



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

TEMA DE TESIS

**Síntesis de nuevas lactonas policíclicas derivadas de
trifluorometansulfonato de piridinio**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Nadia Gualo Soberanes



TUTOR: Dr. Cecilio Álvarez Toledano

AÑO: 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.

H. JURADO

Presidente: Dr. Francisco Yuste López

Instituto de Química UNAM

Vocal: Dr. Armando Daniel Cabrera Ortiz

Instituto de Química UNAM

Vocal: Dr. Eduardo Peña Cabrera

Universidad de Guanajuato

Vocal: Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

Facultad de Química UNAM

Secretario: Dr. René Miranda Ruvalcaba

FES-Cuautitlán UNAM

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

A los miembros del H. Jurado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Instituto de Química de la U.N.A.M.

A los Técnicos de RMN, IR, EM, Difracción de Rayos X y Pruebas biológicas:

Dra. Isabel Chávez, Q.F.B. Rocío Patiño, Dr. Francisco Javier Pérez, Dr. Rubén Alfredo Toscano, M. en C. Ma. Teresa Ramírez Apán y Dr. Antonio Camacho.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de registro 177383) y al proyecto 127796.

A la DGPA-PAPIIT-UNAM, proyecto IN201211 por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

Al personal de la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas, Sección Escolar, Depto. de Becas, Biblioteca del Instituto de Química

A todos aquellos que contribuyeron en la realización de este trabajo.

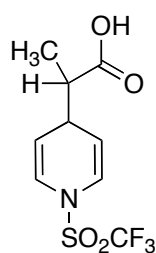
INDICE	PÁG.
Introducción	1
I. Marco teórico	4
I.1 Lactonas.	4
I.2 Piridina y sus derivados.	7
I.3 Acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.	12
II. Hipótesis	14
III. Objetivos	15
III.1 Objetivo General.	15
III.1.1 Objetivos particulares.	15
IV. Resultados y discusión	16
IV.1 Capítulo 1	
Síntesis de lactonas derivadas de trifluorometansulfonato de piridinio y quinolinio.	
IV.1.1 Antecedentes.	16
IV.1.2 Síntesis y discusión.	18
Síntesis de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.	18
Síntesis de los ácidos de <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonil]	
1,4-dihidropiridin-4-il carboxílicos y 1,4-dihidroquinolin-4-il carboxílicos.	19
Síntesis de las <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonil] δ -halolactonas	
bicíclicas [3.3.1] y δ -halolactonas tricíclicas [7.3.1.0 ^{2,7}].	35
Síntesis de las γ -lactonas bicíclicas [4.3.0].	59
Conclusiones.	71
IV.2 Capítulo 2	
Síntesis de tetrahidrofuro[3,2-<i>b</i>]piridin-2(3<i>H</i>)-onas vía activación de <i>N</i>-óxido de piridina.	
IV.2.1 Antecedentes.	72
IV.2.2 Síntesis y análisis de resultados.	74
Síntesis de los 2,4-diácidos de <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonil]	
1,2-dihidropiridinilcarboxílicos.	74
Síntesis de las tetrahidrofuro[3,2- <i>b</i>]piridin-2(3 <i>H</i>)-onas.	82
Conclusiones.	91

IV.3 Capítulo 3	
Estudios de actividad biológica.	
IV.3.1 Antecedentes.	92
Actividad antiinflamatoria.	93
a) Ensayos preliminares en el edema inducido con TPA en la oreja de ratón.	93
I. Ácidos carboxílicos.	93
II. <i>Cis</i> lactonas.	95
Actividad citotóxica.	97
a) Ensayos preliminares.	97
I. Ácidos carboxílicos.	98
II. <i>Cis</i> lactonas.	100
b) Actividad citotóxica IC ₅₀ .	102
Conclusiones.	105
V. Logros	106
VI. Conclusiones generales	111
VII. Perspectivas del proyecto	112
VIII. Materiales y métodos	113
VIII.1 Instrumentación y reactivos utilizados.	113
VIII.2 Método general para la preparación de los ésteres de trimetilsililo.	114
VIII.3 Método general para la preparación de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.	116
VIII.4 Método general para la preparación de los ácidos <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il carboxílicos.	118
VIII.5 Método general para la preparación de las <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonyl] δ-iodolactonas bicíclicas [3.3.1] y δ-iodolactonas tricíclicas [7.3.1.0 ^{2,7}].	129
VIII.6 Método general para la preparación de las <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonyl] δ- bromolactonas bicíclicas[3.3.1] y δ-bromolactonas tricíclicas[7.3.1.0 ^{2,7}].	135
VIII.7 Método general para la preparación de las γ-lactonas bicíclicas [4.3.0].	139
VIII.8 Método general para la preparación de los 2,4-diácidos de <i>N</i> -[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidropiridinil carboxílicos.	141
VIII.9 Método general para la preparación de las tetrahidrofuro[3,2- <i>b</i>] piridin- 2(3 <i>H</i>)-onas.	143
VIII.10 Procedimiento de ensayo biológico.	145

Ensayo preliminar de actividad antiinflamatoria.	145
Ensayo preliminar de citotoxicidad.	147
Ensayo de actividad citotóxica IC ₅₀ .	150

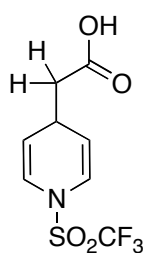
NUEVOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

Ácidos carboxílicos.



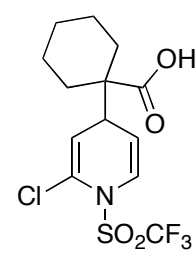
59

Ácido 2-{1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
propanoico



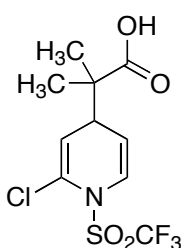
60

Ácido {1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
acético



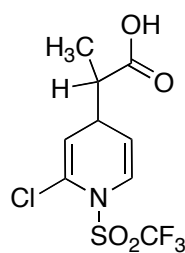
65

Ácido 1-{2-cloro-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
ciclohexano carboxílico



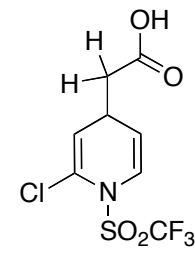
66

Ácido 2-{2-cloro-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}-2-
metil propanoico



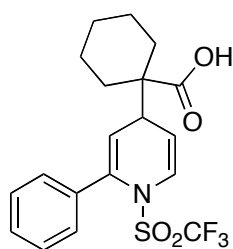
67

Ácido 2-{2-cloro-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
propanoico



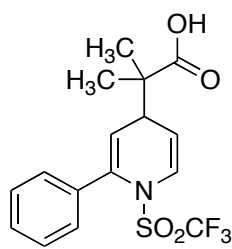
68

Ácido {2-cloro-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
acético



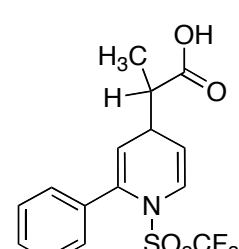
69

Ácido 1-{2-fenil-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
ciclohexano carboxílico



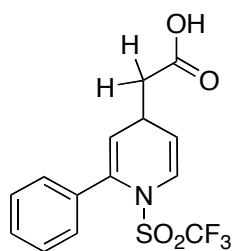
70

Ácido 2-{2-fenil-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}-2-
metil propanoico



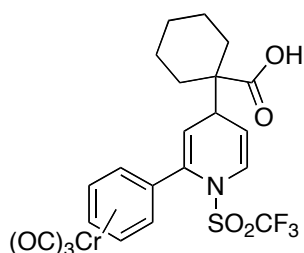
71

Ácido 2-{2-fenil-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
propanoico



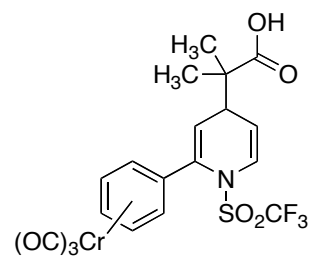
72

Ácido {2-fenil-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
acético



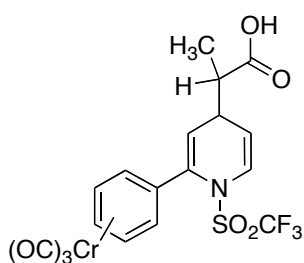
73

Ácido 1-{2-
feniltricarbonilcromo-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
ciclohexano carboxílico



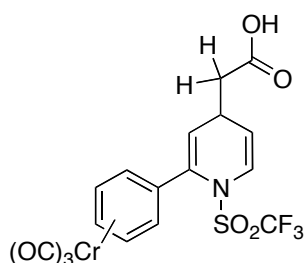
74

Ácido 2-{2-
feniltricarbonilcromo-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}-2-
metil propanoico



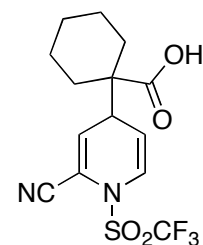
75

Ácido 2-{2-
feniltricarbonilcromo-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
propanoico



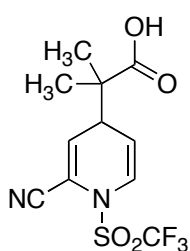
76

Ácido {2-
feniltricarbonilcromo-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}
acético



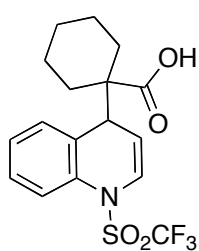
77

Ácido 1-{2-ciano-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}-2-
ciclohexano carboxílico



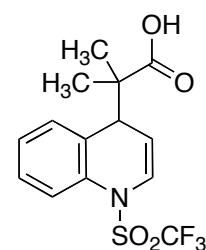
78

Ácido 2-{2-ciano-1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidropiridin-4-il}-2-
metil propanoico



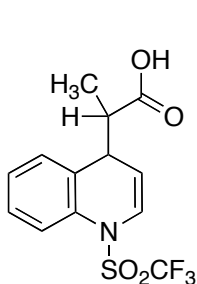
80

Ácido 1-{1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidroquinolin-4-il}
ciclohexano carboxílico



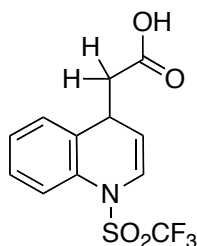
81

Ácido 2-{1-
[(trifluorometil)sulfonyl]-
1,4-dihidroquinolin-4-il}-2-
metil propanoico



82

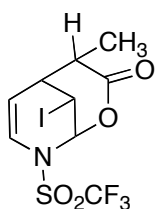
Ácido {1-[(trifluorometil) sulfonil]-1,4-dihidro quinolin-4-il} propanoico



83

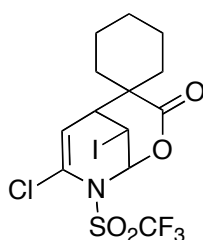
Ácido {1-[(trifluorometil) sulfonil]-1,4-dihidro quinolin-4-il} acético

δ-Iodolactonas bicíclicas [3.3.1].



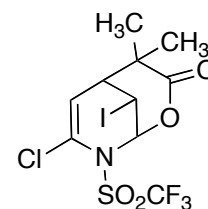
84

9-iodo-4-metil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]non-6-en-3-ona



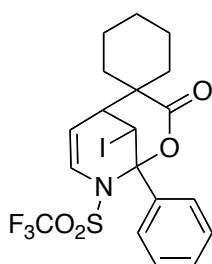
85

7-cloro-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [bicyclo [3.3.1]nonen-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona



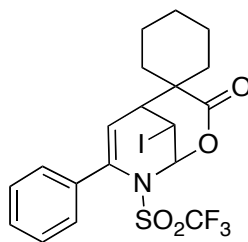
86

7-cloro-9-iodo-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]non-6-en-3-ona



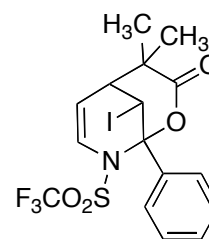
87a

5-fenil-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [bicyclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona



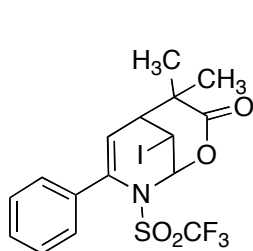
87b

7-fenil-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [bicyclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona



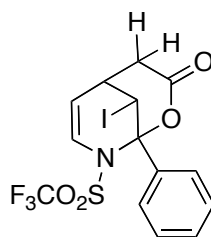
88a

1-fenil-9-iodo-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]non-6-en-3-ona



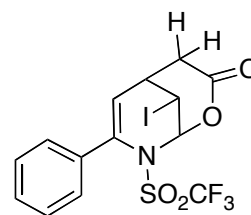
88b

7-fenil-9-iodo-4,4-dimetil-
8-[(trifluorometil)sulfonil]-
2-oxa-8-azabicyclo
[3.3.1]non-6-en-3-ona



89a

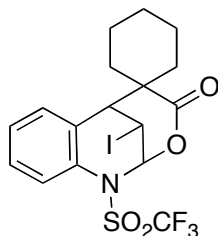
1-fenil-9-iodo-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-2-
oxa-8-azabicyclo
[3.3.1]non-6-en-3-ona



89b

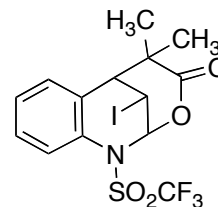
7-fenil-9-iodo-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-2-
oxa-8-azabicyclo
[3.3.1]non-6-en-3-ona

δ -Iodolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}].



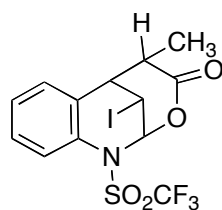
90

13-iodo-12-espirociclohexan-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-
azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
11-ona



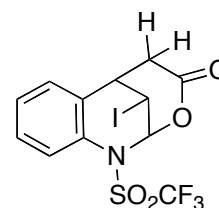
91

13-iodo-12,12-dimetil-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-
azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
11-ona



92

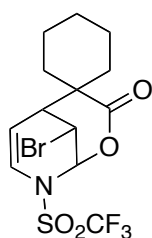
13-iodo-12-metil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-
10-oxa-8-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trien-11-ona



93

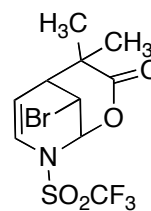
13-iodo-8-[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-
azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
11-ona

δ -Bromolactonas bicíclicas [3.3.1].



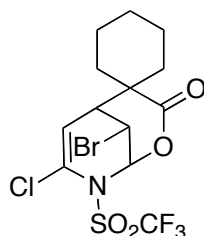
96

9-bromo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-
azaespiro[biciclo[3.3.1]nonen-2,1'-
ciclohexan]-7-en-3-ona



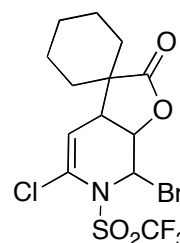
97

9-bromo-4,4-dimetil-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-
azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona



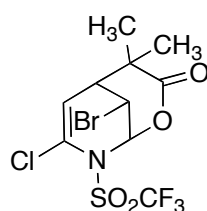
98a

9-bromo-7-cloro-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-
oxa-6-azaespiro[biciclo[3.3.1]nonan-2,1'-
ciclohexan]-7-en-3-ona



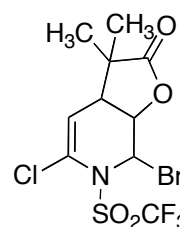
98b

7'-bromo-5'-cloro-6'-(trifluorometilsulfonil)-
3a',6',7',7a'-tetrahidro-2'H-espiro
[ciclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-2'-ona



99a

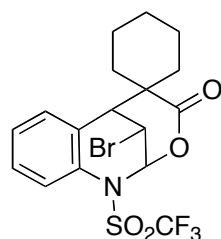
9-bromo-7-cloro-4,4-dimetil-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-
azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona



99b

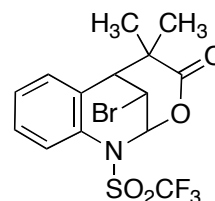
7-bromo-5-cloro-3,3-dimetil-6-
(trifluorometilsulfonil)-3,3a,7,7a-
tetrahidrofuro[2,3-c]piridin-2(6H)-ona

δ -Bromolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}]



100

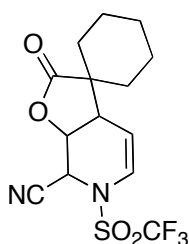
13-bromo-12-espirociclohexan-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-
azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
11-ona



101

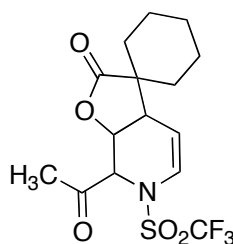
13-bromo-12,12-dimetil-8-
[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-
azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
11-ona

γ -Lactonas bicíclicas[4.3.0].



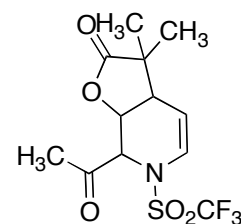
102

2-oxo-3-espirociclohexil-6-
[(trifluorometil)sulfonil]-
2,3,3a,6,7,7^a-
hexahidrofuro[2,3-
c]piridin-7-carbonitrilo



104

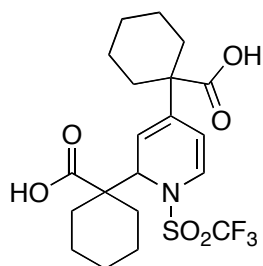
7-acetil-3-espirociclohexil-
6-[(trifluorometil)sulfonil]-
3a,6,7,7a-
tetrahidrofuro[2,3-c]piridin-
2(3H)-ona



105

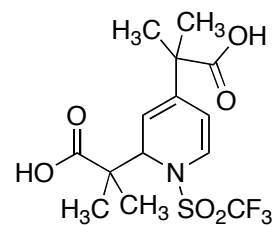
7-acetil-3,3-dimetil-6-
[(trifluorometil)sulfonil]-
3a,6,7,7a-
tetrahidrofuro[2,3-c]piridin-
2(3H)-ona

Diácidos carboxílicos



120

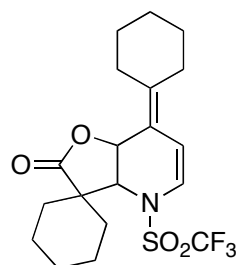
Ácido 1,1'-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2-dihidropiridin-2,4-di-il)diclohexanocarboxílico



121

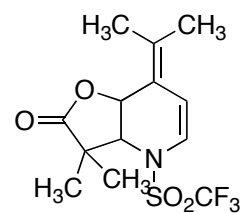
Ácido 2,2'-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2-dihidropiridin-2,4-di-il)bis(2-metilpropanoico)

Tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas.



130

7'-ciclohexiliden-4'-(trifluorometilsulfonil)-3a',4',7',7a'-tetrahidro-2'*H*-espiro [ciclohexan-1,3'-furo[3,2-*b*]piridin]-2'-ona



131

3,3-dimetil-7-(propan-2-iliden)-4-(trifluorometilsulfonil)-3a,4,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona

ABREVIATURAS

Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometansulfónico
Å	Ångstrom
TMSCl	Clorotrimetilsilano
M	Concentración molar
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
Et ₂ O	Dietiléter
LDA	Diisopropilamido de litio
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i> (Distorsión reducida por transferencia de polarización)
E ⁺	Electrófilo
EM	Espectrometría de masas
IR	Espectrofotometría de absorción infrarroja
FAB ⁺	<i>Fast atom bombardment</i> (Bombardeo con átomos rápidos)
Ph	Fenilo
Hz	Hertz
EI	<i>Electron impact</i> (Impacto electrónico)
(iPr) ₂ NH	Diisopropilamina
M ^{+•}	Catión radical
λ	Longitud de onda
mL	Mililitros
MHz	<i>Megahertz</i>
Me	Metilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
nm	Nanómetros
TFP	<i>N</i> -trifluorometansulfonilpiridinio
Nu	Nucleófilo
ORTEP	<i>Oak Rich Thermal Elipsoid Plot</i>
ppm	Partes por millón

Py	Piridina
% ar	Por ciento de abundancia relativa
pb.	Punto de ebullición
pf.	Punto de fusión
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
RMN de ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
RMN de ¹ H	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
<i>c</i>	Señal <i>cuádruple</i>
<i>cd</i>	Señal <i>cuarteto dobleteado</i>
<i>d</i>	Señal <i>doble</i>
<i>dd</i>	Señal <i>doble de doble</i>
<i>ddd</i>	Señal <i>doble de doble de doble</i>
<i>m</i>	Señal <i>múltiple</i>
<i>s</i>	Señal <i>sencilla</i>
<i>t</i>	Señal <i>triple</i>
<i>td</i>	Señal <i>triple dobleteada</i>
<i>tc</i>	Señal <i>triple cuatripleteada</i>
T	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TfO ⁻	Triflato
TMS	Trimetilsilano
δ	Vibración de deformación
ν	Vibración de tensión

RESUMEN

Las lactonas son un grupo de ésteres cíclicos ampliamente distribuidos en la naturaleza, cuyas propiedades biológicas son de gran interés, es por ello que en el presente trabajo estamos interesados en estudiar la síntesis de lactonas, utilizando como materia prima los ácidos carboxílicos que se obtienen de la reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, a azinas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico. Los ácidos carboxílicos obtenidos, se hacen reaccionar en condiciones de halolactonización en medio básico, obteniendo como productos *cis* δ -halolactonas bicíclicas [3.3.1] y tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}].

La reacción de adición nucleofílica de acetales de cetena a piridinas activadas que en su estructura tienen grupos funcionales insaturados, como son nitrilo y acetilo, forman de manera directa γ -lactonas bicíclicas [4.3.0], vía la reacción de ciclolactonización tipo Michael.

Sabiendo que los *N*-óxidos de piridina son importantes herramientas en síntesis de compuestos orgánicos al ser utilizados en la funcionalización del anillo de piridina, llevamos a cabo un método de adición nucleofílica de acetales de cetena, que involucra la activación simultánea de *N*-óxido de piridina en presencia de anhídrido trifílico, lográndose la formación de 2,4-diácidos-1,2-dihidropiridincarboxílicos, con los que se desarrolló un nuevo método de lactonización, obteniendo tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas con una insaturación *exocíclica*, producto de una reacción de descarboxilación en condiciones suaves.

Por otra parte, en este trabajo se evaluó la actividad citotóxica de algunos ácidos carboxílicos y lactonas obtenidos, encontrándose, que dos lactonas mostraron alta actividad citotóxica y selectividad frente a las líneas celulares cancerosas de pulmón y sistema nervioso central.

ABSTRACT

Lactones are cyclic esters widely distributed in compounds of natural origin, which display a variety of biological activities and this feature makes them interesting synthetic targets. In the present work, we describe a procedure to obtain lactones which consist in the halolactonization of carboxylic acids in basic media to provide bicyclic [3.3.1] and tricyclic [7.3.1.0^{2,7}] *cis* δ -halolactones. The carboxylic acids used as starting materials were obtained from the nucleophilic addition of *bis*(trimethylsilyl)ketene acetals to azines previously activated with trifluoromethanesulphonic anhydride. On the other hand, the nucleophilic addition of silyl ketene acetals to activated pyridines containing unsaturated functional groups, such as nitrile and acetyl, directly provide bicyclic [4,3,0] γ -lactones via Michael type lactonizations.

Knowing the use of pyridine *N*-oxides as important tools for the functionalization of the pyridine ring, we developed a synthetic protocol involving the activation of pyridine *N*-oxides with triflic anhydride, followed by the nucleophilic addition of silyl ketene acetals to provide 1,2-dihydro, 2,4-disubstituted carboxylic acids. These compounds were employed for the preparation of tetrahydrofuro [3,2-*b*] pyridine-2(3*H*)-ones containing an exocyclic double bond formed upon decarboxylation under mild conditions.

The cytotoxicity of some of the carboxylic acids obtained in this work was also evaluated. Two lactones showed high cytotoxic activity and selectivity against lung and CNS cancer line cells.

INTRODUCCIÓN

Las lactonas son ésteres cíclicos, que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. En 1995 se estimó que aproximadamente el 10% de 30,000 productos naturales conocidos hasta ese momento, contenían el grupo funcional lactona con propiedades biológicas,¹ organolépticas,² antimicrobianas³ y anticancerígenas interesantes.⁴ Ésta clase de compuestos pueden obtenerse por distintos métodos de síntesis, de entre los cuales destacan la reacción de halolactonización y la anillación intramolecular de ácidos carboxílicos olefínicos.⁵

La piridina es un compuesto heterocíclico que se encuentra en la naturaleza, formando parte de moléculas biológicamente activas, por lo que se ha empleado en la síntesis de numerosos compuestos con aplicaciones farmacéuticas, un ejemplo de ello es su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.⁶ En este contexto, cabe mencionar que la reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a sales de piridinio,⁷ representa una poderosa y versátil metodología para la formación de enlaces C-C y C-O, por lo que ha sido utilizado en la preparación de iodo lactonas bicíclicas.⁸

Es por ello que en el presente trabajo se tuvo como objetivo, estudiar la reactividad de diferentes azinas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico, en reacciones de adición nucleofílica de acetales de cetena además estudiar la reactividad de los ácidos carboxílicos obtenidos, en reacciones de halolactonización en medio básico, para obtener las halolactonas correspondientes.

En este estudio se encontró que es posible obtener de forma directa, tetrahidropiridin γ -lactonas bicíclicas [4.3.0], mediante la reacción de adición de

¹ Elford, T. G.; Hall, D.G.; *Synthesis* **2010**, 6, 893-907.

² Pittet, A. O.; Kaiba, E. M.; *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 23, 1189.

³ Bergner, E.; Helmechen, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419-423.

⁴ Tejeira, M.; Suarez, P.L.; Gómez, G.; Terán, C.; Fall, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5889.

⁵ Rangnathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 5273-5308.

⁶ Miranda, R. R.; Arroyo, R. G.; Penieres, C. G.; Delgado, R. F.; Cabrera, O. A.; Álvarez, T. C.; Salomon, S. M.; *Trends in Heterocyclic Chemistry* **2003**, 19, 195-235.

⁷ a) Pabel, J.; Hösl, C. E.; Maurus, M.; Ege, M.; Wanner, K.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9272-9275. b) Yamaguchi, R.; Moryasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M.; *J. Org. Chem.* **1988**, 3507-3512.

⁸ Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724-3744.

acetales de cetena, a piridinas activadas sustituidas con grupos insaturados, como son nitrilo y acetilo, via la reacción de ciclolactonización tipo Michael.

Los *N*-óxidos de piridina han recibido notable atención como intermediarios sintéticos de compuestos biológicamente activos, por ejemplo en la síntesis de compuestos inhibidores de virus HIV y coronavirus.⁹ Además se han utilizado como importantes herramientas en la funcionalización del anillo de piridina; en este contexto se informó la conversión de *N*-óxidos de piridina a 2-aminopiridina¹⁰ y 2-aminopiridin amida.^{11,12}

Con base en lo anterior en este trabajo describimos un nuevo método de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, que involucra la activación simultánea de *N*-óxido de piridina, en presencia de anhídrido trifluorometansulfónico, obteniéndose como productos 2,4-diácidos-1,2-dihidropiridincarboxílicos, que en condiciones de iodolactonización en medio básico generan tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas¹³ con una insaturación *exocíclica*, producto de una reacción de descarboxilación inesperada.

Las lactonas pueden presentar actividad anticancerígena¹⁴ frente a líneas celulares de cáncer humano; es por ello que en este trabajo se realizó la evaluación de actividad citotóxica de los productos obtenidos, utilizando diferentes líneas celulares cancerosas con el objetivo de conocer su probable actividad como agentes anticancerígenos.

Por otro lado, de acuerdo con lo reportado en la literatura,¹⁵ las lactonas también actúan como agentes antiinflamatorios, es por ello que se realizaron las

⁹ a) Balzarini, J.; Keyaerts, E.; Vijgen, L.; Vandermeer, F.; Stevens, M.; Clercq, E. D.; Egberink, H.; Ranst, M. V.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 472-481. b) Stevens, M.; Pannecouque, C.; Clercq, E. D.; Balzarini, J. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1122-1135. c) Balzarini, J.; Stevens, M.; Clercq, E. D.; Schols, D.; Pannecouque, C.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, 135-138.

¹⁰ (a) Kurvatov, Y. V.; Solekhova, M. A.; *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1696-1697. (b) Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554-4557.

¹¹ (a) Manley, P. J.; Bilodeau, M. T.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129. (b) Couturier, M.; Caron, L.; Tumidajski, S.; Jones, K.; White, T. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929-1932.

¹² (a) Kanyiva, K. S.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872-8874. (b) Campeau, L. C.; Schipper, D. J.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266-3267. (c) Campeau, L. C.; Mégan, B. L.; Leclerc, J. P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276-3277. (d) Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254-9256.

¹³ **Gualo-Soberanes, N.**; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3186-3189.

¹⁴ Aldeco, P. E.; "Síntesis de lactonas policíclicas vía complejos de tricarbonilcromo y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas", **2006**, UNAM,

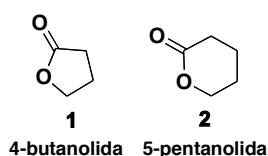
¹⁵ Southwell, I. A.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *24*, 1885-1888.

pruebas de actividad anti-inflamatoria de los productos sintetizados, sobre el edema inducido con TPA (13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol), en oreja de ratones macho, con el propósito de probar su actividad antiinflamatoria.

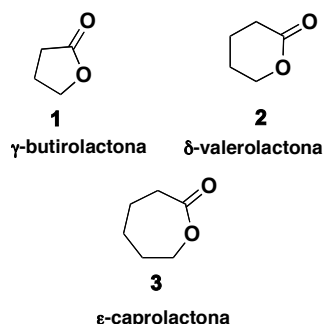
I. MARCO TEÓRICO

I.1. Lactonas.

Las lactonas son ésteres cíclicos que se pueden obtener de la esterificación intramolecular de ácidos hidroxicarboxílicos. Este grupo de compuestos se nombran remplazando el sufijo *oico* del ácido carboxílico precursor, por el sufijo *olida*, indicando la posición del átomo de oxígeno en la lactona, por ejemplo la 4-butanolida **1** y la 5-pentanolida **2** derivadas de los ácidos butenoico y pentanoico respectivamente.¹⁶



Otra forma de nombrar a las lactonas es basándose la nomenclatura trivial del respectivo hidroxiaácido.



Dependiendo del tamaño del anillo las lactonas presentan señales características del grupo carboxilo en el espectro de infrarrojo, lactonas con tamaño de anillo muy grande presentan señales en frecuencias de ésteres alifáticos entre los 1740 y 1730 cm^{-1} .¹⁷

Tabla 1

No. de átomos	Lactona	Señal IR (cm^{-1})
3	α	1895
4	β	1840-1810
5	γ	1795-1735
6	δ	1750-1735
7	ϵ	1740

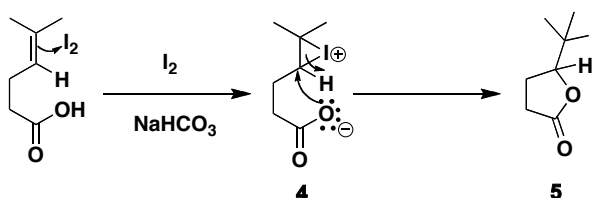
¹⁶ Carey, F. A.; "Organic Chemistry", 6th, Mc Graw Hill, New York, 2006, 845.

