



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE NUEVAS LACTONAS A PARTIR DE
AZA-HETEROCICLOS

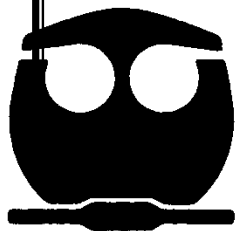
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

MARIANA LOZANO GONZÁLEZ



México, D.F

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Dr. Cecilio Álvarez y Toledano

Vocal: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Secretario: Dr. José Alfredo Vázquez

Primer Suplente: Dr. Arturo Navarro Ocaña

Segundo Suplente: Dr. Héctor García Ortega

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM

Asesor del tema

Sustentante

Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Mariana Lozano González

Supervisora Técnica

M. en C. Azucena Garduño Alva

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de pertenecer a su selecto grupo y proporcionarme una sólida preparación para ser una mejor mexicana.

Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano por ofrecerme la oportunidad de ser parte de su equipo, por ayudarme a culminar éste proyecto.

A la M. en C. Azucena Garduño Alva por su guía a lo largo de este proyecto y por su enorme e inagotable paciencia y ayuda.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés y al Dr. Cesar Ignacio Sandoval Chávez por sus valiosos comentarios en mi trabajo en el laboratorio.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por su aportación para nombrar los compuestos obtenidos.

Al Dr. Alfredo Toscano por la resolución de la estructura de rayos- X presentada

Al proyecto DGAPA-PAPIIT-IN222808, por la beca proporcionada y los recursos para realizar este trabajo

Al H. Jurado, por su tiempo, comentarios y observaciones.

A los compañeros y amigos de la facultad

DEDICATORIAS

A toda mi familia, en especial, a mi MAMÁ y a mi hermano que me han brindado su cariño y apoyo a lo largo de mi vida. Gracias a ustedes he llegado a cumplir este sueño.

A mi más entrañable amiga, hermana y cómplice Adriana Vázquez, que me llenado de su extraña sabiduría, cariño y apoyo incondicional. Que nuestros caminos aunque diferentes nunca se separen Moomin del mal.

A Laura, que me ha brindado su valiosa amistad, compañía, consejos, apoyo, por poner la sal en la comida. Que logremos nuestros sueños Huachi.

Al profesor Arturo Spíritu Alarcón que me dio la libertad de pensamiento, las llaves del conocimiento y la moral, para usarlos lo más sabiamente posible.

A la incorpórea e intangible música.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
ANTECEDENTES	
Lactonas	4
Métodos generales de síntesis de lactonas	5
Aza-heterociclos	7
Piridina	7
Diazinas	8
Quinolina	10
Acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	10
Reacciones con acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
Síntesis de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	16
Formación de lactonas a partir de la quinaldina	
Síntesis de los ácidos carboxílicos con los acetales de	
<i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	17
Síntesis de <i>N</i> -[trifluorometansulfonil] iodolactonas	26
Síntesis de diazinas sustituidas	32
Doble adición nucleofílica de acetales de 1,1- <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	
sobre diazinas sustituidas	33

CONCLUSIONES	45
SECCIÓN EXPERIMENTAL	
Materiales	46
Metodología Experimental	
Síntesis de ácidos carboxílicos con los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	47
Síntesis de <i>N</i> -[trifluorometansulfonil] iodolactonas	53
Síntesis de diazinas sustituidas	57
Reducción de los aza-heterociclos condensados	60
Síntesis de los ésteres de trimetilsilicio y de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetenas	60
REFERENCIAS	61

INDICE DE FIGURAS

FIGURA

1	Designación de γ - y δ -lactonas	4
2	Ejemplos de lactonas presentes en la naturaleza	4
3	Ejemplos de compuestos que contienen el anillo de piridina en su estructura	8
4	Diazinas	8
5	Sulfapirimidina antibacteriano	9
6	Ejemplos de compuestos que contienen el anillo de pirazina en su estructura	9
7	Plasmoquina, potente antipalúdico	10
8	Espectro de IR (pastilla KBr) de 2b	19
9	Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de 2b	20
10	Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 2b	21
11	Centros estereogénicos de 2a , 2b y 2c	22
12	Enantiómeros posibles del compuesto 2	22
13	HETCOR (CDCl_3) de 2c	23
14	Espectro de Masas [FAB^+] de 2b	24
15	Espectro de IR (pastilla KBr) de 3b	28
16	Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de 3b	29
17	Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 3b	30

18	Espectro de Masas [FAB ⁺] de 3b	31
19	Espectro de IR (pastilla KBr) de 6a	36
20	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃) de 6a	37
21	Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃) de 6a	38
22	HMBC (CDCl ₃) 6a	39
23	Interacción H-C a más de un enlace de distancia del compuesto 6a	40
24	Espectro de Masas [I.E. ⁺] de 6a	41
25	Proyección tipo ORTEP para el compuesto 6a	42

INDICE DE TABLAS

TABLA

1	Rendimiento, punto de fusión y P.M de 2	18
2	Señales características de IR de 2	18
3	Resultados de puntos de fusión, rendimiento y peso molecular de 3	27
4	Señales características de IR de 3	28
5	Rendimiento, punto de fusión y pesos moleculares de 4 y 5	32
6	Rendimiento, punto de fusión y P.M de 6a y 6b	35
7	Datos cristalográficos de 6a	42
8	Distancias de enlace (Å) de 6a .	43
9	Ángulos de enlace (°) de 6a .	44

SÍNTESIS DE NUEVAS LACTONAS A PARTIR DE AZA-HETEROCICLOS

Introducción

Dentro de la amplia gama de compuestos distribuidos en la naturaleza las lactonas constituyen un vasto grupo ampliamente estudiado, resultando de interés debido a que poseen una gran variedad de propiedades biológicas, citotóxicas y bactericidas.^{1,2} Por tal motivo, continua siendo importante desarrollar métodos de síntesis sencillos y eficientes para la obtención de lactonas funcionalizadas.

En mi grupo de trabajo, se ha realizado la síntesis de lactonas a partir de heterociclos de uno y dos átomos de nitrógeno empleando los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena. Se ha observado que el comportamiento de compuestos con un átomo de nitrógeno (piridina) y los que contienen dos en posición 1,4 (pirazina) es muy diferente en la formación de lactonas; pues en los primeros, una vez activados al ataque nucleofílico, se obtiene el ácido carboxílico correspondiente que posteriormente se lactoniza, mientras que los segundos forman directamente la lactona.⁴ Recientemente, se empezó a trabajar con compuestos aza-heterocíclicos sustituidos por diferentes grupos electroattractores y electrodonadores para estudiar la regioquímica de la adición nucleofílica y el efecto que los sustituyentes puedan tener en la posible actividad biológica de las lactonas.

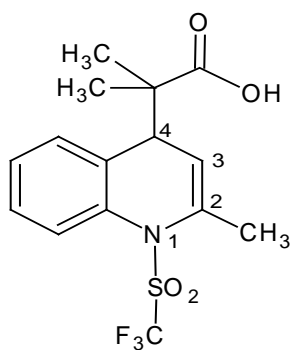
Objetivos General

- Llevar a cabo la síntesis de nuevas lactonas empleando los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y aza heterociclos activados, como son la quinaldina y diazinas sustituidas por el fragmento $-C=CHPh$.

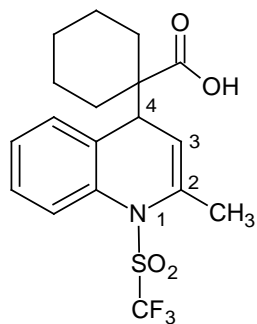
Objetivos Particulares

- Realizar la síntesis de pirazinas y pirimidinas sustituidas por el fragmento $-C=CHPh$ a través de la condensación de la 4-metilpirimidina y la 2-metilpirazina con benzaldehído.
- Efectuar la reacción de adición nucleofílica de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena previa activación del heterociclo por el anhídrido trifluorometansulfónico (Tf_2O).
- Analizar la regioquímica de la adición nucleofílica de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre los aza-heterociclos.
- Caracterizar los compuestos sintetizados a través de las técnicas de IR, EM, RMN 1H , RMN ^{13}C y cuando sea posible por difracción de rayos X de monocristal.

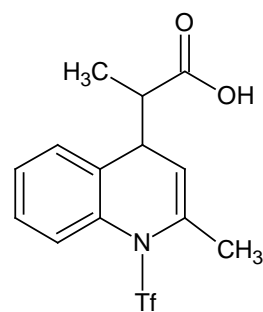
Nuevos compuestos sintetizados



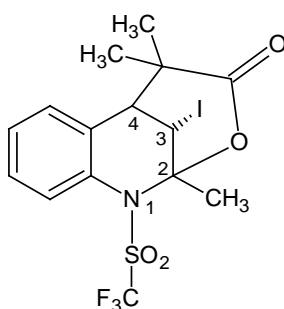
2a



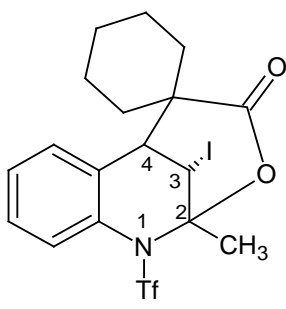
2b



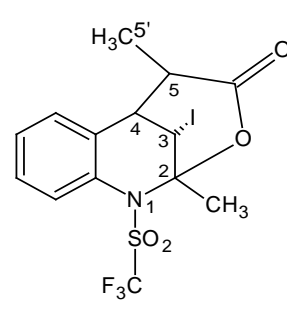
2c



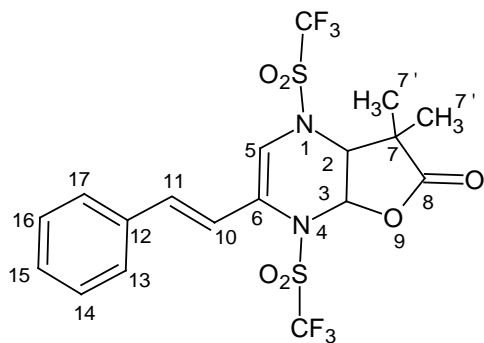
3a



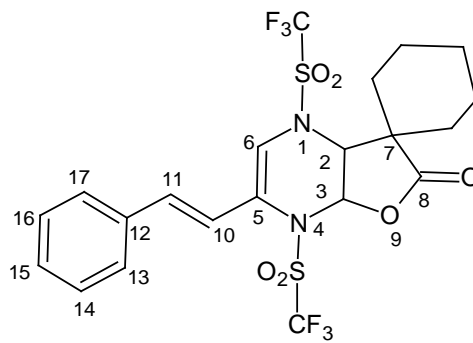
3b



3c



6a



6b

Antecedentes

LACTONAS

Las lactonas son ésteres cíclicos, derivadas de la unión intramolecular del grupo hidroxilo del grupo carboxílico. El tamaño del ciclo se señala con letras griegas por ejemplo, una γ -lactona indican un anillo de 5 y una δ -lactona indica uno de 6 miembros (Figura 1).⁵

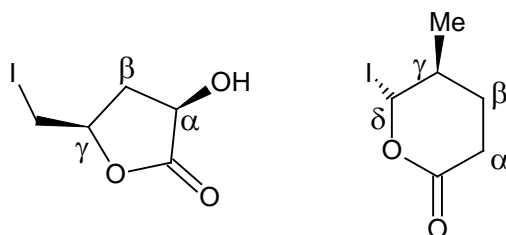


Figura 1. Designación de γ - y δ - lactonas

Las γ - y δ - lactonas son las más abundantes en la naturaleza debido a su estabilidad. Su importancia radica en las múltiples aplicaciones que tienen, que van desde antitumorales hasta aromatizantes (Figura 2).^{8,9}

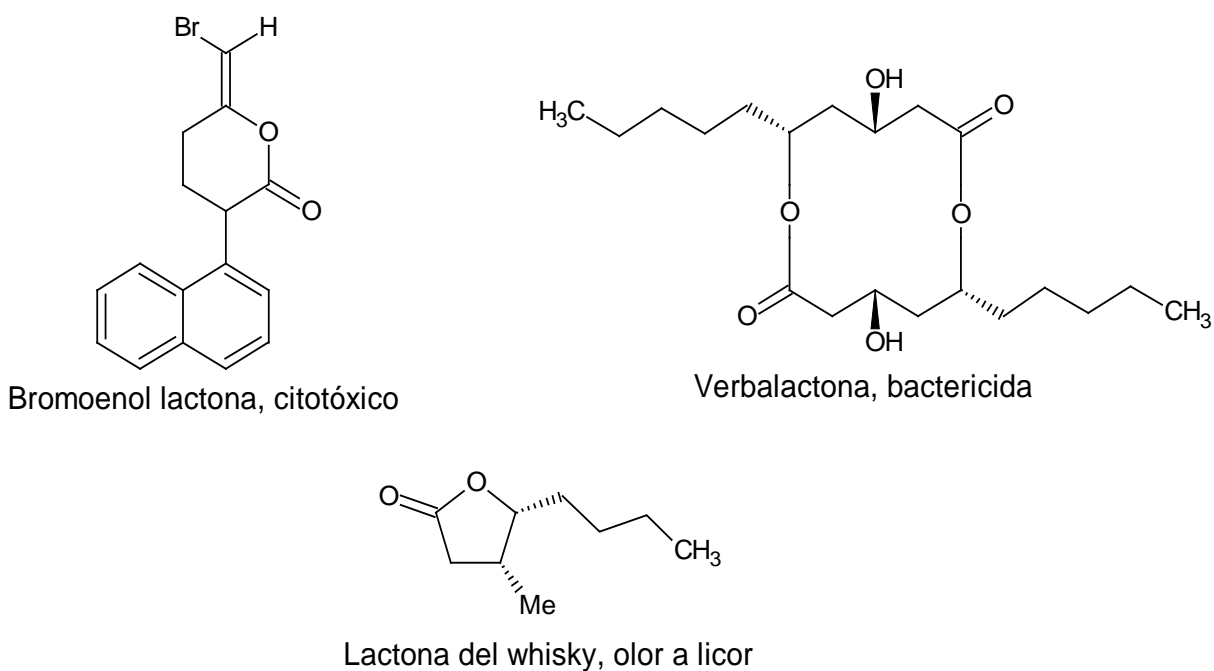
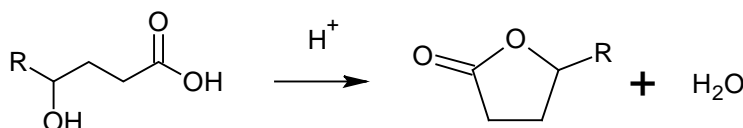


Figura 2.-Ejemplos de lactonas presentes en la naturaleza

Métodos generales de síntesis de lactonas

Existen diversos métodos para la formación de lactonas, por ejemplo:

- *Anillación intramolecular de hidroxiacidos.*- En donde la lactonización de γ - y δ -hidroxiacidos se lleva a cabo fácilmente en medio ácido (Esquema 1).



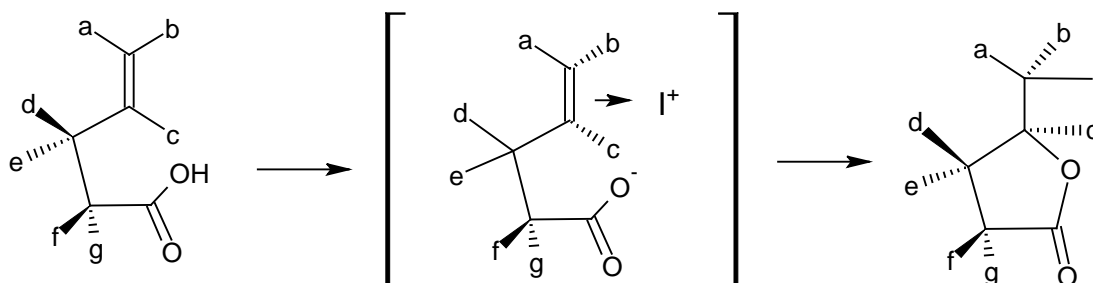
Esquema 1.

- *Anillación intramolecular de ácidos insaturados.*
 - ❖ *Reacciones catalizadas por ácidos.*-Los ácidos carboxílicos con un doble enlace en la cadena hidrocarbonada en presencia de un ácido fuerte forman γ - y δ - lactonas (Esquema 2).¹⁰



Esquema 2.

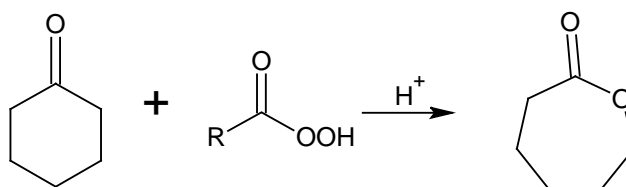
- ❖ *Halolactonización*(Método utilizado en éste trabajo).-En 1904,Bougoult hizo un detallado y sistemático estudio de la conversión de los ácidos carboxílicos β , γ y γ , δ insaturados a yodolactonas usando para ello yodo y una solución acuosa de $NaHCO_3$. La halolactonización se da por la formación de un ion halonio intermediario y la posterior anillación intramolecular del ácido carboxílico (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de reacción de la halolactonización

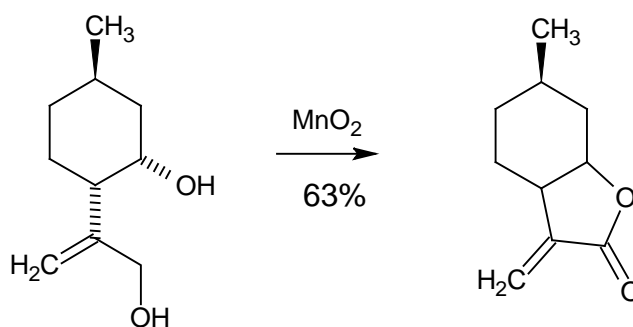
El mayor atractivo de esta reacción es que se puede introducir estereoselectividad en compuestos de cadena abierta y así obtener productos enantioquímicamente puros, que son de gran importancia en el área farmacéutica.³

- *Reacciones de oxidación.*
 - ❖ *A partir de cetonas cíclicas, mediante la reacción Baeyer-Villiger.*-Las cetonas cíclicas pueden oxidarse a lactonas en presencia de un perácido, como el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (Esquema 4).



Esquema 4.

- ❖ *A partir de dioles.* Los dioles pueden oxidarse a lactonas empleando permanganato de potasio, dióxido de manganeso o ácido crómico (Esquema 5).¹⁰



Esquema 5.

