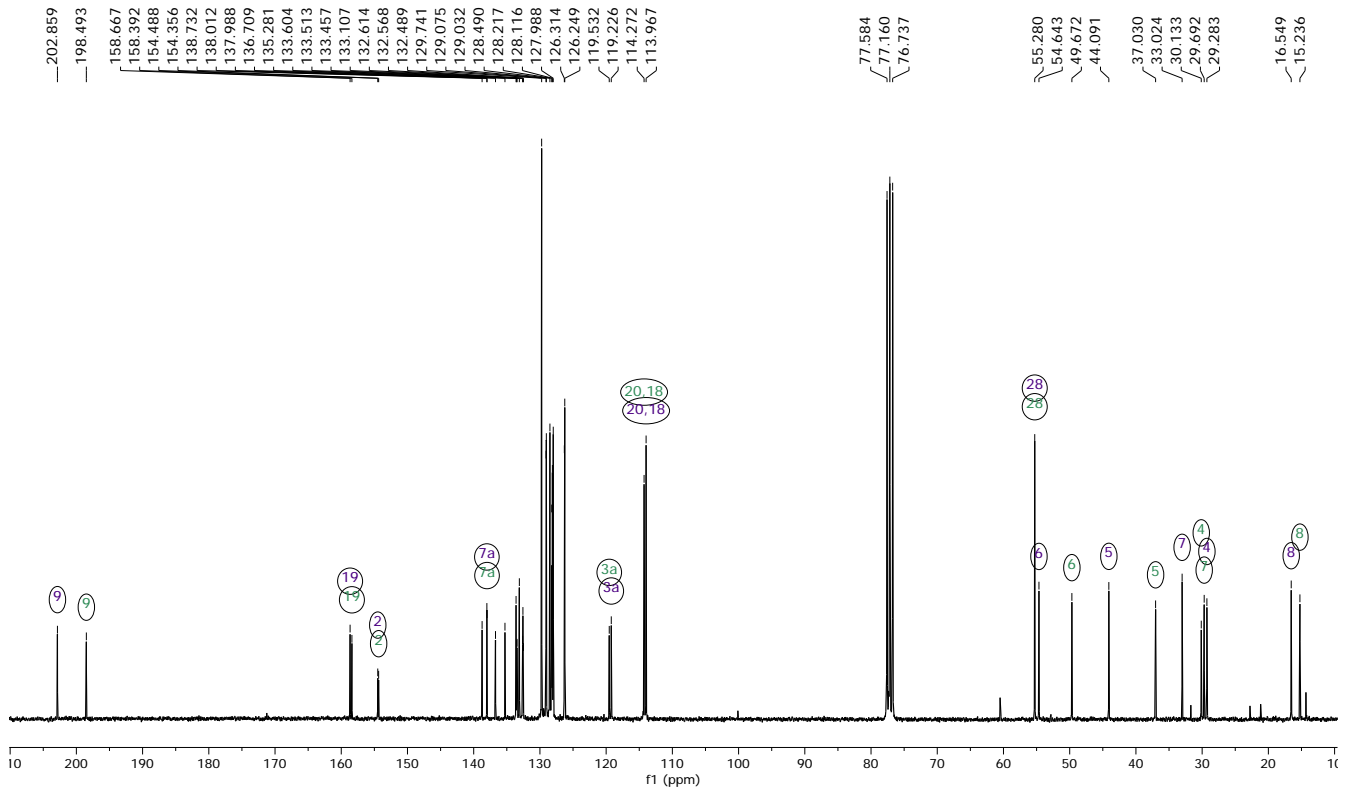
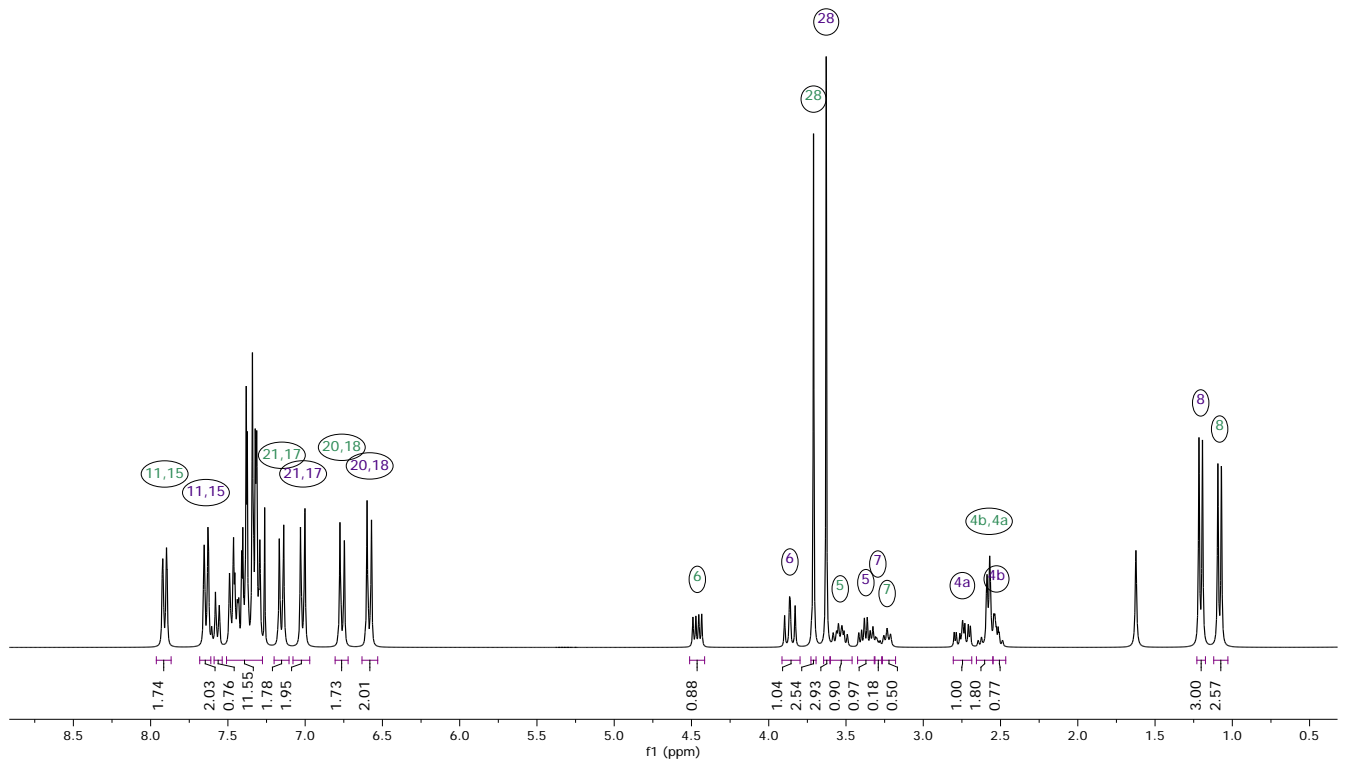
Compound 11c,12c ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 11 Green = 12



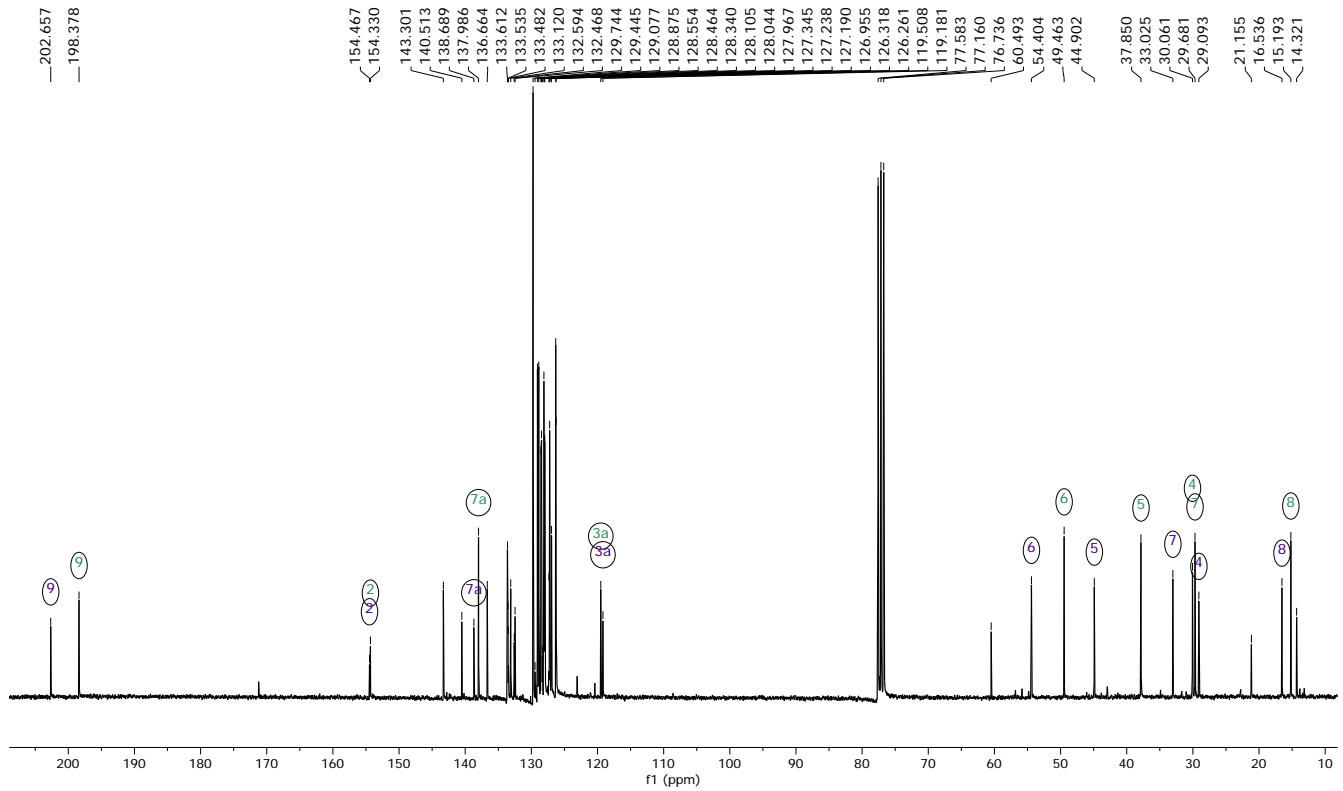
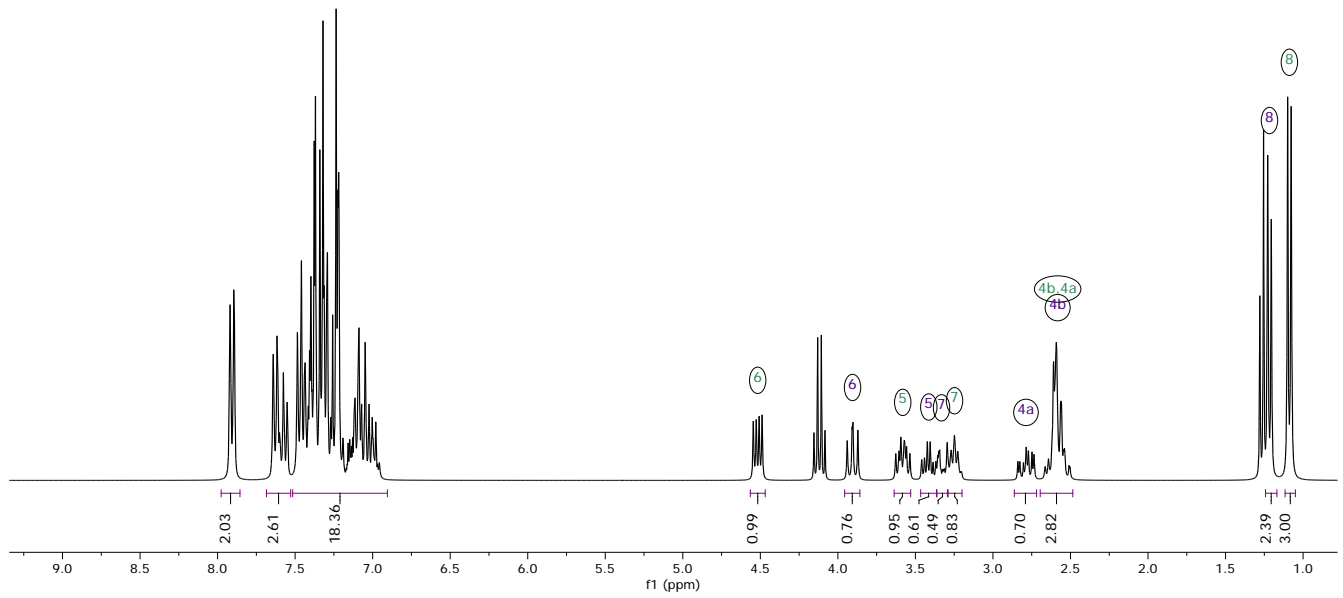