¹⁷ Boyd, G. V.; "The Chemistry of Acid Derivatives", Supplement B, Vol 1 (part1), Edited by Patai, S.; John Wiley & Sons., London, 1979, cap. 8, 495.

Con base en la estabilidad del anillo, las lactonas más comunes son, las γ - y δ -lactonas encontrándose ampliamente distribuidas en la naturaleza, un ejemplo de ello son las butenolidas sesquiterpénicas o carotenoides (butenolidas esteroidales), cuyas aplicaciones biológicas son interesantes, presentando algunas de ellas actividad anticancerígena; por ejemplo frente a líneas celulares tumorales de páncreas, de glándula mamaria y de próstata.¹⁸

Debido a las propiedades biológicas que presentan las lactonas, se han desarrollado diversos métodos de síntesis, en su mayoría utilizando como materia de partida, ácidos olefínicos, ácidos hidroxicarboxílicos y sus derivados (hidroxi ésteres y halogenuros de acilo) los cuales pueden transformarse en lactonas, mediante reacciones de anillación intramolecular.¹⁹ Los métodos mas comunes para la preparación de lactonas son; reacciones de doble adición a enlaces π -activados, hidroxilación, reacciones de oxidación de ésteres, reacciones de anillación intramolecular, halolactonización, reacciones de anillación fotoquímica y electroquímica, entre otras.

Un método muy común en la síntesis de lactonas es la reacción de iodolactonización en medio básico, que lleva a la formación de iodolactonas **5** a partir de ácidos carboxílicos insaturados, vía la formación de ion *iodonio* **4** como intermediario²⁰ (Esquema 1).^{21,22}



Esquema 1

El tamaño del anillo y la posición de los sustituyentes en las lactonas obtenidas mediante este procedimiento se ve directamente afectado por las condiciones de reacción, por ejemplo: si la iodolactonización del ácido β,γ -insaturado se realiza utilizando un exceso de yoduro de potasio durante un periodo

¹⁸ Sinha, S. C.; Keinan, E.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7067-7073.

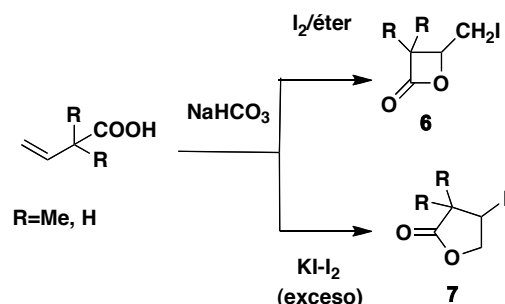
¹⁹ Oligaruso, M. A.; Wolfe, J. F.; "Synthesis of lactones and lactams", John Wiley & Sons., London, **1993**, 3.

²⁰ Amaral, L.; Melo, S. C.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 800-802.

²¹ Rangnathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273-5308.

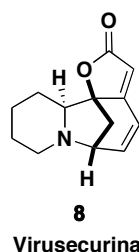
²² Van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 2315-2317.

largo de reacción, se obtiene una β -iodo- γ -lactona **7** (Esquema 2), mientras que en la iodolactonización en cantidades estequiométricas durante un periodo de reacción corto se forma la γ -iodo- β -lactona **6** correspondiente, lo que indica que las β -lactonas son el producto cinético de la reacción.²³



Esquema 2

Las lactonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, algunas de ellas presentando actividad biológica interesante, por ejemplo, los alcaloides de *Securinega* encontrados en plantas de la familia *Euforbiaceae*, los cuales tienen actividad como receptores antagonistas de GABA utilizados en el tratamiento de la poliomielitis y anemia crónica otro ejemplo de ello es la virusecurina **8**; recientemente se ha encontrado además que tienen actividad como agentes antimalarios y antibacteriales.²⁴

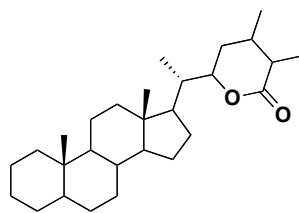


Otra lactona muy utilizada por su actividad en la inhibición tumoral y en el tratamiento de Alzheimer es la witanolida **9**, cuya actividad se conoce etnofarmacológicamente, encontrándose en la planta *Withania somnifera*.²⁵

²³ Cardillo, G.; Orena, M.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408.

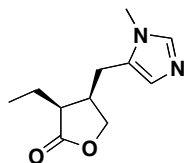
²⁴ Han, G.; Laporte, M.; Folmer, J. J.; Werner, K. M.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293-6303.

²⁵ Mirjalili, M. H.; Moyano, E.; Bonfill, M.; Cusido, R. M.; Palazón, J.; *Macromolecules* **2009**, *14*, 2373-2393.



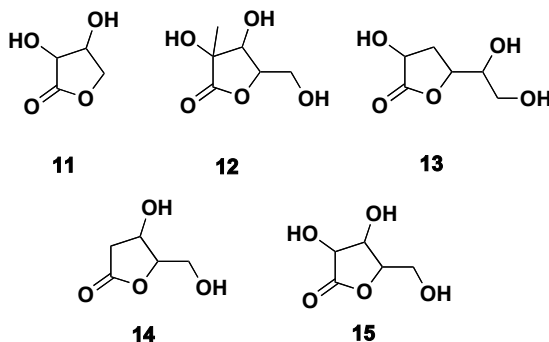
9
Witanolida A

Otro ejemplo de lactona con actividad biológica es la (+)-pilocarpina **10** que es un alcaloide utilizado en el tratamiento de glaucoma en oftalmología.²⁶



10
(+)-Pilocarpina

Las lactonas presentes en alimentos caramelizados **11** a **15**, productos de la oxidación de ácidos carboxílicos no volátiles derivados de la reacción de Maillard en alimentos ricos en carbohidratos, son los responsables del color y aroma.²⁷



Otro ejemplo de lactonas presentes en alimentos son las lactonas responsables del *bouquet* del vino, del whisky y el cognac.²⁸

1.2. Piridina y sus derivados.

La piridina es un anillo aromático de seis miembros con un átomo de nitrógeno como heteroátomo. Este heterociclo se encuentra muy distribuido en la naturaleza como parte estructural de algunas moléculas que poseen actividad

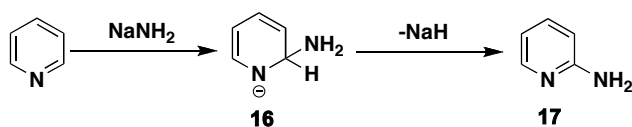
²⁶ Lei, A.; He, M.; Zhang, X.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198-8199.

²⁷ Haffenden, L. J.; Yaylayan, V. A.; *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 1638-1643.

²⁸ a) Chavan, S. P.; Kharol, R. K.; Sharma, A.; *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 2985-2988. b) Bergner, E.; Helmechen, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419-423. c) Tejeira, M.; Suarez, P. L.; Gómez, G.; Terán, C.; Fall, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5889.

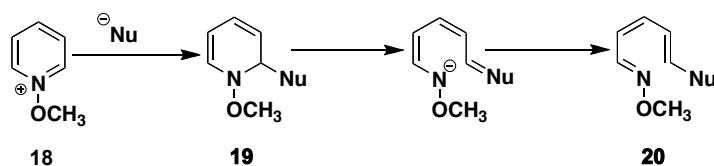
biológica, por ejemplo, en la nicotina, la vitamina B₆ como piridoxina, piridioxilamina y piridoxal, la coenzima adenin nicotinamida que participa en reacciones de transferencia de electrones.²⁹ Además es el anillo base de muchos fármacos, colorantes y alcaloides.

La piridina reacciona con nucleófilos fuertes como la sodamida en la reacción de Chichibabin,³⁰ formándose un ion intermediario **16**, que al rearomatizarse y perder el ion hidruro, da como producto de la reacción la 2-aminopiridina **17**.



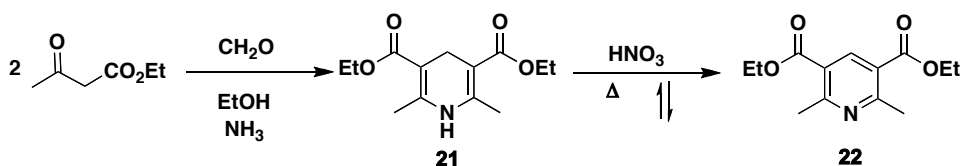
Esquema 3

La piridina activada como sal de piridinio **18** en presencia de nucleófilos pueden formar productos de reacción de sustitución **19** y productos derivados de la apertura del anillo de piridina **20** (Esquema 4).³¹



Esquema 4

La reacción de Hantzsch, es el método mas conocido para la síntesis de piridinas **22** que consiste en condensar un aldehído con dos equivalentes de un β-ceto éster y amoniaco (Esquema 5),³² formándose como intermediarios 1,4-dihidropiridinas **21**.



Esquema 5

²⁹ Paquette, L. A.; "Fundamentos de Química Heterocíclica", Limusa, México, **1987**, 367-368.

³⁰ Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A.; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1216.

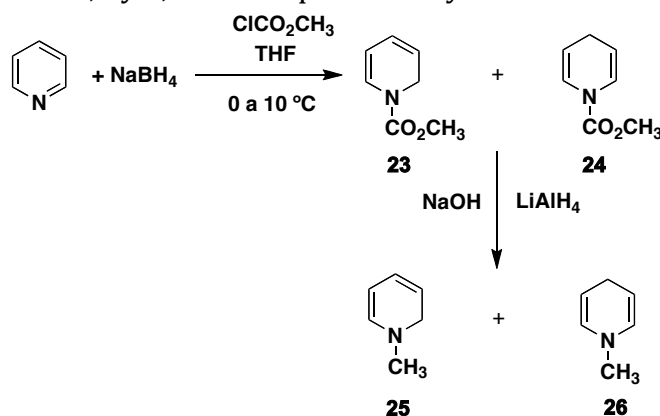
³¹ Katritzky, A. R.; Lunt, E.; *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4921-4305.

³² a) Hantzsch, A.; *Ann* **1882**, *215*, *1*, 72. b) Álvarez, C.; Delgado, F.; García, O.; Medina, S.; Márquez, C.; *Synth Commun* **1991**, *21*, 619.

Las dihidropiridinas son compuestos muy importantes que se utilizan en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como son la hipertensión arterial y la angina de pecho; actuando como bloqueadores de los canales de calcio,³³ por ejemplo las nicardipina y nifedipina.³⁴ Otro ejemplo son las dihidropiridinas utilizadas en el tratamiento de enfermedades neurológicas como el Alzheimer.³⁵

Las dihidropiridinas son valiosos intermediarios sintéticos que pueden obtenerse a partir de sales de piridinio mediante reacciones de reducción o de adición nucleofílica, para formar un heterociclo estable,³⁶ utilizando como agentes activantes cloroformiato de alquilo o fenilo,³⁷ haluros de alquilo³⁸ y anhídrido tríflico,³⁹ entre otros.

Como ejemplo, las 1,2- y 1,4-dihidropiridinas se pueden obtener activando la piridina con cloroformiato de metilo, en presencia de un agente reductor como borohidruro de sodio, obteniéndose las *N*-carbometoxi-1,2 o 1,4-dihidropiridinas **23** y **24** (Esquema 6) que al reducirse con hidruro de litio y aluminio forman una mezcla de las *N*-metil-1,2 y 1,4-dihidropirinas **25** y **26**.⁴⁰



Esquema 6

³³ Miranda, R. R.; Arroyo, R. G. A.; Penieres, C. G.; Delgado, R. F.; Cabrera, O. A.; Álvarez, T. C.; Salmon, S. M.; *Trends in Heterocyclic Chem.* **2003**, *19*, 195-235.

³⁴ a) Noyola, M.; Hernández, G. Z.; *Rev. Soc. Quim. Mex.* **2003**, *47*, 34-37. b) Peri, R.; Padmanabhan, S.; Rutledge, A.; Singh, S.; Triggler, D.J.; *J. Med. Chem.* **2001**, *43*, 2906-2914.

³⁵ Zolfigol, M. A.; Saffaiee, M.; *Synlett.* **2004**, 827-828.

³⁶ Corey, E. J.; Tian, Y.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5535-5537.

³⁷ a) Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300-9301. b) Comins, D. L.; Myoung, Y. C.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292-298. c) Zhao, G.; Deo, U. C.; Granem, G.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 201-203. d) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830 e) Raussou, S.; Gosmini, R.; Mangeney, P.; Alexakis, A.; Commeron, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5433-5436.

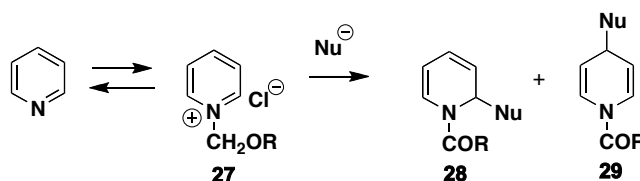
³⁸ a) Gomez, E.; Miguel, M.; Jimenez, O.; De la Rosa, G.; Lavilla, R.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3513-3516. b) Kanomata, M.; Suzuki, M.; Yoshida, M.; Nakata, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, *37*, 1410-1412.

³⁹ Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; Garcia-Mellado, O.; Del Rio Portilla, F.; Amabile-Cuevas, C.; Alvarez-Toledano, C.; *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 957-961.

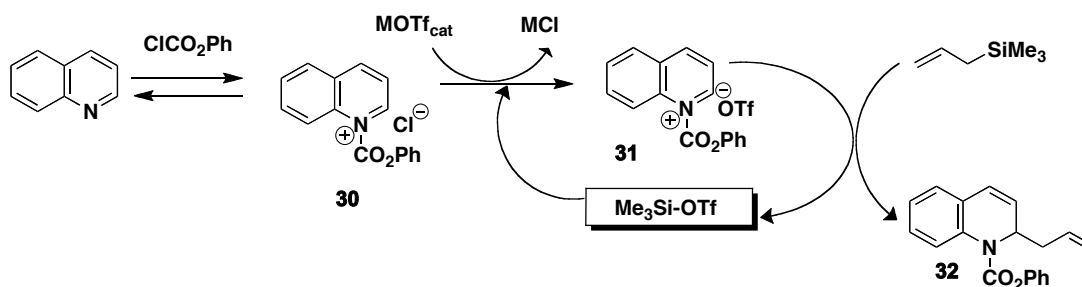
⁴⁰ Fowler, F.W.; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1321-1323.

Otro método de síntesis de dihidropiridinas consiste en la reacción de adición nucleofílica a sales de *N*-acilpiridinio **27**, generadas mediante la reacción del haluro de acilo con el compuesto aza aromático (Esquema 7).⁴¹

En las reacciones de adición nucleofílica a sales de piridonio, la adición del nucleófilo se da en las posiciones 2 y 4 del anillo, formándose una mezcla de isómeros de las 1,2- y 1,4-dihidropiridinas **28** y **29**; sin embargo debido al efecto estérico del sustituyente en la posición 1, la adición se ve favorecida en la posición 4 del anillo.⁴²



En este punto, es importante mencionar que la reacción de adición de alilsilanos a compuestos aza aromáticos activados con cloroformiato de fenilo, se ve favorecida en presencia del ión triflato (Esquema 8), debido a la disminución de la capacidad nucleofílica del contraión y al incremento de la capacidad electrofílica del *N*-acilquinolinio **30**.⁴³



Los catalizadores utilizados para favorecer éste tipo de reacción son: trifluorometansulfonato de plata (AgOTf), trifluorometansulfonato de sodio (NaOTf), trifluorometansulfonato de litio (LiOTf) y trifluorometansulfonato de trimetilsilicio (Me₃SiOTf).⁴⁴

⁴¹ Pabel, J.; Hösl, C. E.; Maurus, M.; Ege, M.; Wanner, K.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9272-9275.

⁴² Hasse, M.; Goerls, H.; Anders, E.; *Synthesis* **1998**, 195-200.

⁴³ Yamaguchi, R.; Nakayasu, T.; Hatano, B.; Nagura, T.; Kozima, S.; Fujita, K.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 109-118.

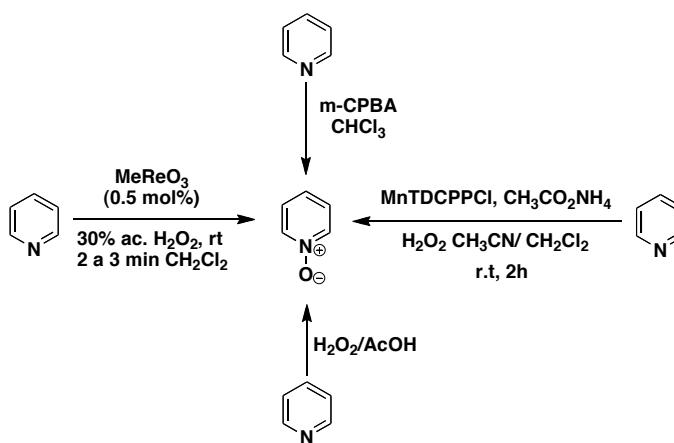
⁴⁴ Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507-3512.

***N*-óxidos de piridina.**

La química de los *N*-óxidos⁴⁵ recientemente ha recibido gran atención debido a su uso en síntesis como grupo protector, agente auxiliar, agente oxidante, ligando de complejos metálicos⁴⁶ y en catálisis.

Los *N*-óxidos de piridina poseen una funcionalidad única que puede actuar efectivamente como donador o aceptor de electrones, lo que le confiere propiedades químicas únicas.⁴⁷

Este grupo de compuestos pueden obtenerse por diversos métodos de entre los que destacan: la oxidación de derivados de la piridina utilizando diferentes agentes oxidantes como son; H₂O₂/AcOH,⁴⁸ H₂O₂/tetrakis(2,6-diclorofenil)porfirin manganeso,⁴⁹ H₂O₂/metiltrioxorenio (MeReO₃)⁵⁰ y ácido *m*-cloroperbenzóico (m-CPBA),⁵¹ (Esquema 9) entre otros.



Esquema 9

⁴⁵ a) Albini, A.; Pietra, S.; *Heterocyclic N-oxides* CRC Press: Boca Raton. **1991**. b) Albini, A.; *Synthesis* **1993**, 263.

⁴⁶ O' Connor, C. J.; Sinn, E.; Carlin, R. L.; *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 3314.

⁴⁷ Youssif, S.; *Arkivoc* **2001**, 242-268.

⁴⁸ a) Epszajn, J.; Bieniek, A.; Kowalska, J. A.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1697. b) Ritter, H.; Licht, H. H.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 585.

⁴⁹ Thellend, A.; Battioni, P.; Sanderson, W.; Mansuy, D.; *Synthesis* **1997**, 1387.

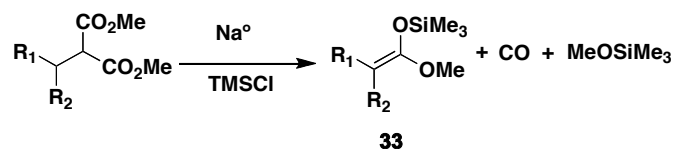
⁵⁰ Copéret, C.; Adolfsson, H.; Tinh-Alfredo, V. K.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740.

⁵¹ Cartwright, D.; Ferguson, J. R.; Giannopoulos, T.; Varvounis, G.; Wakefield, B. J.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12791. b) Brasse, M.; Cámpora, J.; Palma, P.; Álvarez, E.; *Organometallics* **2008**, *27*, 4711-4723.

I.1. Acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

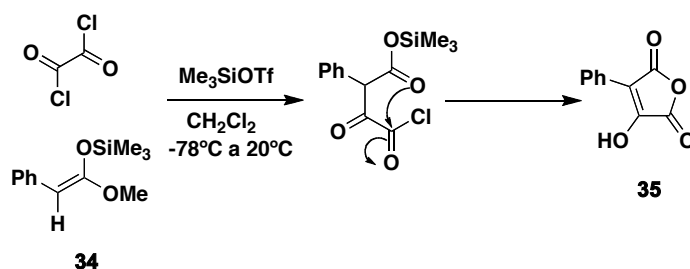
Las reacciones de “sililación” de compuestos orgánicos, tienen importancia en la química orgánica como método de protección de distintos grupos funcionales, logrando además aumentar la estabilidad térmica y la solubilidad de los compuestos en disolventes no polares,⁵² proporcionando ventajas sintéticas al incrementar la reactividad de los compuestos en posiciones adyacentes a él.⁵³ Es por ello que se ha investigado ampliamente la síntesis de éste grupo de compuestos.⁵⁴

Ainswort en 1971,⁵⁵ sintetizó acetales alquil trialquilsililcetena **33** en alto rendimiento (Esquema 10) mediante la reducción con sodio/xileno de ésteres malónicos disustituidos.⁵⁶



Esquema 10

Debido a su estructura, este tipo de ésteres pueden reaccionar como binucleófilos, un ejemplo de ello es la reacción entre el éster de silicio **34** y dicloruro de oxalilo, dando como producto de la reacción de anillación el anhídrido maléico **35** (Esquema 11).⁵⁷



Esquema 11

Por otra parte Ainswort describió dos métodos de síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetena, en los que hace reaccionar α -aniones de ácidos carboxílicos

⁵² Klebe, J. F.; *Accounts Chem. Res.* **1942**, *3*, 299-312.

⁵³ Kita, Y.; Haruta, J.; Tamura, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *44*, 4311.

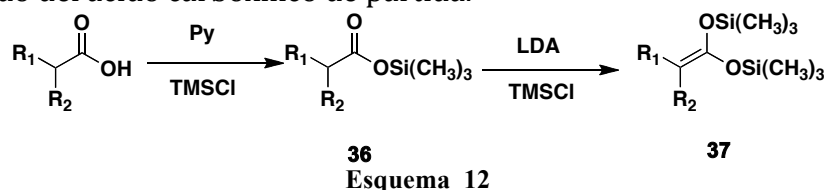
⁵⁴ Holmes, R.; *Chem. Rev.* **1972**, *96*, 917.

⁵⁵ Ainswort, C.; Chen, F.; Kuo, Y.; *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 59-71.

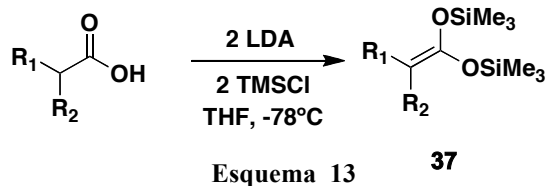
⁵⁶ Kuo, Y.; Chen, F.; Ainswort, C.; *Chem. Commun.* **1971**, 136.

⁵⁷ Uhlah, E.; Langer, P.; *Synlett* **2004**, *15*, 2782-2784.

con clorotrimetilsilano.⁵⁸ Uno de ellos es una reacción de dos pasos (Esquema 12) en la que primero se prepara el éster de trimetilsililo **36**, mediante el tratamiento del ácido carboxílico con una base, una vez formado el anión se adiciona el clorotrimetilsilano⁵⁹ y en un segundo paso el éster se hace reaccionar con diisopropilamido de litio, formándose un anión que en presencia de clorotrimetilsilano forma el acetal de cetena **37**; con base en lo descrito por Ainswort el producto se obtiene con rendimientos que oscilan entre el 35 y 65%, dependiendo del ácido carboxílico de partida.

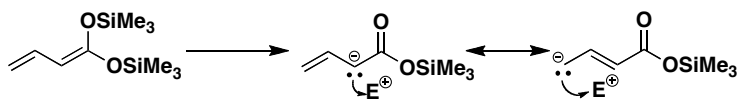


Otro método consiste en obtener los acetales de cetena directamente mediante la reacción del ácido carboxílico con dos equivalentes de diisopropilamido de litio y dos equivalentes de clorotrimetilsilano (Esquema 13). No obstante se prefiere realizar la reacción de síntesis en dos pasos debido a que se puede controlar eficientemente las condiciones de reacción.



Los acetales de cetena se comportan como excelentes nucleófilos en reacciones de condensación aldólica, formando regioselectivamente y en alto rendimiento el correspondiente éster o ácido carboxílico.⁶⁰

Cuando los acetales de cetena tiene dobles enlaces conjugados en su estructura, reaccionan como enolatos, frente a electrófilos (Esquema 14) la posición de la reacción (α o γ al doble enlace) dependerá de las condiciones de reacción.⁶¹



⁵⁸ Ainswort, C.; Kuo, Y. N.; *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73-87.

⁵⁹ Brownbridhe, P; *Synthesis* **1983**, *1*, 85-104.

⁶⁰ Tokuyasu, T.; Mayr, H.; *J. Eur. Org. Chem.* **2004**, 2791-2796.

⁶¹ Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724-3744.

II. HIPÓTESIS

Si la reacción de adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a piridina activada con anhídrido trifluorometansulfónico se ve regulada, por los efectos estéricos y electrónicos, entonces la eficiencia de la reacción de adición de los acetales de cetena y la reacción de lactonización, se verán influenciadas al utilizar diferentes azinas activadas.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO GENERAL.

Estudiar la reactividad de diferentes azinas sustituidas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico, en reacciones de adición nucleofílica de acetales de cetena y conocer el efecto que tienen los diferentes sustituyentes en reacciones de halolactonización de los ácidos carboxílicos obtenidos. Así como llevar a cabo el estudio y desarrollo de nuevos métodos de lactonización.

III.1.1. OBJETIVOS PARTICULARES.

Con base en los antecedentes, durante el desarrollo del presente proyecto de investigación se pretende cumplir con los siguientes objetivos:

☞ Preparar ácidos carboxílicos mediante reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a piridinas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico.

☞ Estudiar la reacción de lactonización de los ácidos carboxílicos obtenidos.

☞ Estudiar la relación estructura-actividad biológica de los ácidos y lactonas obtenidos, en pruebas de actividad antiinflamatoria.

☞ Estudiar la relación estructura-actividad biológica de los ácidos y lactonas obtenidos, en pruebas de actividad citotóxica.

☞ Preparar ácidos carboxílicos mediante reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena utilizando *N*-óxido de piridina activado con anhídrido trifluorometansulfónico y estudiar la reacción de lactonización de los ácidos carboxílicos obtenidos.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

IV.1. Capítulo 1

Síntesis de lactonas derivadas de trifluorometansulfonato de piridinio y quinolinio.

IV.1.1. Antecedentes

Las dihidropiridinas pueden obtenerse fácilmente a partir de azinas activadas al reaccionar con una gran variedad de nucleófilos.⁶² La activación del núcleo de piridina se puede llevar a cabo utilizando cloroformatos de alquilo,⁶³ cloruros de ácido,⁶⁴ anhídrido tríflico^{65,66,67}, etc.

La adición de nucleófilos a piridinas activadas es una herramienta versátil en la síntesis de dihidropiridinas. Un ejemplo de ello es la reacción de adición nucleofílica de aminas secundarias sobre el trifluorometansulfonato de *N*-[(trifluorometil)sulfonyl] piridinio **38** (Esquema 15), observándose que cuando la adición de la amina se da en la posición C-2 y tras la apertura del anillo de piridina se obtienen como productos la 6-amino-1-trifluorometansulfonyl-1-azahepta-1,3,5-trieno **39**,⁶⁸ y la 1,4-dihidropiridina **40**. Este tipo de compuestos mostraron actividad bactericida frente a bacterias *Gram (positivas)* y *Enterococos*

⁶² a) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520. b) Stout, D. M.; Meyers, A. I.; *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223-243.

⁶³ Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300-9301.

⁶⁴ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

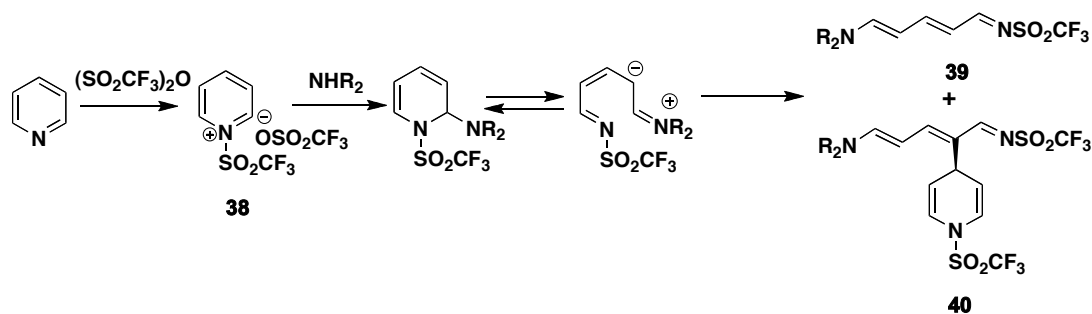
⁶⁵ Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Kurz, T.; Wang, M.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2807-2809.

⁶⁶ a) Pelletier, G.; Larivée, A.; Charette, A. B.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3398-3401. b) Hasse, M.; Goerls, H.; Amders, E.; *Synthesis* **1998**, 195-200. c) Black, D. A.; Beverige, R. E.; Arndsten, B. A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906-1910.

⁶⁷ a) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507-3512. b) Lavilla, R.; *J. Chem. Soc.; Perkin Trans I* **2002**, 1141-1156.

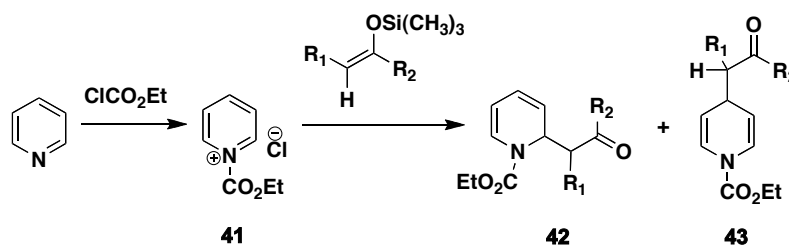
⁶⁸ a) Toscano, R. A.; Moya, C. M. M.; Amabile, C.; Penieres, C. G.; Álvarez, T. C.; *Heteroatom Chem.* **2000**, *11*, 308-312. b) Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; García-Mellado, O.; Del Rio Portilla, F.; Amabile-Cuevas, C.; Álvarez-Toledano, C.; *Transition Med. Chem.* **1998**, *3*, 113-116.

*fecalis*⁶⁹ y además actividad anticancerígena frente a diferentes líneas celulares de cáncer humano.