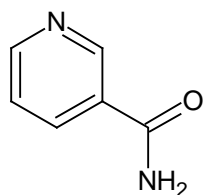
AZA-HETEROCICLOS

Piridina

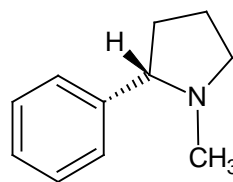
La piridina fue descubierta a mediados del siglo XIX, es un heterociclo de 6 miembros conformado por 5 átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. Es un líquido incoloro muy higroscópico de olor característico y bastante desagradable. Es miscible en la mayoría de los disolventes orgánicos y en agua, es por eso que se utiliza comúnmente para neutralizar los ácidos que se producen en síntesis que involucran cloruros de ácido.¹¹

La hibridación de todos sus átomos es sp^2 , tiene propiedades básicas, pero debido a su carácter aromático es un compuesto menos básico que las aminas alifáticas. Se caracteriza por poseer un par de electrones libres en un orbital sp^2 perpendicular al plano del anillo, lo que permite la formación de sales estables con ácidos fuertes, pues al emplear el par de electrones no se destruyen las propiedades aromáticas del anillo. La presencia de sustituyentes electro-donadores resulta en un aumento en la basicidad, sucediendo lo contrario con los grupos electroattractores.¹²

El anillo piridínico es parte estructural de diversas moléculas ampliamente distribuidas en la naturaleza, algunas de ellas con alguna actividad en específico, por ejemplo la nicotina, que actúa sobre el sistema nervioso central como estimulante o como la vitamina B3 que es importante para el metabolismo energético de la célula (Figura 3).¹³



Vitamina B3

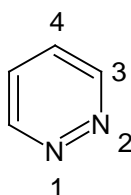


Nicotina

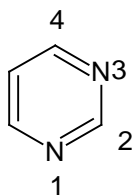
Figura 3.- Ejemplos de compuestos que contiene el anillo de piridina en su estructura

Diazinas

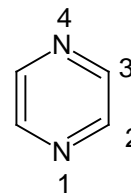
Según la posición de los dos átomos de nitrógeno en el anillo aromático se conocen tres tipos de diazinas (Figura 4).



Piridazina



Pirimidina

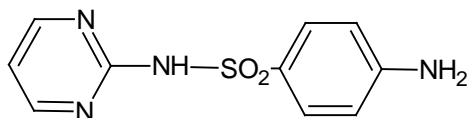


Pirazina

Figura 4.- Diazinas

De estas tres diazinas, la más estudiada es la pirimidina, la cual es un compuesto incoloro con punto de ebullición de 124°C. La presencia de otro heteroátomo en el anillo hace que su estructura sea menos simétrica que el benceno, por lo que su energía de resonancia disminuye, siendo para el benceno de 150 kJ mol⁻¹, mientras que la de la piridina es de 133kJ mol⁻¹ y la de la pirimidina de 110 kJ mol⁻¹. La pirimidina se encuentra con frecuencia en sistemas biológicos y está entre las primeras sustancias que fueron estudiadas, pues su estructura está presente en numerosos fármacos con propiedades hipnóticas y

en un número considerable de antibacterianos como la sulfapirimidina (Figura 5).¹¹ Otros ejemplos de relevancia biológica son las bases nitrogenadas como el uracilo, timina y citosina que constituyen al DNA y RNA.

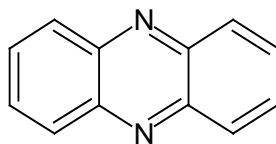


Sulfapirimidina

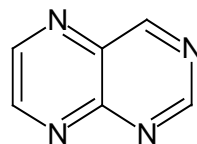
Figura 5 Sulfapirimidina antibacteriano

Por otra parte, la pirazina es un sólido incoloro de punto de ebullición de 121°C y su energía de resonancia es mucho menor que la de la piridina y pirimidina. Además, la distancia relativamente grande entre los dos átomos nitrógeno le confiere la característica de tener un momento dipolar de cero. Comparando la basicidad de las diazinas, la pirazina es la que tiene menor carácter básico.^{11,12,14}

Los compuestos que contienen este tipo de heterociclos por lo general tienen aplicaciones como colorantes, por ejemplo la fenazina o la pteridina, la cual está presente en algunas mariposas (Figura 6).¹¹



Fenazina



Pteridina

Figura 6.-Ejemplos de compuestos que contiene el anillo de pirazina en su estructura

Quinolina

La quinolina es un líquido incoloro, que se vuelve amarillo al permanecer en reposo y que posee un olor peculiar. Teóricamente, puede considerarse como derivada del naftaleno por sustitución de un átomo de carbono y un átomo de hidrógeno por un átomo de nitrógeno. Éste compuesto combina las propiedades de la piridina y del naftaleno. La mayor parte de las reacciones con nucleófilos se llevan a cabo en el anillo piridínico, mientras que las reacciones con electrófilos se llevan a cabo en el anillo bencénico.

La Quinaldina (2-metilquinolina) es una quinolina con un metilo en la posición 2, es un líquido aceitoso, irritante a la piel que suele usarse como calmante para peces de acuario.

Existen en la naturaleza cuantiosos alcaloides derivados de este sistema de anillos, y algunos de ellos presentan una importante actividad farmacológica, como la plasmocina que es un fármaco antipalúdico (Figura 7).¹¹

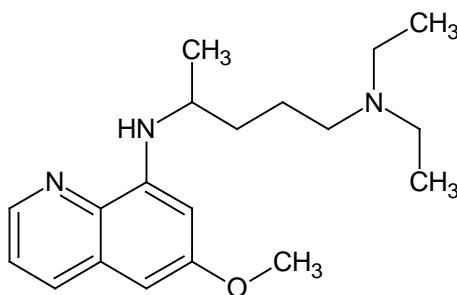
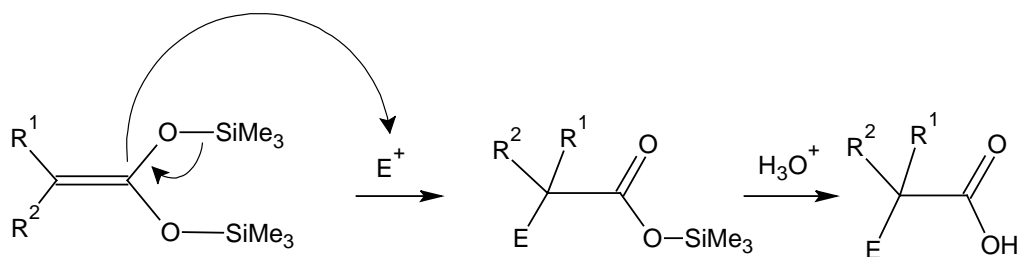


Figura 7. Plasmoquina, potente antipalúdico

Acetales de bis(trimetilsilil)cetena

Los acetales de silicetena se caracterizan por tener dobles enlaces ricos en electrones, pudiendo comportarse como buenos dinucleófilos. Reaccionan fácilmente con electrófilos para dar lugar a los ácidos carboxílicos o directamente a lactonas (Esquema 6).



R^1, R^2 = grupo alquilo o arilo

E^+ = electrófilo

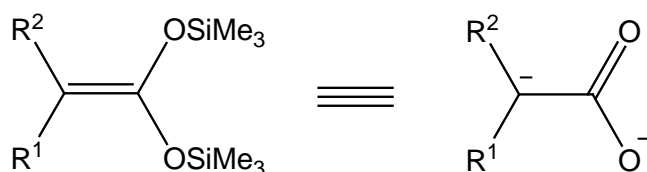
Esquema 6

Ainsworth fue quien incursionó en la preparación de este tipo de acetales, describiendo que existen dos métodos para su preparación:⁶

1. El primero es una reacción de dos pasos, en el que inicialmente se prepara un éster de trimetilsilicio mediante el tratamiento básico de un ácido carboxílico con clorotrimetilsilano. En el segundo paso reacciona el éster de trimetilsilicio con diisopropilamido de litio (LDA) y nuevamente con clorotrimetilsilano para obtener el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.
2. El segundo método consiste en hacer reaccionar directamente un equivalente del ácido carboxílico con dos equivalentes de diisopropilamido de litio y dos equivalentes de clorotrimetilsilano.

Reacciones con acetales de bis(trimetilsilil)cetena

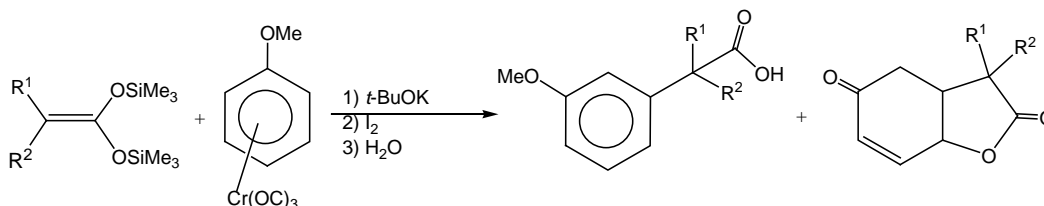
Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena (Esquema 7) pueden verse como 1,3-dinucleófilos carbono, oxígeno y se han utilizado como un método muy importante para la formación de lactonas mediante reacciones de anillación formando nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno a través de rupturas sucesivas de los enlaces oxígeno-silicio.⁶



Esquema 7

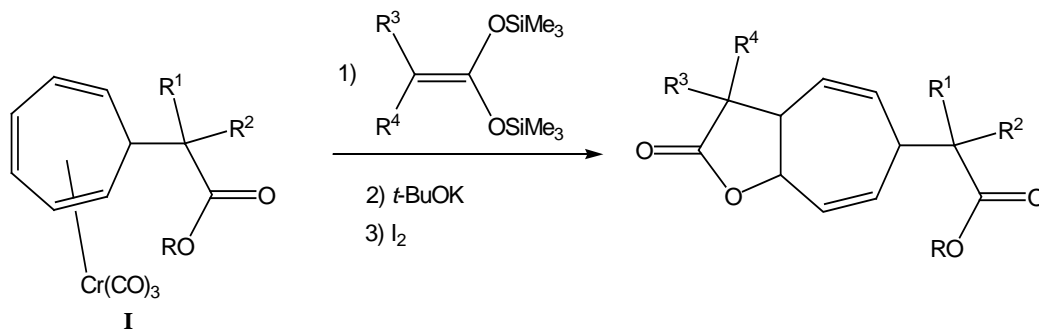
De manera general, en nuestro grupo de trabajo se ha descrito la preparación de γ - y δ -lactonas usando los acetatos de *bis*(trimetilsilil)ceteno, empleando como sustratos compuestos insaturados activados por metales de transición y heterociclos con uno y dos átomos de nitrógeno activados con cloroformiato de metilo o anhídrido trifluorometansulfónico.

Por ejemplo, al llevar a cabo la reacción entre acetatos de *bis*(trimetilsilil)ceteno con complejos arentricarbonilcromo, se observa que además de obtener una γ -lactona, se forma también el ácido carboxílico (Esquema 8).⁷



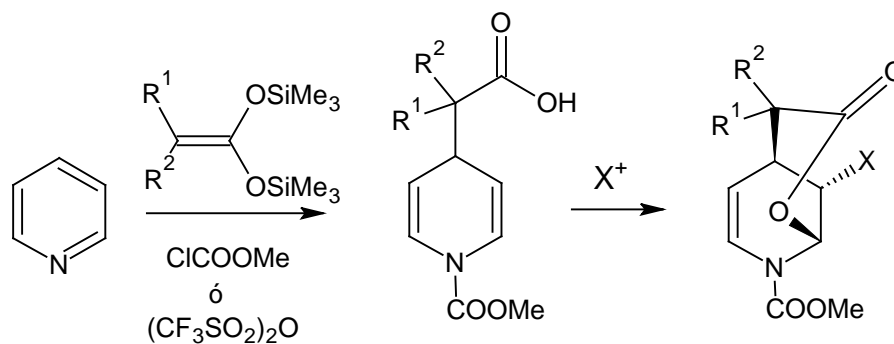
Esquema 8

De igual forma que con los complejos η^6 -arentricarbonilcromo, se han sintetizado lactonas partiendo de cicloheptatrieno activado con tricarbonylcromo, dándose también dos adiciones nucleofílicas, para formar un enlace carbono-carbono y un enlace carbono-oxígeno (Esquema 9).¹⁵



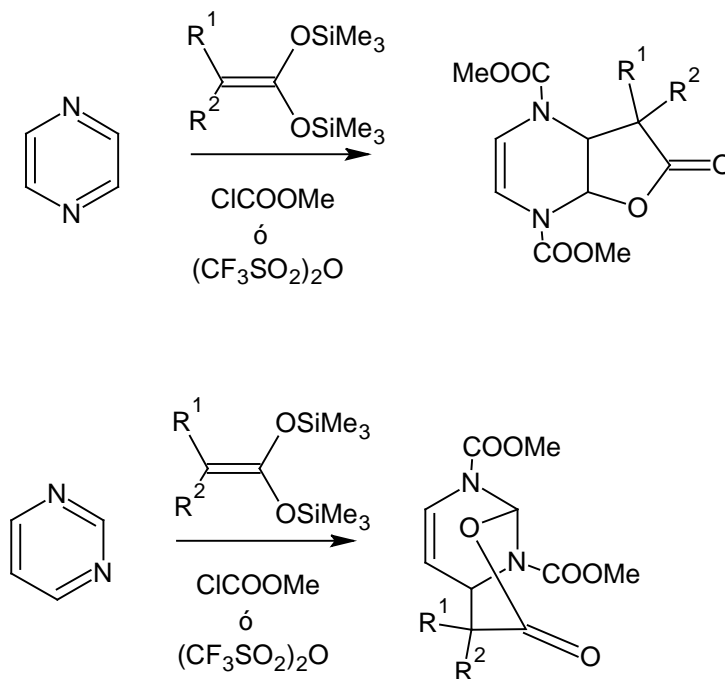
Esquema 9

En el caso de los compuestos azaaromáticos, es posible preparar lactonas sin el empleo de algún metal. Los dobles enlaces de la piridina se pueden activar a la adición nucleofílica, mediante la formación de sales de piridonio, que pueden reaccionar con una gran variedad de nucleófilos para formar dihidropiridinas.¹⁷ Esta propiedad de formar sales, se ha aprovechado satisfactoriamente por nuestro grupo para formar lactonas empleando como nucleófilos los acetales de *bis*(trimetililsilil)cetena. La reacción involucra dos pasos; se realiza la activación de la piridina con un agente electrofílico, como por ejemplo el cloroformiato de metilo o anhídrido trifluorometansulfónico para obtener la dihidropiridina y después del tratamiento de éste intermediario con yodo se genera la δ -lactona (Esquema 10).¹⁸ De manera similar, se ha descrito la preparación de lactonas con benzoderivados como la quinolina y la isoquinolina.¹⁹



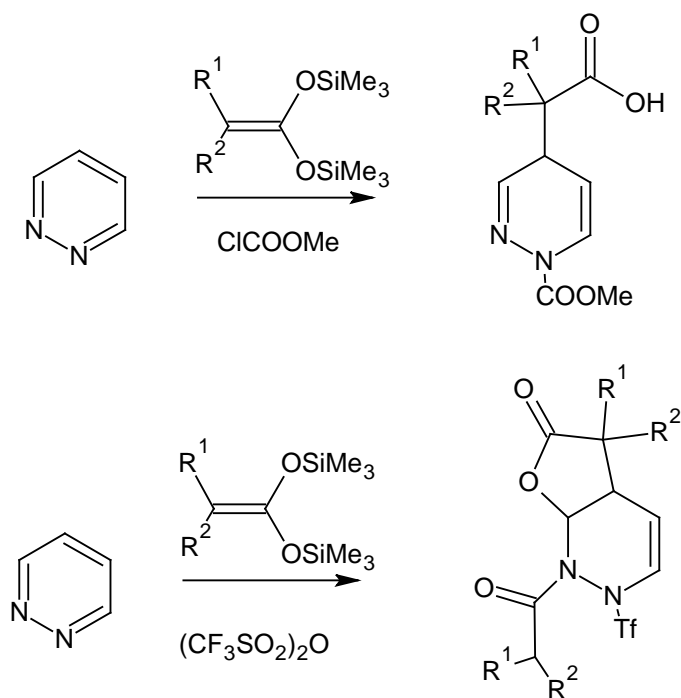
Esquema 10

Estas reacciones se extendieron a heterociclos con dos átomos de nitrógeno (pirazina, pirimidina y quinoxalina) observándose que la reacción de anillación se realiza en un solo paso formando directamente las lactonas (Esquema 11).²⁰



Esquema 11

Un comportamiento peculiar e interesante se observó en el caso de la piridazina al emplear como agente activante anhídrido trifluorometansulfónico y cloroformiato de metilo. Cuando se activó con el cloroformiato de metilo se obtuvo un ácido carboxílico que pudo ser lactonizado bajo las condiciones de yodolactonización formando una δ -lactona. Sin embargo, cuando se utilizó anhídrido trifluorometansulfónico, se sintetizó en un solo paso una γ -lactona. Este resultado mostró que la formación de las lactonas depende en algunos casos de la naturaleza del agente activante (Esquema 12).



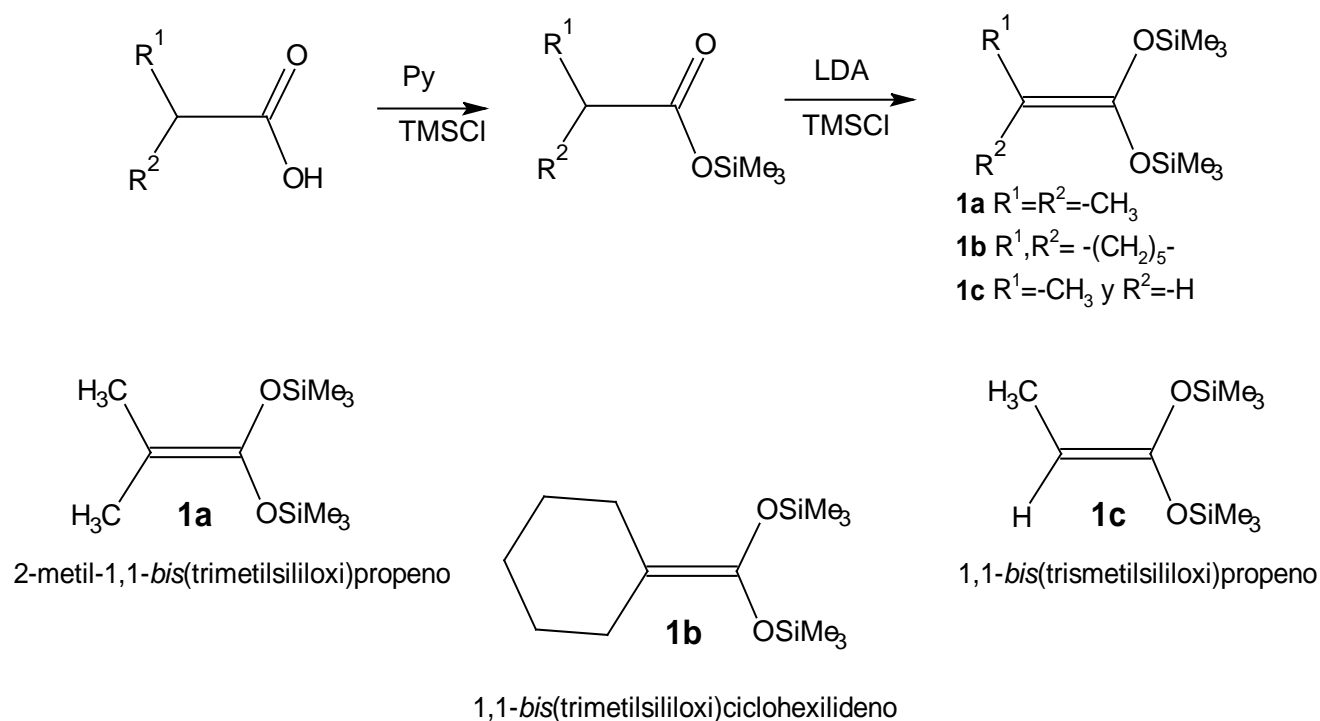
Esquema 12

Cada agente activante tiene sus ventajas y desventajas. El cloroformiato de metilo es barato pero las sales de piridonio son inestables y se deben usar tan pronto se hayan formado, mientras que el anhídrido trifluorometansulfónico es caro, pero las sales de piridonio que se obtienen son estables y se obtienen altos rendimientos.⁴

Resultados y discusión:

I.- Síntesis de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena (**1a-c**) fueron sintetizados según el método de dos pasos reportado por Ainsworth.⁶ Formando primeramente el éster de trimetilsilicio, a partir del ácido carboxílico correspondiente, el cual una vez aislado y purificado se hace reaccionar con LDA y nuevamente con clorotrimetilsilano para dar el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (Esquema 13).