Compound 11d,12d ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 11 Green = 12



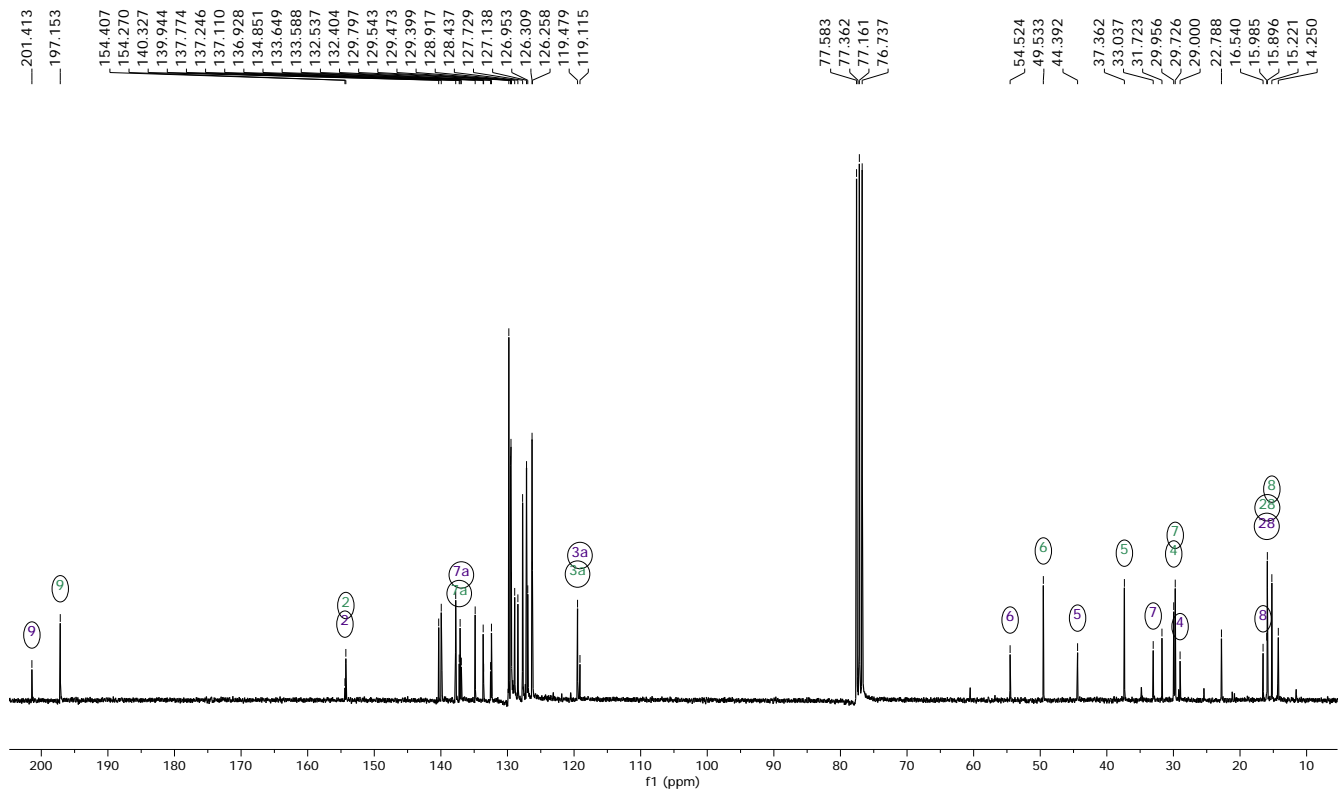