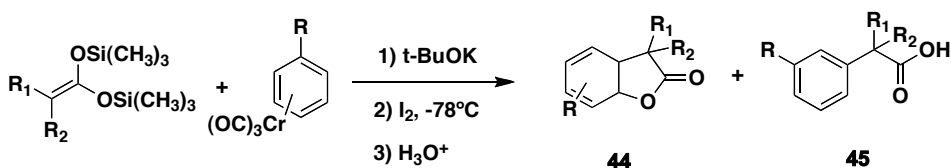
Esquema 15

Los éteres de enol de trimetilsilicio constituyen un grupo de nucleófilos de gran interés en química orgánica, mostrando la capacidad de reaccionar frente a compuestos aromáticos activados; un ejemplo de esto es la reacción frente a la piridina activada con cloroformiato de etilo **41** (Esquema 16).⁷⁰



Esquema 16

Los acetales de ceteno reaccionan frente a los complejos de arentricarbonil cromo (Esquema 17), en presencia de *t*-butóxido de potasio en condiciones oxidantes, formando las γ -lactonas [4.3.0] **44** que tras la apertura de la lactona forma el ácido carboxílico correspondiente **45**.⁷¹



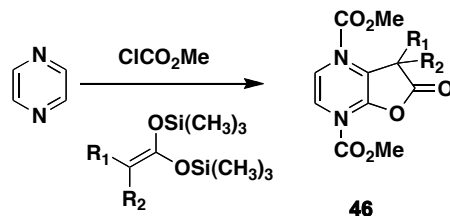
Esquema 17

⁶⁹ Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; García-Mellado, O.; Del Río Portilla, F.; Amabile-Cuevas, C.; Álvarez-Toledano, C.; *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 957-961.

⁷⁰ Akiba, K.; Nishihara, Y.; Wada, M.; *Tetrahedron* **1983**, *24*, 5269-5272.

⁷¹ a) Xu, Y.; Aldeco, P. E.; Rudler, H.; Álvarez, C.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4553-4556. b) Rudler, H.; Álvarez, C.; Parlier, A.; Aldeco, P. E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaisermann, J.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2409-2411. c) Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagriel, F.; Denise, B.; Bellassoued, M.; Vaisermann, J.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 186.

En la última década, se ha investigado la adición nucleofílica de acetales de cetena a compuestos aza aromáticos activados con cloroformiato de metilo (Esquema 18),⁷² obteniéndose en un paso de γ -lactonas **46** vía la doble adición nucleofílica estos nucleófilos.⁷³

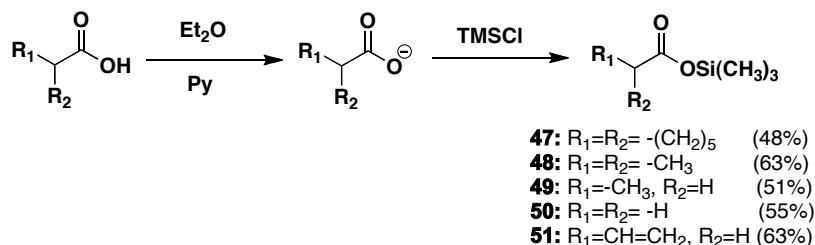


Esquema 18

IV.1.2. Síntesis y análisis de resultados.

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

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena utilizados en este trabajo se sintetizaron siguiendo el procedimiento reportado por Ainsworth.⁷⁴ Inicialmente se lleva a cabo la reacción entre un ácido carboxílico, que contiene al menos un átomo de hidrogeno en posición alfa, piridina y clorotrimetilsilano (Esquema 19).



Esquema 19 Síntesis de ésteres de trimetilsililo

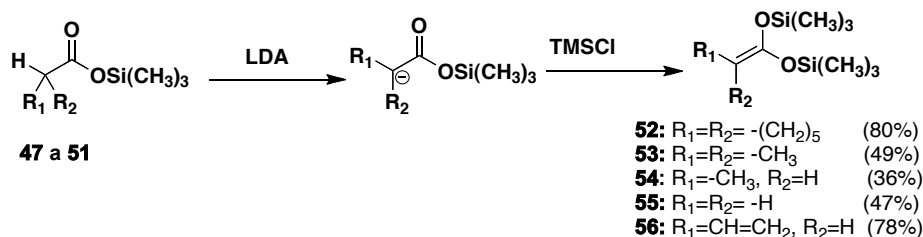
Con los ésteres de trimetilsililo **47** a **51** obtenidos en el paso anterior, se prepararon los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **52** a **56**, al hacerlos reaccionar

⁷² 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. c) Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8997-8999. d) Schmidt, A.; Michalik, D.; Rotzoll, S.; Ullah, E.; Fischer, C.; Reike, H.; Görls, H.; Langer, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2804-2814. e) Xu, Y.; Aldeco, P. E.; Rudler, H.; Alvarez, C.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4553-4556. f) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C.; *Chem. Commun.* **2008**, 4150-4152. (g) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C.; *Tetrahedron* **2009**, 5552-5562. h) Parlier, A.; Kadouri, C. P.; Beaupiere, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274-7279.

⁷³ Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714-3723. b) Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274-7279.

⁷⁴ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N.; *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73-87.

con diisopropilamido de litio (LDA) y cloro trimetilsilano, los cuales fueron caracterizados por RMN ^1H y ^{13}C (Esquema 20).



Esquema 20 Síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetena

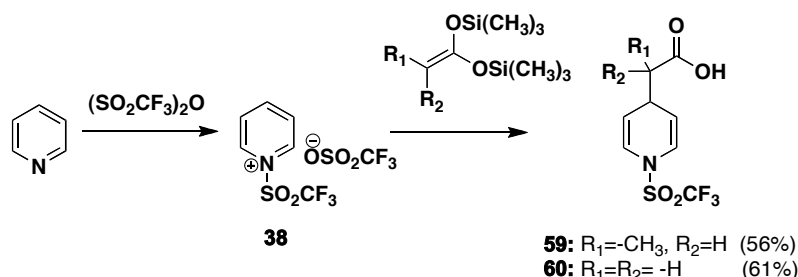
Así por ejemplo, en el espectro de RMN de protón del acetal **52**, se observa a campo alto una señal en 0.16 ppm, que integra para 18 protones, correspondiente a los seis metilos unidos a los átomos de silicio. En RMN de ^{13}C desplazada a campo bajo, se encuentra la señal del carbono vinílico enlazado a los átomos de oxígeno en 143 ppm, en 96.8 ppm la señal correspondiente al átomo de carbono vinílico unido a los grupos R_1 y R_2 (Tabla 2).

Tabla 2 Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de acetales de bis(trimetilsilil)cetena

Acetal de cetena	^1H	^{13}C	
	(OSiMe ₃) ₂ ppm	(OSiMe ₃) ₂ C=C ppm	C=C(R ₁ ,R ₂) ppm
2a	0.16	142.5	96.8
2b	0.17	144.8	88.1
2c	0.02	178.8	67.7
2d	0.14	173.2	66.1

Síntesis de los ácidos de *N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il carboxílicos y 1,4-dihidroquinolin-4-il carboxílicos.

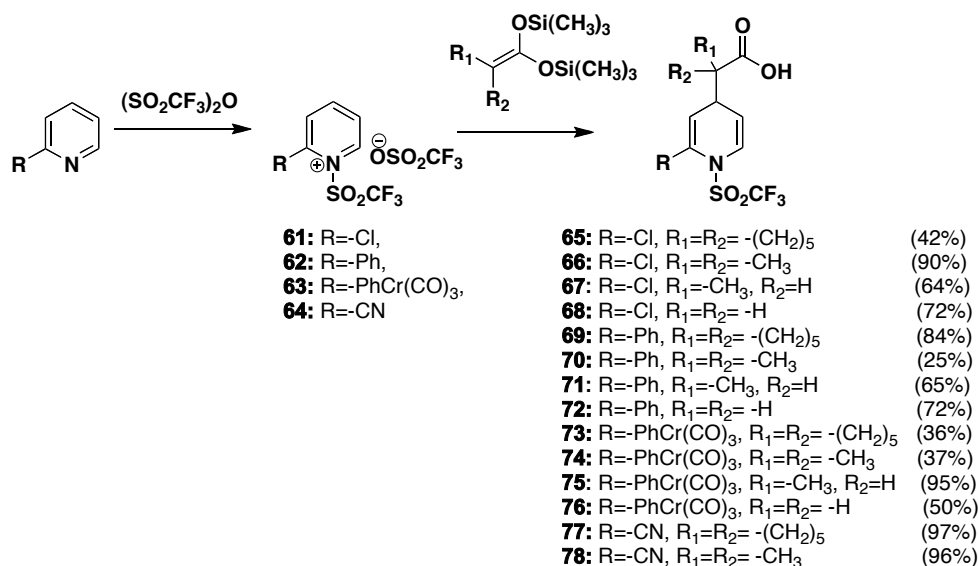
El método de síntesis de los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos **59** y **60**, consistió en formar inicialmente la sal de piridinio **38** (Esquema 21), al hacer reaccionar piridina con anhídrido tríflico a -30°C ; una vez formada la sal, se adicionan *in situ* los acetales **54** o **55**, obteniéndose como productos los ácidos carboxílicos correspondientes en rendimientos de 56% y 61% respectivamente, los cuales fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.



Esquema 21 Síntesis de los ácidos N-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidro-4-piridincarboxílicos

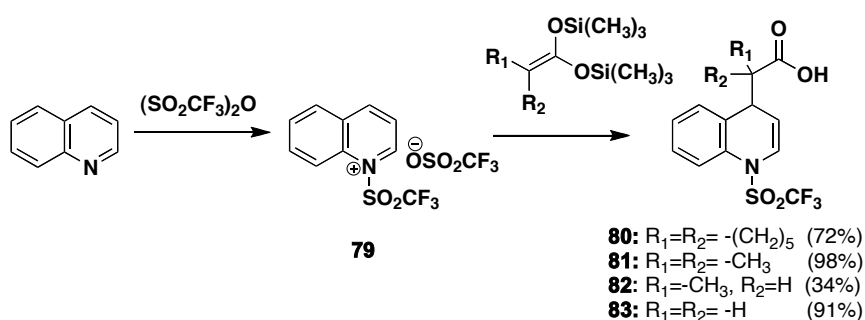
Una vez establecida la metodología de síntesis de los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos, se llevó a cabo la reacción de adición nucleofílica de los acetales de cetena **52** a **55**, a piridinas con sustituyentes metilo, metoxilo, vinilo, cloro, fenilo, feniltricarbonilcromo, acetilo y nitrilo, en la posición C-2 del anillo de piridina.

La sal de las piridinas utilizadas, no fueron aisladas y se observaron a -78°C, una vez formada la sal, se llevo a cabo la reacción de adición del acetal de cetena, obteniéndose los ácidos 1,4-dihidropiridin carboxílicos correspondientes (Esquema 22).



Esquema 22 Síntesis de los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos

Igualmente se llevo a cabo la reacción de adición nucleofílica de los acetales de cetena a la quinolina activada con anhídrido triflico **79**, utilizando la misma metodología (Esquema 23).



Esquema 23 Síntesis de los ácidos 1,4-dihidroquinolincarboxílicos

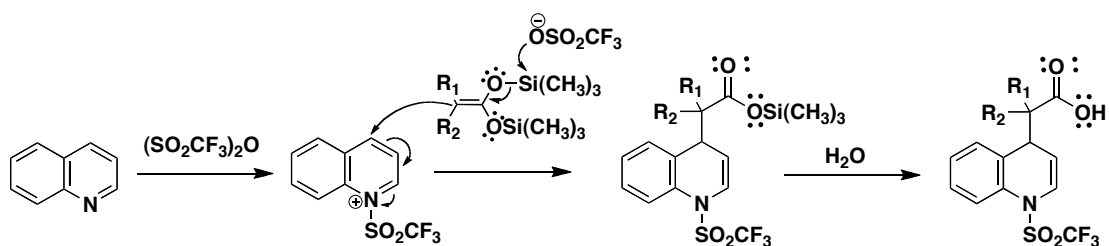
En la Tabla 3 se observan los rendimientos de producto obtenidos en las reacciones de adición de los acetales de cetena a las diferentes azinas activadas con anhídrido trifílico.

Tabla 3 Rendimiento de las reacciones de adición nucleofílica de acetales de cetena

R ₁	R ₂	Rendimiento (%)					Quinolina
		R					
		-H	-Cl	-Ph	-PhCr(CO) ₃	-CN	
-(CH ₂) ₅		96.6 ⁷³	41.9	83.8	36.1	96.6	71.8
-CH ₃	-CH ₃	75.4 ⁷³	90.1	25.0	62.6	96.2	97.7
-CH ₃	-H	55.7	64.0	64.5	95.4	-	34.2
-H	-H	61.4	71.6	72.1	50.1	-	91.1

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714–3723.

En el mecanismo de reacción propuesto para la formación de los ácidos carboxílicos, el primer paso es la reacción de activación de la azina con anhídrido trifluorometansulfónico, formándose la sal (Esquema 24) a la que se adiciona regioselectivamente el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, en la posición C-4 del heterociclo, generando como producto el correspondiente ácido carboxílico.



Esquema 24 Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los ácidos carboxílicos

La adición regioselectiva del acetal de cetena en la posición C-4 de la sal de piridonio, se ve favorecida por el impedimento estérico del grupo trifluorometansulfonilo enlazado al átomo de nitrógeno que además deslocaliza los electrones del anillo de piridina.

En la Tabla 4 se presentan los puntos de fusión de los ácidos carboxílicos obtenidos.

Tabla 4 Punto de fusión de los ácidos carboxílicos

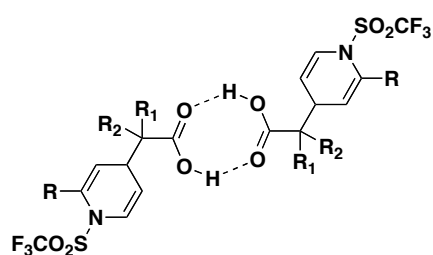
R ₁	R ₂	pf (°C)					
		R					
		-H	-Cl	-Ph	-PhCr(CO) ₃	-CN	Quinolina
-(CH ₂) ₅		133-135 ⁷³	161	170-172	168-170	136	190
-CH ₃	-CH ₃	107-108 ⁷³	80	98	152-153	94-96	164
-CH ₃	-H	líquido	líquido	líquido	líquido	-	líquido
-H	-H	líquido	líquido	líquido	líquido	-	130

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714–3723.

Se observa que los ácidos carboxílicos derivados de los acetales de cetena con sustituyentes ciclohexilo y metilo-metilo, son sólidos cristalinos solubles en disolventes orgánicos de baja polaridad, obtenidos con rendimientos superiores al 80%, mientras que los obtenidos a partir de acetales de cetena con sustituyentes metilo-hidrógeno e hidrógeno-hidrógeno, forman productos líquidos difíciles de purificar, solubles únicamente en metanol o etanol. Lo anterior nos indica que la presencia de sustituyentes voluminosos influye directamente en la estabilidad de los ácidos carboxílicos.

De forma general en la espectrofotometría de infrarrojo de los ácidos carboxílicos, se observan las siguientes bandas de vibración (Tabla 5): entre los 3000 y 2500 cm⁻¹ se encuentra una banda ancha de estiramiento del grupo carboxilo (ν_{OH}), debida a la formación de puentes de hidrógeno (Esquema 25),⁷⁵ además una banda ancha de estiramiento (ν_{C=O}) cercana a los 1700 cm⁻¹ que nos indica la formación del ácido carboxílico, una banda intensa de flexión (δ_{OC-OH}) alrededor de 1100 cm⁻¹. Finalmente, se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonilo: una banda intensa de estiramiento en aproximadamente los 1400 cm⁻¹, una banda media de estiramiento cerca de los 1200 cm⁻¹ del grupo sulfonilamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) cercana a 700 cm⁻¹ del grupo trifluorometilo, que confirma la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en el producto final.

⁷⁵ Silverstein, R. M.; Clayton, G. S.; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 2nd edition, New York, 1967, 89.



Esquema 25 Puentes de hidrógeno de ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos

En la espectrometría de masas (Tabla 6) es posible determinar la formación de una serie de fragmentos característicos de este grupo de ácidos carboxílicos. En el espectro se encuentra el ion molecular menos uno $[M-1]^+$ que corrobora con los pesos moleculares de los productos obtenidos y el pico base en la mayoría de los casos corresponde al fragmento [piridina+SO₂CF₃]. En general se observa una serie de fragmentos entre los cuales destacan los fragmentos en m/z 133 y en 69 del [SO₂CF₃] y [CF₃], que confirman la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en los ácidos carboxílicos obtenidos.

Tabla 5 Señales de espectroscopia de infrarrojo de los ácidos carboxílicos

Producto	IR (cm ⁻¹)			
	OH	C=O	C-O	SO ₂ CF ₃
59	3237 a 2942	1731 y 937	1070	1412, 1201 y 769
60	3239 a 2985	1731 y 939	1079	1411, 1199 y 767
65	3091 a 2569	1694 y 945	1078	1415, 1189 y 774
66	3106 a 2575	1700 y 947	1082	1422, 1160 y 802
67	3079 a 2934	1711 y 992	1072	1415, 1204 y 769
68	3112 a 2926	1716 y 967	1083	1416, 1232 y 809
69	3084 a 2572	1689 y 973	1032	1402, 1197 y 758
70	3432 a 2513	1707 y 937	1054	1415, 1201 y 766
71	3060 a 2881	1710 y 972	1051	1410, 1196 y 766
72	3381 a 2856	1713 y 972	1032	1406, 1195 y 774
73	3083 a 2630	1694 a 973	1037	1410, 1201 y 764
74	3083 a 2564	1697 y 963	1046	1404, 1219 y 788
75	3094 y 2937	1708 y 968	1051	1412, 1217 y 763
76	3381 y 2931	1720 y 972	1031	1405, 1196 y 760
77	3070 a 2567	1705 y 941	1062	1424, 1209 y 725
78	3072 y 2562	1686 y 929	1069	1424, 1204 y 731
80	3088 y 2633	1697 y 931	1076	1404, 1195 y 745
81	3120 y 2564	1701 y 926	1072	1402, 1201 y 745
82	3074 a 2889	1709 y 908	1703	1408, 1200 y 758
83	3012 y 2597	1711 y 917	1070	1404, 1197 y 757

Tabla 6 Espectrometría de masas de los ácidos carboxílicos

	Fragmentos [m/z(%)]												Pico base	Exp.
	Peso mol.	ion mol.] ⁺	Hc+G+SO ₂ C F ₃] ⁺	SO ₂ CF ₃ +G+CO ₂] ⁺	Hc+SO ₂ CF ₃] ⁺	Hc+G+CO ₂] ⁺	Hc+G] ⁺	SO ₂ CF ₃] ⁺	SO ₂ CF ₃ +CO ₂] ⁺	G+CO ₂] ⁺	Hc] ⁺	CF ₃] ⁺		
59	285	284 (21.4)	240 (0.2)	204 (2.1)	212 (100)	152 (85.7)	107 (25)	133 (5.7)	173 (0.7)	74 (2.9)	79 (20)	69 (32.8)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
60	271	270	226 (0.4)	190 (0.2)	212 (100)	138 (1.7)	93 (24.1)	132 (10)		60 (0.8)	79 (39.1)	69 (37.5)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	IE
65	373		329 (1.1)		246 (100)		194 (2.1)	133 (4.1)		127 (2.1)	78 (65.5)	69 (13.8)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
66	333	332 (10.0)	288 (4.1)		246 (100)	200 (4.8)	155 (1.4)	133 (3.4)	178 (0.7)	87 (0.7)	113 (2.4)	69 (6.0)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
67	319	318 (13)		205 (2.6)	246 (100)	186 (63.4)	141 (12.4)	133 (9.8)	178 (5.9)	73 (8.5)	113 (8.8)	69 (66.7)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
68	305	304 (1.9)			246 (17.7)	172 (8.8)	127 (7.6)	133 (4.4)		59 (0.3)	113 (9.5)	69 (100)	CF ₃] ⁺	IE
69	415	414 (4.5)	270 (15.4)	258 (14.5)	288 (100)	282 (14.9)	237 (3.2)	132 (1.9)	177 (1.9)	126 (9.7)	155 ^a (27.1)	69 (65.8)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
70	375	374 (6.4)	330 (1.3)		288 (100)	242 (6.4)	197 (1.0)	132 (1.3)	177 (0.3)	86 (7.0)	^a 155 (24.8)	69 (24.2)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
71	361	360 (3.9)	316 (1.0)	204 (3.9)	288 (7.1)	228 (4.5)	183 (14.7)	132 (1.9)	177 (0.4)	72 (1.9)	155 (14.1)	69 (21.1)	^b 184 (100)	FAB ⁺
72	347	347 (2.5)	302 (0.1)		288 (71.7)	214 (13.8)	169 (82.3)		177 (0.6)	58 (1.3)	155 (100)	69 (9.3)	Hc] ⁺	IE
73	551	551 (5.0)	506 (2.2)	242 (2.1)	424 (2.1)	418 (2.1)	373 (1.4)	116 (9.2)	161 (3.5)	110 (5.7)	290 (7.8)		^c PhPy + SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
74	511	511 (5.8)	466 (3.4)	202 (1.4)	421 (2.3)	377 (0.3)		116 (2.1)		70 (2.7)	291 (4.3)		^c PhPy + SO ₂ C F ₃] ⁺	IE
75	497	497 (3.1)	459 (2.5)	188 (1.9)	305 (9.9)			116 (13.8)	161 (3.8)	56 (100)	^a 291 (1.9)		G+CO ₂] ⁺	IE
76	483	483 (1.5)	438 (0.7)	174 (2.2)	424 (0.4)	350 (0.3)	305 (2.2)	116 (14.8)	161 (0.7)	42 (6.3)			57 (100)	IE
77	364	364 (28.1) ^{e)}			237 (77.5) ^{g)}	231 (100) ^{g)}	186 (9.9) ^{e)}	131 (21.1)	177 (5.6) ^{g)}	126 (2.8) ^{e)}	105 (82.3)	69 (18.3) ^{g)}	Hc+G+CO ₂] ⁺	IE
78	324	324 (0.1) ^{e)}			237 (50.7) ^{g)}	191 (16.2) ^{g)}	145 (10.5)	132 (0.1)		86 (1.4) ^{e)}	104 (8.5)	69 (16.2) ^{g)}	173 (100) ^{g)}	IE
80	389	388 (5.1)	344 (2.9)	259 (0.4)	262 (100)	256 (2.2)	211 (2.2)	133 (0.2)		127 (2.2)	129 (22.9)	69 (3.7)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
81	349	348 (7.9)	304 (7.9)	219 (5.9)	262 (100)			133 (1.6)	178 (1.6)		129 (35.5)		Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
82	335	334 (7.3)	290 (3.6)	205 (1.8)	262 (100)	202 (11.8)	157 (7.0)	133 (2.3)	178 (3.1)		129 (35.4)	69 (7.3)	Hc+SO ₂ C F ₃] ⁺	FAB ⁺
83	321	321 (0.6)			262 (55)	188 (9.4)	143 (31.2)		178 (3.7)		129 (100)	69 (68.8)	Hc] ⁺	IE

[Hc] es el heterociclo de partida (piridina o quinolina) y [G] es el fragmento (R₁-C-R₂)

a) se observa un fragmento en 77 m/z correspondiente a la pérdida del grupo fenilo quedando solo la piridina

b) En IE el pico base es el heterociclo igual que sus análogos sintéticos.

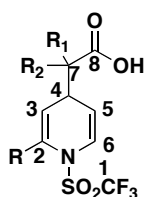
c) 73 288(100); 74 226(100);

d) Fenilpiridina+ triflato 288 m/z (25.3)

e) Con base en la regla del nitrógeno por la presencia del átomo de nitrógeno del nitrilo, presencia de dos átomos de nitrógeno, ion radical ⁺.

f) Con base en la regla del nitrógeno por la presencia del átomo de nitrógeno del nitrilo, presencia de dos átomos de nitrógeno, ion radical ⁺

En la RMN de protón de los ácidos carboxílicos obtenidos, se observan de forma general (Tabla 7) las señales del grupo hidroxilo del ácido carboxílico con un desplazamiento químico cerca de 10 ppm. Alrededor de 3.5 ppm se localiza la señal *doble* del protón de la posición HC-4 característica para este grupo de compuestos confirmando así la formación de la 1,4-dihidropiridina. Además tres señales alrededor de 6.5, 5.5, 5.0 ppm de los protones de las dobles ligaduras de las posiciones HC-6, HC-3 y HC-5 respectivamente los dos últimos con una multiplicidad *doble de dobles*, debido a los acoplamientos con los protones de la posición C-4.



En los espectros de RMN de carbono, de forma general se observa (Tabla 8) una señal en aproximadamente 180 ppm correspondiente al átomo de carbono C-8 del grupo carboxilo del ácido, en 119 ppm una señal *cuadruple* con constante de acoplamiento de 320 Hz característica del átomo de carbono cuaternario del trifluorometilo (CF₃). En la region de dobles ligaduras se encuentran las señales de los átomos de carbonos C-3 y C-6 alrededor de 125 y 115 ppm. La señal del átomo de carbono C-7 se localiza cerca de 50 o 45 ppm dependiendo si este átomo de carbono es cuaternario, metileno o metino; finalmente cercano de 40 ppm está la señal del carbono C-4 característica de la 1,4-dihidropiridina.

Tabla 7 Desplazamiento químico ^1H de los ácidos carboxílicos

Producto	RMN ^1H δ (ppm)				
	OH	HC-3	HC-4	HC-5	HC-6
59	9.85	5.17 (dd, J=3.9, 8.6)	3.52 (m)	5.17 (dd, J=3.9 y 8.56)	6.47 (dd, J=0.3, 8.0)
60	11.9	5.12 (dd, J=3.6, 4.8)	3.27 (d, J=3.0)	5.12 (dd, J=4.8, 3.6)	6.44 (d, J=8.0)
65	10.77	5.55 (dd, J=1.7, 5.5)	3.19 (t, J=5.1)	5.42 (m)	6.55 (d, J=7.6)
66	11.6	6.64 (dd, J=0.6, 8.1)	3.75 (d, J=6.0)	5.18 (dd, J=5.1, 8.1)	6.85 (t, J=0.9)
67	10.54	6.46 (d, J=7.3)	3.36 (s)	5.38 (dd, J=3.7, 7.4)	7.47 (s)
68	7.83	6.23 (s)	2.52 (dd, J=8.7, 11.4)	5.05 (s)	6.48 (s)
69	8.8	5.98 (d, J=6.7)	3.25 (s)	5.30 (d, J=1.9)	6.74 (dd, J=7.7, 16.5)
70	9.8	5.38 (t, J=2.2)	3.49 (d, J=2.2)	5.23 (t, J=1.8)	6.73 (t, J=7.0)
71	10.78	5.14 (dd, J=37.8)	3.35 (s)	5.09 (d, J=5.8)	6.63 (d, J=31.8)
72	9.45	6.1 (d, J=65.6)	3.73 (dd, J=3.8, 10.1)	5.36 (dd, J=3.8)	6.69 (d, J=29.6)
73	-	5.85 (s)	3.25 (s)	5.52 (dd, J=3.6, 7.5)	6.65 (d, J=77.8)
74	-	5.82 (s)	3.47 (s)	5.41 (d, J=6.0)	6.68 (dd, J=3.6, 7.5)
75		5.39 (d, J=5.8)	3.41 (s)	4.06 (d, J=13.7)	5.69 (s)
77	11.42	6.50 (dd, J=1.5, 4.5)	3.39 (t, J=4.5)	5.4 (dt, J=2.0, 5.4)	6.68 (d, J=8.0)
78	11.46	6.20 (d, J=2.9)	3.52 (s)	5.26 (d, J=2.2)	6.63 (d, J=8.1)
80	12.53		3.63 (d, J=6.4)	6.67 (t, J=6.3)	6.82 (d, J=7.3)
81	11.2		3.88 (d, J=6.3)	5.63 (dd, J=6.3)	6.77 (d, J=7.2)
82	11.03		3.75 (dd, J=5.8)	5.56 (dd, J=6.4)	6.69 (dd, J=5.2)
83	10.46		3.93 (td, J=3.0)	5.24 (c, J=3.3, 7.3)	6.70 (dd, J=7.6)

Tabla 8 Desplazamiento químico ^{13}C de los ácidos carboxílicos

Producto	RMN ^{13}C							
	$\delta(\text{ppm})$							
	CF ₃	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
59	119 (c,J=300)	122.0	111.8	28.5	111.8	122.0	42.0	176.8
60	121 (c,J=316)	122.4	114.2	43.0	114.2	122.4	29.9	174.4
65	118 (c,J=322)	122.9	116.3	43.4	113.9	126.0	51.1	175.4
66	119 (c,J=322)	119.0	121.7	46.2	108.6	123.0	46.5	183.0
57	119 (c,J=291)	125.1	126.4	37.3	117.3	123.8	43.4	178.6
68	119 (c,J=314)	120.4	119.9	35.7	110.9	120.9	38.9	175.2
59	125 (c,J=306)	137.4	114.5	42.1	116.3	117.0	51.0	178.6
70	119 (c,J=302)	138.2	114.7	41.2	117.2	117.2	46.0	182.9
71	121 (c,J=232)	137.8	118.6	36.3	53.4 ^a	126.2	44.1	178.2
72		137.2	119.3	30.5	53.4 ^a	120.8	40.3	175.2
73	119 (c,J=325)	132.7	122.5	42.0	115.7	125.6	50.8	176.3
74	119 (c,J=300)	133.7	122.2	41.2	115.4	126.3	46.0	182.4
75	119 (s)	133.7	125.2	36.3	116.8	126.2	49.0	179.7
77	120 (c,J=193)	111.5	124.9	43.1	112.3	133.5	52.9	175.1
78	119 (c,J=325)	111.8	130.6	41.0	110.1	124.9	46.9	182.1
80		134.8	128.1	45.3	115.9	126.1	53.6	175.5
81	119 (c,J=321)	135.4	127.5	44.4	114.2	126.9	48.9	183.2
82	119 (c,J=287)	134.4	126.0	39.1	113.7	127.5	45.8	179.0
83	119 (c,J=263)	134.0	127.0	38.0	125.8	127.3	52.7	175.3

a) señal de carbono que correlaciona con el H⁵ en el HETCOR.

En la RMN de los crudos de reacción entre los acetales de cetena **54** y **55** y las piridinas 2-sustituidas con grupo metilo, metoxilo y vinilo, no se observaron las señales correspondientes a los ácidos carboxílicos esperados.

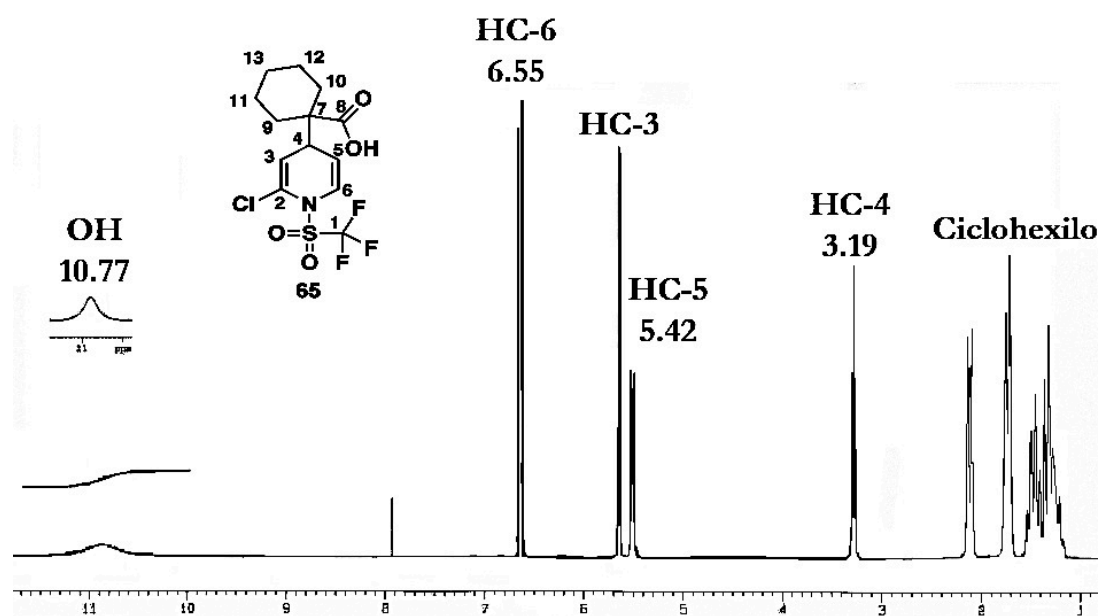
A continuación, a manera de ejemplo se describe detalladamente la caracterización espectroscópica del ácido carboxílico **65**.