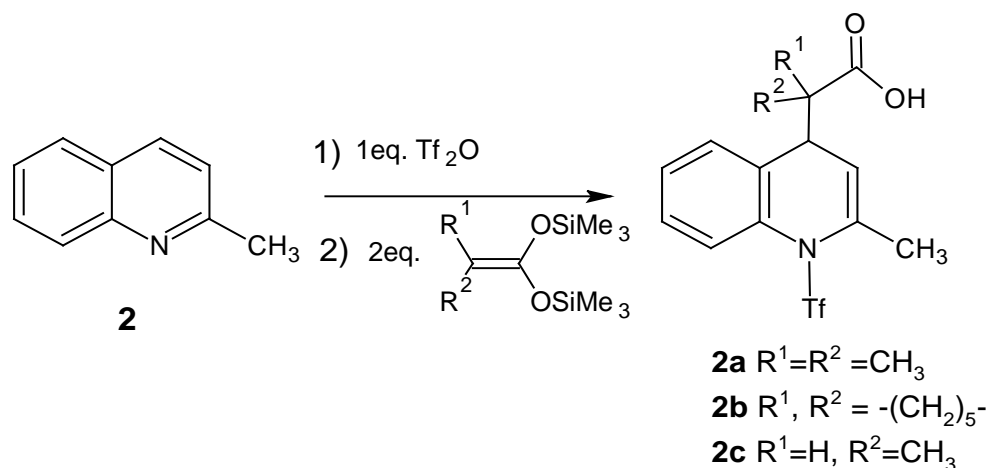
Esquema 13

II.-Formación de lactonas a partir de la quinaldina

A) Síntesis de los ácidos carboxílicos con los acetales de bis(trimetilsilil)cetena

Para llevar a cabo la activación de la quinaldina, se empleó Tf_2O pero a diferencia de lo descrito en trabajos anteriores con reacciones de *N*-heterociclos, no se observó la formación de la sal, por lo que se decidió bajar gradualmente la temperatura hasta llegar a -70°C sin observar la formación de la misma. A continuación, se adicionó el acetal de bis(trimetilsilil)cetena (Esquema 14). La reacción se mantuvo en agitación y se monitoreó por cromatografía en capa fina y una vez que no se observó materia prima, la mezcla de reacción se lavó con agua y se concentró la fase orgánica.

Los compuestos **2a** y **2b** se obtuvieron prácticamente puros después de lavar con H_2O y concentrar la fase orgánica, el compuesto **2c** se tuvo que purificar por cromatografía en columna de gel de sílice.



Esquema 14

En la Tabla 1 se encuentran los rendimientos, puntos de fusión y peso molecular de **2**.

Tabla 1.-Rendimiento, punto de fusión y PM de **2**

Compuesto	R ¹	R ²	P.Fusión (°C)	P.M. (g/mol)	Rendimiento (%)
2a	CH ₃	CH ₃	152-154	363	57%
2b	-(CH ₂) ₅ -		186	403	55%
2c	H	CH ₃	112-116	349	51%

La caracterización de los nuevos compuestos **2a**, **2b** y **2c** se realizó con las técnicas de IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y EM, confirmando la formación de los ácidos carboxílicos correspondientes.

A modo de ejemplo se utilizarán los espectros del compuesto **2b** para mostrar los datos espectroscópicos que permitieron corroborar que efectivamente se obtuvieron los ácidos.

En el espectro de IR se observó la presencia de las bandas características, entre 3077 y 2892 cm⁻¹ para el grupo carboxilo, en 1700cm⁻¹ la vibración correspondiente al carbonilo del ácido, en 1406 y 1198cm⁻¹ las señales características del grupo SO₂ y para el grupo CF₃ la banda en 1002cm⁻¹, a modo de comparación las de los compuestos **2a** y **2c** se encuentran en la Tabla 2. En la Figura 8 se muestra el espectro de IR para el compuesto **2b**.

Tabla 2.- Señales características de IR de **2**.

Compuesto	Frecuencia de vibración en IR (cm ⁻¹)			
	-OH ácido carboxílico	C=O	SO ₂	CF ₃
2a	3068-2892	1698	1393 y 1203	998
2b	3077-2860	1700	1406 y 1198	1002

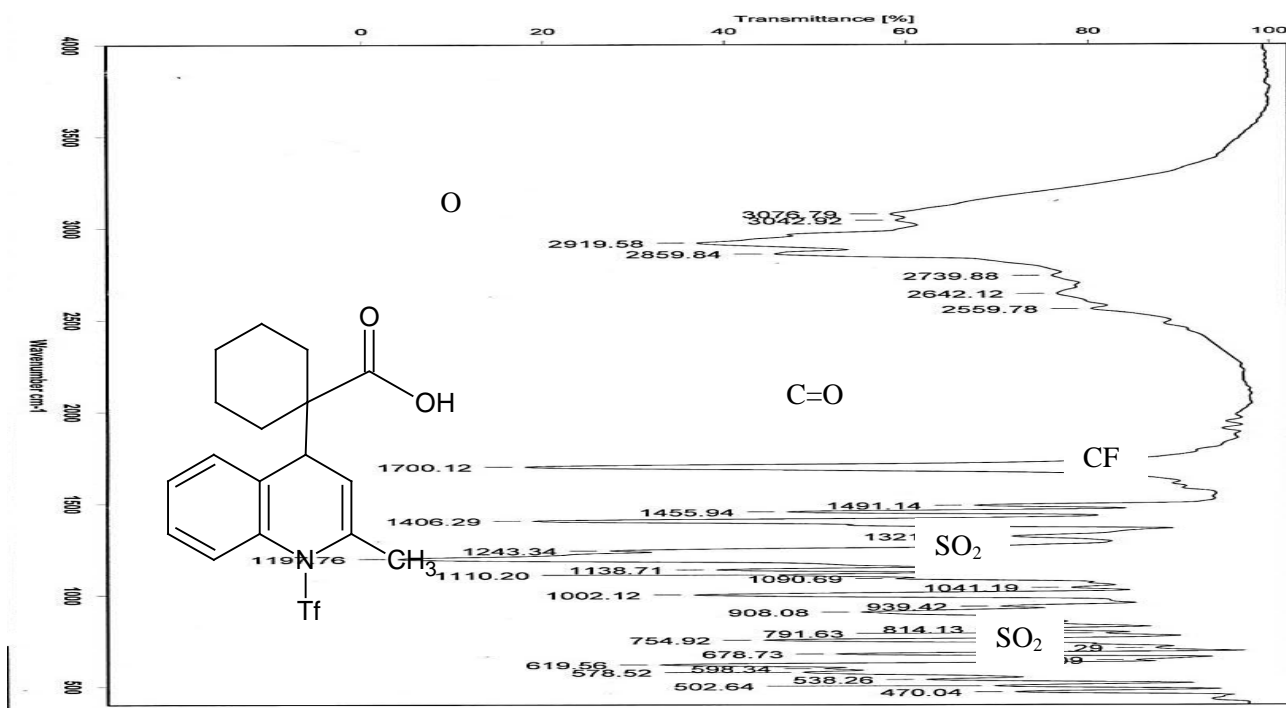


Figura 8.-Espectro de IR (pastilla KBr) de **2b**.

En el espectro de RMN de ¹H del compuesto **2b**(Figura 9) se puede apreciar la señal del protón del ácido carboxílico en 10.87 ppm, se ven también las señales de los protones del doble enlace, H3 y H4, en 5.65 y 3.59ppm respectivamente con una constante de acoplamiento (*J*) de 7Hz, las señales de los hidrógenos del anillo aromático se encuentran alrededor de 7.20 ppm y por último la señal en 2.21 ppm corresponde al grupo CH₃.

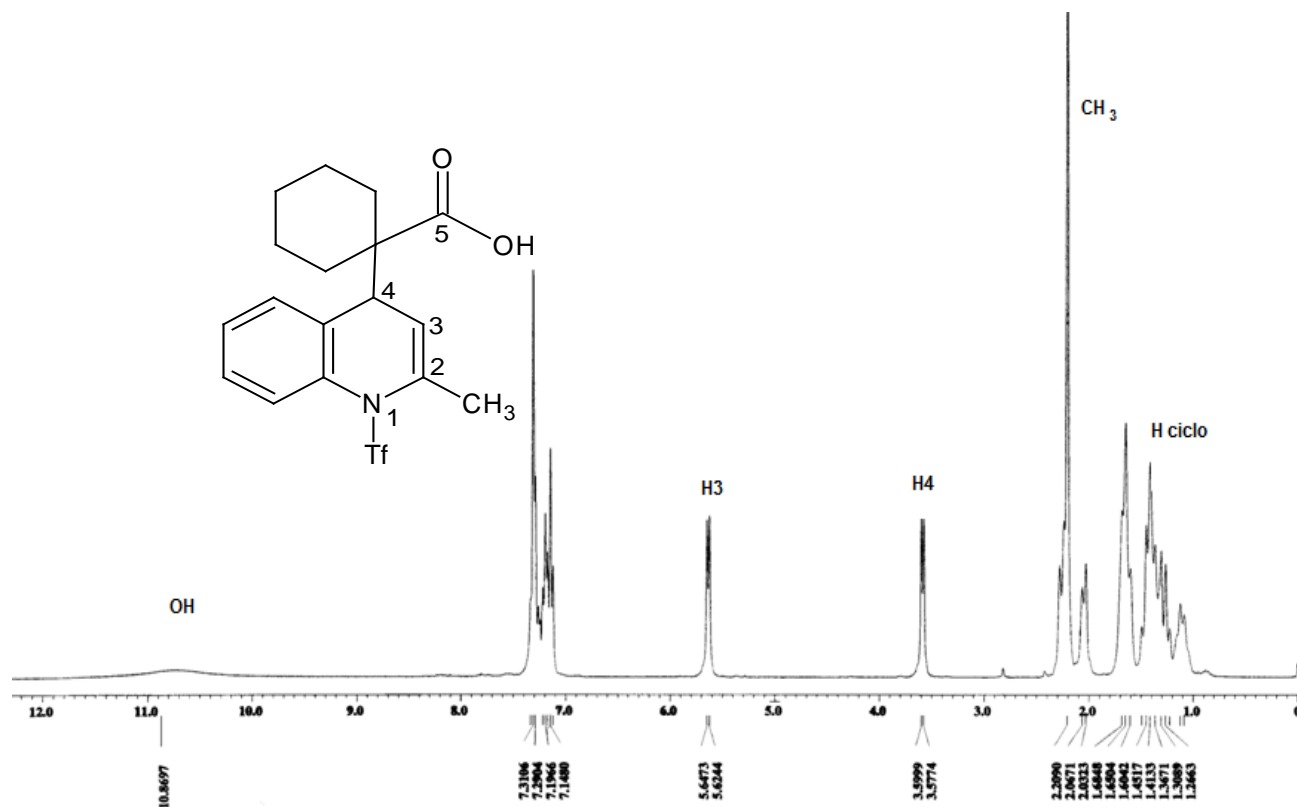


Figura 9. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) de **2b**.

En el espectro de ¹³C para **2b** la señal del grupo carbonilo del ácido carboxílico aparece en 181.6 ppm, mientras que las señales de 54.1 y 47.4 ppm corresponden a los carbonos C3 y C4. La señal para el átomo de carbono del grupo CF₃ se encuentra en 119.3 ppm con una *J* de 321 Hz. El espectro del compuesto **2b** se muestra en la Figura 10.

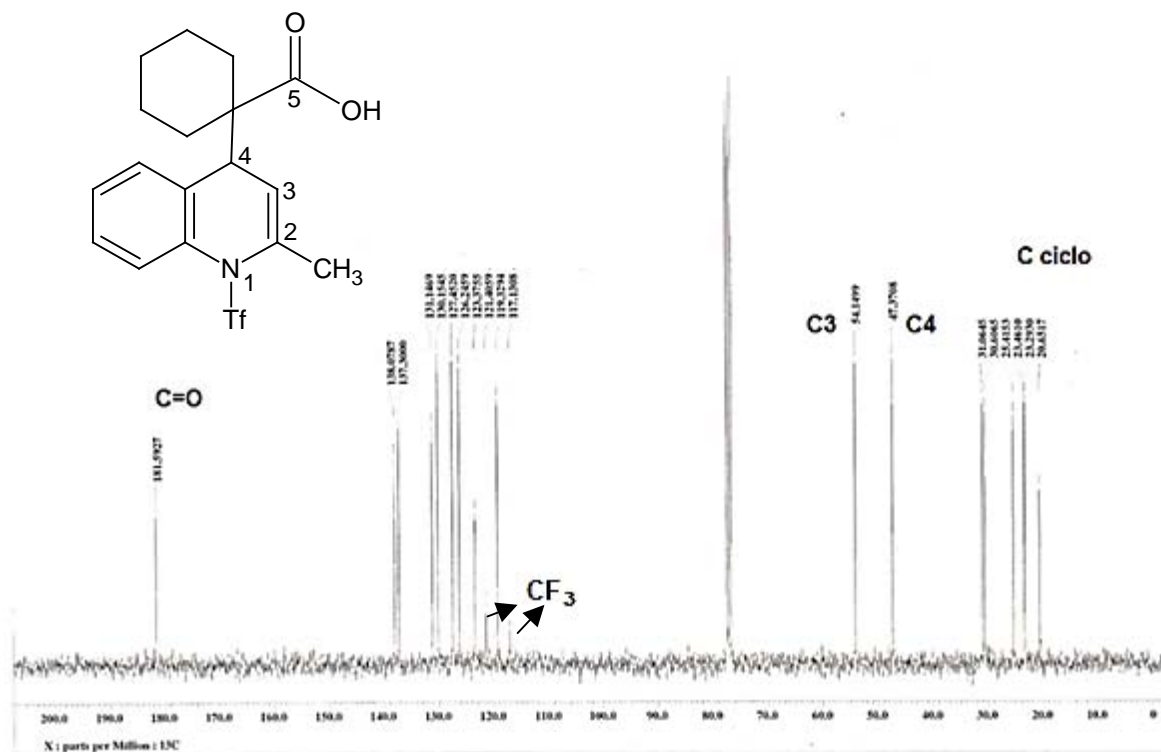


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de **2b**.

Cuando se emplearon los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena simétricos, **1a** y **2b**, se obtuvo la mezcla racémica de los dos estereoisómeros (enantiómeros) debido a que se genera únicamente un centro quiral (Figura 11). Sin embargo, con el acetal **1c** se generan 2 centros estereogénicos, lo que ocasiona la formación de 4 estereoisómeros de acuerdo con la ecuación 2^n , siendo n el número de átomos de carbono estereogénicos (Figura 12). En el espectro de HETCOR del compuesto **2c** (Figura 13) se aprecia como las señales esperadas están dobleteadas por la presencia de los pares de diastereómeros, encontrándose en una proporción 1:1.