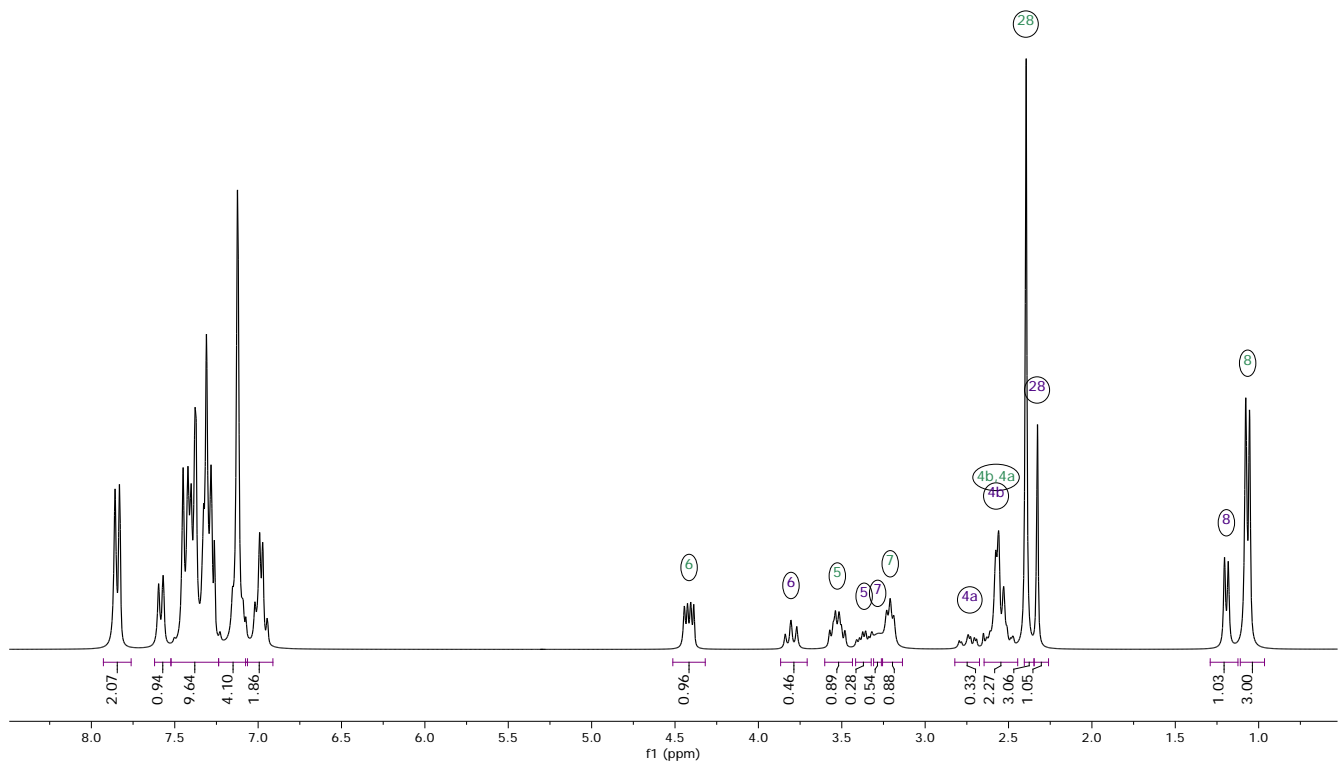
Compound 11e,12e ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 11 Green = 12



Compound 11f,12f ¹H NMR and ¹³C NMR

Purple = 11 Green = 12



Compound 12g ¹H NMR and ¹³C NMR