En el espectro de Infrarrojo del ácido **65** se observa entre los 3091 y 2569 cm^{-1} una banda ancha de estiramiento del grupo carboxilo (V_{OH}), además una

banda ancha de estiramiento ($\nu_{C=O}$) en 1694 cm^{-1} y una banda intensa de flexión (δ_{OC-OH}) en 1078 cm^{-1} . Finalmente se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonilo: una banda intensa de estiramiento en 1415 cm^{-1} , una banda media de estiramiento en 1189 cm^{-1} del grupo sulfonilamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) en 774 cm^{-1} del grupo trifluorometilo.

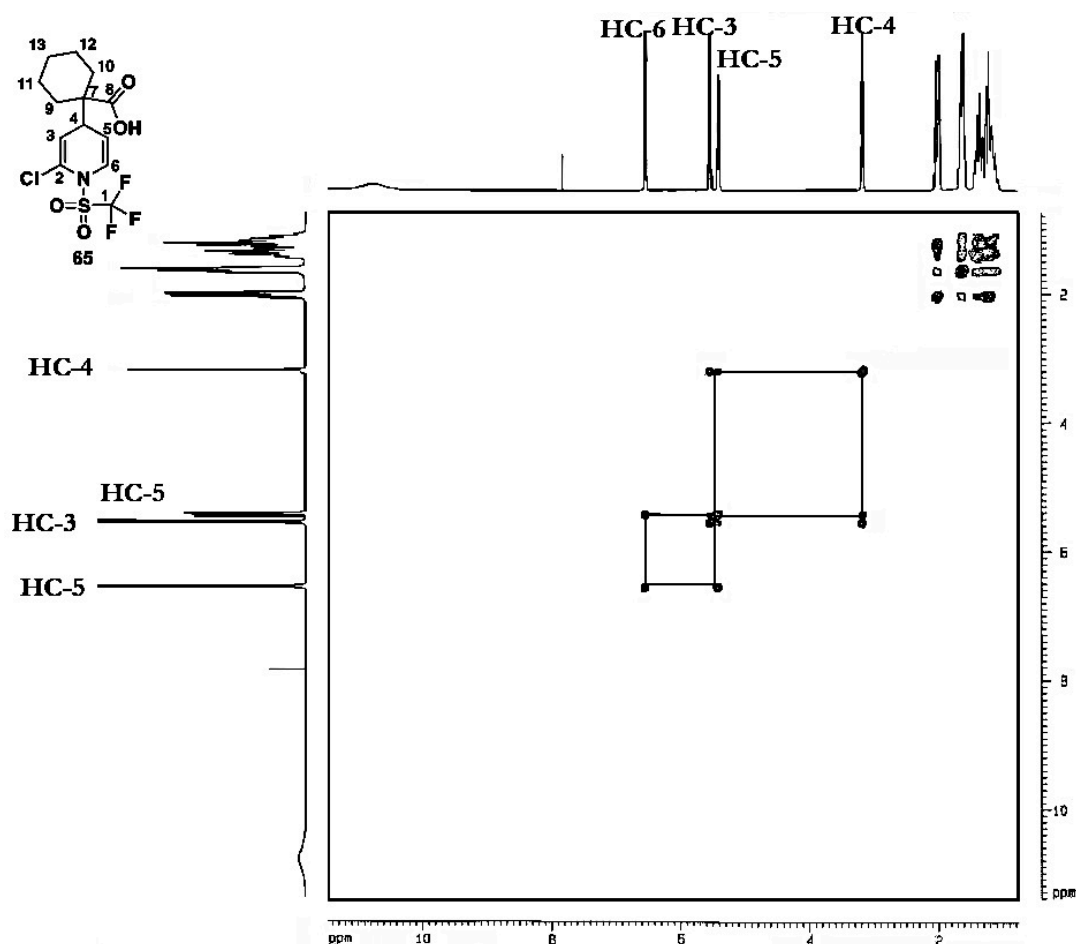
En la espectrometría de masas del ácido **65** se observa el pico base en m/z 246 del fragmento [piridina+ SO_2CF_3] que corresponde a la pérdida del ácido carboxílico y el ciclohexano (127 g/mol) lo que confirma el peso molecular del producto en 373 g/mol .

En la RMN de protón del ácido **65** (Espectro 1) se observan las señales de los protones de los metilenos del ciclohexilo HC-9, HC-10 y HC-11 en 2.02 y 1.22 ppm y las señales de los protones HC-12 y HC-13 ubicadas 1.64 ppm. Además, la señal *doble de doble* del protón HC-4 en 3.19 ppm ($J\sim 5.0\text{ Hz}$), que se acopla con la señal del protón HC-3 localizado en 5.55 ppm ($J\sim 5.1$). Finalmente se observan las señales de los protones HC-5 y HC-6 localizadas en 5.42 y 6.55 ppm y la señal del protón del hidroxilo del ácido con desplazamiento químico de 10.77 ppm.



Espectro 1 de RMN 1H ($CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$) del ácido **65**

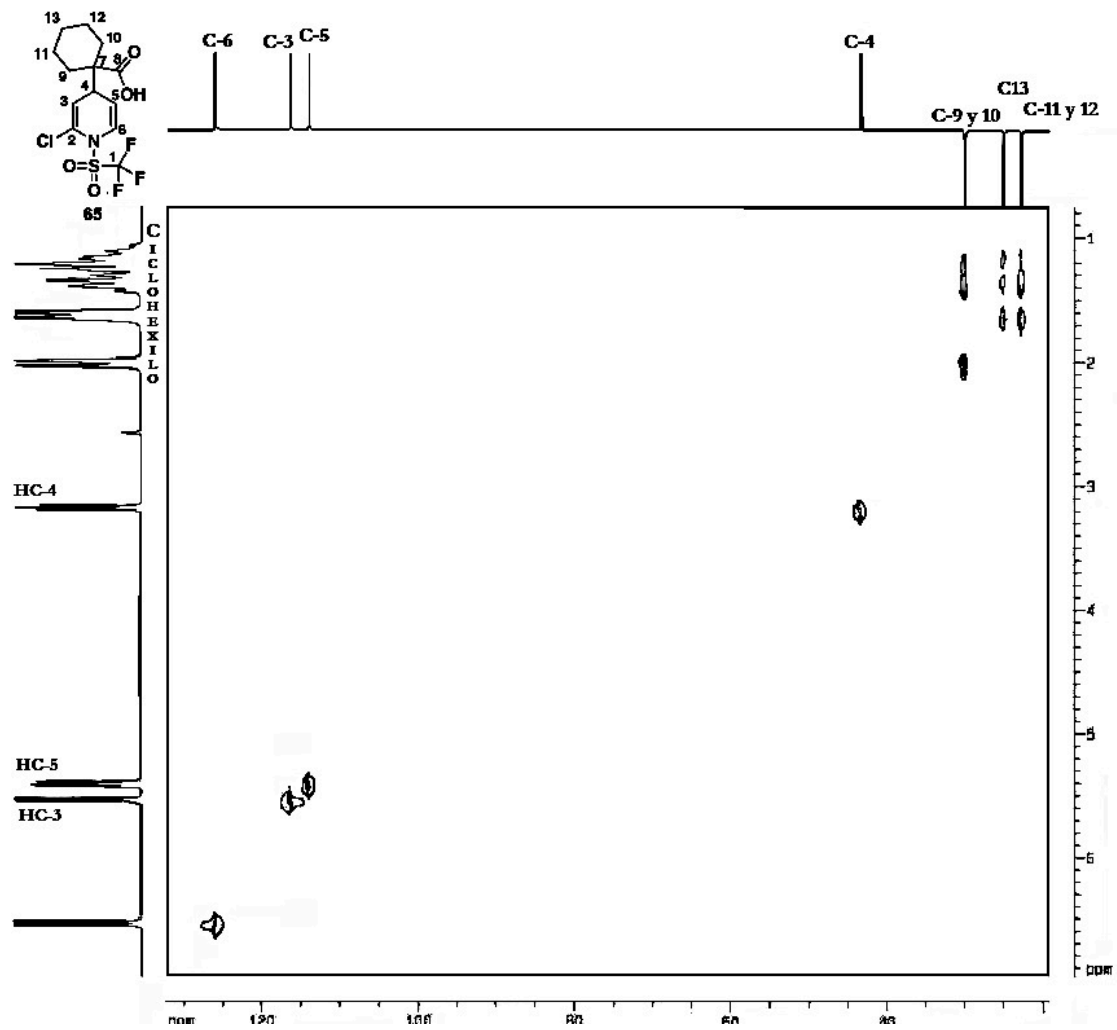
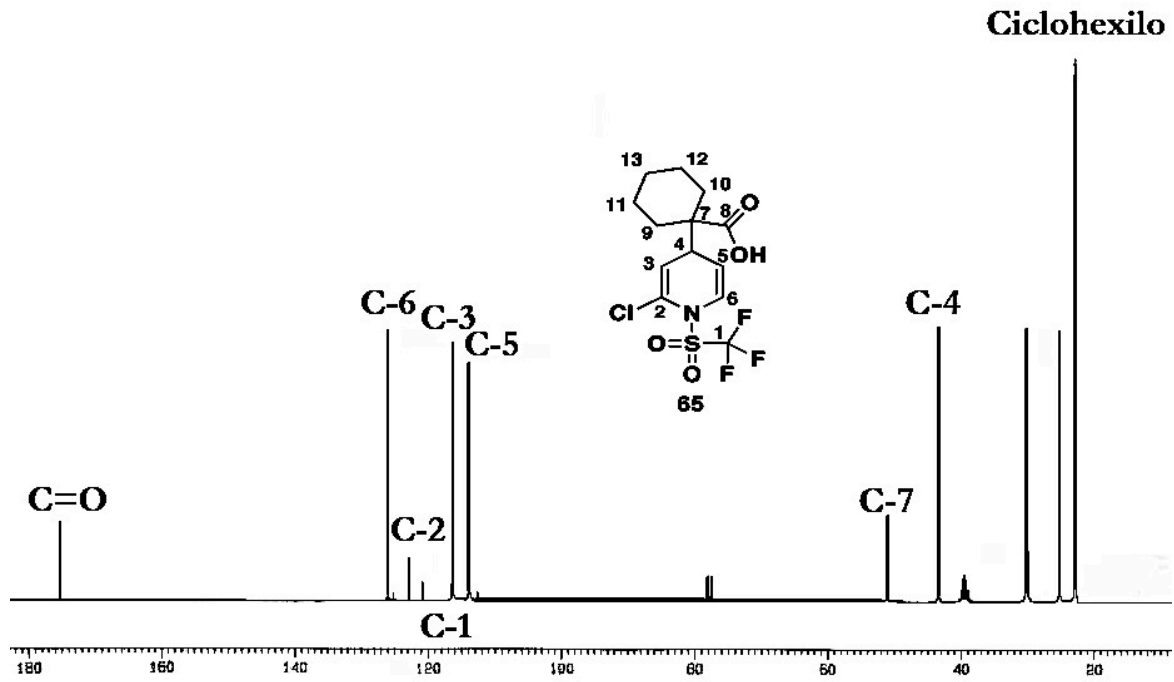
Las señales de los protones del ácido carboxílico, se asignaron con base al experimento homonuclear COSY, donde se aprecia la correlación de los protones de las dobles ligaduras con el protón HC-4 (Espectro 2).



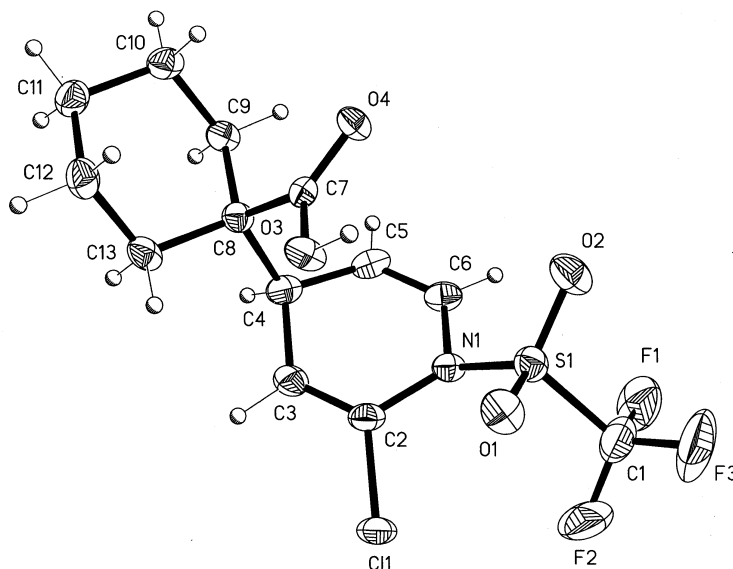
Espectro 2 de Correlación Homonuclear (H-H) COSY del ácido 65

En el espectro de RMN de carbono (Espectro 3) del ácido 65, aparecen las señales de los átomos de carbono del ciclohexilo C-9 y C-10 en 30.14 ppm, las señales de los átomos de carbono C-11, C-12 y C-13 se observan en 28.8 ppm. Además en 43.4 ppm aparece la señal del átomo de carbono C-4 característico de estas 1,4-dihidropiridinas; los átomos de carbono de las dobles ligaduras C-3, C-5 y C-6 aparecen en 116.3, 113.9 y 126 ppm respectivamente. Los átomos de carbono cuaternarios C-2 y C-7 se observan en 122.9 y 51.1 ppm, la señal *cuadruple* correspondiente al átomo de carbono cuaternario del grupo trifluorometilo (CF₃) se ubica en 118.7 ppm con constante de acoplamiento de 322 Hz, por último el átomo de carbono del carboxilo del ácido se localiza a campo bajo con un desplazamiento de 175.4 ppm.

Las señales de los átomos de carbono se asignaron con base en el experimento heteronuclear HETCOR, donde se aprecia la correlación que existe entre los protones de la dihidropiridina y el ciclohexilo con los átomos de carbono correspondientes (Espectro 4).



El ácido carboxílico **65** cristalizó de una mezcla cloruro de metileno/hexano, obteniéndose cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (Ilustración 1). Con base en los ángulos y distancias de enlace de la molécula (Tablas 9 y 10) se observa claramente la formación de la 1,4-dihidropiridina en conformación de *bote*, además la distancia de enlace del átomo de nitrógeno-azufre de 1.632 Å corresponde a un enlace sencillo.⁷⁶



Numeración correspondiente a la nomenclatura IUPAC

Ilustración 1 Estructura de Rayos X del ácido **65**

Tabla 9 Ángulos de enlace del ácido **65**

Enlace	Ángulo(°)
C(3)-C(2)-N(1)	120.7 (3)
C(5)-C(6)-N(1)	122.1 (3)
C(2)-N(1)-C(6)	115.0 (2)
N(1)-S(1)-C(1)	102.1 (2)
O(1)-S(1)-O(2)	123.1 (1)

Tabla 10 Distancias de enlace del ácido **65**

Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(1)-C(2)	1.437 (4)
C(2)-C(3)	1.312 (4)
C(3)-C(4)	1.500 (4)
C(4)-C(5)	1.500 (4)
C(5)-C(6)	1.300 (4)
C(6)-N(1)	1.437 (4)

⁷⁶ Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; *J. Chem. Perkin Trans. II* **1987**, S 1-S 19

En la proyección tipo ORTEP (Ilustración 1) y la red cristalina (Ilustración 2) del ácido **65**, se observa que el grupo trifluorometansulfonilo y el grupo carboxilo del ácido, se encuentran en una orientación *syn*; contrario a lo que se esperaría para grupos voluminosos.

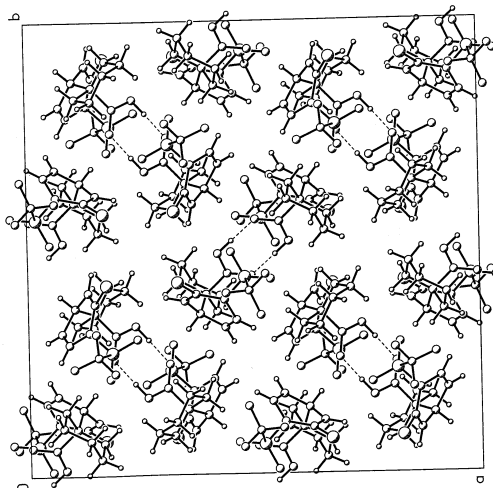


Ilustración 2 Red cristalina primitiva del ácido **65**

Como se observa en la red cristalina (Ilustración 2) el ácido **65** se encuentra como dímero, formando puentes de hidrógeno (Tabla 11) de acuerdo a lo observado por espectrofotometría de absorción infrarroja.

Tabla 11 Enlaces de hidrógeno [Å y °] del ácido carboxílico **65**

O-H...O	d(O-H)	d(H...O)	D(O...O)	<(OHO)
O(3)- H(3A)...O(4)#1	0.95 (5)	1.69 (5)	2.625 (3)	173 (4)

Transformación de simetría usada en la generación de átomos equivalentes: #1 $-x+1/2, -y+1/2, -z+3/2$

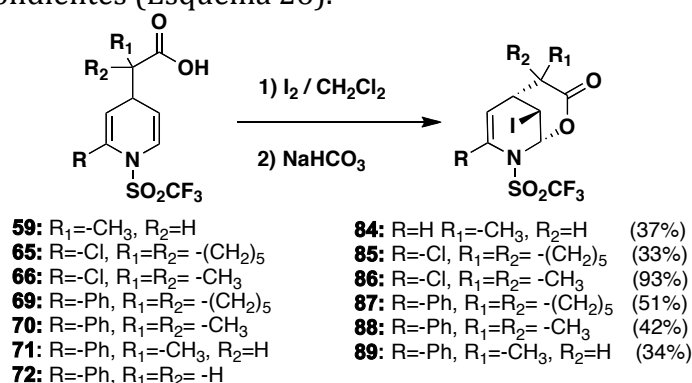
En las Tablas 12 se muestran los datos cristalográficos del ácido **65**.

Tabla 12 Datos cristalográficos y refinamiento del Ácido 1-{2-cloro-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexano carboxílico (65)

Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₁₃ H ₁₅ ClF ₃ NO ₄ S
Peso molecular (g / mol)	373.77
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	22.218 (1)
b (Å)	22.218 (1)
c (Å)	12.451 (1)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	6146.1
Grupo espacial	I4 ₁ /a
Valor de Z	16
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.616
Coefficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	0.436
Temperatura (K)	100 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	1.83 a 25.34
F(000)	3072
Tamaño de cristal/color/forma	0.358x0.318x0.258mm/incoloro/tetrahedro
Reflexiones colectadas	24636
No de obs. refin.	2801
No de parámetros	222
S	1.169
Indices R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0514
wR2:	0.1027
Índices R todos los datos	
R1:	0.0571
wR2:	0.1051
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.395/ -0.283

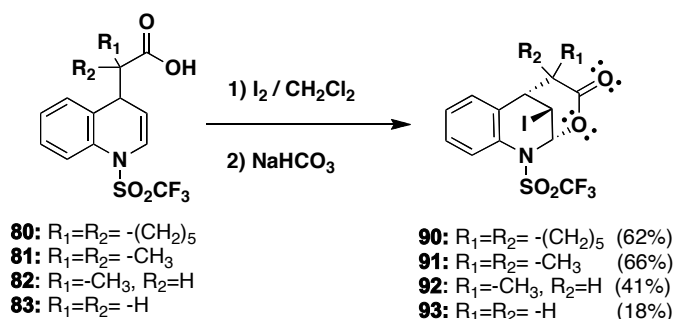
Síntesis de *N*-[(trifluorometil)sulfonyl] δ -halolactonas bicíclicas [3.3.1] y δ -halolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}].

Continuando con los objetivos planteados; se llevó a cabo la síntesis de lactonas a partir de los ácidos carboxílicos obtenidos, mediante la reacción de iodolactonización en medio básico, la cual condujo a las δ -iodolactonas bicíclicas [3.3.1] correspondientes (Esquema 26).



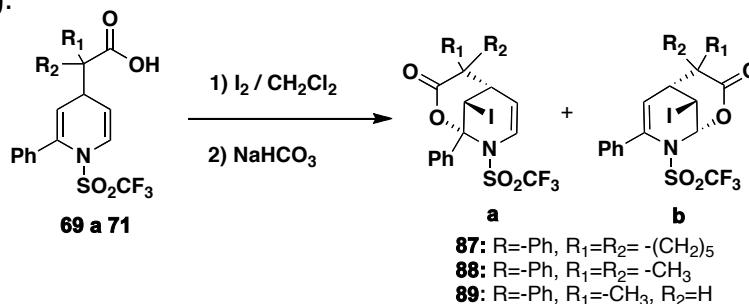
Esquema 26 Síntesis de δ -iodolactonas bicíclicas [3.3.1]

La reacción de iodolactonización de los ácidos carboxílicos derivados de la quinolina dio como producto las δ -iodolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}](Esquema 27).



Esquema 27 Síntesis de δ -iodolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}]

Cabe mencionar que los ácidos 2-fenil-1,4-dihidropiridincarboxílicos **69** a **71**, dieron como producto la mezcla de las lactonas **a** y **b** en proporción 1:1 (Esquema 28).



Esquema 28 Iodolactonización de ácidos 2-fenil-1,4-dihidropiridincarboxílicos

Las iodolactonas obtenidas a partir de los diferentes ácidos carboxílicos, son en su mayoría sólidos cristalinos de color amarillo, con puntos de fusión superiores a los 100 °C (Tabla 14); destacando que los mejores rendimientos de producto se obtuvieron a partir de los ácidos carboxílicos con sustituyente ciclohexilo y metilo-metilo (Tabla 13).

Se observó que la reacción de lactonización no dió buenos resultados con los ácidos derivados del ácido acético debido a la ausencia de grupos funcionales que estabilicen la deficiencia electrónica sobre el átomo C-7, mientras que la lactona **93** que fue la única obtenida a partir del ácido 1,4-quinolin carboxílico **83** derivado del ácido acético; lo cual indica que la eficiencia de la reacción de iodolactonización se encuentra altamente relacionada con la presencia de grupos funcionales que estabilicen la deficiencia electrónica debido a la formación del *ion iodonio* intermediario.

Los ácidos 2-fenil tricarbonilcromo-1,4-dihidropiridincarboxílicos no dieron reacción de iodolactonización debido a que las condiciones de reacción son muy oxidantes para el grupo feniltricarbonil cromo.

Tabla 13 Rendimiento de las δ -iodolactonas

R ₁	R ₂	Rendimiento (%)			
		R			Quinolina
		-H	-Cl	-Ph ^a	
-(CH ₂) ₅		96.7 ⁷³	82.5	52.3	61.7
-CH ₃	-CH ₃	74.3 ⁷³	98.7	42.1	65.5
-CH ₃	-H	86.6	-	33.6	41.1
-H	-H	-	-	-	17.9

a)% de conversión

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714-3723.

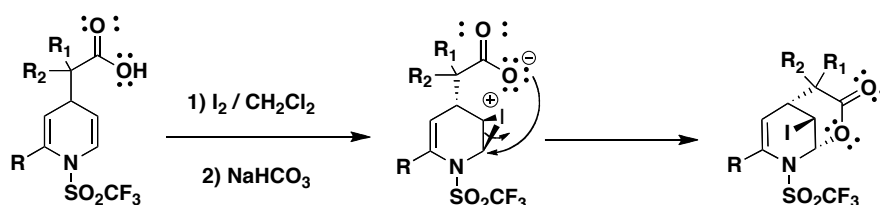
Tabla 14 Punto de fusión de las δ -iodolactonas

R ₁	R ₂	pf (°C)			
		R			Quinolina
		-H	-Cl	-Ph ^a	
-(CH ₂) ₅		133 ⁷³	102-103	138-140	145
-CH ₃	-CH ₃	131-133 ⁷³	111.0	117	129-131
-CH ₃	-H	126	-	33	162
-H	-H	-	-	-	Líquido

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714-3723.

En el mecanismo de reacción propuesto para la formación de las lactonas obtenidas (Esquema 29), el primer paso es la formación de un *ion iodonio*

intermediario, mediante la reacción de adición de iodo a la doble ligadura de la 1,4-dihidropiridina menos sustituida; después el carboxilato da la reacción de anillación regioselectiva 6-*endo-trig*, por el lado opuesto del ion *iodonio*, formando las *cis* iodolactonas **84 a 93**.



Esquema 29 Propuesta de mecanismo de reacción de iodolactonización

De forma general, en la espectrofotometría de infrarrojo de las lactonas, se observan (Tabla 15) alrededor de 1750 cm^{-1} la banda intensa de estiramiento del grupo carboxilo ($\nu_{\text{C=O}}$) que confirma la formación de la δ -lactona y la banda intensa de estiramiento del enlace C-O ($\nu_{\text{C-O}}$) alrededor de 1220 cm^{-1} . Finalmente, se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonilo, una banda intensa de estiramiento alrededor de 1410 cm^{-1} y una banda media de estiramiento cercana a los 1200 cm^{-1} de la sulfonilamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) cerca de los 700 cm^{-1} del grupo trifluorometilo, que confirma la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en las lactonas obtenidas.

Tabla 15 Señales de espectroscopia de infrarrojo de las δ -iodolactonas

Producto	IR (cm^{-1})		
	C=O	C-O	SO ₂ CF ₃
84	1760	1262	1407, 1205 y 711
85	1773	1220	1409, 1220 y 710
86	1759	1229	1410, 1205 y 697
87	1755	1221	1411, 1219 y 764
88	1756	1220	1416, 1191 y 764
89	1765	1220	1411, 1220 y 765
90	1754	1224	1402, 1197 y 733
91	1748	1258	1402, 1219 y 762
92	1762	1221	1406, 1221 y 752
93	1764	1224	1410, 1224 y 755

En la espectrometría de masas, es posible determinar la formación de una serie de fragmentos característicos de las *cis* iodolactonas (Tabla 16), el ion

molecular M^+ que correlaciona con el peso molecular de las lactonas obtenidas, además se observa el fragmento [piridina+CO₂+(R₁-C-R₂)+SO₂CF₃] correspondiente a la pérdida del átomo de iodo (127 g/mol) que nos confirma la presencia del átomo de iodo en la molécula, además los picos en m/z 133 y 69 de los fragmentos [SO₂CF₃] y [CF₃] que confirman la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en la estructura de las lactonas.

Tabla 16 Espectrometría de masa de las δ -iodolactonas

m/z	Peso mol	ion mol ⁻¹	Fragmentos [m/z/(%)													Pico base	Exp.
			Hc+CO ₂ +G+S O ₂ CF ₃ ⁺	Hc+G +SO ₂ C F ₃ ⁺	CO ₂ + G+SO ₂ CF ₃ ⁺	Hc+ SO ₂ CF ₃ ⁺	Hc+ CO ₂ +G ⁺	Hc+G ⁺	SO ₂ CF ₃ ⁺	SO ₂ CF ₃ ⁺ CO ₂ ⁺	G+CO ₂ ⁺	Hc	CF ₃ ⁺				
84	411	411 (84)	284 (75.3)	240 (88)	205 (4.7)	212 (18)	151 (27)	107 (63)		177 (4.8)	56 (100)	79 (41.1)	69 (49.3)	G+CO ₂	IE		
85	499	499 (5.8)	372 (32.5)	328 (3.4)		246 (8.6)	199 (2.1)	195 (3.4)	133 (1.4)		126 (2.4)	113 (8.6)	69 (22.6)	110	IE		
86	459	459 (59.2)		288 (27)		246 (51.1)	199 (2.1)	155 (16.7)	133 (7.1)		86 (2.1)	113 (26.2)	70 (100)	CF ₃	IE		
87	541	541 (15)	414 (67.1)	370 (4.8)		288 (13)	281 (11)	237 (6.4)	133 (2.1)	177 (3.7)	126 (2.7)	155 (55.1)	69 (27.4)	110 ^a	IE		
88	501	501 (11)		370 (4.8)		288 (13)	281 (11)	237 (6.9)	133 (2.0)	177 (3.7)	126 (2.7)	155 (55.1)	70 (100)	CF ₃	IE		
89	473	473 (50)	346 (35.6)	302 (1.7)	191 (0.6)	288 (19)	213 (4.1)	169 (100)	133 (0.6)	177 (0.6)	58 (2.5)	155 (25.6)	69 (5.6)	77	IE		
90	515	515 (36)	388 (75.9)	344 (26)		262 (100)	255 (12)	211 (7.9)	133 (0.3)	177 (0.1)	126 (1.4)	129 (50.3)	69 (3.5)	Hc+ SO ₂ CF ₃	IE		
91	475	475 (61)	348 (2.4)	304 (70)		262 (40)	215 (2.4)	171 (54.1)		177 (2.1)		129 (81.4)	69 (27.6)	388	IE		
92	461	461 (5.4)	334 (0.2)	306 (0.2)	205 (0.3)	161 (4.7)	201 (3.9)	167 (4.7)	133 (27.1)	177 (5.4)	72 (11.6)	129 (13.9)	69 (23.2)	262 ^c	IE		
93	447	447 (85)	320 (22)	276 (68)	191 (0.2)	262 (33)	187 (48)	143 (100)	133 (1.3)	177 (0.1)	58 (1.9)	129 (34.8)	69 (14.6)	Hc+G	IE		

[Hc] es el heterociclo de partida (piridina o quinolina) y [G] es el fragmento (R₁-C-R₂)

- a) Fragmento fenilo en 77 m/z (15.02%)
- b) Fragmento 110 en todas las lactonas con fenilo, corresponde a SO₂+CO₂
- c) 262 m/z Heterociclo+SO₂CF₃+I

En los espectros de RMN de protón de las δ-lactonas (Tabla 17) se observan la señales de los protones HC-4, HC-5 y HC-6 del puente de la lactona con valores cercanos a 3.0, 5.0 y 6.5 ppm respectivamente. En algunas lactonas la señal del protón HC-4 es una señal *sencilla ancha* o *doble de doble*, debido los acoplamientos con los protones HC-3 y HC-5.