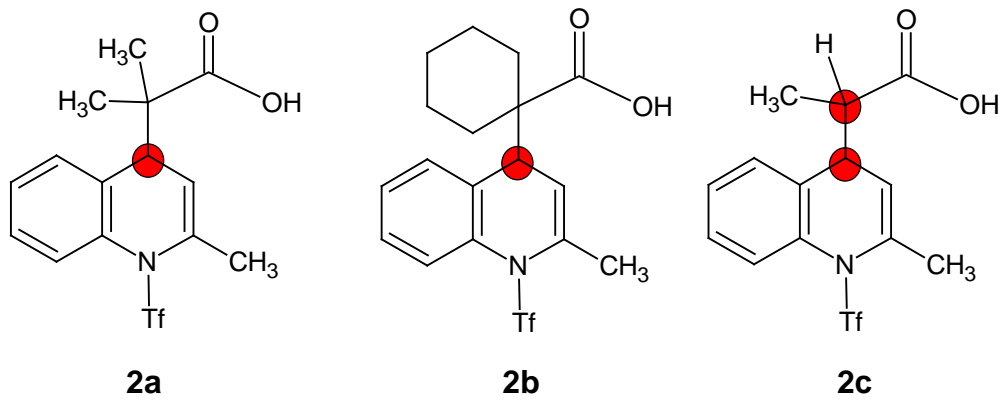


Figura 11.- Centros estereogénicos de **2a**, **2b** y **2c**

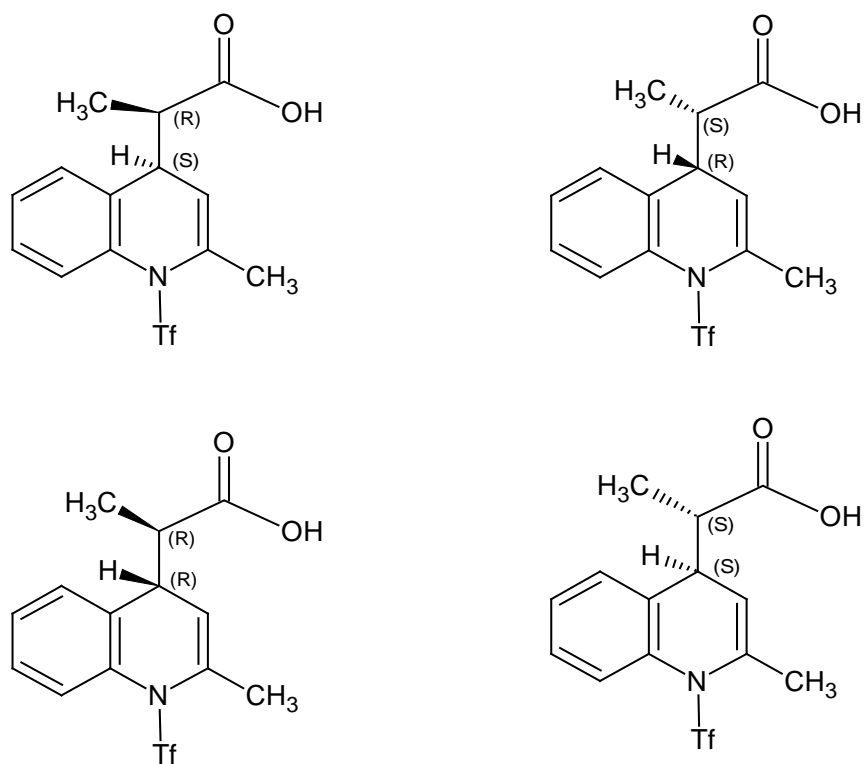


Figura 12.- Posibles estereoisómeros del compuesto **2c**

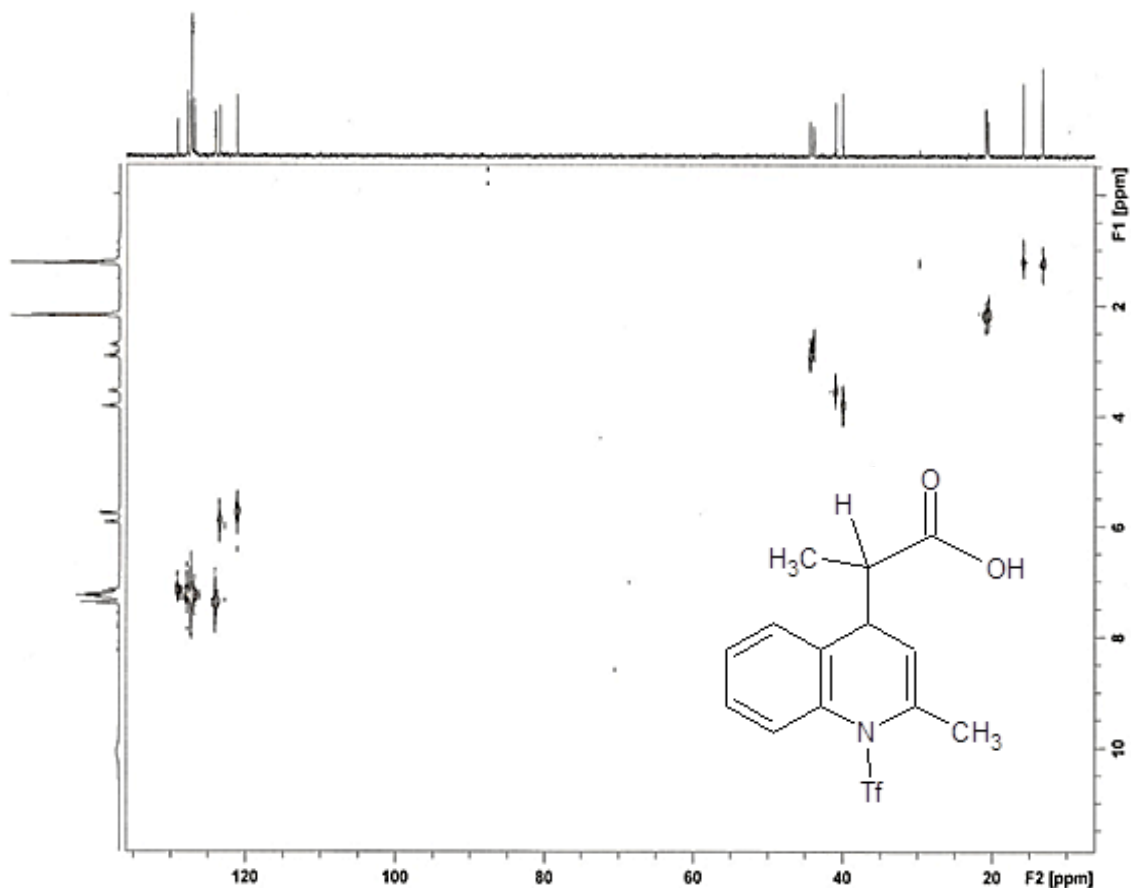


Figura 13. HETCOR (CDCl₃) de **2c**

En el espectro de masas del compuesto **2b**, se encontró el ion molecular en 403 m/z, mientras que para **2a** y **2c** fue de 363 y 349 m/z, respectivamente. Estos valores concuerdan con la masa molecular esperada. En la Figura 14 se observa el espectro de masas FAB⁺ del compuesto **2b**, donde se aprecia la pérdida del fragmento [C₇H₁₁O₂]⁺ con un peso de 126 m/z dando lugar al pico base en 276 m/z.

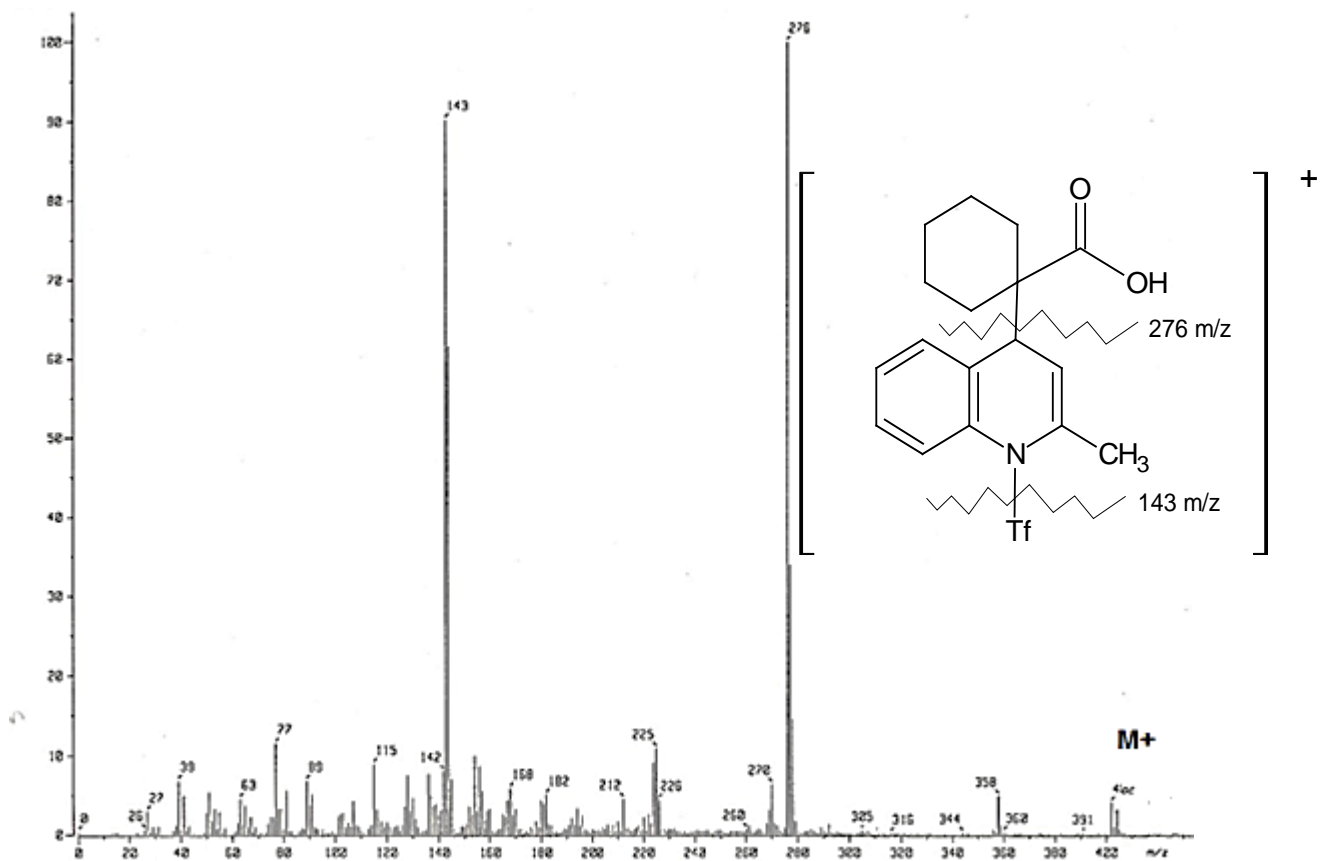
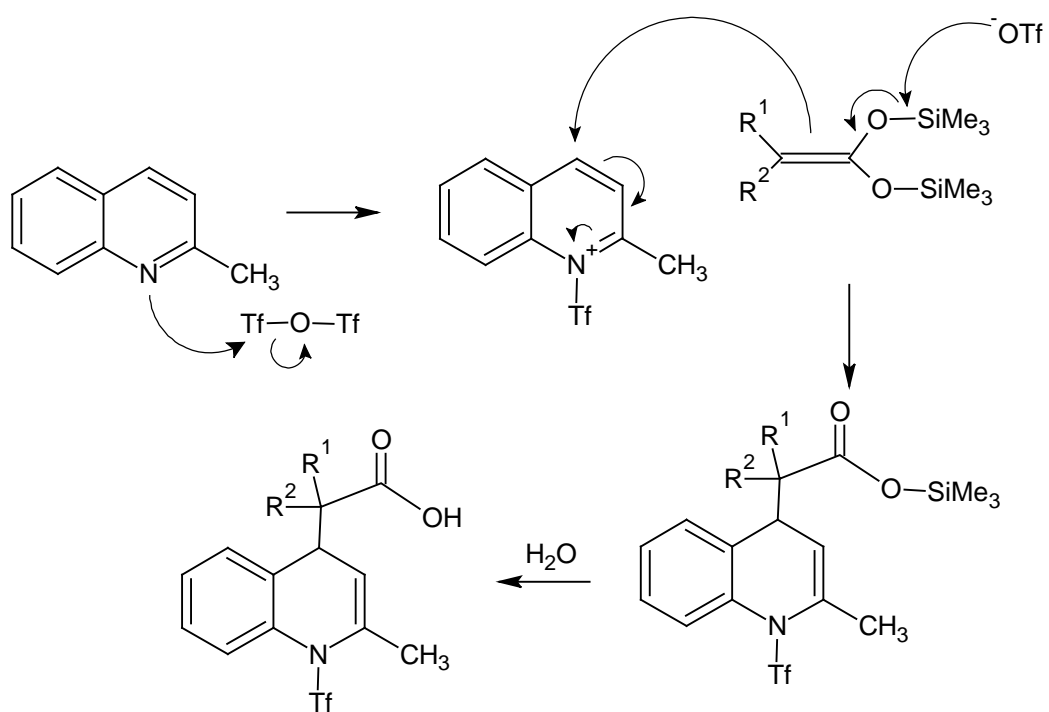


Figura 14 Espectro de Masas [FAB⁺] de **2b**.

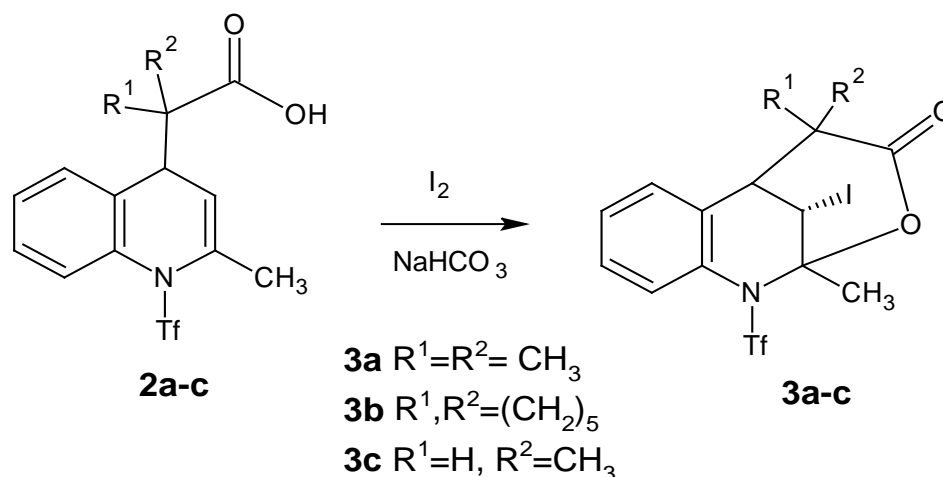
Con los datos espectroscópicos obtenidos, pudimos determinar que el ataque nucleofílico del acetal de cetena se dio en el átomo de carbono 4 de la quinaldina, tal como se esperaba y como previamente se había observado con la quinolina. Siendo así que el mecanismo propuesto para la síntesis de **2** se encuentra en el Esquema 15, donde la quinaldina activada con el anhídrido trifluorometansulfónico sufre el ataque del acetal en el carbono 4 y finalmente la hidrólisis del grupo sililo conduce a la formación del ácido.



Esquema 15

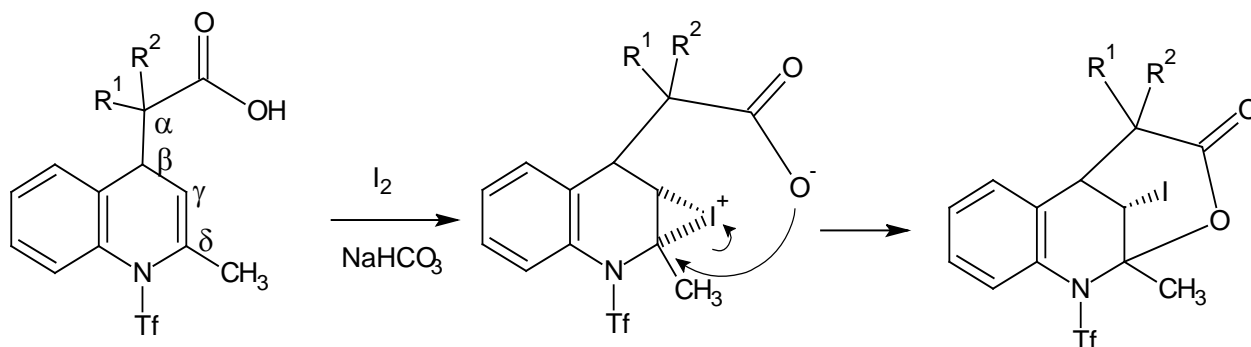
B).- Síntesis de N-[trifluorometansulfonil] iodolactonas

A partir de los ácidos carboxílicos de **2a**, **2b** y **2c** se formaron las respectivas lactonas por medio del método de la iodolactonización. En el Esquema 16 se ejemplifica la reacción llevada a cabo.



Esquema 16

La lactonización se basa en una anillación intramolecular, iniciada por la formación de un ion iodonio intermediario por el ataque nucleofílico de la doble ligadura del ácido γ - δ -insaturado al iodo, posteriormente se lleva a cabo la anillación regio específica (Esquema 17). La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos de punto de fusión, rendimiento y peso molecular de las lactonas sintetizadas.



Esquema 17.

Tabla3.- Resultados de punto de fusión, rendimiento y peso molecular de **3**.

Compuesto	P.Fusión (°C)	Rendimiento (%)	P.M (g/mol)
3a	152-154	100	489
3b	148-152	100	529
3c	112-116	50%	475

La caracterización de los nuevos compuestos **3a**, **3b** y **3c** se realizó con las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y EM, confirmando la formación de la lactona policíclica.

A modo de ejemplo se utilizarán los espectros del compuesto **3b** para discutir los datos espectroscópicos que permitieron corroborar que efectivamente se obtuvo las lactonas correspondientes.

En la Tabla 4 se muestran las señales más representativas del IR de los compuestos **3a-b**. En la Figura 15 se puede apreciar el espectro IR de **3b**, en el que se observa que la banda correspondiente al carbonilo de la lactona se encuentra a menor frecuencia con respecto al carbonilo del ácido, así como la ausencia de la banda para el grupo OH, debido a la formación de la δ -lactona.

Tabla 4.- Señales características de IR de 3

Compuesto	Frecuencia de vibración en IR (cm ⁻¹)		
	C=O lactona	SO ₂	CF ₃
3a	1752	1400 y 1203	930
3b	1736	1393 y 1210	942
3c	1759	1407 y 1220	950

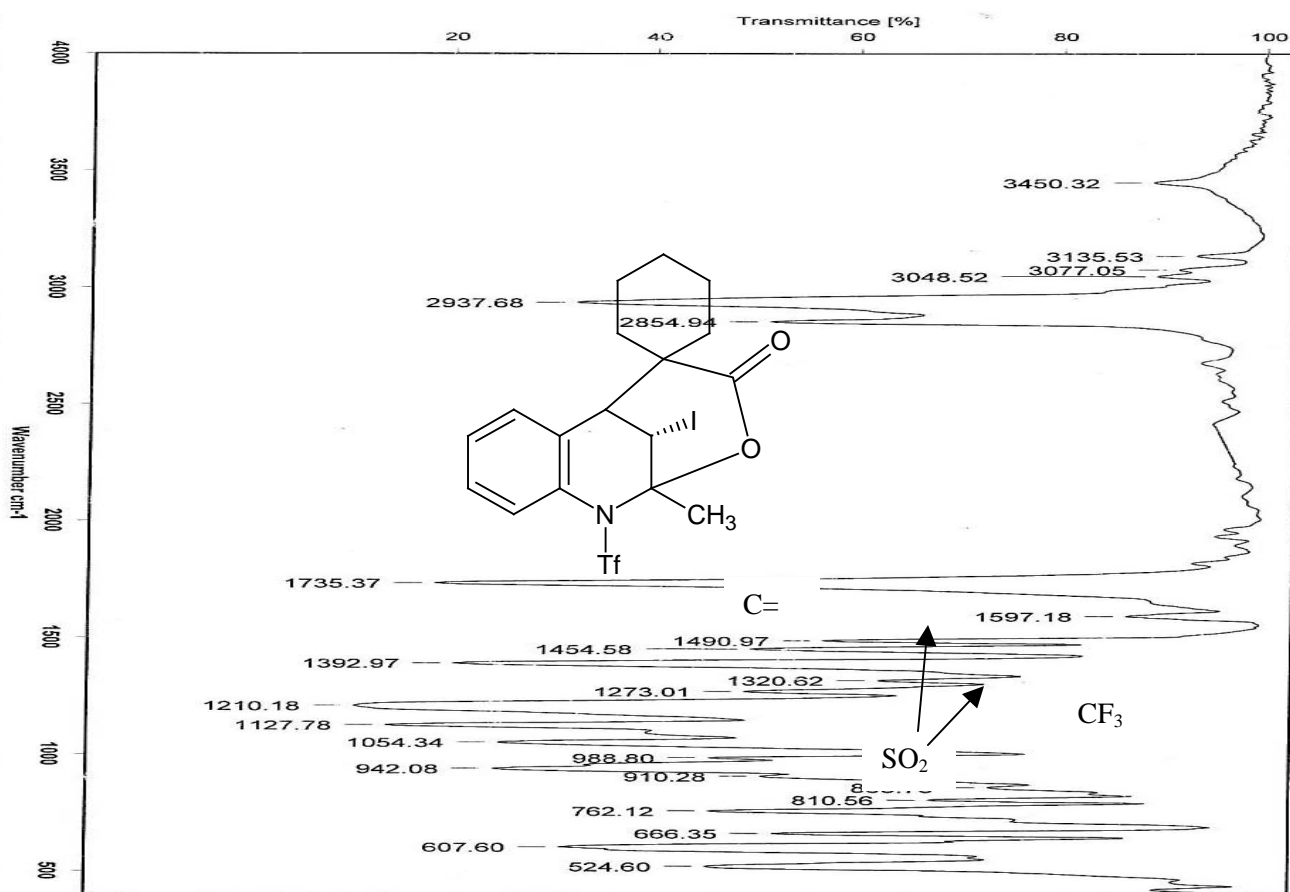


Figura 15. Espectro de IR (pastilla KBr) de 3b

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **3b**(Figura 16) se aprecia un multiplete de 7.5 a 7.1 ppm que integra para los cuatro protones del anillo aromático, las señales de los hidrógenos de la fusión de la lactona en las posiciones H3 y H4 aparecen respectivamente en 5.1 y en 3.3 ppm, un singulete en 2.35 ppm se asigna para el grupo CH_3 y centrada en 1.6 ppm se observa la señal característica de los protones del ciclohexilo.