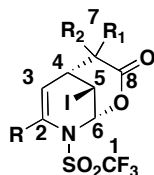


Tabla 17 Desplazamientos químicos ¹H de las δ-iodolactonas

Producto	RMN ¹ H δ (ppm)			
	HC-3	HC-4	HC-5	HC-6
84	5.39 (t, J=6.2)	2.94 (m)	4.86 (dt, J=2.3, 10.9)	6.08 (s)
85	5.8 (dd, J=4.9)	3.29 (t, J=5.1)	4.82 (qd, J=2.6)	6.72 (d, J=2.4)
86	6.79 (s)	2.67 (t, J=2.1)	5.07 (td, J=2.3)	6.03 (s)
87b	5.51 (d, J=7.5)	3.36 (t, J=5.1)	5.19 (d, J=6.0)	5.57 (t, J=7.8)
88b	5.13 (d, J=1.9)	2.14 (d, J=17.3)	5.13 (d, J=1.9)	6.35 (t, J=2.04)
89b	5.15 (d, J=3.57)	3.73 (d, J=1.92)	4.76 (d, J=1.65)	6.32 (d, J=1.92)
90		3.36 (m)	5.39 (dd, J=1.5)	6.41 (dd, J=2.1)
91		3.11 (t, J=2.1)	5.30 (dd, J=3.8)	6.46 (dd, J=2.1, 3.75)
92		3.43 (s)	5.16 (s)	6.5 (s)
93		3.60 (s)	4.94 (s)	6.53 (s)

En los espectros de RMN de ¹³C de las δ-iodolactonas (Tabla 18) se observa de manera general la señal alrededor de 180 ppm correspondiente al átomo de carbono C-8 del grupo carboxilo de la lactona, cerca de los 119 ppm se observa una señal *cuadruple* con constante de acoplamiento de 320 Hz correspondiente al átomo de carbono cuaternario del trifluorometilo (CF₃). En la región de dobles ligaduras se encuentran las señales de los átomos de carbono C-2 y C-3 alrededor

de 130 y 120 ppm respectivamente, el desplazamiento químico varía dependiendo del sustituyente en la posición C-2 del anillo. Además se observa la señal del átomo de carbono C-7 que oscila entre los 38 y 45 ppm dependiendo si éste es cuaternario, metino o metileno. También se observan las señales de los átomos de carbono cabeza de puente de la lactona; la señal del átomo de carbono C-4 se ubica alrededor de los 40 ppm, la señal alrededor de 85 ppm corresponde a C-6, que es característica del átomo de carbono base de oxígeno de cierre de las lactonas y el átomo de carbono C-5 se observa en campo alto alrededor de 12 ppm debido a la protección diamagnética del átomo de yodo.

Tabla 18 Desplazamientos químicos ^{13}C de las δ -iodolactonas

Producto	RMN ^{13}C δ (ppm)							
	CF ₃	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
84	119 (c, J=320)	120.6	110.6	39.4	9.8	84.2	44.1	168.8
85	119 (c, J=362)	123.7	115.7	42.1	34.6	86.5	48.6	177.8
86	119 (c, J=322)	116.3	118.6	52.1	9.8	83.4	45.7	170.7
87b	119 (c, J=300)	136.2	117.0	36.2	12.2	85.5	41.9	178.5
88b	123 (c, J=320)	134.3	113.3	45.1	12.0	86.2	45.0	172.2
89b		137.0	114.8	34.5	13.6	85.6	38.4	172.1
90	119 (c, J=322)	130.8	122.7	48.4	13.0	85.7	49.0	171.2
91	119 (c, J=322)	130.4	123.1	51.2	12.7	86.2	45.6	171.7
92	117	130.0	119.0	46.6	15.4	85.9	43.4	168.4
93		129.9	125.1	39.7	13.9	85.7	41.4	164.5

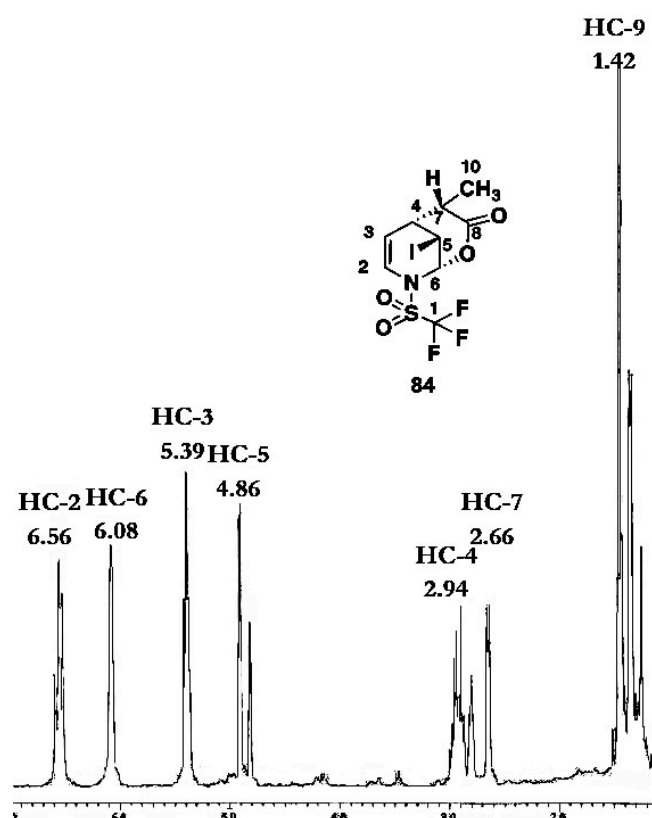
A continuación se describe detalladamente la caracterización espectroscópica de la *cis* δ -iodolactona bicíclica [3.3.1] **84**.

En el espectro de infrarrojo de la lactona **84** se observa en 1760 cm^{-1} la banda intensa de estiramiento del grupo carboxilo ($\nu_{\text{C=O}}$) que confirma la formación de la δ -lactona, además en 1262 cm^{-1} se observa la banda intensa de estiramiento del enlace C-O ($\nu_{\text{C-O}}$). Finalmente se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonilo, una banda intensa de estiramiento en 1407 cm^{-1} y una banda media de estiramiento en 1250 cm^{-1} de la

sulfonamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) en 711 cm^{-1} del grupo trifluorometilo.

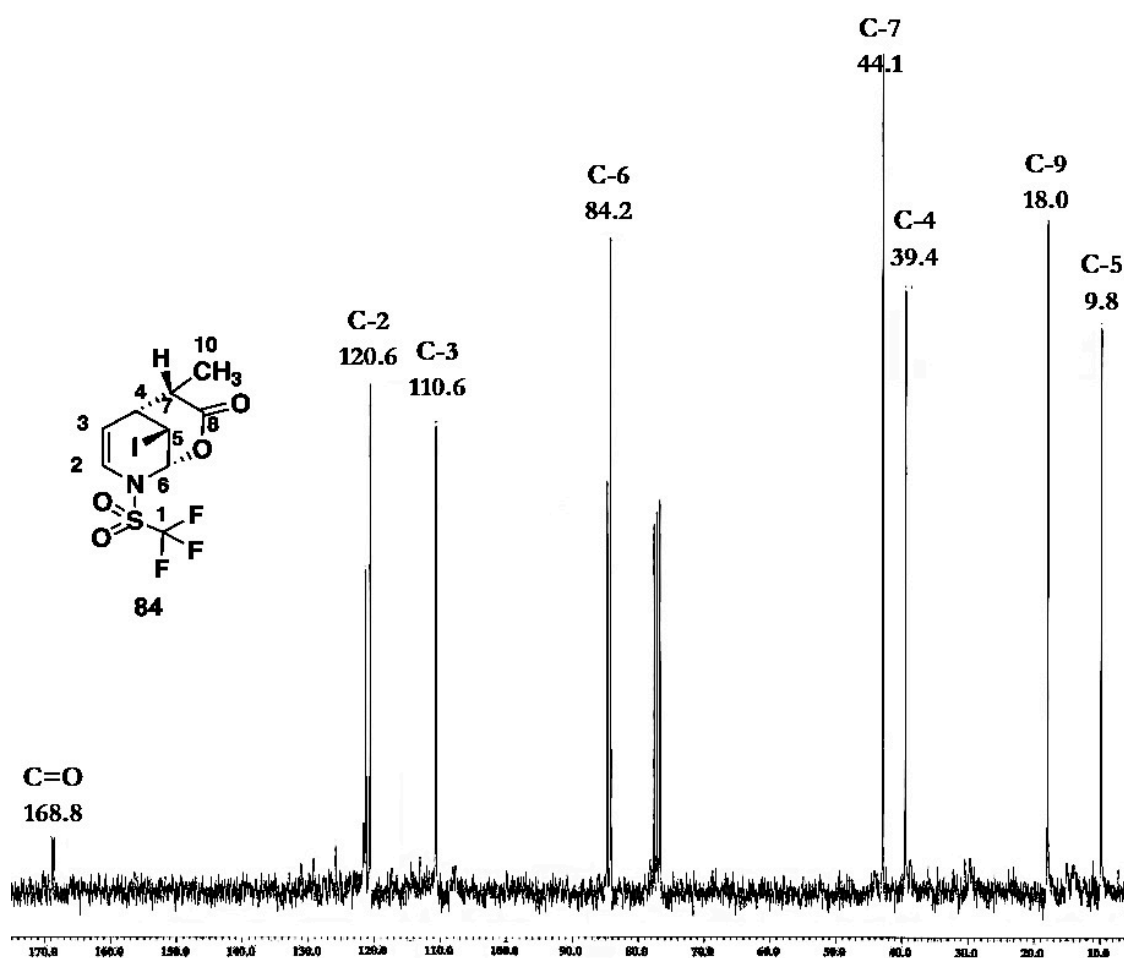
En la espectrometría de masas de la lactona **84** se observa el ion molecular M^+ en m/z 411 que corresponde al peso molecular del producto formado, el pico base se observa en m/z 56 que corresponde al fragmento [ácido carboxílico +metilo+ protón].

En el espectro de RMN de protón de la lactona **84** (Espectro 5) se observa a campo alto una señal *triple* en 1.42 ppm ($J \sim 1.5$ y 8.9 Hz) correspondiente a los protones del grupo metilo acoplados con el protón HC-7 cuya señal se localiza en 2.66 ppm ($J \sim 1.5$ y 10.9 Hz). Además se observan las señales de los protones cabeza de puente de la lactona en 2.94 ppm ($J \sim 13.1$ Hz). se ubica la señal del protón HC-4, que se acopla con el protón del puente HC-5 cuya señal se encuentra en 4.86 ppm y la señal en 6.08 ppm del protón HC-6 de cierre de la lactona, la constante de acoplamiento de 13.1 Hz propia de una fusión *cis*.



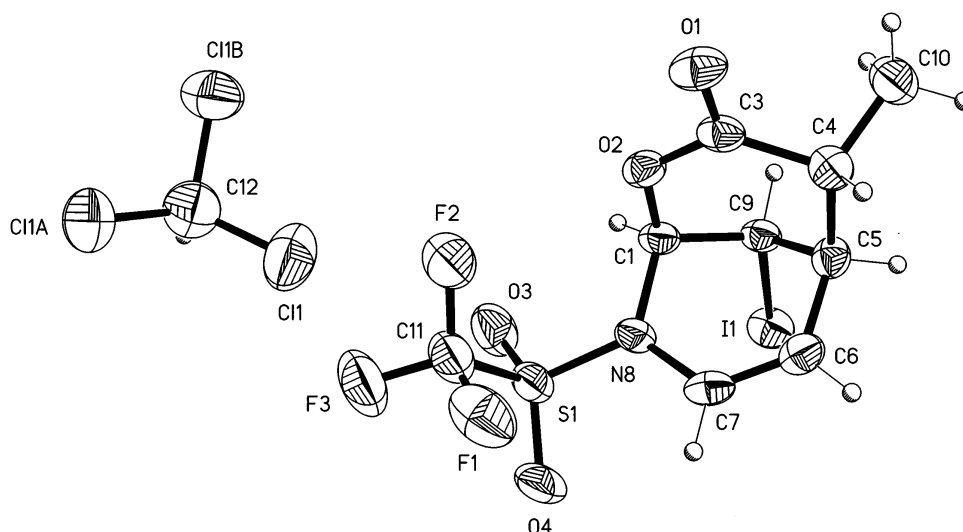
Espectro 5 de RMN ^1H (CDCl₃) de la lactona **84**

En el espectro de RMN de carbono de la lactona **84** (Espectro 6), se observa la señal en campo bajo en 168.8 ppm del átomo de carbono del grupo carboxilo de la lactona, en 119.4 se observa una señal *cuadruple* con constante de acoplamiento de 320 Hz que pertenece al grupo trifluorometilo, además se observan las señales de los átomos de carbono cabeza de puente de la lactona; la señal en 84.2 ppm se asignó al átomo de carbono base de oxígeno C-6 característica al cierre de la lactona, en 39.4 ppm se encuentra la señal del átomo de carbono C-4 cabeza de puente y en campo alto está la señal en 15.1 ppm del átomo de carbono C-5 y finalmente la señal en campo alto en 18 ppm del átomo de carbono C-9 del grupo metilo.



La lactona **84** cristalizó de una solución de cloroformo deuterado, obteniéndose cristales adecuados para su estudio de difracción de rayos X; en la proyección tipo ORTEP (Ilustración 4) se observa que la molécula se encuentra en una conformación de *sobre* con los grupos trifluorometansulfonylo y metilo con orientación *syn* y el cierre de la *cis* lactona en el átomo de carbono C(1); con base

en los ángulos de enlace mostrados en la Tabla 19 se observa que la hibridación de los átomos de carbono C(1), C(9) y C(5) es sp^3 y que el enlace más largo de la molécula es el correspondiente al enlace del átomo de carbono del puente C(9) con el átomo de yodo I(1) (Tabla 20). Además se observa el anillo de seis miembros [C(1)-O(2)-C(3)-C(4)-C(5)-C(9)].



Numeración correspondiente a la nomenclatura IUPAC

Ilustración 3 Estructura de Rayos X de la lactona 84

Tabla 19 Ángulos de enlace de la lactona 84

Enlace	Ángulo(°)
C(6)-C(7)-N(8)	122.1 (6)
C(9)-C(1)-N(8)	109.4 (5)
C(7)-N(8)-C(1)	117.4 (5)
C(1)-C(9)-C(5)	108.4 (5)
N(8)-S(1)-C(11)	103.4 (3)
O(3)-S(1)-O(4)	122.3 (4)
C(1)-S(1)-O(4)	108.9 (4)

Tabla 20 Distancias de enlace de la lactona 84

Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(8)-C(1)	1.461 (7)
C(1)-C(9)	1.504 (8)
C(9) -C(5)	1.499 (9)
C(5)-C(6)	1.502 (9)
C(6)-C(7)	1.307 (9)
C(7)-N(8)	1.412 (8)
C(1)-O(2)	1.436 (7)
O(2)-C(3)	1.381 (8)
C(3)-C(4)	1.518 (9)
C(4)-C(5)	1.550 (8)
C(9)-I(1)	2.162 (6)

La estructura cristalina de la lactona **84** (Ilustración 4) muestra que esta es una red primitiva de 8 unidades asimétricas por celda unidad con sistema cristalino *Tetragonal* y grupo puntual $P4_2/n$ centro simétrico. En la celda unidad se observan dos moléculas de cloroformo deuterado el cual se utilizó como disolvente en la muestra de RMN.

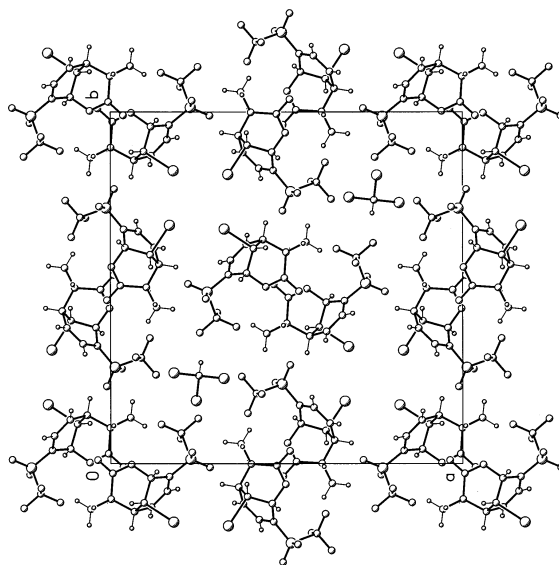


Ilustración 4 Red cristalina primitiva de la lactona 84

En la Tabla 21 se muestran los datos cristalográficos de la lactona **84**.

Tabla 21 Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la 9-Iodo-4-metil-8-
[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (**84**)

Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₉ H ₉ F ₃ INO ₄ S
Peso molecular (g / mol)	440.97
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	20.304(1)
b (Å)	20.304(1)
c (Å)	6.927 (1)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	2855.7
Grupo espacial	P4 ₂ /n
Valor de Z	8
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	2.051
Coefficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	2.574
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	2.84 a 25.38
F(000)	1700
Reflexiones colectadas	22481
No de obs. refin.	2624
No de parámetros	212
S	1.194
Indices R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0548
wR2:	0.1284
Índices R todos los datos	
R1:	0.0602
wR2:	0.1312
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.993/-0.699

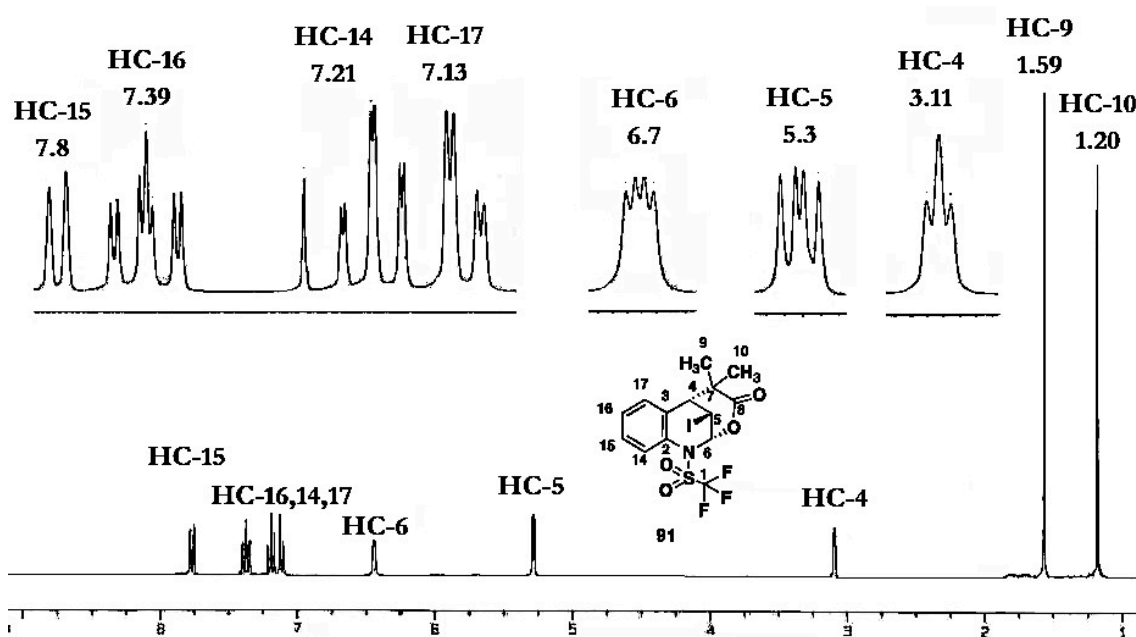
A continuación se describe detalladamente la caracterización espectroscópica de la δ-iodolactona tricíclica [7.3.1.0^{2,7}] **91**.

En el espectro de infrarrojo de la lactona **91** se observa en 1748 cm⁻¹ la banda intensa de estiramiento del grupo carboxilo (ν_{C=O}) que confirma la formación de la δ-lactona, además en 1258 cm⁻¹ se observa la banda intensa de estiramiento del enlace C-O (ν_{C-O}) Finalmente se observan las bandas

características del grupo trifluorometansulfonylo, una banda intensa de estiramiento en 1402 cm^{-1} y una banda media de estiramiento en 1219 cm^{-1} de la sulfonamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) cerca de los 762 cm^{-1} del grupo trifluorometilo.

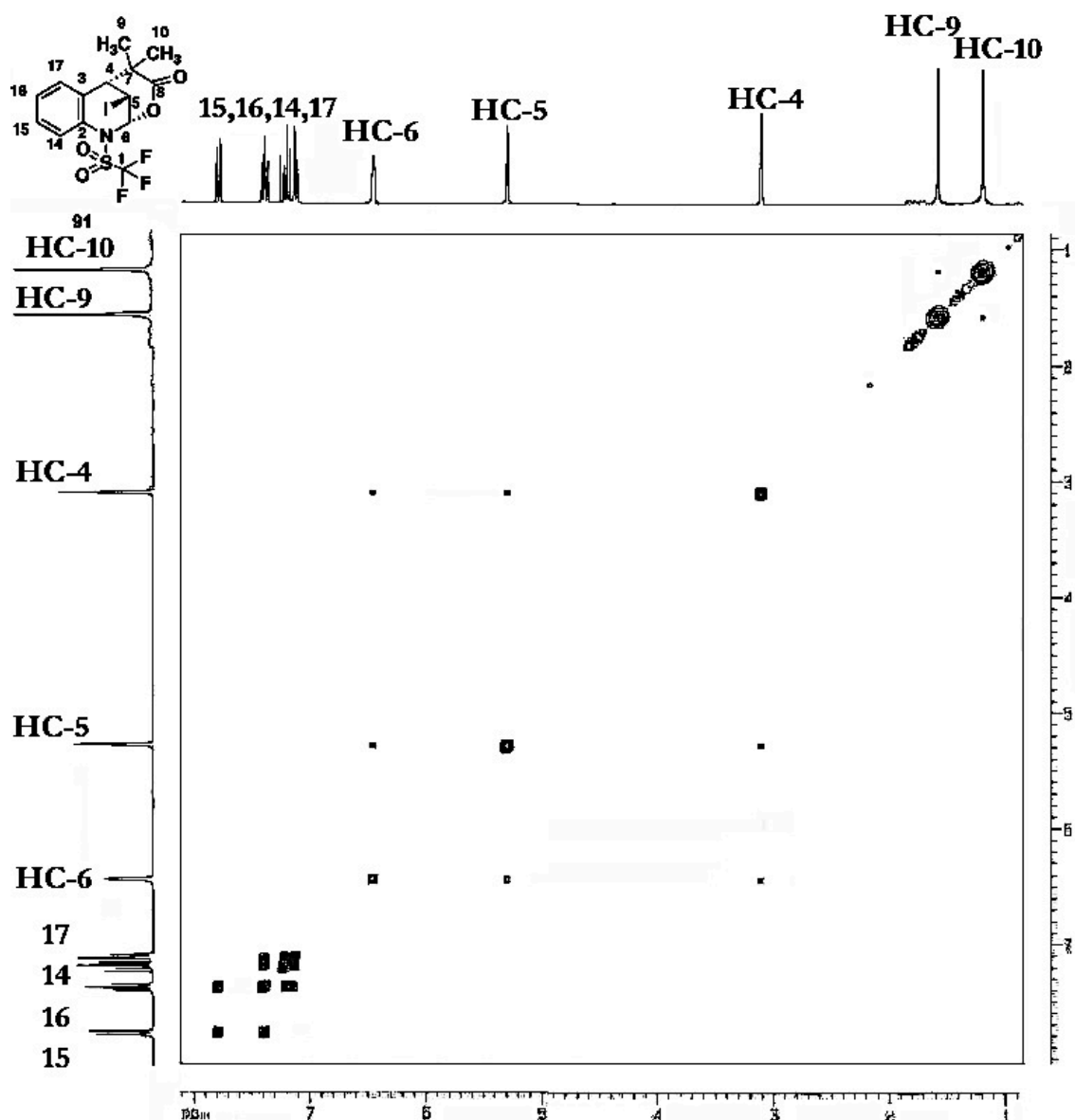
En la espectrometría de masas de la lactona **91** se observa el ion molecular M^+ en m/z 475 que correlaciona con el peso molecular esperado para el producto y el pico base se observa en m/z 388.

En el espectro de RMN de protón de la lactona **91** (Espectro 7) se observan las señales de los protones del anillo aromático de la quinolina HC-14 a HC-17 entre 7.21 y 7.80 ppm y las señales los protones del puente de la lactona HC-4, HC-5 y HC-6 ubicadas en 3.11, 5.30 y 6.46 ppm respectivamente.



Espectro 7 de RMN ^1H (CDCl_3) de la lactona **91**

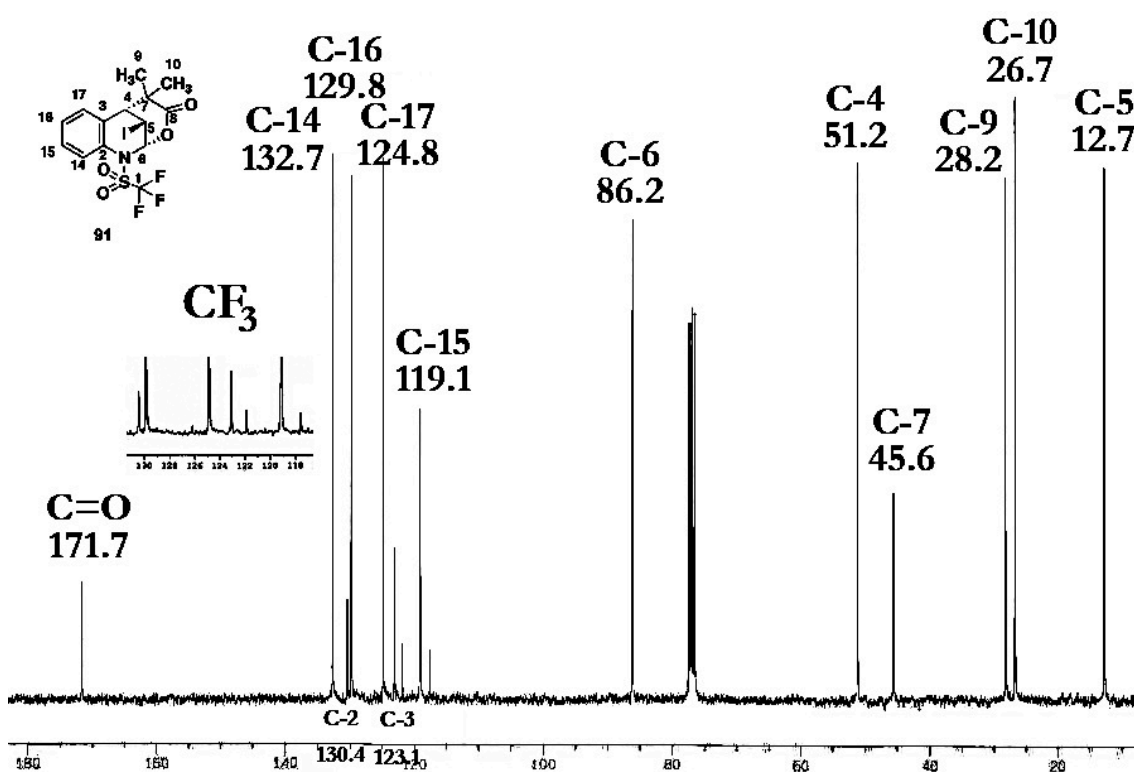
Las señales de los protones de la lactona, se asignaron con base en el experimento homonuclear COSY, donde se aprecia la correlación de las señales de los protones de las dobles ligaduras del anillo aromático de la quinolina y la correlación de los protones del puente de la *cis* lactona (Espectro 8).



Espectro 8 de Correlación Homonuclear (H-H) COSY de la lactona 91

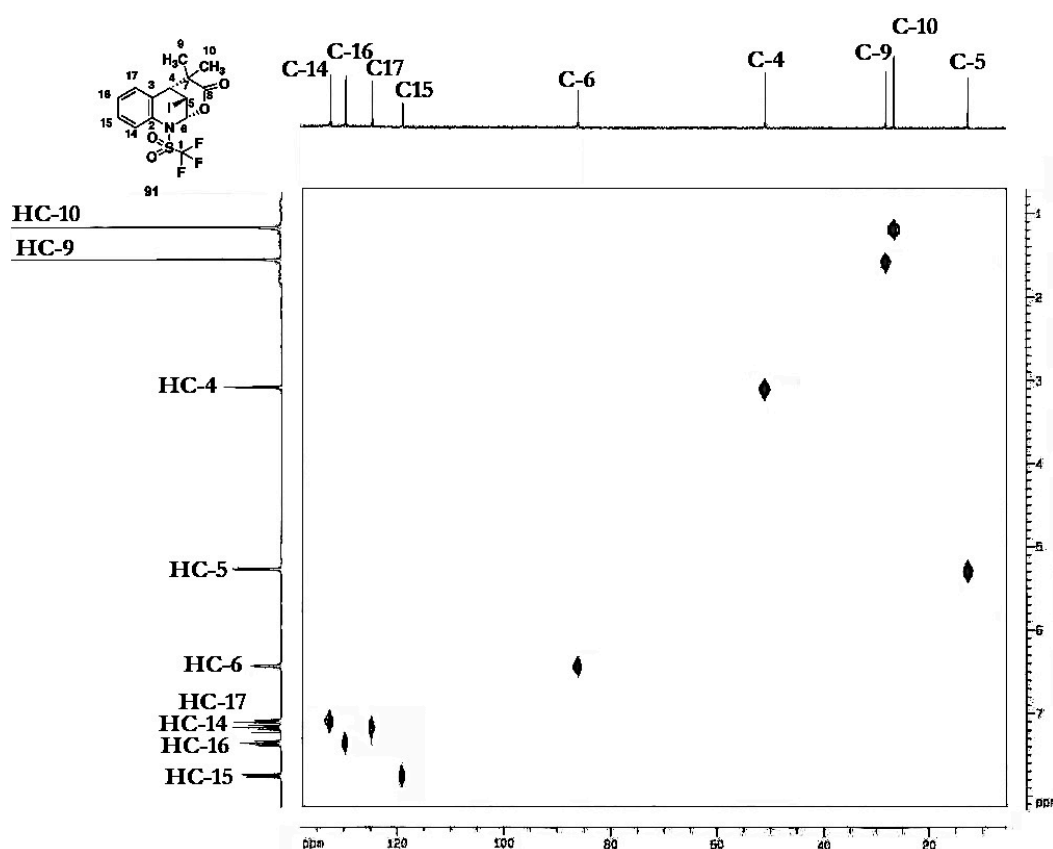
En el espectro de RMN de carbono (Espectro 9) de la lactona **91** se observan las señales de los átomos de carbono C-9 y C-10 ubicadas en 26.7 y 28.2 ppm respectivamente; la señal ubicada en 45.6 ppm corresponde al átomo de carbono cuaternario C-7. Además se observan las señales de los átomos de carbono puente de la lactona; la señal localizada en 51.2 ppm corresponde al átomo de carbono C-4 cabeza de puente, la señal ubicada en 51.2 ppm corresponde al átomo de carbono puente de la lactona C-5, finalmente la señal localizada en 86.2 ppm corresponde al átomo de carbono cierre de la lactona C-6 que es característica del átomo de carbono base de oxígeno cierre de lactona. Las señales encontradas en 130.4 y 123.1 ppm corresponden a los átomos de carbono cuaternarios C-2 y C-3 del anillo

aromático, mientras que las señales de los átomos de carbono C-14 a C-17 tienen señales con desplazamiento químico de 132.7, 119.1, 129.8 y 124.8 ppm respectivamente. Además se observa la señal *cuadruple* en 119 ppm con una constante de acoplamiento de 322 Hz correspondiente al átomo de carbono cuaternario del grupo trifluorometilo (CF_3) y finalmente la señal localizada a campo bajo en 171.1 ppm corresponde al átomo de carbono cuaternario del carboxilo de la lactona.



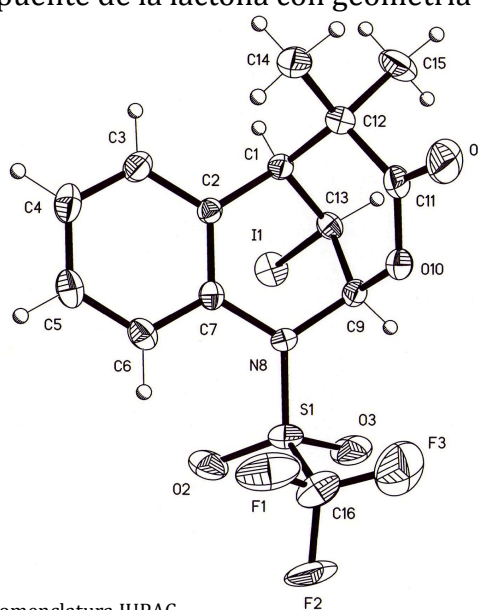
Espectro 9 de RMN ^{13}C (CDCl_3) de la lactona 91

Las señales de los átomos de carbono se asignaron con base en experimento heteronuclear HETCOR, donde se aprecia la correlación que existe entre los protones del anillo aromático y las correlaciones de los protones del puente de la lactona, con los átomos de carbono correspondientes (Espectro 10).



Espectro 10 de Correlación Heteronuclear (H-C) HETCOR de la lactona 91

La lactona **91** cristalizó de la mezcla cloruro de metileno/hexano, obteniéndose cristales adecuados para su estudio de difracción de rayos X; en la proyección tipo ORTEP (Ilustración 5) se observa una conformación de *sobre* de la molécula y la estructura del anillo de seis miembros [C(9)-O(10)-C(11)-C(12)-C(1)-C(13)] de la *cis* lactona. En la tabla 21 es evidente la hibridación sp^3 de los átomos de carbono del puente de la lactona con geometría tetrahédrica.



Numeración correspondiente a la nomenclatura IUPAC

Ilustración 5 Estructura de Rayos X de la lactona 91

Tabla 21 Ángulos de enlace de la lactona 91

Enlace	Ángulo(°)
C(2)-C(7)-N(8)	118.0 (3)
C(13)-C(9)-N(8)	111.1 (3)
C(7)-N(8)-C(9)	117.3 (3)
C(1)-C(13)-C(9)	107.0 (3)
N(8)-S(1)-C(16)	104.1 (2)
O(2)-S(1)-O(4)	121.7 (2)
C(9)-C(13)-I(1)	110.6 (2)

Tabla 22 Distancias de enlace de la lactona 91

Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(8)-C(9)	1.452 (4)
C(9)-C(13)	1.505 (5)
C(13)-C(1)	1.513 (5)
C(1)-C(2)	1.514 (5)
C(2)-C(7)	1.404 (5)
C(7)-N(8)	1.445 (4)
C(9)-O(10)	1.440 (5)
O(10)-C(11)	1.361 (5)
C(11)-C(12)	1.512 (6)
C(12)-C(1)	1.551 (5)
C(13)-I(1)	2.143 (3)

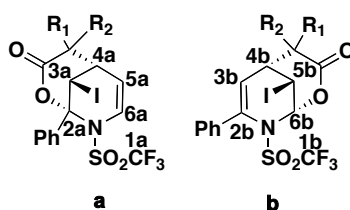
En la Tabla 23 se muestran los datos cristalográficos de la lactona 91.

Tabla 23 Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la 13-Iodo-12,12-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-10-oxa-8-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-11-ona (91)

Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ INO ₄ S
Peso molecular (g / mol)	475.21
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	14.126(1)
b (Å)	7.169 (1)
c (Å)	17.198 (1)
α (°)	90
β (°)	100.780
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	1711.0
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Valor de Z	4
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.845
Coefficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	2.042
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	2.41 a 25.37
F(000)	928
Reflexiones colectadas	13371
No de obs. refin.	3110
No de parámetros	246
S	1.013
Indices R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0365
wR2:	0.0911
Índices R todos los datos	
R1:	0.0447
wR2:	0.0946
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.664/-0.513

La reacción de iodolactonización de los ácidos 2-fenil-1,4-dihidropiridin carboxílicos produce una mezcla de lactonas **a** y **b** debido al cierre del anillo de lactona en las posiciones C-2 y C-6, a diferencia de lo observado en otros ácidos carboxílicos en los que se obtiene una lactona con cierre en la posición C-6.

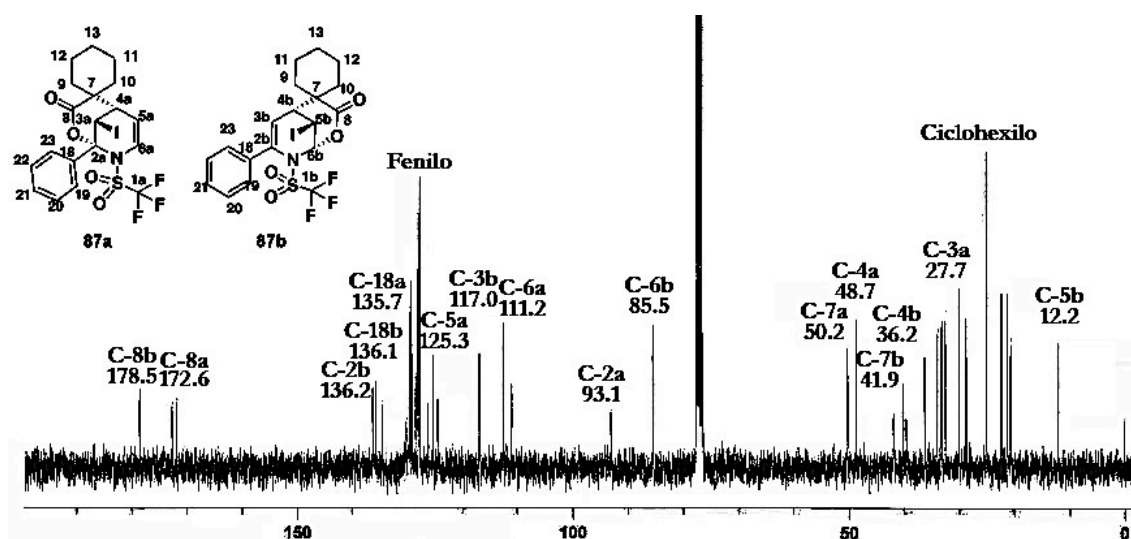
El grupo fenilo en la posición C-2 aporta densidad electrónica en la doble ligadura de los átomos de carbono C-2 y C-3 de la dihidropiridina, lo que favorece la formación del *ion iodonio* y el cierre del anillo en C-2, obteniéndose así la lactona **a**.



En el espectro de RMN de carbono (Tabla 24, Espectro 11) de la mezcla inseparable de lactonas **87**, se observa en 93.1 ppm la señal del átomo de carbono base de oxígeno C-2a, evidencia de la formación de la lactona **87a** obtenida del cierre del anillo en posición C-2 de la dihidropiridina precursora.

Tabla 24 Desplazamientos químicos ^{13}C de las δ -iodolactonas

Producto	RMN ^{13}C δ (ppm)							
	CF ₃	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
88a	119.0	93.1	27.1	48.7	125.3	111.2	50.2	172.6
88b	(c, J=300)	136.2	117.0	36.2	12.2	85.5	41.7	178.5
89a	123.5	94.0	27.8	46.2	126.1	111.8	47.1	167.1
89b	(c, J=320.6)	134.3	113.3	45.1	12.0	86.2	45.0	172.2
90a		94.3	28.0	46.2	124.7	111.0	46.5	163.0
90b		137.0	114.8	34.5	13.6	85.6	38.4	165.0

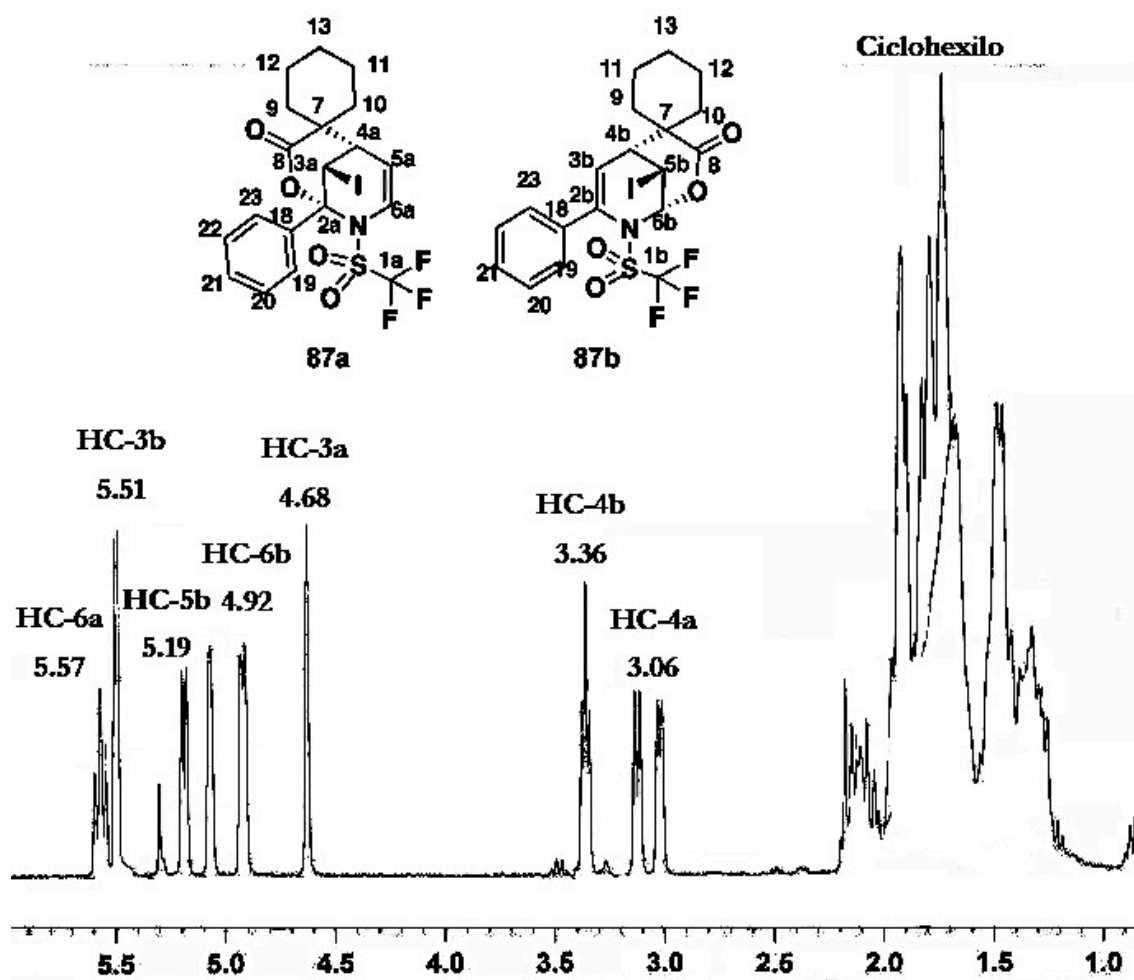


Espectro 11 de RMN ^{13}C (CDCl_3) de las lactonas **87a** y **87b**

En el espectro de RMN de protón de la mezcla inseparable de las lactonas **87a** y **87b** (Tabla 25, Espectro 12), se observan las señales en 4.68 y 3.06 ppm que corresponden a los protones HC-3a y HC-4a de la lactona **87a** y en 3.36, 4.92 y 5.19 ppm de los protones HC-4b, HC-6b y HC-5b de la lactona **87b**.

Tabla 25 Desplazamientos químicos ^1H de las δ -iodolactonas

Producto	RMN ^1H δ (ppm)			
	HC-3	HC-4	HC-5	HC-6
87a	4.68 (s)	3.06 (dd, $J=6.9$)	6.81 (d, $J=8.4$)	5.57 (t, $J=7.8$)
88b	5.51 (d, $J=7.5$)	3.36 (t, $J=5.1$)	5.19 (d, $J=6.0$)	4.92 (d, $J=5.4$)
88a	4.68 (s)	2.98 (s)	6.8 (d, $J=9$)	5.17 (dd, $J=3.2$)
88b	5.13 (d, $J=1.9$)	2.14 (s)	5.13 (d, $J=1.9$)	6.35 (t, $J=2.0$)
89a	4.67 (s)	2.97 (s)	6.75 (d, $J=6.1$)	5.17 (d, $J=6.1$)
89b	5.15 (d, $J=3.6$)	3.73 (d, $J=1.9$)	4.76 (d, $J=1.7$)	6.32 (d, $J=1.1$)



Espectro 12 de RMN ^1H (CDCl_3) de la δ -iodolactona **87a** y **87b**

La lactona **87a** cristalizó directamente de la mezcla de reacción (disolventes cloruro de metileno/hexano) obteniéndose cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X (Ilustración 6).

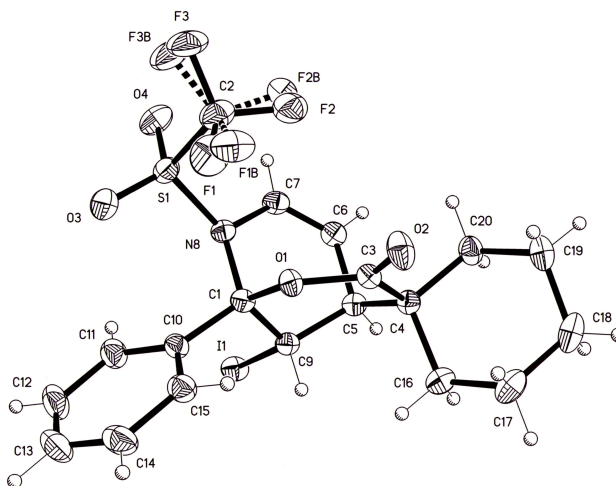


Ilustración 6 Estructura de Rayos X la lactona **87a**

Tabla 26 Ángulos de enlace de la lactona **87a**

Enlace	Ángulo(°)
C(6)-C(7)-N(8)	123.7 (2)
C(9)-C(1)-N(8)	109.12 (19)
C(7)-N(8)-C(1)	115.92 (18)
C(1)-C(9)-C(5)	109.85 (19)
N(8)-S(1)-C(2)	107.14 (12)
O(3)-S(1)-O(4)	121.40 (13)
C(5)-C(9)-I(1)	109.31 (13)

Tabla 27 Distancias de enlace de la lactona **87a**

Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(8)-C(1)	1.490 (3)
C(1)-C(9)	1.527 (3)
C(9)-C(5)	1.516 (3)
C(5)-C(6)	1.505 (3)
C(6)-C(7)	1.313 (4)
C(7)-N(8)	1.435 (3)
C(1)-O(1)	1.451 (3)
O(1)-C(3)	1.373 (3)
C(3)-C(4)	1.514 (3)
C(4)-C(5)	1.552 (3)

En la proyección tipo ORTEP de la lactona **87a** (Ilustración 6) se observa la δ -lactona derivada del cierre del anillo en la posición C(2) de la dihidropiridina

precursora, además se observa que los ángulos de enlace son similares a los de otras *cis* lactonas obtenidas, con una ligera deformación en el ángulo de enlace C(7)-N(8)-C(1) respecto a las otras δ -iodolactonas obtenidas.

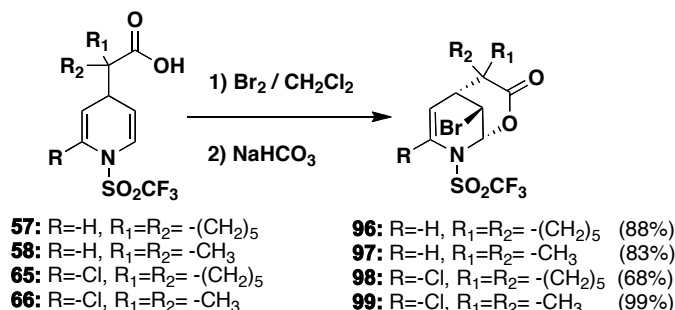
En la tabla 28 se muestran los datos cristalográficos de la lactona **87a**.

Tabla 28 Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la 5-Fenil-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-4-oxa-6-azaespiro[biciclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona (87a)

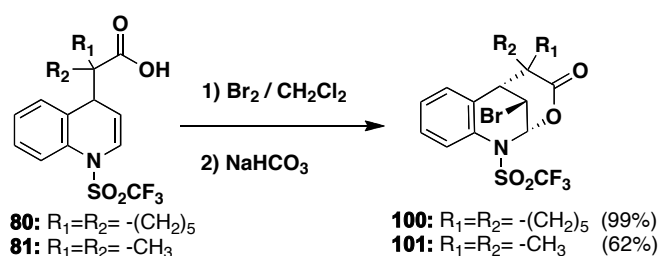
Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ INO ₄ S
Peso molecular (g / mol)	541.31
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	10.165(1)
b (Å)	11.200 (1)
c (Å)	17.721 (1)
α (°)	90
β (°)	90.308
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	2005.3
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Valor de Z	4
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.793
Coeficiente de absorción μ (MoK α) (mm ⁻¹)	1.755
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de $2\theta_{\max}$ para los datos de colección (°)	2.02 a 25.39
F(000)	1072
Reflexiones colectadas	12555
No de obs. refins.	3625
No de parámetros	290
S	1.045
Indices R finales ($I > 2\sigma(I)$)	
R1:	0.0259
wR2:	0.0635
Índices R todos los datos	
R1:	0.0283
wR2:	0.0648
$\Delta\rho_{\max/\min}$ Å ⁻³	0.671/-0.278

Continuando con los objetivos planteados, se llevó a cabo la reacción de bromolactonización en medio básico de los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos,

obteniéndose de manera similar a las reacciones de iodolactonización las δ -bromolactonas [3.3.1] (Esquema 30), mientras que la bromolactonización de ácidos 1,4-dihidroquinolincarboxílicos dio como producto la formación de δ -bromolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}] (Esquema 31).



Esquema 30 Síntesis de las bromolactonas bicíclicas [3.3.1]



Esquema 31 Síntesis de las bromolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}]

Tabla 29 Rendimiento de las bromolactonas

R ₁	R ₂	Rendimiento (%)		
		R		
		-H	-Cl ^a	Quinolina
-(CH ₂) ₅		37.9	67.8	98.5
-CH ₃	-CH ₃	83.4	99.6	61.9

a) % de conversión

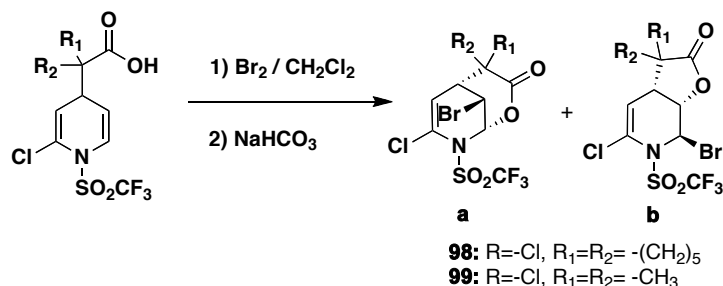
Tabla 30 Punto de fusión de las bromolactonas

R ₁	R ₂	pf (°C)		
		R		
		-H	-Cl	Quinolina
-(CH ₂) ₅		109	124	138-140
-CH ₃	-CH ₃	112-113	174	179-180

Los productos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales observándose el mismo comportamiento que sus análogos sintéticos las δ -iodolactonas antes descritas.

Cabe mencionar que la reacción de bromolactonización de los ácidos 2-cloro-1,4-dihidropiridincarboxílicos **65** y **66** dieron como productos, la mezcla de

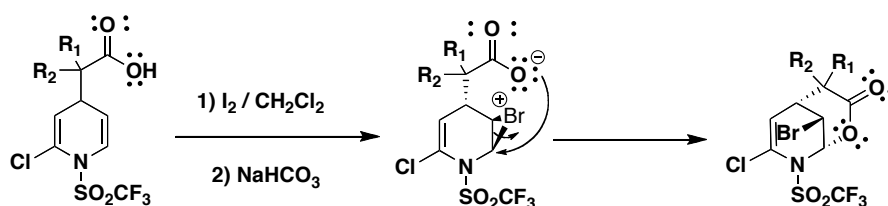
las lactonas; δ -lactona **a** y la γ -lactona **b**, en proporción 1:1 (Esquema 32 y Tabla 31) las cuales no se lograron separar por cromatografía en columna.



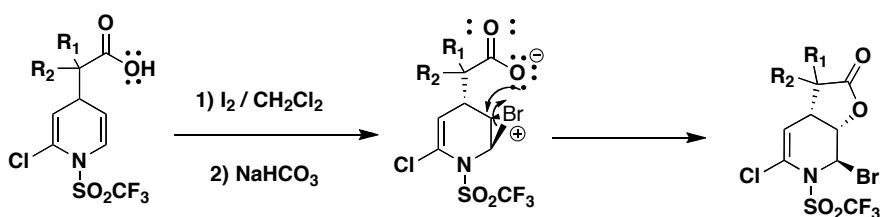
Esquema 32 Bromolactonización de ácidos 2-cloro-1,4-dihidropiridincarboxílicos

En el mecanismo de bromolactonización el primer paso es la formación del ion *bromonio* intermediario (Esquema 33) en la doble ligadura menos sustituida de la 1,4-dihidropiridina, después el carboxilato da la reacción de anillación regioselectiva 6-*endo-trig*, por el lado opuesto del ion *bromonio*, formando las *cis* δ -bromolactona **a**; en esta reacción además se da la anillación favorecida tipo 5-*exo-trig*,⁷⁷ lo que favorece la formación de la *cis* γ -lactona **b**.

6-*endo-trig*



5-*exo-trig*



Esquema 33 Bromolactonización de ácidos 2-cloro-1,4-dihidropiridincarboxílicos

En el espectro de RMN de carbono de mezcla inseparable de la lactona **98** se observa la señal en 110.2 ppm correspondiente al átomo de carbono base de oxígeno del cierre de la γ -lactona **98b** y la señal en 35.8 ppm del átomo de carbono C-6b enlazado al átomo de bromo. Además se observa la señal en 85.0 ppm del

⁷⁷ Baldwin, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 374-375.

átomo de carbono base de oxígeno C-6b y en 40.4 ppm del átomo de carbono C-5b enlazado al átomo de bromo en la δ -lactona **98a**.

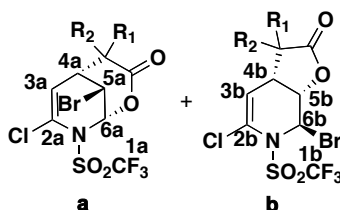


Tabla 31 Desplazamientos químicos ^{13}C de las bromolactonas

Producto	RMN ^{13}C δ (ppm)							
	CF ₃	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
98a	119 (c, J=322)	101.6	124.8	48.5	40.4	85.0	49.1	169.1
98b	119 (c, J=322)	101.6	106.5	48.5	110.2	35.8	49.1	169.1
99a	116 (no se distingue el c)	120.7	118.3	48.7	36.6	82.1	43.6	171.4
99b	116 (no se distingue el c)	120.8	65.0	52.7	82.0	37.6	44.9	171.4

En el espectro de RMN de protón de la mezcla inseparable de la lactona **98**, se observa la señal en 5.3 ppm correspondiente al protón HC-3 de la doble ligadura y las señales de los protones de la γ -lactona **98b** HC-4 y HC-5 localizados en 2.99 y 5.5 ppm, donde esta última señal se encuentra acoplada con la señal localizada en 4.83 ppm correspondiente al protón HC-6 con constante de acoplamiento de 1.8 Hz.

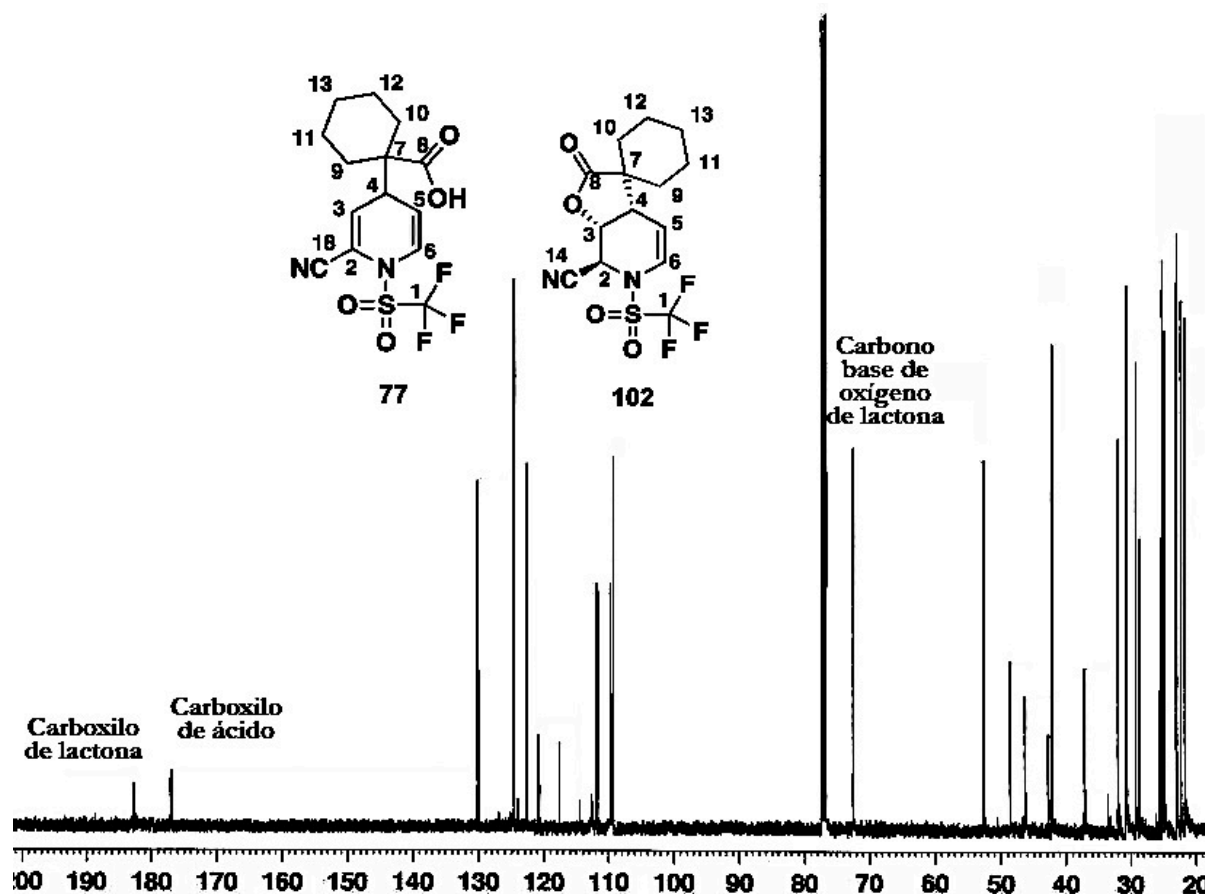
Tabla 32 Desplazamientos químicos ^1H de las bromolactonas

Producto	RMN ^1H δ (ppm)			
	HC-3	HC-4	HC-5	HC-6
98a	6.73 (d, J=8.5)	2.99 (dd, J=2.3, 6.3)	4.9 (t, J=2.4)	6.29 (ddd, J=1.8, 3.9)
98b	5.33 (td, J=2.1, 7.4)	2.99 (dd, J=2.3, 6.3)	5.55 (dd, J=1.8)	4.83 (q, J=1.8)
99a	7.08 (s)	3.01 (s)	5.52 (t, J=2.8)	6.11 (s)
99b	5.53 (s)	3.48 (s)	5.90 (d, J=3.8)	5.38 (t, J=3.2)

Síntesis de γ -lactonas bicíclicas [4.3.0].

Continuando con lo establecido en la metodología de investigación se llevó a cabo la reacción de adición nucleofílica de los acetales de cetena a 2-ciano piridina activada con anhídrido trifluorometansulfónico, esperando obtener el ácido carboxílico **77** (Esquema 22); en cromatografía en placa fina del crudo de reacción se observó una mancha con R_f semejante a la de los ácidos carboxílicos antes obtenidos.

En la RMN del ácido **77** obtenido de la cromatografía en columna de sílice, (Espectro 13) se observan dos señales a campo bajo, cercanas a 180 ppm correspondientes a dos grupos carboxilo y una señal en 73 ppm, característica del átomo de carbono base de oxígeno del cierre de la lactona **102**.