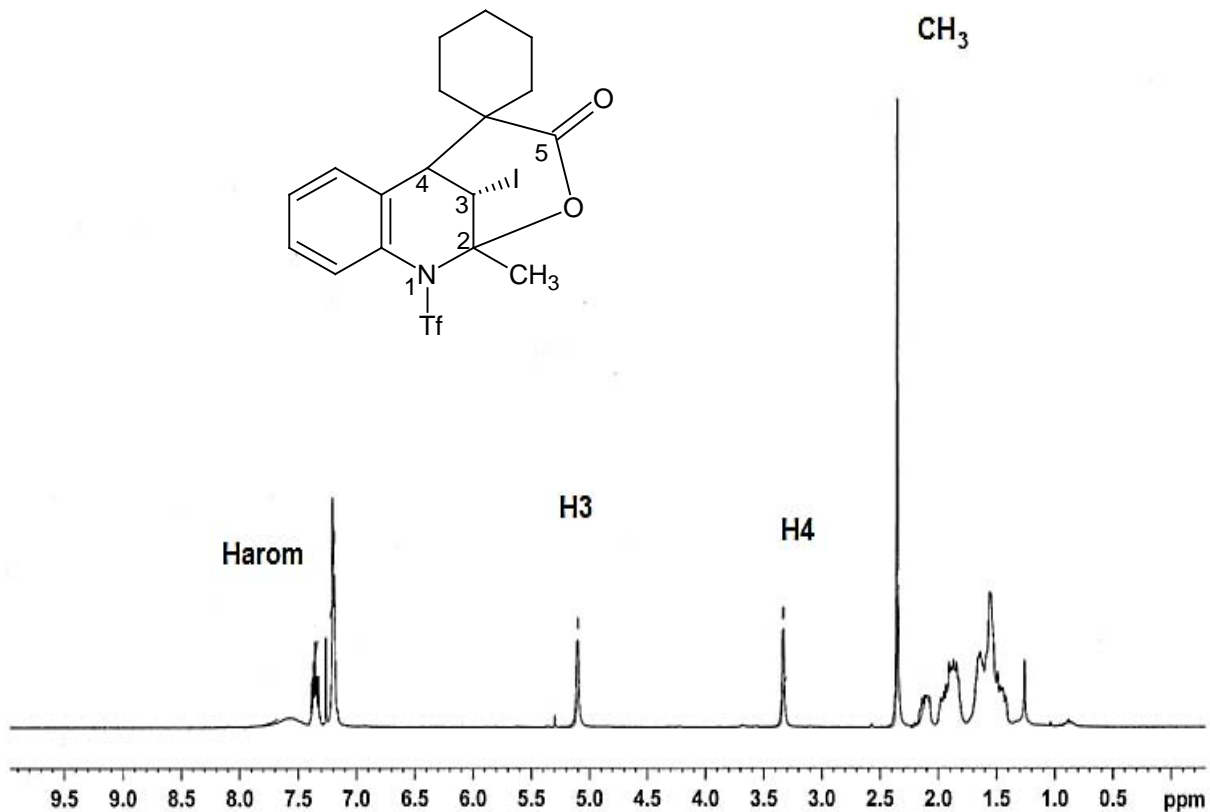


Figura 16 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de **3b**.

En el espectro de RMN de ^{13}C , la señal del grupo carbonilo para **3b** aparece en 172.7 ppm, la del átomo de carbono del grupo CF_3 se encuentra en 119.7 ppm con una J de 326 Hz. Las señales en 93.8 y 50.9 ppm corresponden a C2 y C4 respectivamente, son donde está fusionada la lactona en la quinaldina (Figura 17). La señal de C2 corresponde a un átomo de carbono cuaternario, lo que nos permitió establecer que el cierre de la lactona, es decir, la formación del enlace C-O se lleva a cabo en el átomo de carbono que está sustituido por el grupo metilo.

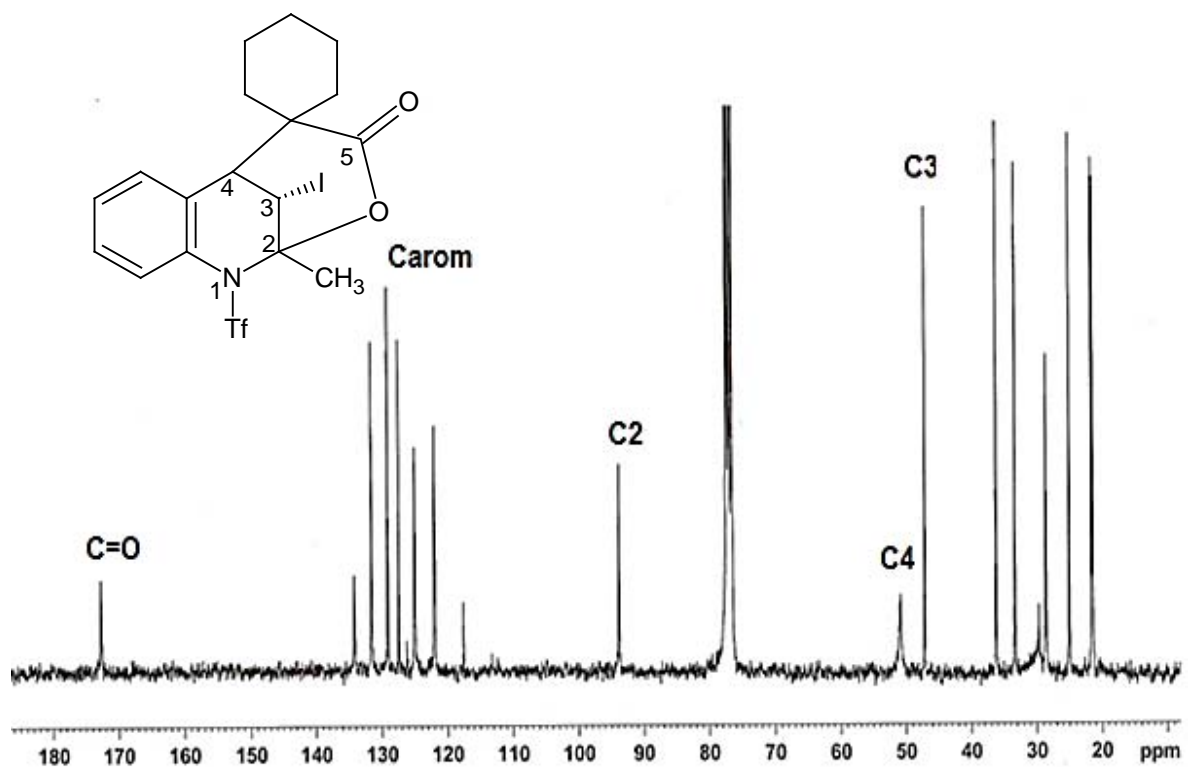


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de **3b**.

Con respecto al espectro de masas, se pudo observar el ion molecular en 529 m/z para **3b**, mientras que para **3a** y **3c** aparece en 489 y 475 m/z respectivamente. Estos valores corresponden a la masa molecular esperada para cada una de las lactonas. En el espectro de masas por FAB⁺ para **3b** se aprecia la pérdida del yodo (127 m/z) por la aparición de una señal en 402 m/z que corresponde al pico base (Figura 18).

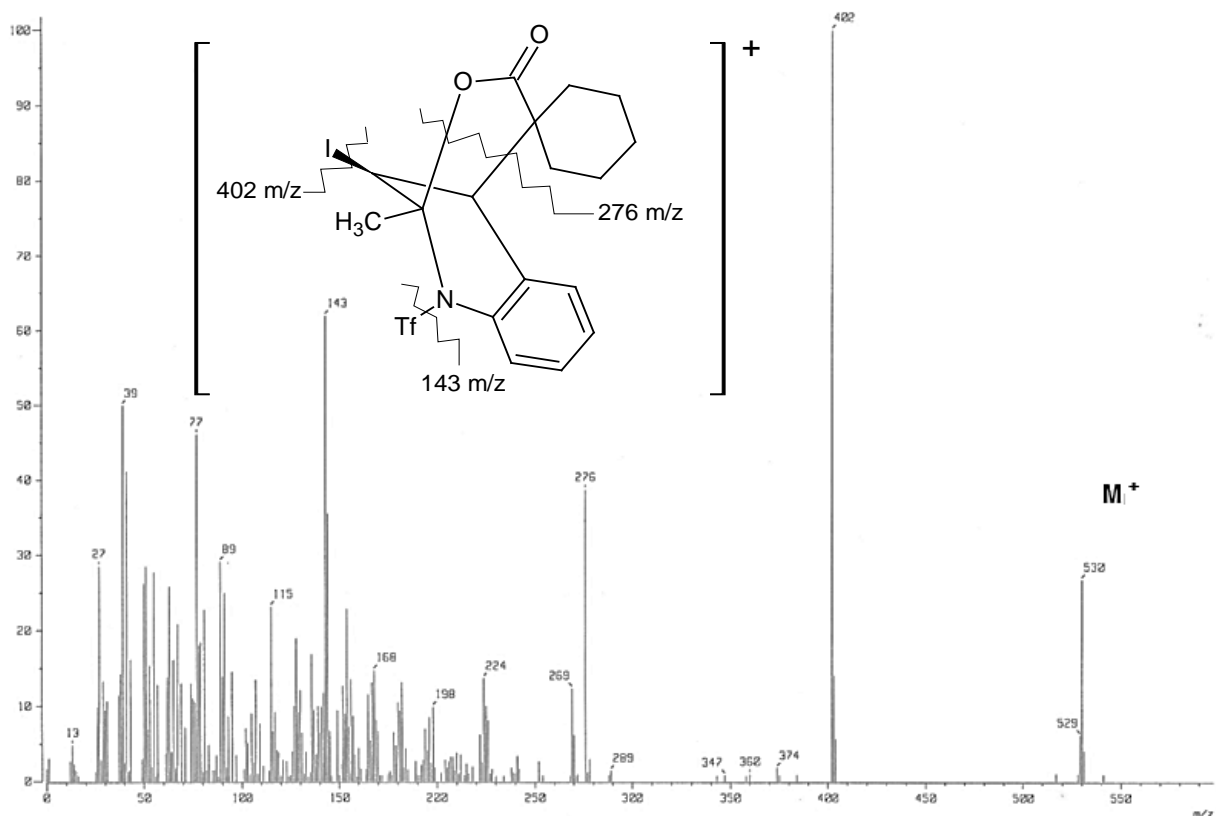


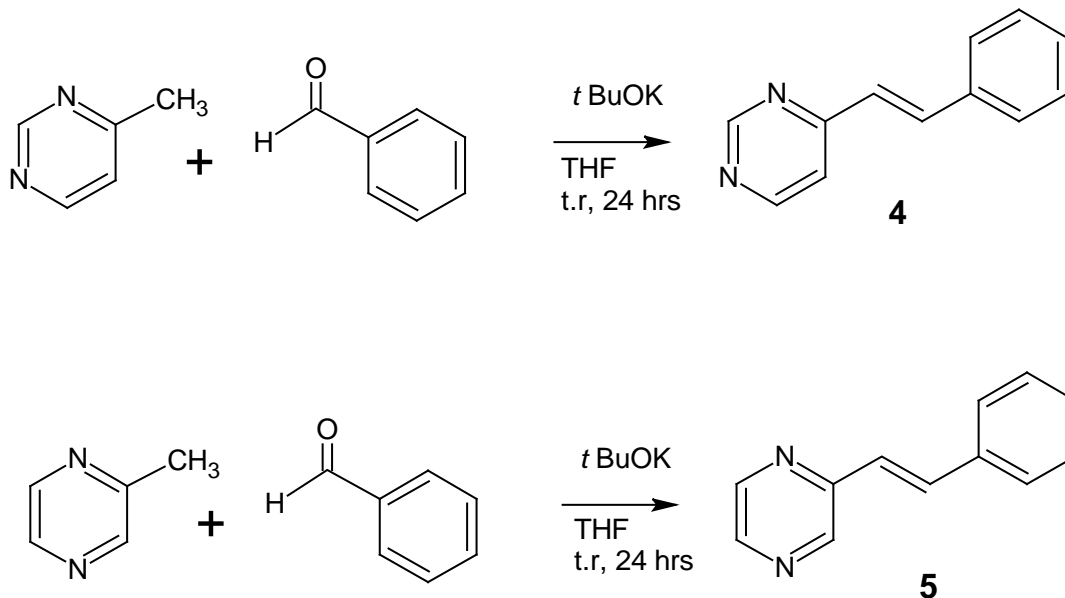
Figura 18. Espectro de Masas [FAB⁺] de **3b**.

Al utilizar los acetales de sililcetena **1a** y **1b** teóricamente se formarían 8 estereoisómeros, sin embargo, como la reacción de yodo lactonización se lleva a cabo en forma *cis*, únicamente se forman 2 de los 8 posibles estereoisómeros. En el compuesto **2c**, al generarse 4 centros de quiralidad aumenta el número de

posibles estereoisómeros a 16 de los cuales únicamente se forman los que corresponden a las *cis*-lactonas, dando una mezcla de 4 estereoisómeros.

III.-Síntesis de diazinas sustituidas

La síntesis de pirimidinas y pirazinas sustituidas se realizó a través de una reacción de adición nucleofílica por medio de una condensación tipo aldólica. Las reacciones llevadas a cabo se muestran en el Esquema 18 y el mecanismo propuesto se muestra en el Esquema 19 con la 2-metilpirazina a modo de ejemplo.

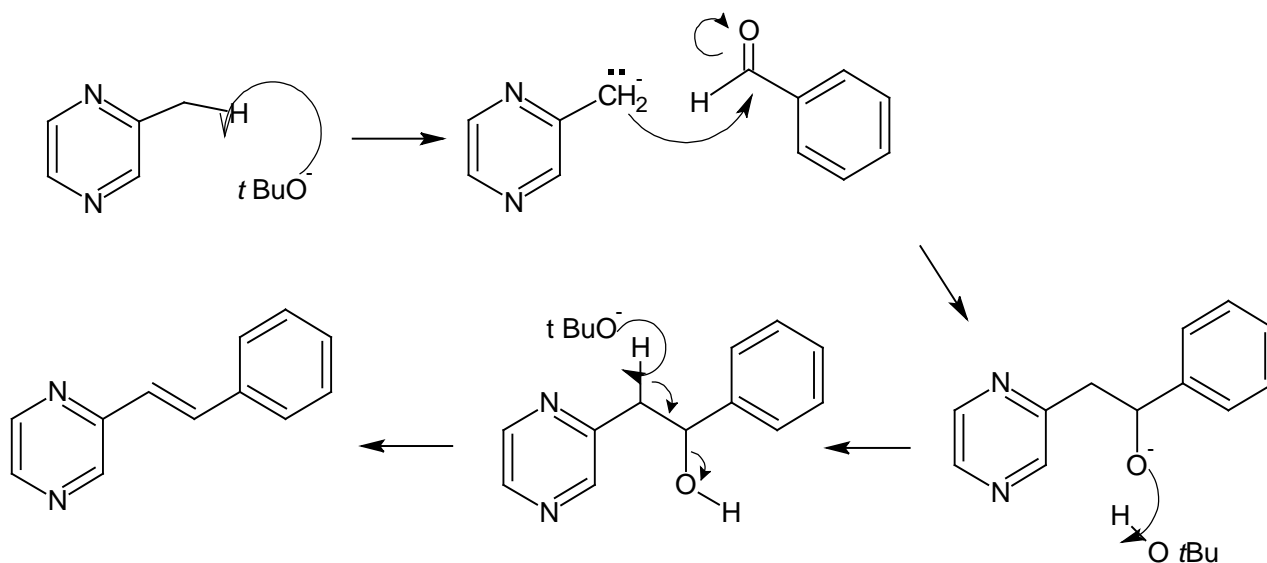


Esquema 18

Los resultados de las diazinas sustituidas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Rendimiento, punto de fusión y peso molecular de 4 y 5.

Compuesto	Rendimiento (%)	P. Fusión (°C)	P.M (g/mol)
4	30%	68	182

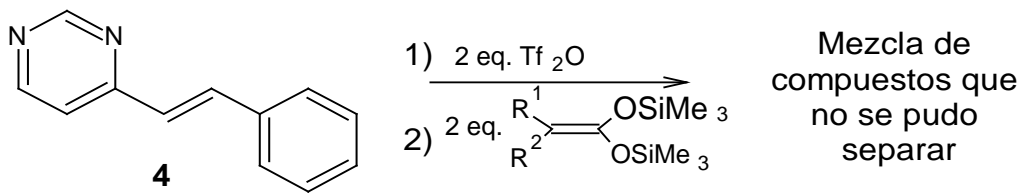


Esquema 19. Mecanismo de reacción de la condensación de la 2-metilpirazina.

IV.-Doble adición nucleofílica de acetales de 1,1-*bis*(trimetilsilil)cetena sobre diazinas sustituidas.

Como se mencionó en la sección de antecedentes, en nuestro grupo anteriormente se ha utilizado la reacción de adición nucleofílica de las *bis*(trimetilsilil)cetenassobre heterociclos con 1 y 2 átomos de nitrógeno, en este trabajo se utilizó el método desarrollado por nuestro equipo de investigación (Esquema 11).⁴

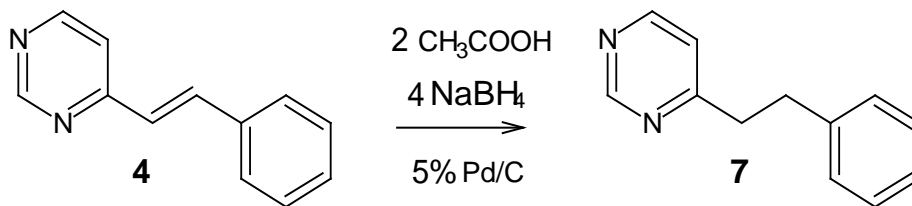
Así, de la reacción entre la pirimidina sustituida **4** y las cetenas **1a** y **1b**, se esperaba obtener una δ -lactona de manera similar a la pirimidina,²³ sin embargo, se obtuvo una mezcla de compuestos que no se pudo caracterizar (Esquema 20).



1a y 1b

Esquema 20

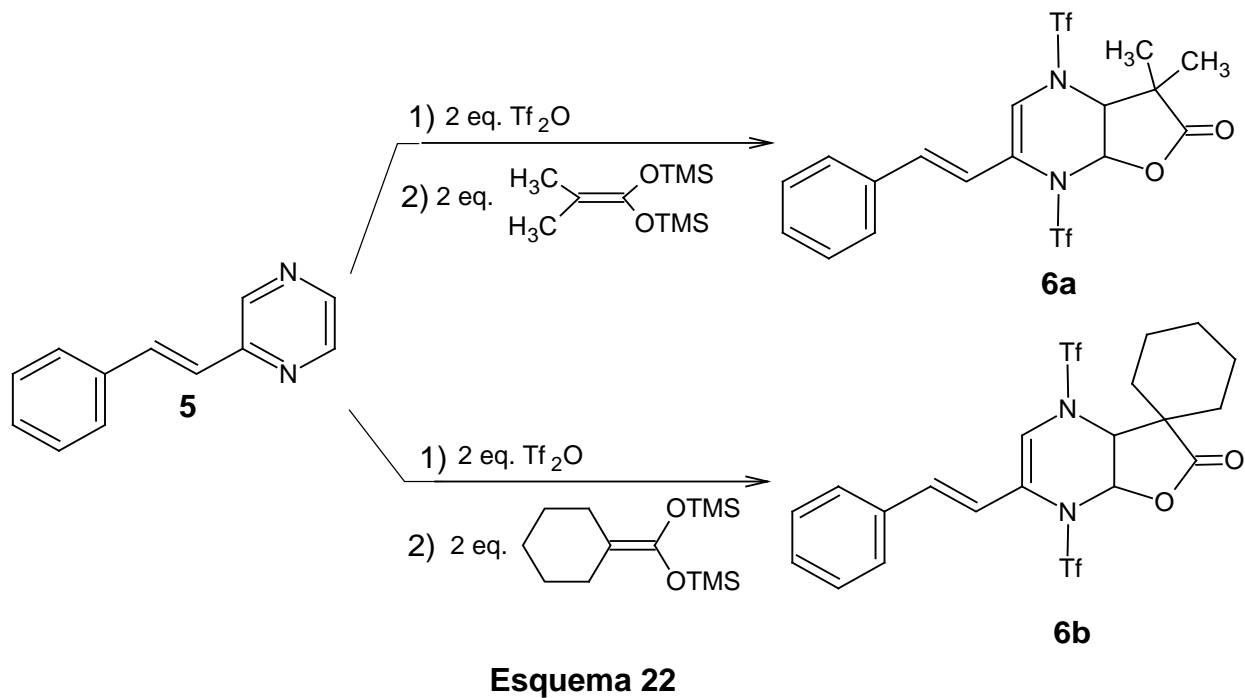
Por lo cual se pensó que la presencia del doble enlace influyó para obtener dicha mezcla por lo que se procedió a reducirlo (Esquema 21).²¹



Esquema 21

Sin embargo el producto reducido **7**, al hacerlo reaccionar bajo las mismas condiciones del Esquema 20, condujo también a unamezcla de reacción que tampoco pudo ser purificada por cromatografía en columna de gel sílice.