Espectro 13 de RMN ^{13}C (CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) del ácido **77** y lactona **102**

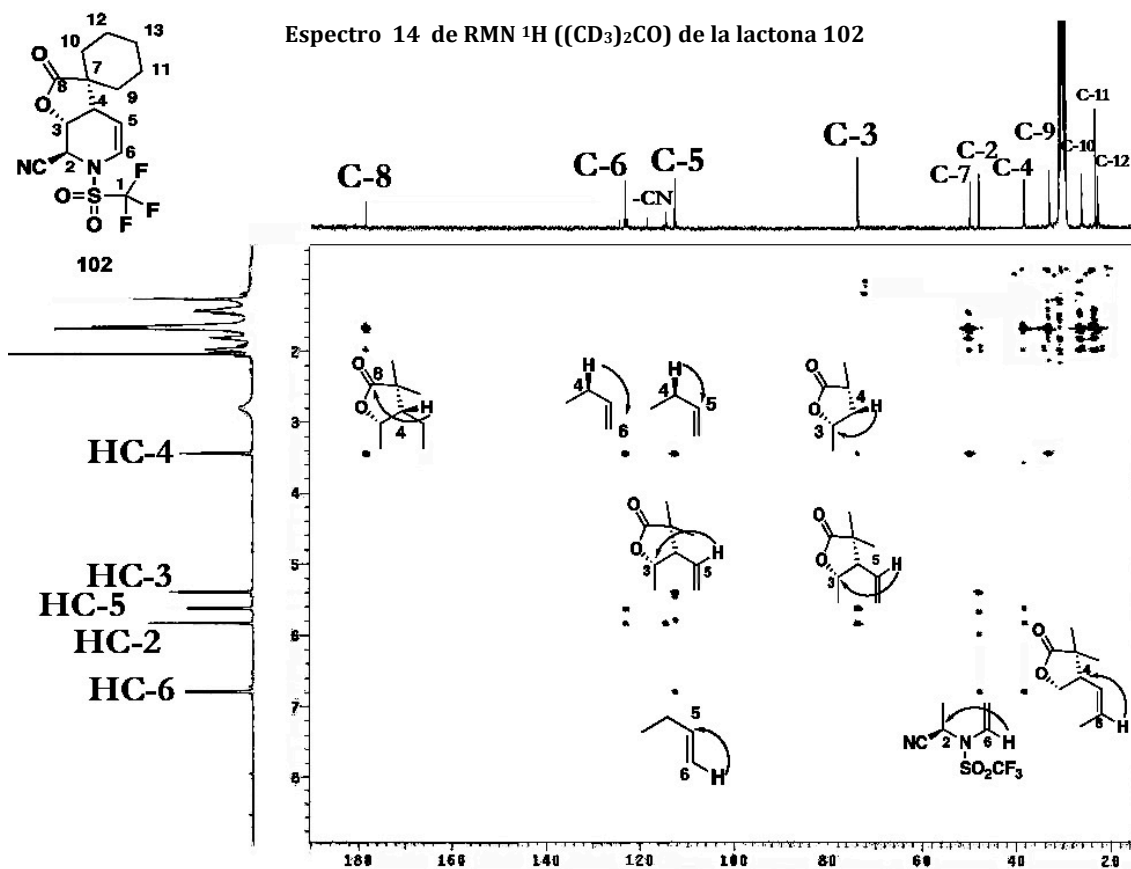
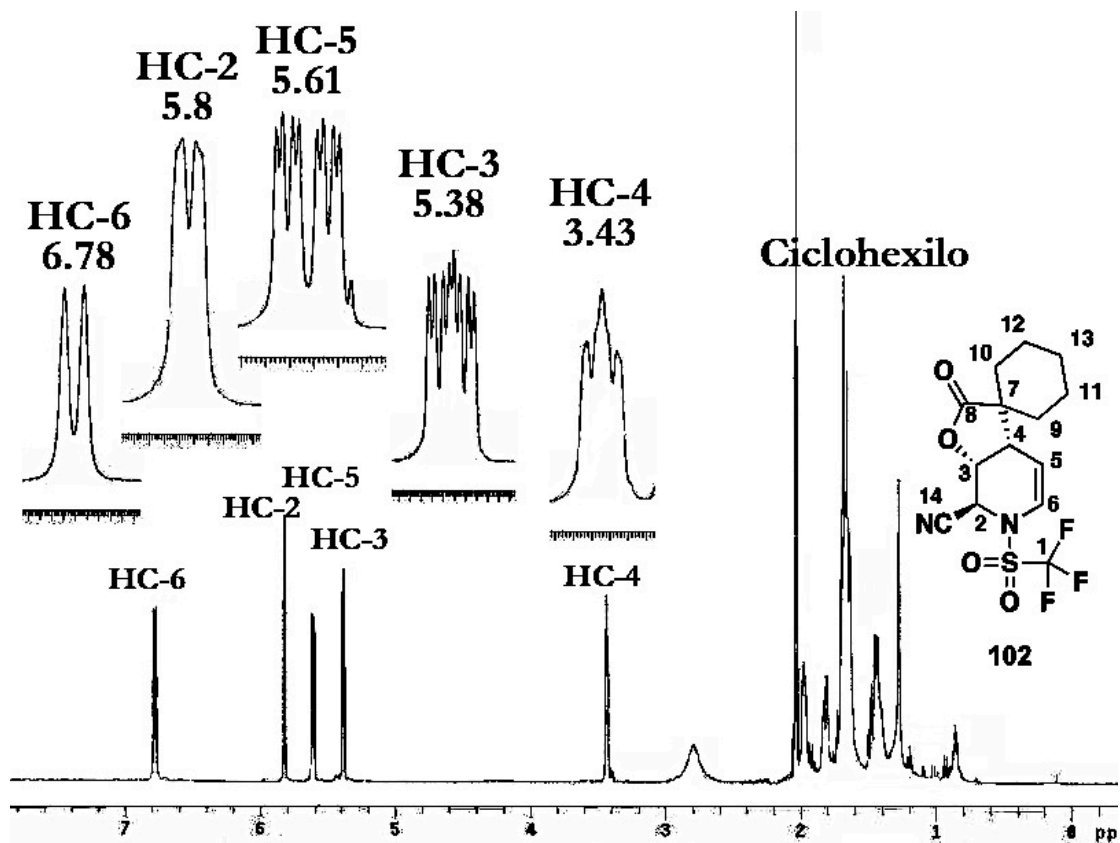
Lo anterior nos indica que al llevar a cabo la purificación del ácido el contacto con la sílice lleva a la formación de la correspondiente lactona, por lo cual se repitió nuevamente la reacción dejando el crudo de la reacción en contacto con la sílice, obteniéndose en 85% un producto al cual con base en los datos espectroscópicos le fue asignada la estructura **102**.

En el espectro de infrarrojo de la lactona **102** se observa en 1794 cm^{-1} la banda intensa de estiramiento del grupo carboxilo ($\nu_{\text{C=O}}$) que confirma la formación de una γ -lactona, además en 1235 cm^{-1} se observa la banda intensa de estiramiento del enlace C-O ($\nu_{\text{C-O}}$). Finalmente se observa una banda intensa de estiramiento en 1416 cm^{-1} , una banda media de estiramiento en 1207 cm^{-1} de la sulfonamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) cerca de los 773 cm^{-1} del grupo trifluorometilo que confirman la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en la estructura final de la lactona.

En la espectrometría de masas se observa el ion molecular M^+ en m/z 364 que corresponde al peso molecular esperado para este compuesto, además el pico base en m/z 212 del fragmento [piridina+ SO_2CF_3] que coincide con el pico base de otras lactonas sintetizadas y un pico en m/z 70 del fragmento [CF_3] que indica la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en la estructura de la lactona.

En el espectro de resonancia magnética de protón de la lactona **102** (Espectro 14) se observan la señales del ciclohexilo entre 1.27 y 1.9 ppm, las señales de los protones de la doble ligadura HC-5 y HC-6 aparecen en 5.61 y 6.78 ppm con una constante de acoplamiento de 8 Hz característica de la fusión *cis*, finalmente se observan las señales de la lactona HC-3 y HC-4 en 5.38 y 3.43 ppm con una constante de acoplamiento de 3.5 Hz.

Las señales de los protones de la lactona, se asignaron con base en el experimento heteronuclear COSY, mientras que las señales de los átomos de carbono se asignaron con base en las correlaciones protón-carbono a dos y tres enlaces de distancia del protón HC-4 con los diferentes átomos de carbono de la molécula, del experimento HMBC (Espectro 15).



Espectro 15 de Correlación Heteronuclear (H-C) HMBC de la lactona 102

En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono de la lactona **102** se observa una señal en 178.1 ppm que corresponde al átomo de carbono del grupo carboxilo, también se observa una señal en 114.2 ppm que se asignó al átomo de carbono del grupo nitrilo, además en 122.8 y 112.3 ppm se localizan las señales asignadas a los átomos de carbono de las de las dobles ligaduras C-6 y C-5. Las señal en 73.3 ppm se asigna al átomo de carbono C-3 base de oxígeno de la *cis* lactona y la señal en 28 ppm se asigna al átomo de carbono cabeza de puente C-4.

La lactona **102** cristalizó de la mezcla cloruro de metileno/hexano, obteniéndose cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X. En la proyección tipo ORTEP (Ilustración 7) se observa la conformación de *sobre* de la molécula, con los grupos trifluorometansulfonilo, ciclohexilo y nitrilo sobre el plano de la molécula. Además se aprecia el cierre de la *cis* γ -lactona, distinto a lo observado en las reacciones de lactonización de las dihidropiridinas y el anillo de cinco miembros [C(3)-O(3)-C(9)-C(8)-C(4)] que forma la lactona.

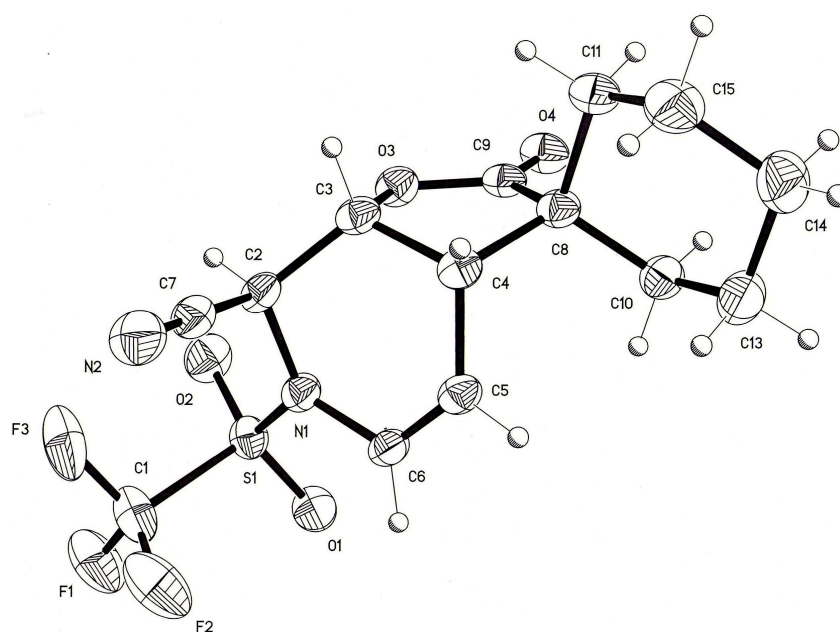


Ilustración 7 Estructura de Rayos X de la lactona **102**

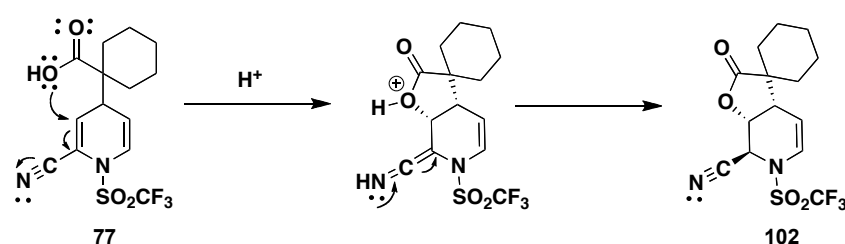
Tabla 13 Ángulos de enlace de la lactona 102

Enlace	Ángulo(°)
C(3)-C(2)-N(1)	110.16 (15)
C(5)-C(6)-N(1)	120.82 (17)
C(2)-N(1)-C(6)	115.95 (16)
C(4)-C(3)-C(2)	115.14 (16)
C(5)-C(4)-C(1)	111.61 (16)
N(1)-S(1)-C(1)	103.23 (10)
O(1)-S(1)-O(2)	122.99 (11)

Tabla 34 Distancias de enlace de la lactona 102

Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(1)-C(2)	1.468 (2)
C(2)-C(3)	1.525 (3)
C(3)-C(4)	1.535 (3)
C(4)-C(5)	1.506 (3)
C(5)-C(6)	1.306 (3)
C(6)-N(1)	1.424 (2)
C(3)-O(3)	1.438 (2)
O(3)-C(9)	1.355 (2)
C(9)-C(8)	1.515 (3)
C(8)-C(4)	1.559 (3)

La formación de este producto se explica con base en el mecanismo de reacción vía una adición tipo 1,4-Michael, que de acuerdo con las reglas de Baldwin es una anillación favorecida tipo 5-*exo-trig*.⁷⁸ (Esquema 34).



Esquema 34 Propuesta de mecanismo de lactonización vía adición tipo Michael

En la tabla 35 se observan los datos cristalográficos de la lactona **102**.

⁷⁸ Baldwin, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 374-375.

Tabla 35 Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la 2-Oxo-3-espirociclohexil-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7^a-hexahidrofuro[2,3-c]piridin-7-carbonitrilo (102)

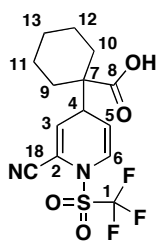
Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S
Peso molecular (g / mol)	364.34
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	6.499(1)
b (Å)	11.032 (2)
c (Å)	11.141 (2)
α (°)	89.940
β (°)	85.232
γ (°)	80.19
Volumen (Å ³)	784.2
Grupo espacial	P-1
Valor de Z	2
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.543
Coefficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	0.262
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	1.83 a 25.38
F(000)	376
Reflexiones colectadas	8620
No de obs. refin.	2847
No de parámetros	245
S	1.036
Indices R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0425
wR2:	0.1078
Índices R todos los datos	
R1:	0.0507
wR2:	0.1138
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.350/-0.249

Dado que el ácido **77** es transformado en **102** al purificar el crudo de la reacción por cromatografía en columna de sílice la purificación del ácido se llevó a cabo mediante lavados del crudo de reacción con cloruro de metileno, obteniéndose el ácido con rendimiento de 97%.

En el espectro de infrarrojo del ácido se observa entre los 3070 y 2567 cm^{-1} una banda ancha de estiramiento del grupo carboxilo (ν_{OH}) que confirma la formación del ácido carboxílico, además una banda ancha de estiramiento ($\nu_{\text{C=O}}$) en 1705 cm^{-1} y una banda intensa de flexión ($\delta_{\text{OC-OH}}$) en 1062 cm^{-1} . Finalmente se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonilo; una banda intensa de estiramiento en 1424 cm^{-1} , una banda media de estiramiento en 1209 cm^{-1} del grupo sulfonilamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) en 725 cm^{-1} del grupo trifluorometilo.

En la espectrometría de masas del ácido **77** se observa el ion molecular menos uno $[\text{M}-1]^+$ en m/z 364 que correlaciona con el peso molecular de la molécula esperada, el pico base en m/z 231 que corresponde al fragmento [piridina+ciclohexilo+ HCO_2].

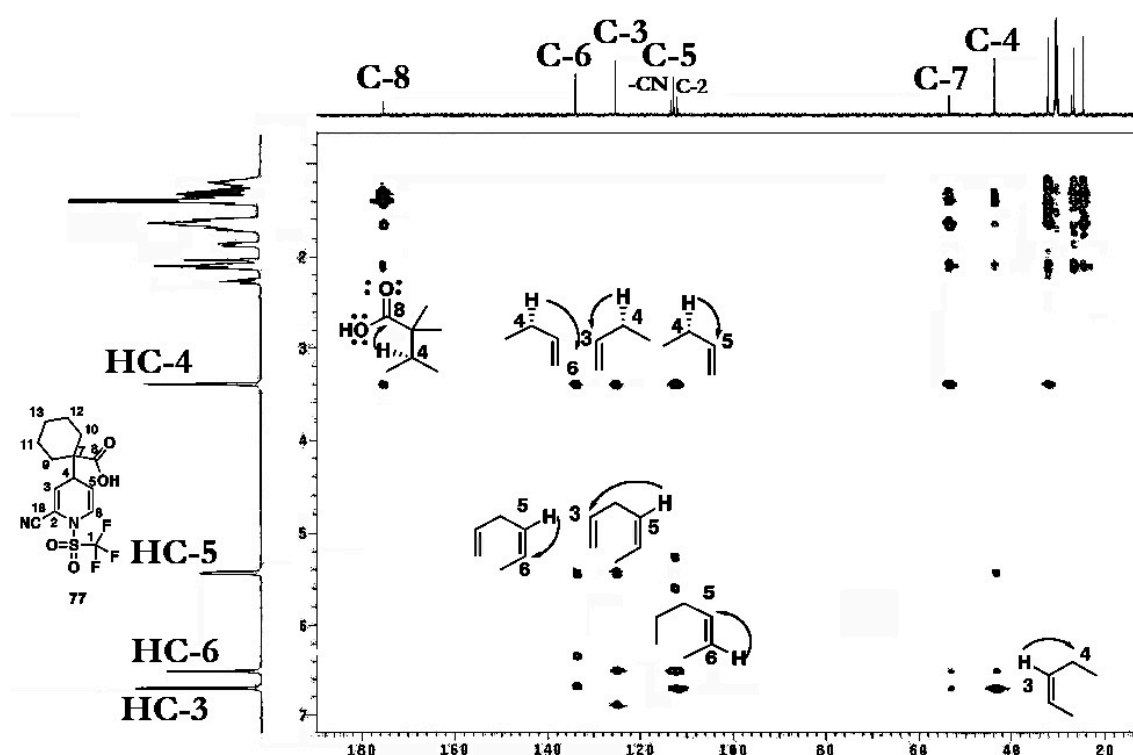
En el espectro de RMN de protón del ácido **77**, se observan a campo alto las señales de los protones del ciclohexilo entre 1.22 y 2.02 ppm, además la señal *triple* del protón HC-4 en 3.39 ppm ($J \sim 4.5$ Hz) que se acopla con los protones HC-3 y HC-5 cuyas señales aparecen en 6.50 y 5.4 ppm ($J \sim 4.5$ Hz) respectivamente, la señal en 6.68 ppm que corresponde al protón HC-6 y la señal característica del OH del hidroxilo del ácido aparece en 11.42 ppm, que confirma la presencia del ácido carboxílico.



En el espectro de RMN de ^{13}C del ácido **77**, se observan las señales de los átomos de carbono del ciclohexilo C-9 y C-10 en 31.6 y 29.8 ppm respectivamente, la señal en 24 ppm corresponde a los átomos de carbono C-11 y C-12, la señal en 26.1 ppm se asignó al átomo de carbono C-13. En 43.1 ppm aparece la señal del átomo de carbono C-4 característico de las 1,4-dihidropiridinas, en 111.5 y 52.9 ppm se observan las señales correspondientes a los átomos de carbono

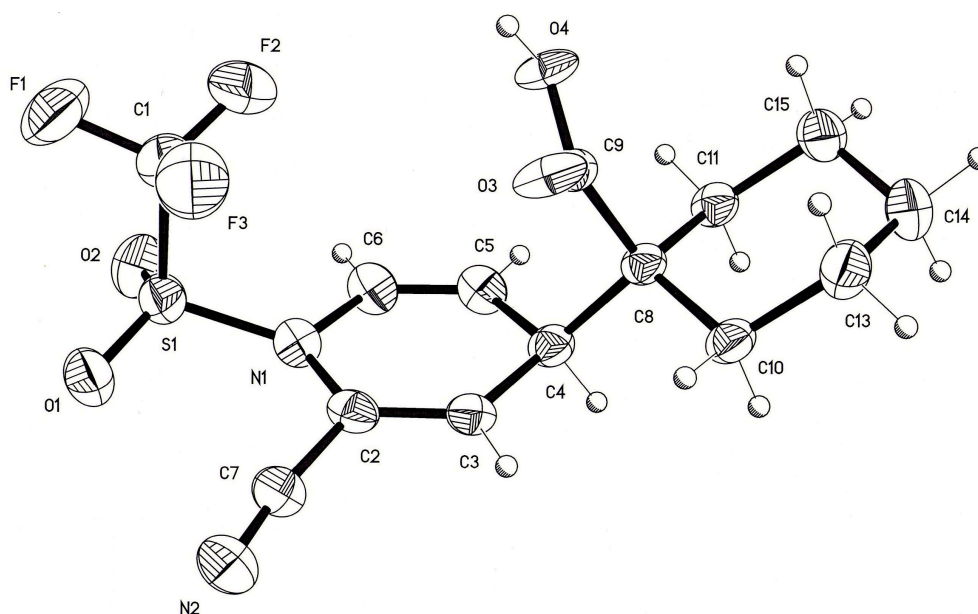
cuaternarios C-2 y C-7, la señal del carbono cuaternario del nitrilo se encuentra en 112.8 ppm, además en la región de dobles ligaduras se observan las señales en 124.9, 112.3 y 133.6 ppm correspondientes los átomos de carbono C-3, C-5 y C-6 respectivamente. La señal *cuadruple* del carbono cuaternario del grupo trifluorometilo (CF₃) se localizó en 120.9 ppm, finalmente se observa la señal del carbono cuaternario del carboxilo en 175.4 ppm.

Las señales de los átomos de carbono se asignaron con base en las correlaciones a dos y tres enlaces de distancia protón-carbono, observadas en el experimento heteronuclear HMBC (Espectro 16).



Espectro 16 Espectro de Correlación Heteronuclear (H-C) HMBC del ácido 77

El ácido carboxílico **77** cristalizó de una mezcla cloruro de metileno/hexano, obteniéndose cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (Ilustración 8). Con base en los ángulos y distancias de enlace de la molécula (Tablas 36 y 37) se observa claramente la formación de la dihidropiridina en la conformación de *bote* con el ácido carboxílico en C(4) y el grupo trifluorometansulfonylo en una orientación *syn*, contrario a lo que se esperaría para grupos voluminosos.



Numeración correspondiente a la nomenclatura IUPAC

Ilustración 8 Estructura de Rayos X del ácido 77

Tabla 36 Ángulos de enlace del ácido 77

Enlace	Ángulo(°)
C(5)-C(6)-N(1)	123.0 (3)
C(3)-C(2)-N(1)	122.2 (3)
C(2)-N(1)-C(6)	115.3 (3)
N(1)-S(1)-C(1)	103.55 (17)
O(1)-S(1)-O(2)	123.09 (17)

Tabla 37 Distancias de enlace del ácido 77

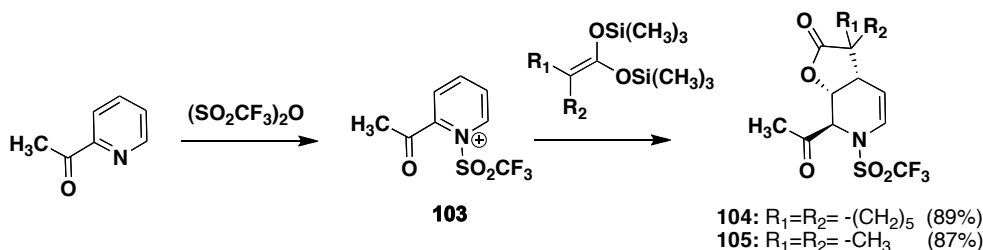
Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(1)-C(2)	1.434 (4)
C(2)-C(3)	1.319 (4)
C(3)-C(4)	1.499 (4)
C(4)-C(5)	1.483 (4)
C(5)-C(6)	1.314 (4)
C(6)-N(1)	1.426 (4)

En la Tabla 38 se muestran los datos cristalográficos del ácido 77.

Tabla 38 Datos cristalográficos y refinamiento del Ácido 1-{2-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-ciclohexanocarboxílico (77)

Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S
Peso molecular (g / mol)	364.34
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	11.834 (2)
b (Å)	11.805 (2)
c (Å)	12.032 (2)
α (°)	90.0 (2)
β (°)	109.446 (2)
γ (°)	90.0 (2)
Volumen (Å ³)	1584.9
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Valor de Z	4
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.527
Coefficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	0.259
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	2.09 a 25.34
F(000)	352
Reflexiones colectadas	12360
No de obs. refins.	2881
No de parámetros	264
S	1.07
Índices R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0627
wR2:	0.1418
Índices R todos los datos	
R1:	0.0875
wR2:	0.1546
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.306/-0.224

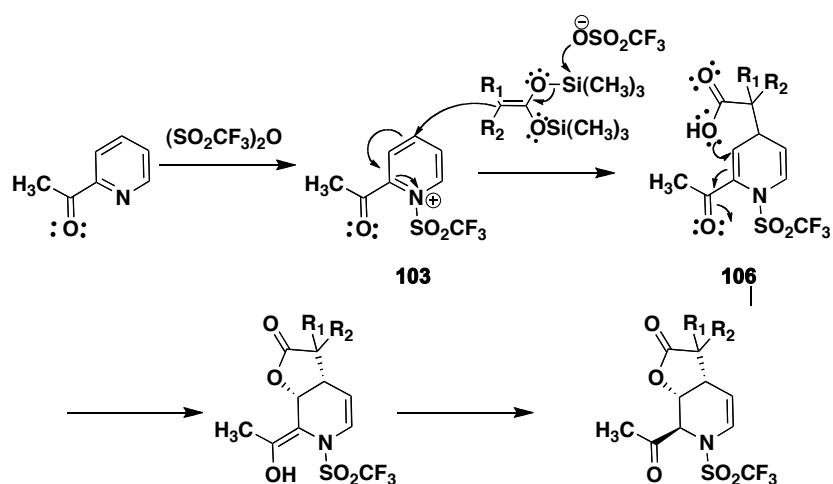
Por otra parte se llevó a cabo la reacción de adición nucleofílica de los acetales de cetena **54** y **55** a 2-acetilpiridina activada con anhídrido trifílico, en las condiciones experimentales antes establecidas para la formación de ácidos carboxílicos; obteniendo sorpresivamente y de forma directa las lactonas **104** y **105** en rendimientos de 89 y 87 %, respectivamente (Esquema 35).



Esquema 35 Síntesis de las γ -lactonas [4.3.0]

En el mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de las γ -lactonas **104** y **105**, el primer paso es la activación de la 2-acetilpiridina con anhídrido trifluorometansulfónico, formándose la sal de piridinio **103** (Esquema 34).

A la sal de piridonio **103** se adiciona selectivamente en la posición C-4 del anillo el acetal de cetena, formándose la 1,4-dihidropiridina intermediaria **106**, la cual mediante una reacción de adición intramolecular tipo Michael en posición C-3 de la 1,4-dihidropiridina (Esquema 36) forma directamente la *cis* lactona bicíclica [4.3.0], el proceso de acuerdo a las reglas de Baldwin es una anillación favorecida 5-*exo-trig*.⁷⁷



Esquema 36 Propuesta de mecanismo de reacción para la formación γ -lactonas bicíclicas [4.3.0]

Las lactonas **104** y **105** se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, observándose que las señales corresponden a la γ -lactona antes descrita.

Conclusiones

∞ El anhídrido trifluorometansulfónico promueve la adición nucleofílica regioselectiva de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en la posición C-4 de piridinas 2-sustituidas con grupos cloro, fenilo, feniltricarbonilcromo y nitrilo generando ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos. Contrario a esto, la reacción de adición sobre las sales de piridinio derivadas de las piridinas sustituidas con metilo, metoxilo y vinilo no se lleva a cabo.

∞ La adición nucleofílica regioselectiva de acetales de cetena a quinolina activada con anhídrido trifluorometansulfónico, conduce a la formación de un nuevo enlace C-C, generándose los ácidos 1,4-dihidroquinolincarboxílicos.

∞ Los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos derivados de la piridina, 2-cloro piridina y 2-fenil piridina en condiciones de halolactonización en medio básico, forman las *cis* δ -halolactonas bicíclicas [3.3.1] con cierre de la lactona en la posición C-6 de la dihidropiridina.

∞ Las reacciones de halolactonización de ácidos 1,4-dihidroquinolincarboxílicos forman las *cis* δ -halolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}].

∞ Con base en el mecanismo de reacción propuesto, la formación de las *cis* halolactonas se ve favorecida por la formación del ion *iodonio* o *bromonio*, en la doble ligadura menos impedida, excepto en el caso del ácido 2-fenil-1,4-dihidropiridincarboxílico en el que además se da la anillación en la posición C-2 de la dihidropiririna, obteniéndose una mezcla de δ -iodolactonas. Lo anterior es debido al efecto electrónico del grupo fenilo.

∞ Los ácidos 2-feniltricarbonilcromo 1,4-dihidropiridincarboxílicos no dieron reacciones de halolactonización debido a que las condiciones de reacción son muy oxidantes para el grupo metálico.

∞ La adición nucleofílica regioselectiva de acetales de cetena a 2-cianopiridina y 2-acetilpiridina activadas con anhídrido trifluorometansulfónico, condujo por primera vez a la formación de *cis* γ -lactonas bicíclicas [4.3.0] como producto de la lactonización tipo Michael.

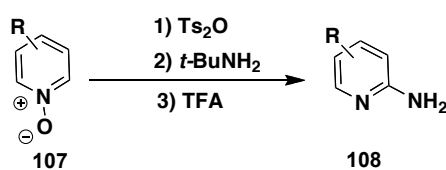
IV.3. Capítulo 2

Síntesis de tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas vía activación de *N*-óxido de piridina.

IV.3.1. Antecedentes

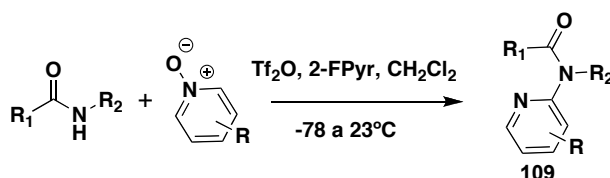
La funcionalización de azinas es una poderosa herramienta en la síntesis de productos naturales y sustancias bioactivas.⁷⁸ En este contexto, las dihidropiridinas muestran interesantes características que las hacen excelentes materias primas para la obtención de productos naturales.

Los *N*-óxidos de piridina han sido utilizados en la funcionalización del anillo de piridina, por ejemplo en la conversión de *N*-óxidos de piridina a 2-aminopiridina **108** utilizando etilendiaminas en presencia de cloruro de *p*-toluensulfonilo en medio básico o anhídrido *p*-toluensulfónico y *tert*-butilamina (Ts₂O, *t*-BuNH₂), seguido de la desprotección con ácido trifluoroacético (Esquema 37).⁷⁹



Esquema 37

Los *N*-óxidos de piridina en reacción de adición nucleofílica con cloruro de imidoilo forman *N*-piridinilamida,⁸⁰ un ejemplo es el estudio de Medley y colaboradores que encontraron un método para la formación de *N*-amido-2-aminopiridina **109**, partiendo del *N*-óxido de piridina (Esquema 38)⁸¹



Esquema 38

⁷⁸ Lounasmaa, M.; Tolvanen, A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 5, p 135.

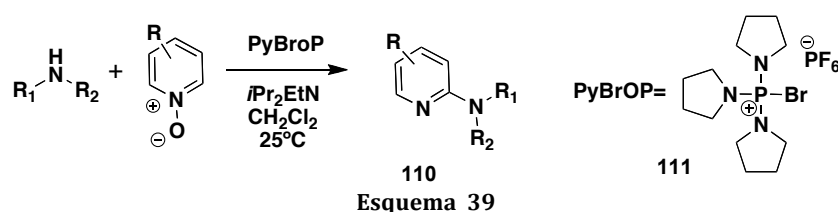
⁷⁹ Kurvatov, Y. V.; Solekhova, M. A. *Russ; J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1696-1697. (b) Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554-4557.

⁸⁰ a) Abramovitch, R.A.; Singer, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5672. b) Manley, P. J.; Bilodeau, M. T.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129. c) Couturier, M.; Caron, L.; Tumidajski, S.; Jones, K.; White, T. D.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1929-1932.