En cambio, para el compuesto **5** el comportamiento fue el esperado similar a la pirazina (Esquema 11),⁴ obteniéndose las lactonas **6a** y **6b**, como sólidos blancos cristalinos (Esquema 22).



En la Tabla 6 se encuentran los rendimientos, puntos de fusión y pesos moleculares de las lactonas **6a** y **6b**.

Tabla 6. Rendimiento, punto de fusión y PM de **6a** y **6b**.

Compuesto	R ¹	R ²	Peso molecular (g/mol)	P. fusión (°C)	Rendimiento (%)
6a	CH ₃	CH ₃	534	160	43%
6b	-(CH ₂) ₅ -		574	116-120	71%

La caracterización de las nuevas lactonas **6a** y **6b** se realizó con las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y EM.

A modo de ejemplo se utilizarán los espectros del compuesto **6a** para mostrar los datos espectroscópicos que nos permitieron corroborar su estructura.

En el espectro de IR de **6a** se observa en 1785 cm^{-1} la presencia de la banda correspondiente a la vibración del enlace del grupo C=O y para **6b** en 1788 cm^{-1} que de acuerdo con lo reportado en la literatura confirman la formación de las γ -lactonas. La banda del grupo SO₂ para **6a** se encuentra en 1412 y 1230 cm^{-1} y en **6b** en 1408 y 1145 cm^{-1} . La vibración del grupo CF₃ se muestra en 1017 cm^{-1} para **6a** y en 1012 cm^{-1} en **6b**. En la Figura 19 se encuentra el espectro de infrarrojo de la γ -lactona **6a**.

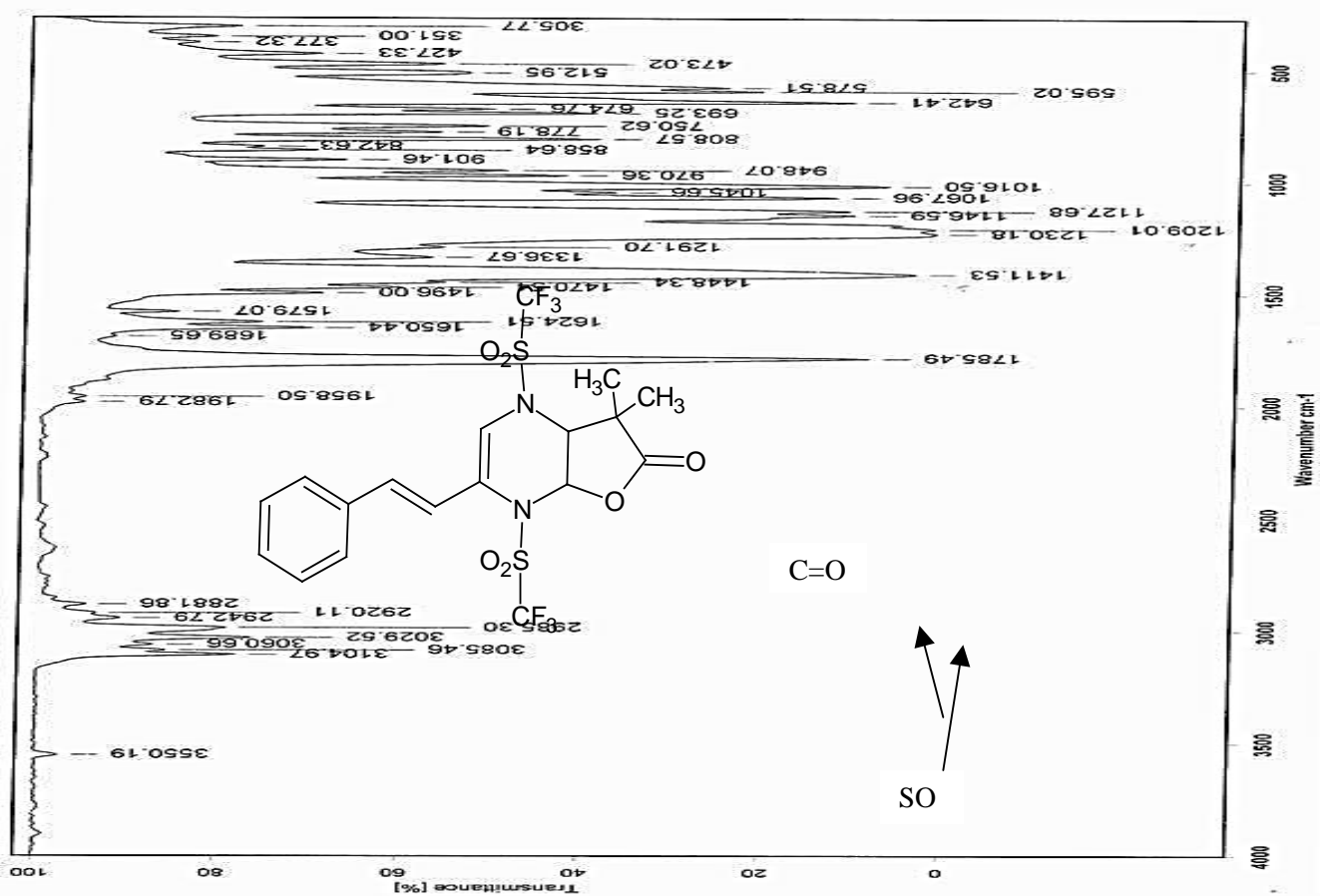


Figura 19. Espectro de IR (pastilla KBr) de **6a**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6a** se pueden apreciar dos señales dobles en 6.60 y 4.85 ppm correspondientes a los protones H2 y H3 con un valor de la constante de acoplamiento (J) de 8 Hz indicando la fusión *cis* de la lactona. Mientras que las señales de los protones del doble enlace que une a los dos anillos se observan en 6.90 y 6.50 ppm con una J de 16 Hz que indica una estereoquímica *trans*. También se muestra una señal sencilla en 6.71 ppm que corresponde al protón del doble enlace del anillo de la diazina, que nos muestra que la lactona se formó del lado opuesto al sustituyente.

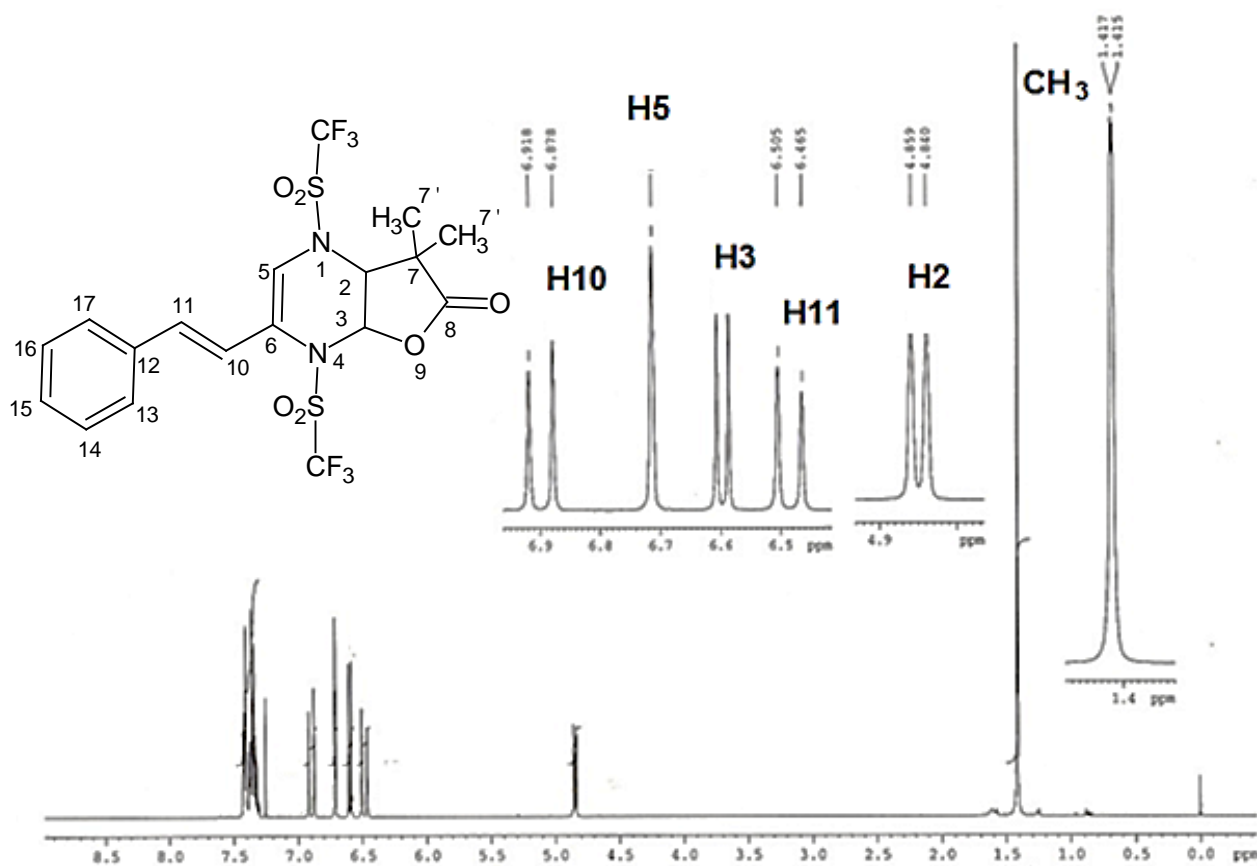


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de **6a**

En el espectro de RMN ^{13}C de la lactona **6a**, la señal del átomo de carbono del grupo carbonilo aparece en 175.5 ppm, la señal para los átomos de carbono de los grupos de CF_3 se observa como una señal cuádruple en 119.5 ppm con una J de 322 Hz y otra en 119.1 ppm con una J de 320 Hz. Las señales de los átomos de la fusión de la lactona C3 y C2 se asignan en 87.8 y 70.9 ppm, mientras que para las señales de los carbonos C6 y C5 en 131.9 y 116.9 ppm, respectivamente. Figura 21

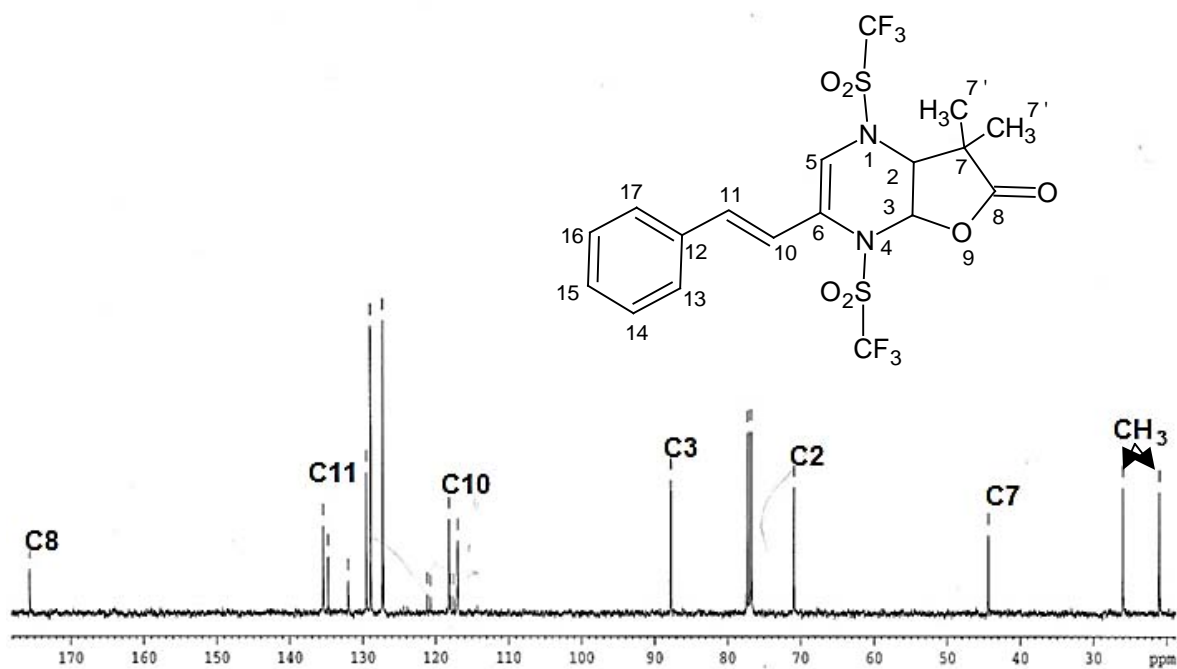


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de **6a**

El espectro de HMBC (Figura 22) confirma que la fusión de la lactona y la diazina se llevó a cabo en C2 y C3, las correlaciones corroboran que el ataque nucleofílico del acetal se llevó a cabo en C2 y que posteriormente para el cierre del ciclo hubo un segundo ataque en C3 para formar la γ -lactona, por un mecanismo similar al de la pirazina. La Figura 23 muestra gráficamente las interacciones a dos enlaces de distancia del H3 hacia el C6 y C8 y del H2 hacia el C5 y C8, que nos permitieron establecer la posición del cierre de la lactona con respecto al sustituyente de la diazina.

Al generarse dos centros de quiralidad, hay 4 estereoisómeros posibles pero únicamente se obtuvieron las lactonas *cis*, reduciéndose el número de estos a 2, que entre ellos son enantiómeros.

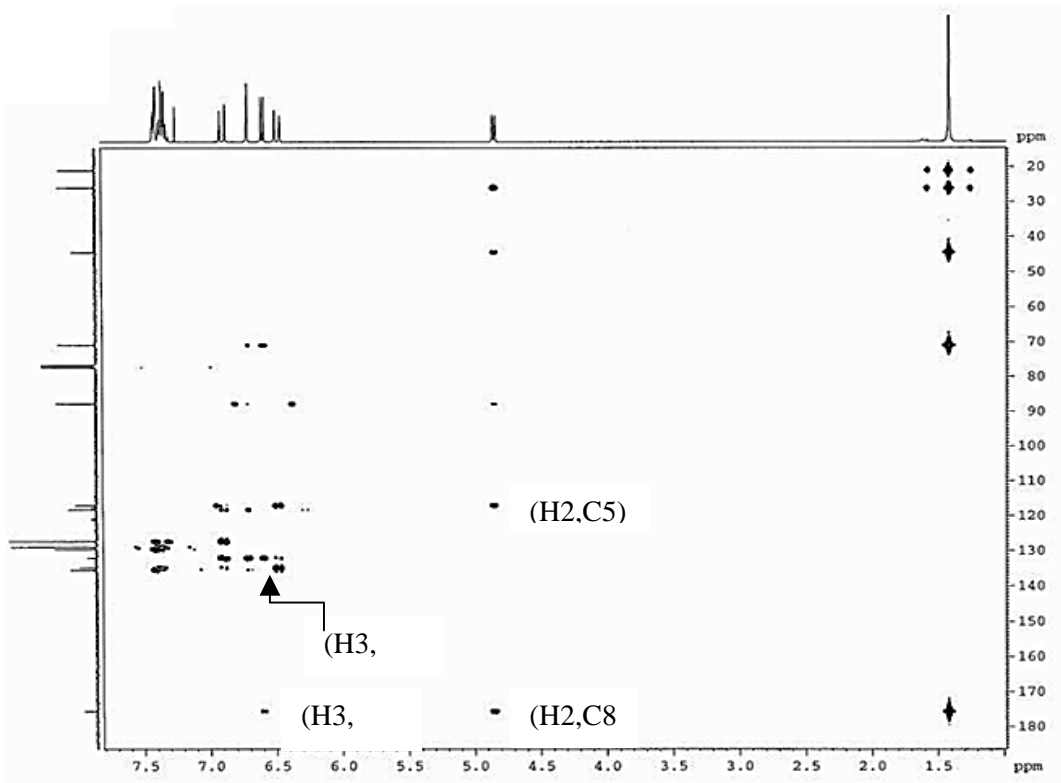


Figura22 .- Espectro de HMBC (CDCl₃) **6a**

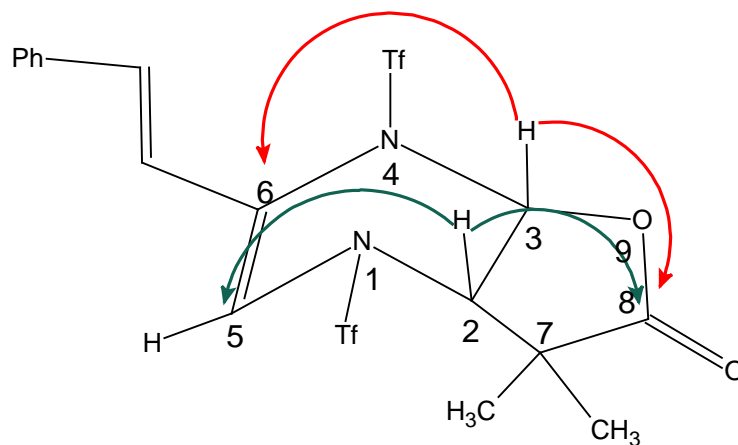


Figura 23.- Interacción H-C a más de un enlace de distancia del compuesto **6a**

En los espectros de masas de **6a** y **6b** mostraron los picos los iones moleculares en 534 y 574 m/z respectivamente, que corresponden con la masa molecular esperada. En la Figura 24, se observa el espectro de masas por impacto electrónico, donde se aprecian dos pérdidas sucesivas de fragmentos Tf (133 m/z), generando primero un pico en 401 m/z y el segundo en 268 m/z.

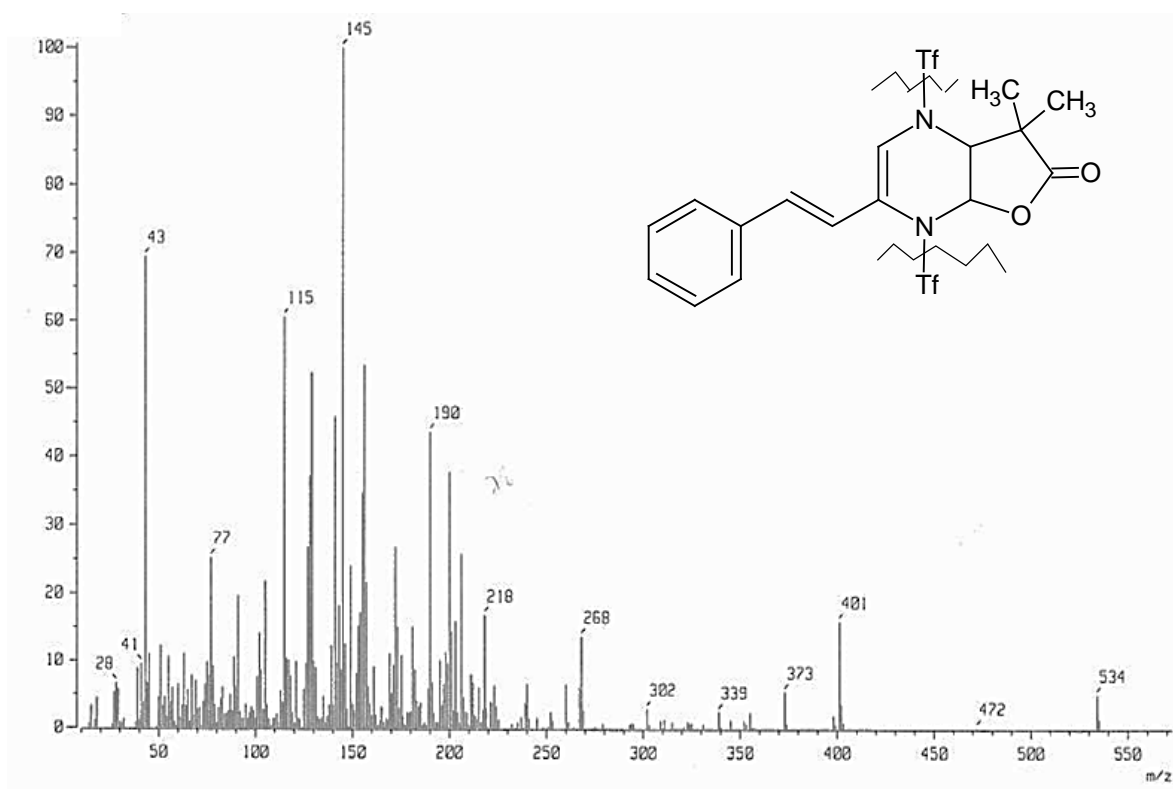


Figura 24. Espectro de Masas [IE⁺] de **6a**.

Para el compuesto **6a** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos-X, confirmándose plenamente su estructura (Figura 25). Los datos cristalográficos se describen en la Tabla 7, las distancias de enlace en la Tabla 8 y los ángulos de enlace en la Tabla 9.

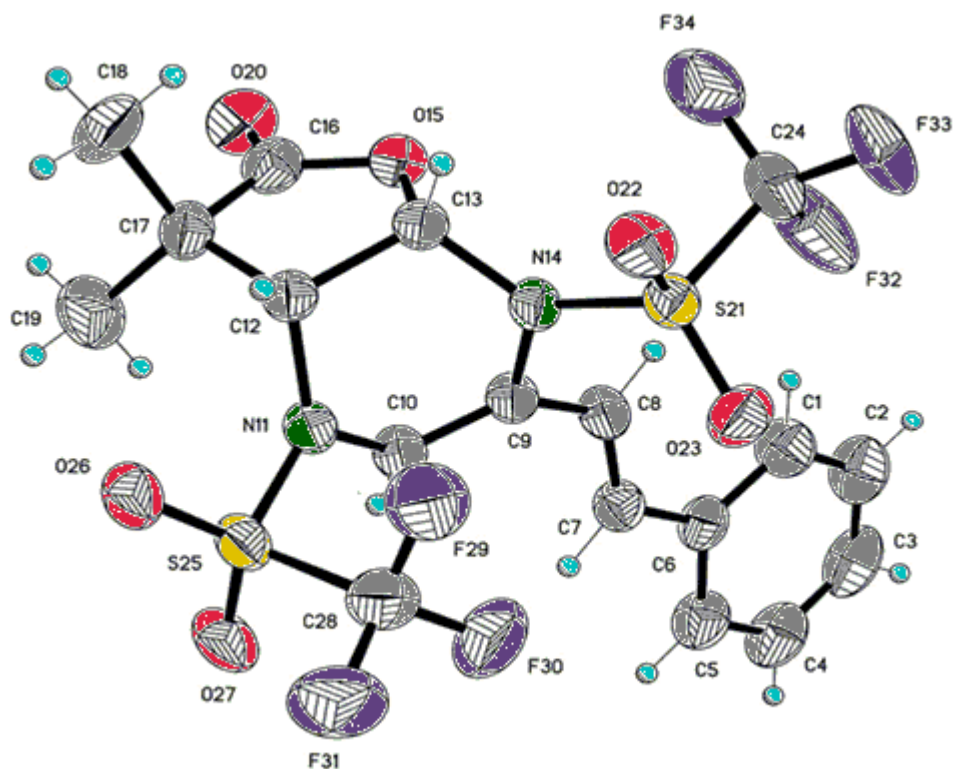


Figura 25. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **6a**

Analizando los datos de longitudes de enlace más relevantes, podemos observar que la distancia C10-N11 [1.427 (3) Å] concuerda con el valor reportado en la literatura para un enlace Csp^2-Nsp^3 (1.416 Å), mientras que la distancia de enlace de N11-C12 [1.478 (3) Å] que corresponde a un enlace Csp^3-Nsp^3 (1.490 Å) es mayor. El enlace C7-C8 [1.304(4) Å y C9-C10 [1.315 (4) Å] concuerda para el enlace $Csp^2=Csp^2$ (1.312 Å). La distancia difiere un poco entre N14-S21 [1.621(2) Å] de lo reportado a la literatura Nsp^3-SO_2 (1.642 Å)

Tabla 7.- Datos cristalográficos de 6a

Fórmula	C ₁₈ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₆ S ₂
Peso molecular(g/mol)	534.45
Tamaño del cristal (mm)	0.418x0.398x0.258
L	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a (Å)	15.180 (1)
b (Å)	11.218 (1)
c (Å)	14.197 (1)
α (°)	90
β (°)	107.859
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	2301.0 (3)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.543
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.317
Intervalo θ (°)	2.30 a 25.39
Reflexiones colectadas	18466

Tabla 8.-Distancias de enlace (Å) de 6a.

C(1)-C(6)	1.375(4)	C(13)-O(15)	1.429(3)
C(1)-C(2)	1.388(4)	O(15)-C(16)	1.355(3)
C(2)-C(3)	1.350(5)	C(16)-O(20)	1.194(3)
C(3)-C(4)	1.351(6)	C(16)-C(17)	1.509(4)
C(4)-C(5)	1.390(5)	C(17)-C(19)	1.534(4)
C(5)-C(6)	1.386(4)	C(17)-C(18)	1.543(4)
C(6)-C(7)	1.466(4)	S(21)-O(23)	1.404(2)
N(14)-C(9)	1.449(3)	S(21)-O(22)	1.413(2)
N(14)-C(13)	1.451(3)	S(21)-C(24)	1.821(3)
N(14)-C(21)	1.621(2)	C(24)-F(32)	1.277(4)
C(7)-C(8)	1.305(4)	C(24)-F(33)	1.292(4)
C(8)-C(9)	1.454(4)	C(24)-F(34)	1.316(4)
C(9)-C(10)	1.315(4)	S(25)-O(26)	1.409(2)
C(10)-C(11)	1.427(3)	S(25)-O(27)	1.411(2)
N(11)-C(12)	1.478(3)	S(25)-C(28)	1.813(4)
N(11)-S(25)	1.607(2)	C(28)-F(30)	1.315(4)
C(12)-C(13)	1.528(4)	C(28)-F(31)	1.313(4)
C(12)-C(17)	1.534(4)	C(28)-F(29)	1.319(4)

Tabla 9.-Ángulos de enlace (°) de 6a.

C(6)-C(1)-C(2)	120.8(3)	N(14)-C(9)-C(8)	118.9(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120.4(4)	C(9)-C(10)-N(11)	118.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)	120.0(3)	C(10)-N(11)-C(12)	118.8(2)
C(3)-C(4)-C(5)	120.7(4)	C(10)-N(11)-S(25)	119.30(17)
C(6)-C(5)-C(4)	120.1(4)	C(12)-N(11)-S(25)	121.36(16)
C(1)-C(6)-C(5)	118.0(3)	N(11)-C(12)-C(17)	109.94(19)
C(1)-C(6)-C(7)	122.5(3)	N(11)-C(12)-C(17)	114.1(2)
C(5)-C(6)-C(7)	119.4(3)	C(13)-C(12)-C(17)	104.0(2)
C(9)-N(14)-C(13)	116.07(19)	C(15)-C(13)-N(14)	107.5(2)
C(9)-N(14)-S(21)	122.38(16)	O(15)-C(13)-C(12)	106.8(2)
C(13)-N(14)-S(21)	120.43(16)	N(14)-C(13)-C(12)	112.7(2)
C(8)-C(7)-C(6)	127.2(3)	C(16)-O(15)-C(13)	111.3(2)
C(7)-C(8)-C(9)	124.2(3)	O(20)-C(16)-O(15)	120.3(3)
C(10)-C(9)-N(14)	114.7(2)	O(20)-C(16)-C(17)	128.8(3)
C(10)-C(9)-C(8)	126.2(2)	O(15)-C(16)-C(17)	110.9(2)

Conclusiones

- Se sintetizaron y caracterizaron las siguientes diazinas sustituidas:

(E) -1-(Pirimidin-4-il)-2-feniletano

(E)- 1-(Pirazin-2-il)-2-feniletano

- Se prepararon 3 nuevas δ -lactonas empleando la quinaldina como sustrato por medio de una reacción en dos pasos. En cuanto a la regioquímica de la reacción, el primer ataque nucleofílico se dio en el átomo de carbono 4 de la quinaldina y el segundo ataque nucleofílico ocurrió en el átomo de carbono sustituido por el grupo metilo (C2).
- Cuando se empleó la pirimidina sustituida en la posición 4 no fue posible obtener la lactona esperada, sino una mezcla compleja de compuestos, lo que nos indica que la presencia del sustituyente influye significativamente en la reactividad de éste heterociclo.
- Se prepararon nuevas γ -lactonas a partir de la pirazina 2-sustituida, en la cual la primera activación del átomo de nitrógeno ocurrió en el átomo de nitrógeno (N4) probablemente se debe al impedimento estérico del agente activante. Además, se observó que la presencia del sustituyente –CH=CHPh favorece el primer ataque nucleofílico en el átomo de carbono del lado opuesto a éste

- Se logró confirmar la estructura de la lactona **3c** mediante su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

Sección Experimental

Materiales

Para la síntesis de los compuestos se emplearon reactivos marca AldrichChemicalCompany, con excepción del iodo y la quinaldina que son reactivos marca Fluka. Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Nitrógeno. El THF se secó a reflujo utilizando sodio y benzofenona como indicador. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, compuestas por cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25mm, utilizando fase móvil una mezcla de hexano acetato de etilo.

La caracterización instrumental fue obtenida por: espectros de infrarrojo en un espectrómetro Perkin-Elmer 283B empleando la técnica de película, pastilla con KBr y disolución.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masa JEOL JMS-SX 102A, la técnica utilizada fue impacto electrónico (IE+) y de bombardeo con átomos rápidos (FastAtomBombardement, FAB+)

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y RMN de ^{13}C , se obtuvieron usando un espectrómetro JEOL Eclipse +300 and a Varian Gemini (200 MHz, usando como disolvente CDCl_3 en los cuales los desplazamientos químicos (δ) se leen en escala por partes por millón (ppm). Las señales obtenidas en los espectros de RMN de ^1H se encuentran indicadas como señal simple (s), señal doble (d), señal triple (t) y señal múltiple (m) referenciadas al tetrametilsilano.

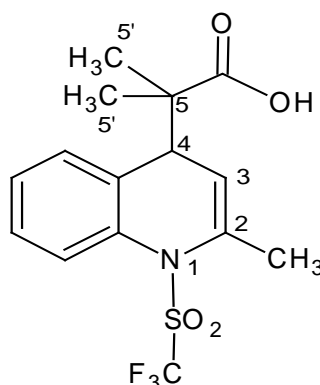
El análisis de difracción de rayos X de monocristal se utilizó un equipo de difracción Bruker SMART APEX CCD, La estructura de soluciones y mejoras se realizaron con SHELXTL 6.10.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

Metodología Experimental

1.-Síntesis de ácidos carboxílicos con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

En un matraz de bola de 10mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se disuelve 1 eq de los aza heterociclos en 30mL de diclorometano anhidro, se enfría en baño de acetona con hielo seco a -30°C y se adicionan gota a gota 1.2 eq. del anhidro trifluorometansulfónico (Tf₂O). Una vez formado un sólido blanco se agrega gota a gota. 1.5 eq. del *bis*.(trimetilsilil)acetal de cetena, después de la adición , se retira el baño de hielo y se deja reaccionar a temperatura ambiente hasta que no presente materia prima. La mezcla de reacción se lava con 50mL de agua, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Los compuestos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna de gel de sílice.



Ácido 2-(2-metil-1-trifluorometansulfonil-1,4-dihidroquinol-4-il)-2-metil-propiónico

Fórmula molecular: C₁₅H₁₆NO₄F₃S **mmolquinaldina:** 3.7 x 10⁻³ (0.5 mL)

Peso molecular: 363g/mol **mmol acetal 1a:** 3.7 x 10⁻³ (0.6 mL)

Punto de fusión: 152-154°C **mmol Tf₂O:** 7.4 x 10⁻³ (1.6 mL)

Rendimiento: 57% **purificación:** columna de gel de sílice

Apariencia: sólido amarillo hexano:acetato de etilo (95:5)

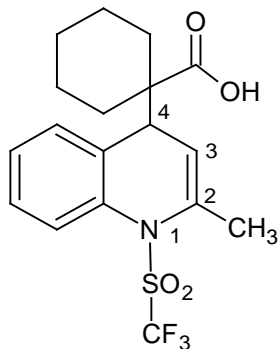
Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm⁻¹) *v*_{máx.}: 3000-2892 (ác. Carboxílico), 2990, 2945 (CH, CH₂), 1698 (C=O ácido Carboxílico), 1481 (C-O), 1203 y 1141 (SO₂), 1110 y 778 (CF₃)

EM (FAB +) *m/z* (%): 364 (5)M⁺, 276 (100) [M-87]⁺, 143 (50) [M-133]⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 10.64 (s, 1H, OH), 7.5-7.0 (m, 4H, Haromático) 5.71 (d, 1H, H₃, *J* = 6.8Hz), 3.82 (d, 1H, H₄, *J* = 6.8Hz), 2.21 (s, 3H, H₂'), 1.5-1.0 (m, 6H, H₄')

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃)δ: 183.2 (C=O ác. carboxílico), 137.2(C2), 137.9, ,131.4, 130.0,127.4, 126.4,123.5 (Carom), 119.2 (CF₃. J=320Hz),48.4 (C3), 45.3(C4), 22.8 (CH₃) ,21.4,20.5 (C5')



Ácido 1-(2-metil-1-trifluorometansulfonil-1,4-dihidroquinol-4-il)ciclohexano-1-carboxílico

Fórmula molecular: C₁₈H₂₀NO₄F₃S **mmolquinaldina:** 3.7 x 10⁻³ (0.5 mL)

Peso molecular: 403g/mol **mmol acetal 1b:** 3.7 x 10⁻³ (0.6 mL)

Punto de fusión: 186°C **mmol Tf₂O:** 7.4 x 10⁻³ (1.6 mL)

Rendimiento: 55% **purificación:** columna de gel de sílice

Apariencia: sólido blanco hexano: acetato de etilo (95:5)

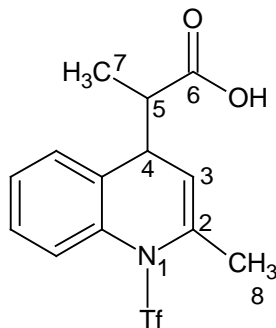
Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm⁻¹) *v*_{máx}: 3077-2860 (ác. Carboxílico), 2920,2860 (CH, CH₂), 1700 (C=O ác. Carboxílico), 1455 y1243 (SO₂) ,1110 (CF₃)

EM (FAB +)*m/z* (%): 403(5)[M]⁺ , 276 (100) [M-127]⁺,143 (90) [M-133]⁺

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)δ: 10.87 (s, OH), 7.31-7.15 (m,4H,Haromático) 5.64 (d,1H, H4, J = 6.8Hz), 3.82 (d,1H,H3, J = 6.8Hz), 2.21-1.27 (m, 13H, H4' y H ciclo)

RMN ¹³C(75 MHz, CDCl₃)δ: 181.6 (C=O ác. carboxílico), 137.6 (C2), 138.1, 131.1, 130.7,126.8 (Carom), 119.3 (CF₃. J=320Hz),54.1 (C3), 47.4(C4), 30.8,25.4, 23.4(ciclohexilo), 20.7 (CH₃)



Ácido 2-(2-metil-1-trifluorometansulfonil-1,4-dihidroquinol-4-il)propiónico

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄NO₄F₃S **mmolquinaldina:** 3.7 x 10⁻³ (0.5 mL)
Peso molecular:349 g/mol **mmol acetal 1c:** 3.7 x 10⁻³ (0.6 mL)
Punto de fusión: líquido a temperatura ambiente **mmol Tf₂O:** 7.4x 10⁻³ (1.6 mL)
Rendimiento: 51% **purificación:** columna de gel de sílice
Apariencia: líquido amarillo hexano: acetato de etilo (90:10)

Datos espectroscópicos:

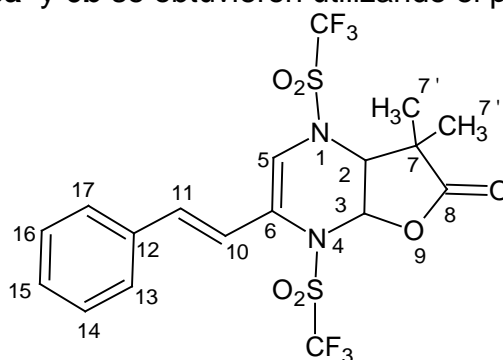
IR (KBr, cm⁻¹)*v*_{máx}: 3070-2939 (ác. Carboxílico) 3038 (=CH-) 2981,2939 (-CH-), 1709 (C=O ác. carboxílico).

EM (FAB+) *m/z* (%):349 (5)[M]⁺, 276 (100) [M-72], 143 (80) [M-133]⁺.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)δ:10.00 (s, 2H, OH), 7.41-7.16 (m, 8H, H aromático), 5.94 (d, 1H, H₃J= 6 Hz), 5.77 (d,1H, H_{3'}J= 6 Hz), 3.85-3.80 (t, 1H, H₄), 3.58 (t, 1H,H_{4'}), 2.97-2.87 (m, 1H, H₅), 2.81-2.69 (m, 1H, H_{5'}), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH_{3'})1.26 (d, 3H, C₇), 1.26 (d, 3H, C_{7'}).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃)δ: 180.90, 180.6 (C6), (C2), 134.3, 133.9 (C2),137.4, 137.3, 129.2, 126.9 (C aromático), 123.5 (C3),121.1 (C3'), 44.4 (C5), 43.9 (C5'), 41.0 (C4'), 40.0 (C4), 20.8 (CH₃ y CH₃'), 15.89,13.22 (C7 y C7').

Las lactonas **6a** y **6b** se obtuvieron utilizando el procedimiento 1



1,4-Bis(trifluorometansulfonil)-3-(2E-feniletinil)-7,7-dimetil-6-oxoolano[2,3-b]pirazina

Fórmula molecular: C₁₈H₁₆N₂O₆F₆S₂

mmoldiazina5: 2.2 x 10⁻³ (0.4g)

Peso molecular: 534g/mol

mmol acetal 1a: 4.4 x 10⁻³ (0.7 mL)

Punto de fusión: 186°C

mmol Tf₂O: 4.4 x 10⁻³ (1.0 mL)

Rendimiento: 43%

purificación: columna de gel de sílice

Apariencia: sólido blanco cristalino

hexano: acetato de etilo (98:2)

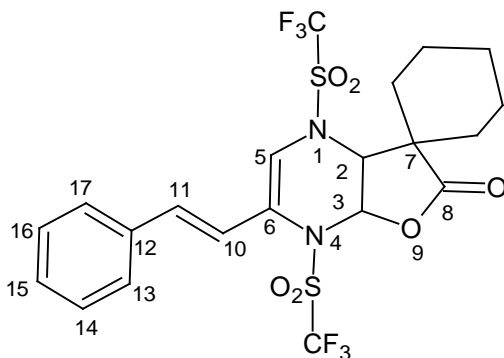
Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm⁻¹) *v*_{máx}: 3105,3085 (=C-H), 2985,2920 (CH, CH₂), 1785 (C=O lactona), 1411 y1230 (SO₂), 1017 (CF₃)

EM (IE+) *m/z* (%): 534 (5)[M], 401(15) [M-133]⁺, 268 (15) [M-133]⁺, 145 (100)[M-123]

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δ: 7.45-7.30 (m,5H,Haromático) 6.75 (d,1H, H10), 6.71 (s, 1H,H5) 6.60 (d,1H, H3, *J*= 8Hz),6.50 (d,1H,H11), 4.85 (d, 1H,H2, *J*= 8Hz), 1.42(d, 6H, H7')

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ : 175.6 (C8), 135.4 (C11), 134.8 (C12), 131.9 (C6), 129.5,128.9,127.2 (Caromático), 120.9 (CF_3 $J=320$ Hz), 118.1 (C10), 117.7 (CF_3 $J=320$ Hz), 116.9 (C5), 87.8 (C3), 70.9 (C2), 44.4 (C7), 26.0, 21.0 (C7')



1,4-Bis(trifluorometansulfonil)-3-(2E-feniletinil)-6-oxospiro[ciclohexano 1,7-oxolano[2,3-b]pirazina]

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_6\text{S}_2$ **mmoldiazina5:** 2.2×10^{-3} (0.4g)

Peso molecular: 534g/mol **mmol acetal 1b:** 4.4×10^{-3} (0.7 mL)

Punto de fusión: 186°C **mmol Tf_2O :** 4.4×10^{-3} (1.0 mL)

Rendimiento: 71%

Apariencia: sólido blanco cristalino

Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm^{-1}) $\nu_{\text{máx}}$: 3095,3061 (=C-H), 2936,2868 (CH, CH_2), 1788 (C=O lactona), 1408 y 1212 (SO_2), 1011 (CF_3)

EM (IE+) m/z (%): 574 (40)[M], 441(100) [M-133] $^+$, 308 (40) [M-133] $^+$, 181 (40)[M-127]

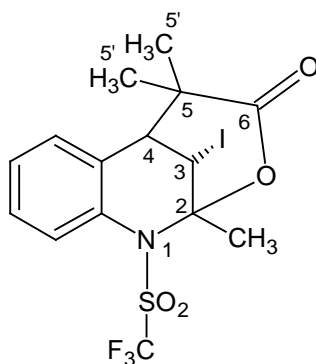
RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.33 (m,5H, Haromático), 6.92 (d,1H,C10 $J=10$ Hz), 6.65 (s,1H,H5), 6.56 (d, 1H, C3 $J=8$ Hz), 6.46 (d,1H, C11 $J=16$ Hz), 4.84 (d, 1H, C2 $J=8$ Hz), 1.90-1.60 (m, 10H, ciclohexilo)

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ : 173.8 (C8), 135.9 (C11), 134.7 (C12), 129.6 (C6), 128.9,127.3, 127.2 (Caromático), 119.6 (C4'), 119.1 (C4'), 117.9 (C10), 116.7 (C5), 87.9 (C3), 72.3 (C2), 45.9 (C7), 35.5, 29.5, 24.5, 21.0, 20.4 (ciclohexilo)

2.-Síntesis de *N*-[trifluorometansulfonil] iodolactonas

Procedimiento general:

En un matraz de bola con agitador magnético bajo atmósfera de nitrógeno, se coloca el ácido *N*-[(trifluorometano)sulfonil] dihidro-azacarboxílicos que se desea lactonizar disuelto en 50mL de diclorometano y 50mL de una solución saturada de Na_2CO_3 , posteriormente se adicionan de 2 a 3 equivalentes de yodo (I_2). La mezcla de reacción se deja en agitación durante 5 días a temperatura ambiente, transcurrido ese tiempo la mezcla se lava con 100mL de Na_2SO_3 al 10%(2x 50mL), se seca con sulfato de sodio y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice si se requiere.



2-Aza-3,6,6-trimetil-4-oxa-5-oxo-2-trifluorometansulfonil-13S-yodotriciclo[6.4.0.1^{3,7}]trideca-1(8),9,11-trieno

Fórmula molecular: C₁₅H₁₅NO₄F₃SI **mmol2a:** 1.2 x 10⁻³ (0.5g)

Peso molecular: 489g/mol **mmol yodo:** 3.7 x 10⁻³ (1.0g)

Punto de fusión: 152-154°C

Rendimiento: 100%

Apariencia: sólido amarillo

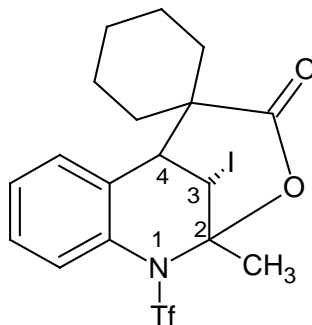
Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm⁻¹) $\nu_{m\acute{a}x}$: 3077 (=CH-), 2981, 2940 (CH, CH₂), 1752 (C=O lactona), 1400 y 1203 (SO₂), 930 (CF₃)

EM (FAB +) m/z (%): 490(35)M⁺, 402(100) [M-87]⁺, 276 (50) [M-127]⁺, 143 (60) [M-133]⁺

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.10 (m, 4H, H aromático), 5.03 (d, 1H, H3, J = 3Hz), 3.10 (d, 1H, H4, J = 3Hz), 2.40 (s, 3H, H2'), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)δ: 173.1(C=O lactona), 133.7,131.7,129.2,127.9 (Caromático), 119.6 (CF₃. J=320Hz),94.2 (C2), 53.3 (C4), 43.5(C3), 30.0 (CH₃), 28.17,26.5 (C5')



2-Aza-3,6-Dimetil-4-oxa-5-oxo-2-trifluorometansulfonil-13S-yodospiro[ciclohexano 1,7-triciclo[6.4.0.1^{3,7}]trideca-1(8),9,11-trieno]

Fórmula molecular: C₁₈H₁₉NO₄F₃SI **mmol2b:** 1.4 x 10⁻³ (0.5g)

Peso molecular: 529g/mol **mmol yodo:** 4.1 x 10⁻³ (1.1g)

Punto de fusión: 148-152°C

Rendimiento: 100%

Apariencia: sólido blanco

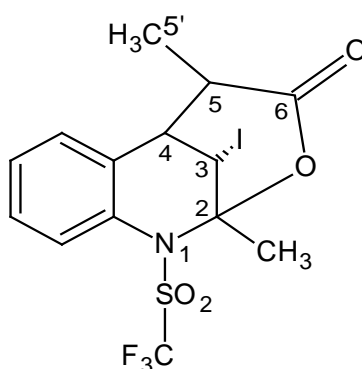
Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm⁻¹) *v*_{máx}: 3136,3077.(=CH-), 2937,2855 (CH, CH₂), 1735 (C=O lactona), 1393 y 1210(SO₂) ,942 (CF₃)

EM (FAB +) *m/z* (%): 530(25)[M]⁺ , 402 (100) [M-127]⁺,276 (40) [M-126]⁺, 143 (60) [M-133]⁺

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)δ: 7.50-7.10 (m,4H,Haromático) 5.10 (d,1H, H3), 3.30 (s,1H,H4), 2.35 (s, 3H,CH₃),2.21-1.20 (m, 10H, H ciclo)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.7 (C=O lactona), 132.9,128.3,123.5 (Carom), 119.8 (CF_3 . $J=320\text{Hz}$),93.8 (C2) 50.9 (C4), 47.1(C3), 34.8, 28.6 (CH_3)29.15,25.0,21.5 (ciclohexilo)



2-Aza-3,6-Dimetil-4-oxa-5-oxo-2-trifluorometansulfonil-13S-yodotriciclo[6.4.0.1^{3,7}]trideca-1(8),9,11-trieno

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{F}_3\text{S}$ **mmol2c:** 4.6×10^{-3} (1.6g)
Peso molecular: 475 g/mol **mmol yodo:** 1.4×10^{-2} (2.5g)
Punto de fusión: 112-116°C **purificación:** columna de gel de sílice
Rendimiento: 50% hexano: acetato de etilo (90:10)
Apariencia: sólido blanco

Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm^{-1}) $\nu_{\text{máx}}$: 3422 (=CH), 2959, 2930 (CH), 1759 (C=O, lactona), 1407 y 1220 (SO_2), 950 (CF_3)

EM (IE) m/z (%): 475(5)M, 348 (100) $[\text{M}-127]^+$, 276 (60) $[\text{M}-72]^+$, 143 (70) $[\text{M}-133]^+$

RMN ^1H : (400MHz, CDCl_3) δ : 7.68-7.14 (m, 4H, Haromático), 4.81 (d, 1H, H3), 3.23 (s, 1H, H4), 3.01 (d, 1H, H5), 2.37 (d, 3H, CH_3), 1.55 (d, 3H, 5')

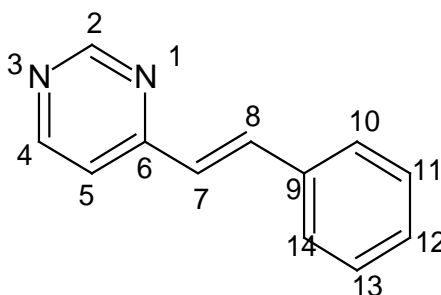
RMN ¹³C(100MHz, CDCl₃)δ: 169.4 (C=O lactona), 131.0, 129.0, 127.5 (Caromático), 122.5 (C6), 119.7 (CF₃. J=321Hz), 94.3 (C2), 47.9 (C4), 42.5 (C5), 31.5 (CH₃), 26.9 (C3), 18.9 (C5')

3.-Síntesis de diazinas sustituidas

Procedimiento general:

En un matraz de bola bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética se agrega 1eq de terbutóxido de sodio, conteniendo 30 mL de tetrahidrofurano (THF) seco, seguido de la adición de 1eq. de la diazina, la mezcla se pone a reflujo

En un matraz a parte en las mismas condiciones que el anterior se coloca un equivalente de 4-Bromobenzaldehído disuelto en 30mL de THF seco. Cuando se alcanza el reflujo del primer matraz, se adiciona la solución de 30 mL del aldehído en porciones de 10 mL en lapsos de 10 min. Se dejó en reflujo por 24hrs y al término de los cuales la mezcla se lavó con agua destilada y se evaporó el THF a presión reducida. El producto resultante se purifica mediante un proceso de cromatografía en columna abierta de alúmina. Los resultados de los compuestos obtenidos se muestran en continuación:



(E) -1-(Pirimidin-4-il)-2-fenileteno

Fórmula molecular: C₁₂H₁₀N₂ **mmol utilizados 4-metilpirimidina:** 3.3 x10⁻³ (0.3 mL)

Peso molecular: 182 g/mol **mmol utilizados benzaldehído:** 3.3x10⁻³ (0.3 mL)

Punto de fusión: 68°C

purificación: columna de alúmina,

Rendimiento: 30%

hexano: acetato de etilo (98:2)

Apariencia: sólido blanco

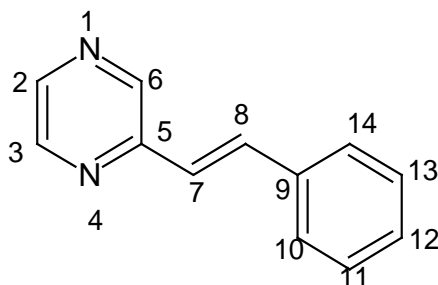
Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm⁻¹) $\nu_{m\acute{a}x}$: 3081, 3029, 3056 (=C-H), 1636 (-C=N-)

EM (IE) m/z (%): 181 (100) [M]⁺

RMN¹H(300MHz, CDCl₃) δ : 9.16 (s, 1H, H2), 8.65 (d, 1H, H4), 7.88 (d, 1H, H7
 $J= 16$), 7.60-7.57 (m, 2H, H10 y H14) 7.42-7.32 (m, 3H, H11 , H13 y H12)
 7.29-7.27 (m, 1H, H5) 7.04 (d, 1H, H8 $J=16$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.1 (C6), 158.8 (C4), 157.3 (C2), 137.4 (C9), 135.5 (C8), 129.4 (C11 y C13), 128.8 (C12), 127.6 (C10 y C14), 125.5 (C7), 118.5 (C5)



(E)- 1-(Pirazin-2-il)-2-fenileteno

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$ **mmol utilizados 2-metilpirazina:** 5.5×10^{-3} (0.5 mL)

Peso molecular: 182g/mol **mmol utilizados benzaldehído:** 5.5×10^{-3} (0.6mL)

Punto de fusión: 72-74°C **purificación:** columna de alúmina, hexano

Rendimiento: 40%

Apariencia: sólido blanco

Datos espectroscópicos:

IR (KBr, cm^{-1}) $\nu_{\text{máx}}$: 3031 (=CH-), 1630 (-C=N-)

EM (IE) m/z (%): 182 (10) [M]⁺

RMN ¹H(300MHz, CDCl₃)δ: 8.64 (s,1H,H3), 8.54 (s,1H,H6), 8.40 (s,1H,H2), 7.75 (d,1H,H7 *J*=16 Hz), 7.61-7.33 (m, 5H, H aromático), 7.16 (d, 1H, H8 *J*=16 Hz)

RMN ¹³C(75 MHz, CDCl₃)δ: 151.3 (C5), 144.5 (C3) 143.8 (C6), 142.8 (C2), 136.0 (C9), 135.2 (C8), 129.0 (C11y C13), 128.9 (C12), 127.4 (C10 y C9) 124.0 (C7)

3.-Reducción de los aza heterociclos condensados

Procedimiento:

En un matraz de bola conteniendo 1 eq de la diazina bajoagitación magnética, se colocó 5%eq de Pd/C suspendido en 50mL de alcohol isopropílico, posteriormente con una pipeta se adicionaron 2eq de ácido acético, seguido de la adición lenta de 4eq de borohidruro de sodio. Monitoreando la mezcla de reacción por cromatografía de capa fina, por cierto tiempo hasta que la materia prima haya reaccionado, se adicionan los mL necesarios de HCl 0.1N gota a gota hasta que ya no se presente burbujeo, posteriormente la mezcla se lleva a pH (neutro o ligeramente básico) con KOH y finalmente se filtra.

Una vez filtrado, se hace una extracción, se adiciona éter (40mL) y luego se lava con H₂O destilada (3 x 40mL), y la fase acuosa se lavó nuevamente con éter (40mL), se juntaron las fases orgánicas , se secaron con sulfato de sodio y se evaporo el disolvente. Se corrobora la reducción por RMN ¹H.²¹

4.- Síntesis de los ésteres de trimetilsilicio y de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas

Procedimiento

El procedimiento para preparar los ésteres de trimetilsilicio y los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas se realizó de acuerdo a lo descrito en la literatura.⁴

Referencias

- 1.-Garg, A.; Singh, V., *Tetrahedron Lett*, **2009**, 8677-8682.
- 2.-Hoffmann, H.R.; Rabe, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24,94.
- 3.-Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M., *Tetrahedron Lett*,**2004**, 5273-5308.
- 4.-Garduño, A.A; Xu, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3714-3723.
- 5.-Klages,F.; *Tratado de Química Orgánica*, Ed. Reverté, **1969**
- 6.-Ainsworth, C.; Kuo, Y.-N., *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 46, 73-87.
- 7.- (a) Bellassoued, M.; Chelain, E.; Collot, J.; Rudler, H.; Vaissermann, J., *Chem. Commun.*, **1999**, 187-188. (b) Rudler, H.; Comte, V.; Garrier, E.; Bellassoued, M.; Chelain, E.; Vaissermann, J., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 621, 284-298.
- 8.-Ozeki, M., Hashimoto, D., *Tetrahedron: asymmetry*, **2005**,1663-1671
- 9.-Kurusu, S. Matsui, K., *Cell Mol Neurobiol*, **2008**,1109-1118.

- 10.-Ogliaruso, M.A; Wolfe, J.F., *Synthesis of Lactones and Lactams*, John Wiley & Sons, Chichester, **1993**, Chapter 1.
- 11.-Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*, Publicaciones Cultural, S.A, **1981**.
- 12.-Young D.W.; *Heterocyclic Chemistry*, Longman, **1975**.
- 13.- Rang, H.P., Dale, M. M., *Farmacología*, Ed. Elsevier, **2005**
- 14.-Joule, J.A.; *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science, **2000**.
- 15.-Rudler, H.; Álvarez, C.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2409-2411.
- 16.- a) Rudler, H.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Harris, P.; Bellassoued, M., *Chem. Commun.*, **1999**, 771-772. (b) Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Denise, B.; Bellassoued, M.; Vaissermann, J., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *624*, 186-202.
- 17.-Lavilla, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1141-1156.
- 18.-a) Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J.-C., *Chem. Commun.*, **2002**, 940-941. (b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3724-3744.
- 19.-Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8997-8999. (b) Langer, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2233-2238.
- 20.- (a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3449-3451. (b) Schmidt, A.; Gütlein, J.-P.; Langer, P., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2067-2069. (c) Rotzoll, S.; Ullah, E.; Fisher, C; Michalik, D.; Spannenberg, A.; Langer, P., *Tetrahedron*, **2006**, 12084-12091.
- 21.-Tran, A.T, Huynh, V.A., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 1817
- 22.-Baldwin, J.E., *J.C.S. Chem Comm.*, **1976**, 734
- 23.-Garduño, A.A., *Doble adición nucleofílica de acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)ceteno a sales de piridina y pirazina*, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México **2008**
- 24.-Aldeco, E. J., *Síntesis de lactonas policíclicas vía complejos de tricarbonilcromo y acetales de bis(trimetilsilil)cetenas*, Tesis de Doctorado, UNAM, Ciudad de México, **2006**

25.-Gualo, S. N., *Síntesis de lactonas bicíclicas vía trifluorometansulfonato de 1-[trifluorometilsulfonil]piridinio y acetales de bis(trimetilsilil)cetenas*, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México **2007**.

26.-Allen, F.; Kennard, O.; Watson, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1987, S1-S17