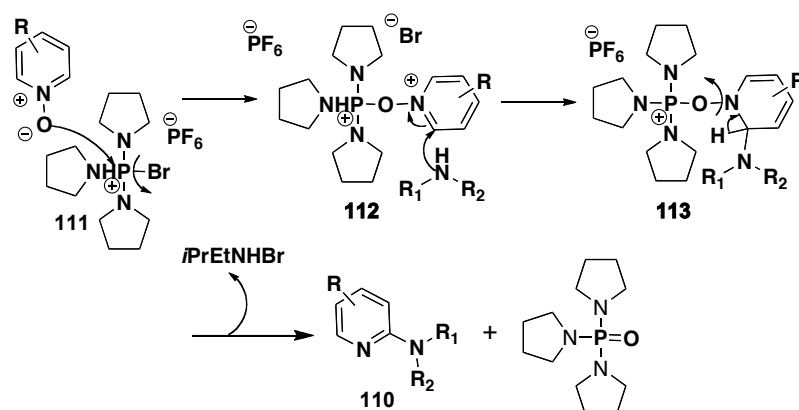
⁸¹ Medley, J.W.; Mavassaghi, M.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341-1344.

⁸¹ Medley, J.W.; Mavassaghi, M.; *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1341-1344.

Recientemente se ha investigado la formación de 2-aminopiridinas **110** mediante la reacción de sustitución nucleofílica aromática partiendo de *N*-óxidos de piridina activados con sales de fosfonio, con el objetivo de aumentar el carácter electrofílico del anillo aromático (Esquema 39).⁸²

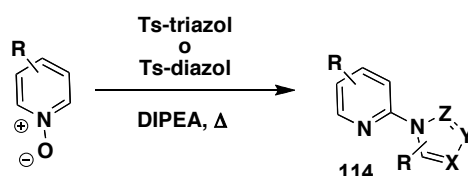


En el mecanismo de reacción propuesto (Esquema 40) para la formación de 2-aminopiridinas **110**, el *N*-óxido de piridina reacciona con la sal de fosfonio **111**, como un óxido de fosfina, formando la sal de piridinio **112** que reacciona con la amina secundaria, formando la 1,2-dihidropiridina **113**, que al liberar la fosforil tripirrolidina se rearomatiza formando la 2-aminopiridina **110** correspondiente.



Esquema 40 Mecanismo de reacción de formación de 2-aminopiridina

Es notorio que los *N*-óxidos de piridina sirven como una elección ideal para la funcionalización directa del anillo de piridina. Un ejemplo de ello es la conversión de *N*-óxidos de piridina a triazol y diazol piridina **114** mediante el tratamiento con *p*-toluensulfonilazoles (Esquema 41).⁸³

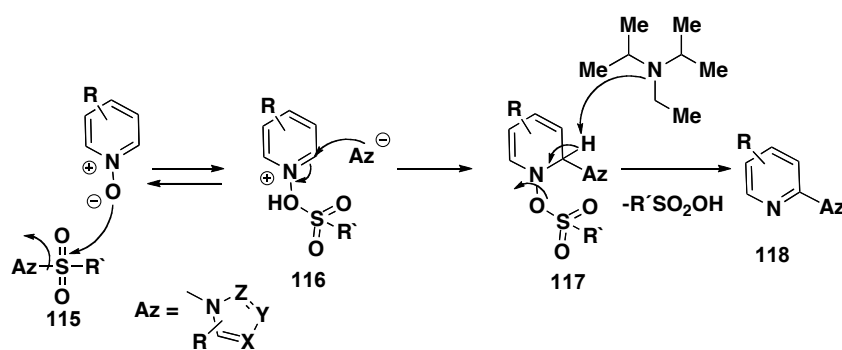


Esquema 41

⁸² Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5254-5257.

⁸³ Keit, J. M.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2722-2725.

En el mecanismo de reacción propuesto para la formación de las 2-azolpiridinas **118** (Esquema 42), el primer paso es la reacción del *N*-óxido de piridina con el *p*-toluensulfonilazol **115**, formando el intermediario **116**, al cual se adiciona el azol regio selectivamente en la posición 2 del anillo, formando la 1,2-dihidropiridina **117** la cual mediante una reacción ácido base, da como producto la 2-azolpiridina.



Esquema 42 Mecanismo de reacción de formación de 2-azolpiridinas

IV.3.2. Síntesis y análisis de resultados

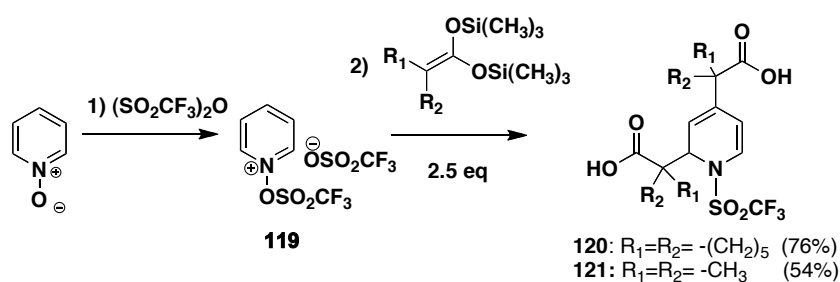
Síntesis de los 2,4-diácidos de *N*-[(trifluorometil)sulfonil]-1,2-dihidropiririncarboxílicos.

El *N*-óxido de piridina reacciona con el anhídrido trifluorometansulfónico a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de forma similar a una fosfina,⁸⁴ formando una sal **119** (Esquema 43) la cual en presencia de un exceso de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **54** o **55**, da reacciones de adición nucleofílica regioselectiva en las posiciones C-4 y C-2, formando sorpresivamente los diácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos **120** y **121** con rendimientos de 76 y 54 % (Tabla 39).

Tabla 39 Punto de fusión y rendimiento de diácidos carboxílicos

	R ₁	R ₂	pf (°C)	Rendimiento (%)
120	-(CH ₂) ₅		179-180	76.1
121	-CH ₃	-CH ₃	162-164	54.4

⁸⁴ a) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119. b) Chen, Z.C.; Stang, P.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3923-3926.



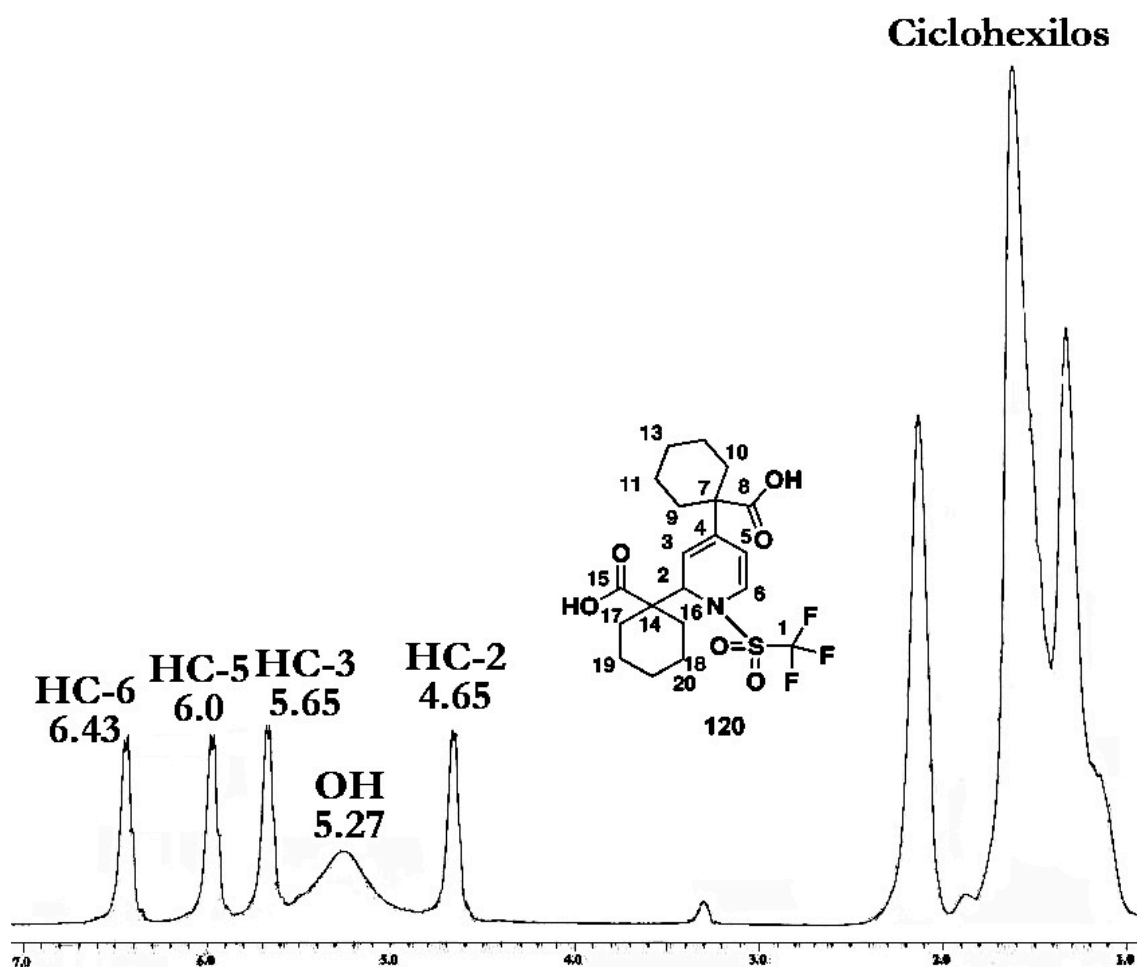
Esquema 43 Síntesis de los 2,4-diácidos *N*-[(trifluorometil)sulfonyl] 1,2-dihidropiridincarboxílicos

Los diácidos carboxílicos obtenidos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales; a continuación se muestra a manera de ejemplo la caracterización detallada del ácido **120**.

En el espectro de infrarrojo del diácido **120** se observa entre los 2953 y 2611 cm^{-1} una banda ancha de estiramiento del grupo carboxilo (ν_{OH}) que confirma la formación del ácido carboxílico, además una banda ancha de estiramiento ($\nu_{\text{C=O}}$) en 1698 cm^{-1} y una banda intensa de flexión ($\delta_{\text{OC-OH}}$) en 1048 cm^{-1} . Finalmente se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonyl; una banda intensa de estiramiento en 1402 cm^{-1} , una banda media de estiramiento en 1199 cm^{-1} del grupo sulfonilamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) en 735 cm^{-1} del grupo trifluorometilo, que confirma la presencia del grupo trifluorometansulfonyl en la estructura final de la molécula.

En la espectrometría de masas del producto se observa el pico base en m/z 338 que confirma claramente la formación de un diácido carboxílico; ya que la pérdida de 127 g/mol (ciclohexilo+ HCO_2) sobre el peso molecular de 465 g/mol da como resultado el valor del pico base.

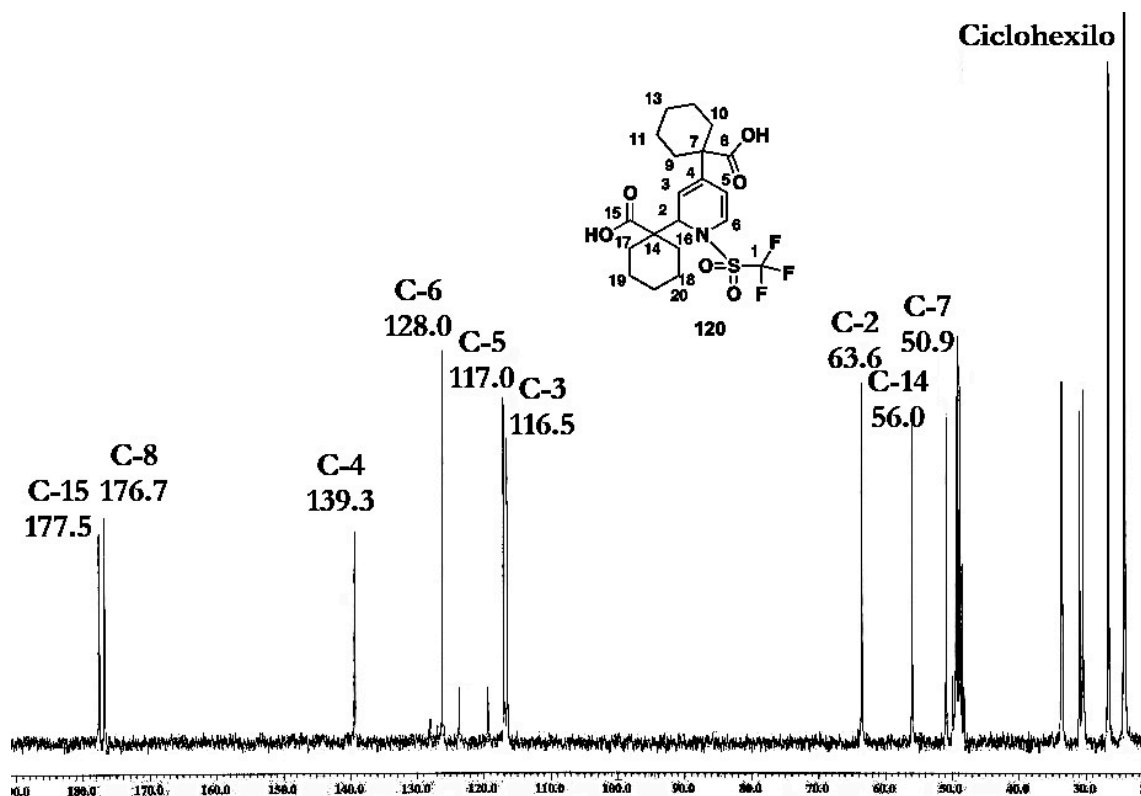
En la RMN de protón del diácido (Espectro 17) se observan las señales múltiples asignadas al anillo de ciclohexilo entre 1.60 y 2.11 ppm; la señal en 4.65 ppm se asignó al protón HC-2 que se encuentra acoplado con el protón HC-3 cuya señal se encuentra en 5.65 ppm ($J=5$ Hz), finalmente las señales de los protones de la doble ligadura HC-5 y HC-6 con desplazamiento químico de 6.0 y 6.43 ppm ($J=5.8$ Hz).



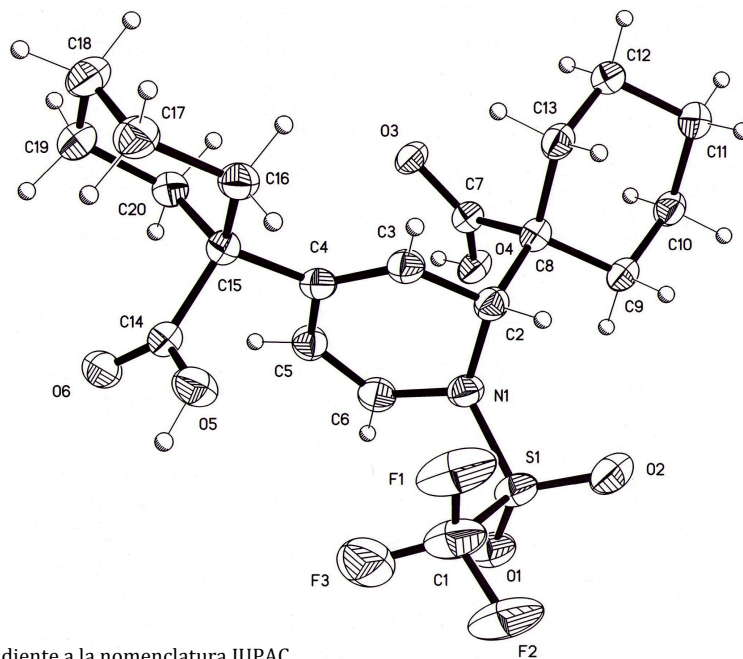
Espectro 17 de RMN ^1H (CD_3OD) del ácido 120

En el espectro de RMN de carbono del diácido (Espectro 18) se observan las señales localizadas en 176.7 y 177.5 ppm asignadas a los átomos de carbono cuaternarios C-8 y C-15 del grupo carboxilo de ácido, lo que nos indica la presencia de dos ácidos carboxílicos en la molécula, la señal *cuádruple* ubicada en 122.8 ppm con constante de acoplamiento de 322 Hz corresponde al átomo de carbono cuaternario del grupo trifluorometilo.

Se observa la señal en 139 ppm correspondiente al átomo de carbono cuaternario C-4, las señales localizadas en 117, 126 y 116 ppm se asignaron a los átomos de carbono C-5, C-6, y C-3, finalmente las señales encontradas en 50.9 y 56 ppm corresponden a los átomos de carbono cuaternarios C-7 y C-14.

Espectro 18 de RMN ^{13}C (CD_3OD) del diácido **120**

El ácido carboxílico **120** cristalizó en una mezcla metanol/cloroformo/hexano, obteniéndose cristales adecuados para el estudio de difracción de Rayos X, cuya proyección tipo ORTEP (Ilustración 9), muestra la formación del 2,4-diácido 1,2-dihidropiridincarboxílico, formado por la adición regioselectiva en dos pasos del acetal de cetena



Numeración correspondiente a la nomenclatura IUPAC

Ilustración 9 Estructura de Rayos X del diácido **120**

Además, se observa que el diácido tiene una conformación de *bote* con el grupo trifluorometansulfonilo orientado *syn* respecto al carboxilo del ácido de la posición C-4 de la dihidropiridina y *anti* con el grupo carboxilo del ácido de la posición C-2 (Ilustración 9); por otra parte en la red cristalina (Ilustración 10) se observa claramente la formación de dímeros, mediante puentes de hidrógeno (Tabla 42).

En las Tablas 40 y 41 se observan los ángulos y distancias de enlace de la 1,2-dihidropiridina **120**, así como los datos cristalográficos en la Tabla 43.

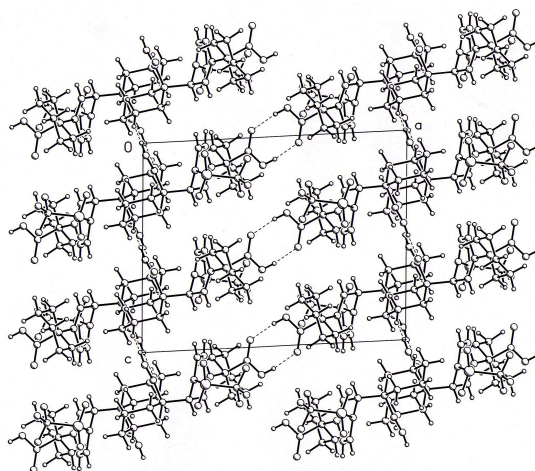


Ilustración 10 Red cristalina primitiva del diácido 120

Tabla 40 Ángulos de enlace del diácido 120

Enlace	Ángulo(°)
C(5)-C(6)-N(1)	119.7 (3)
C(3)-C(2)-N(1)	109.4 (3)
C(5)-C(4)-C(3)	118.1 (3)
C(2)-N(1)-C(6)	117.4 (3)
N(1)-S(1)-C(1)	104.4 (19)
O(1)-S(1)-O(2)	122.53 (18)

Tabla 41 Distancias de enlace del diácido 120

Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(1)-C(2)	1.484 (4)
C(2)-C(3)	1.497 (5)
C(3)-C(4)	1.320 (5)
C(4)-C(5)	1.468 (5)
C(5)-C(6)	1.311 (5)
C(6)-N(1)	1.427 (5)

Tabla 42 Enlaces de hidrógeno [Å y °] del diácido carboxílico 120

O-H...O	d(O-H)	d(H...O)	D(O...O)	<(OHO)
O(4)- H(4)...O(3)#1	0.83 (4)	1.76 (4)	2.585 (3)	173 (5)
O(5)- H(5A)...O(6)#1	0.84 (4)	1.81 (4)	2.643 (4)	172 (5)

Transformación de simetría usada en la generación de átomos equivalentes: #1 -x, -y+1, -z #2-x+1, -y+1,-z

Tabla 43 Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la 9 Ácido 1,1'-(1-(trifluorometilsulfonyl)-1,2-dihidropiridin-2,4-di-il)diclohexanocarboxílico (120)

Parámetro	Valor
-----------	-------

Datos del compuesto

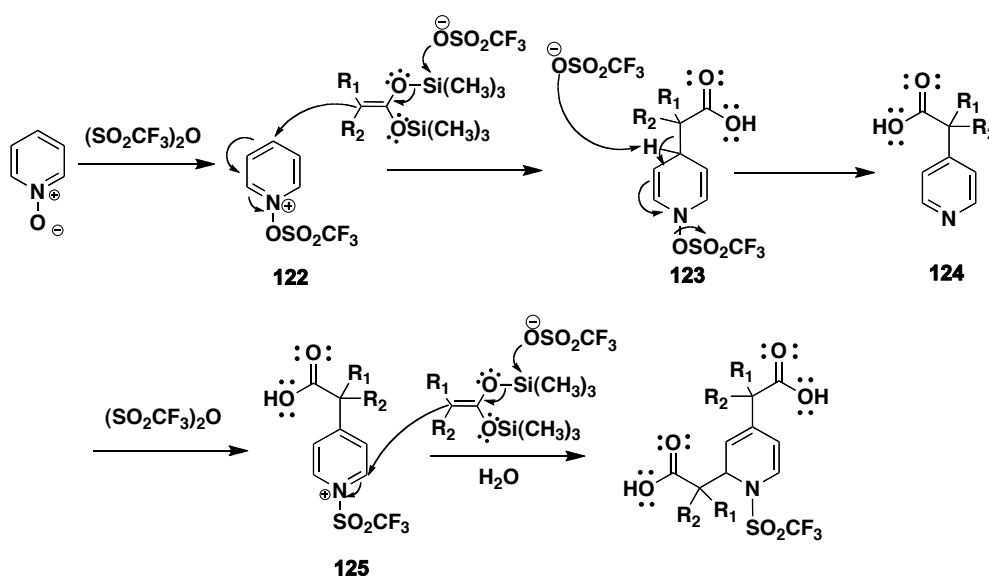
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₆ F ₃ NO ₆ S
Peso molecular (g / mol)	465.48

Parámetros de la celda

a (Å)	15.194 (4)
b (Å)	12.243(3)
c (Å)	12.143 (3)
α (°)	90
β (°)	93.086
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	2255.6
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Valor de Z	4
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.371
Coefficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	0.203
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	2.14 a 25.39
F(000)	976
Reflexiones colectadas	23076
No de obs. refins.	4137
No de parámetros	316
S	0.960
Indices R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0676
wR2:	0.1676
Índices R todos los datos	
R1:	0.1008
wR2:	0.1905
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.032/-0.013

Con base en los antecedentes y en lo observado por nuestro grupo de trabajo, se esperaba que los *N*-óxidos de piridina activados con anhídrido triflico dieran como producto de la adición nucleofílica, regioselectiva en la posición C-2 o C-4 del anillo de piridina; esperando obtener el ácido 2-piridincarboxílico o el ácido 4-piridincarboxílico. Sin embargo, el producto obtenido es el 2,4-diácido 1,2-dihidropiridincarboxílico, el cual se obtiene debido a que la dihidropiridina intermediaria se rearomatiza de manera similar a lo descrito por Londregan⁸² y Keit.⁸³

La piridina formada en presencia de anhídrido trifluorometansulfónico se activa nuevamente. Para explicar la formación del producto obtenido se propone el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 44).



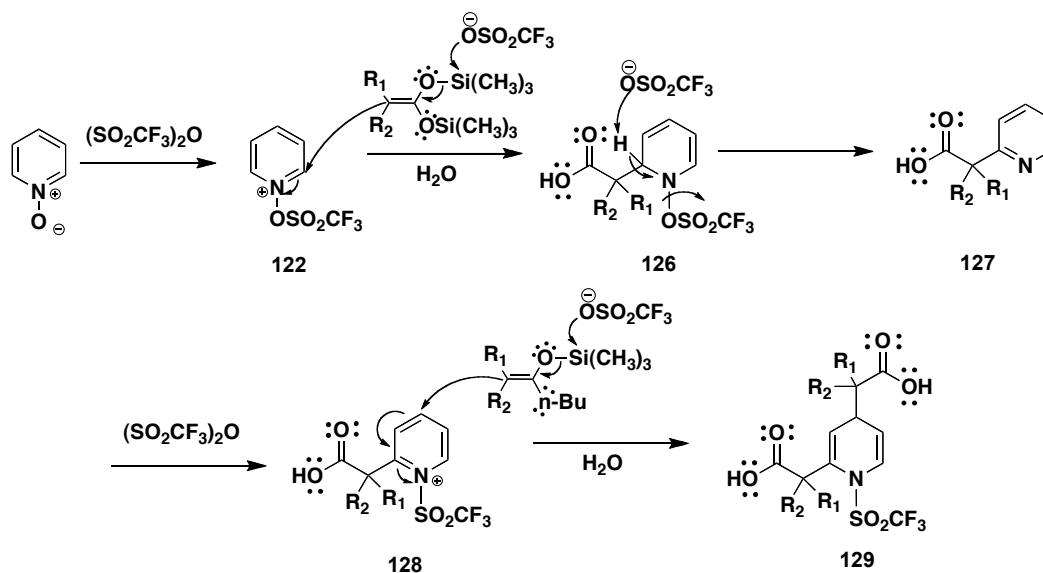
Esquema 44 Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de 2,4-diácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos

En el mecanismo de reacción propuesto, el primer paso es la reacción de activación del *N*-óxido de piridina con el anhídrido trifluorometansulfónico, donde el oxígeno de *N*-óxido reacciona como un óxido de fosfina, formándose el intermediario **122**.

En el intermediario **122** se da la primera reacción de adición nucleofílica del acetil ceteno de forma regioselectiva en la posición C-4 de la sal de piridinio, formándose el ácido 1,4-dihidropiridin carboxílico **123**; esto se favorece debido a que el grupo trifluorometansulfonilo enlazado al átomo de oxígeno del *N*-óxido de piridina, es un buen grupo saliente, lo que favorece la rearomatización del anillo de piridina formándose la piridina **124** sustituida en posición C-4.

La piridina **124** reacciona con el anhídrido tríflico presente en el medio, formando la sal de piridinio **125**, en la que se da una segunda reacción de adición nucleofílica del acetal de cetena regioselectivamente en la posición C-2 del anillo, debido a que la posición C-4 se encuentra impedida por un sustituyente, generando como producto final de la reacción el 2,4-diácido 1,2-dihidropiridincarboxílico.

La evidencia experimental de que la primera adición regioselectiva se da en la posición C-4 del anillo de piridina y no en C-2, es la formación del 2,4-diácido 1,2-dihidropiridincarboxílico y no el 2,4-diácido 1,4-dihidropiridincarboxílico **129** cuya formación se explica en el mecanismo de reacción propuesto (Esquema 45).



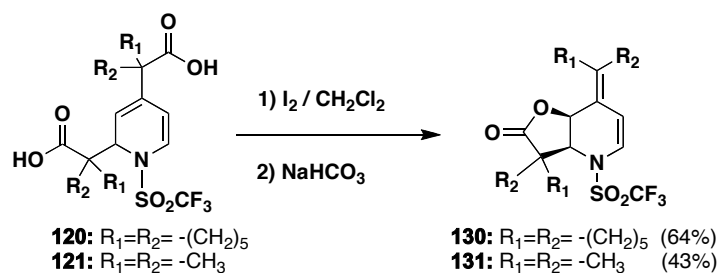
Esquema 45 Propuesta de mecanismo de reacción para la formación del 2,4-diácido 1,4-dihidropiridincarboxílico.

En este mecanismo de reacción, la primera adición nucleofílica del acetal de cetena se da en la posición C-2 de la sal de piridinio **122** formando el ácido 1,2-dihidropiridincarboxílico **126**, que al rearomatizarse forma el ácido piridinocarboxílico **127**.

El ácido **127** en presencia de anhídrido trifluorometansulfónico se activa nuevamente, formando el trifluorometansulfonato de piridinio **128**, que en presencia de un exceso del acetal de cetena da la reacción de adición nucleofílica en la posición C-4 del anillo, obteniéndose como producto final el 2,4-diácido-1,4-dihidropiridincarboxílico **129**.

Síntesis de tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas

Con los diácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos **120** y **121**, se llevó a cabo la reacción de iodolactonización en medio básico utilizando la metodología antes descrita, obteniéndose mediante la anillación intramolecular y la descarboxilación las tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas **130** y **131** (Esquema 46), con rendimientos de 64 y 43 % respectivamente (Tabla 44). Los productos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.



Esquema 46 Síntesis de tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas

Tabla 44 Punto de fusión y rendimiento de las tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas

	R ₁	R ₂	pf (°C)	Rendimiento (%)
130	-(CH ₂) ₅		126-128	64.2
131	-CH ₃	-CH ₃	132	43.4

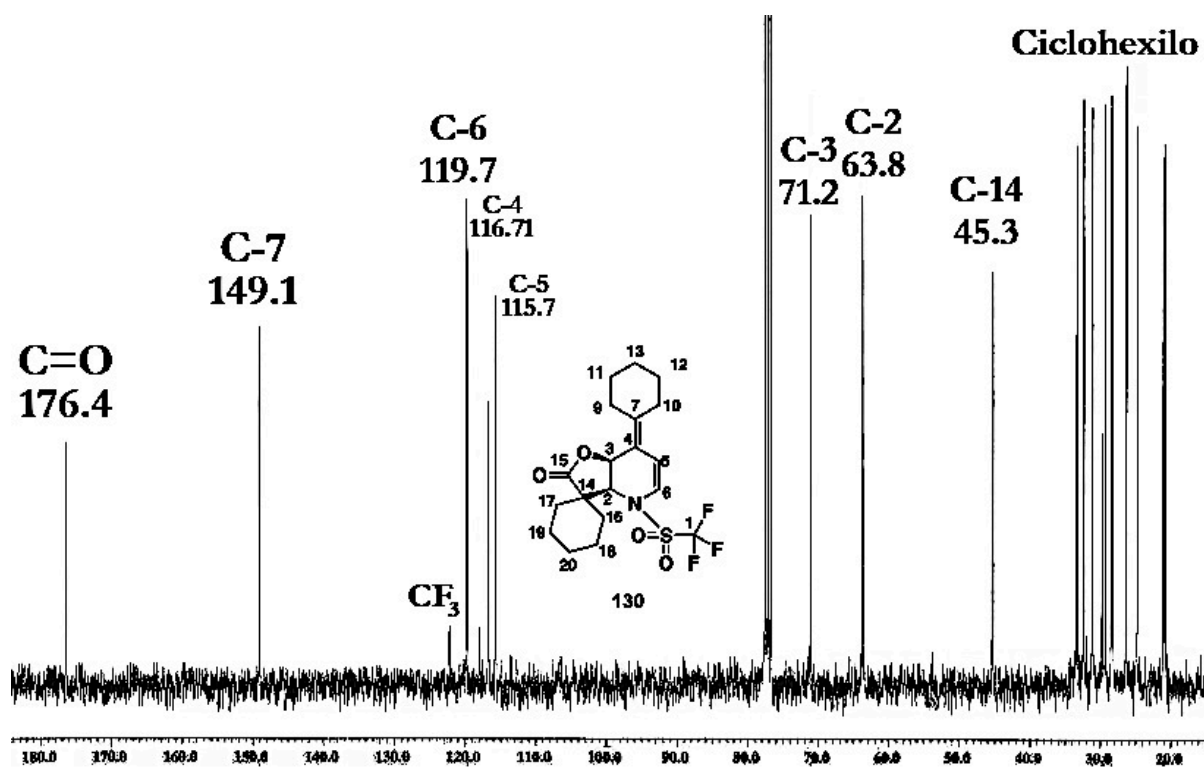
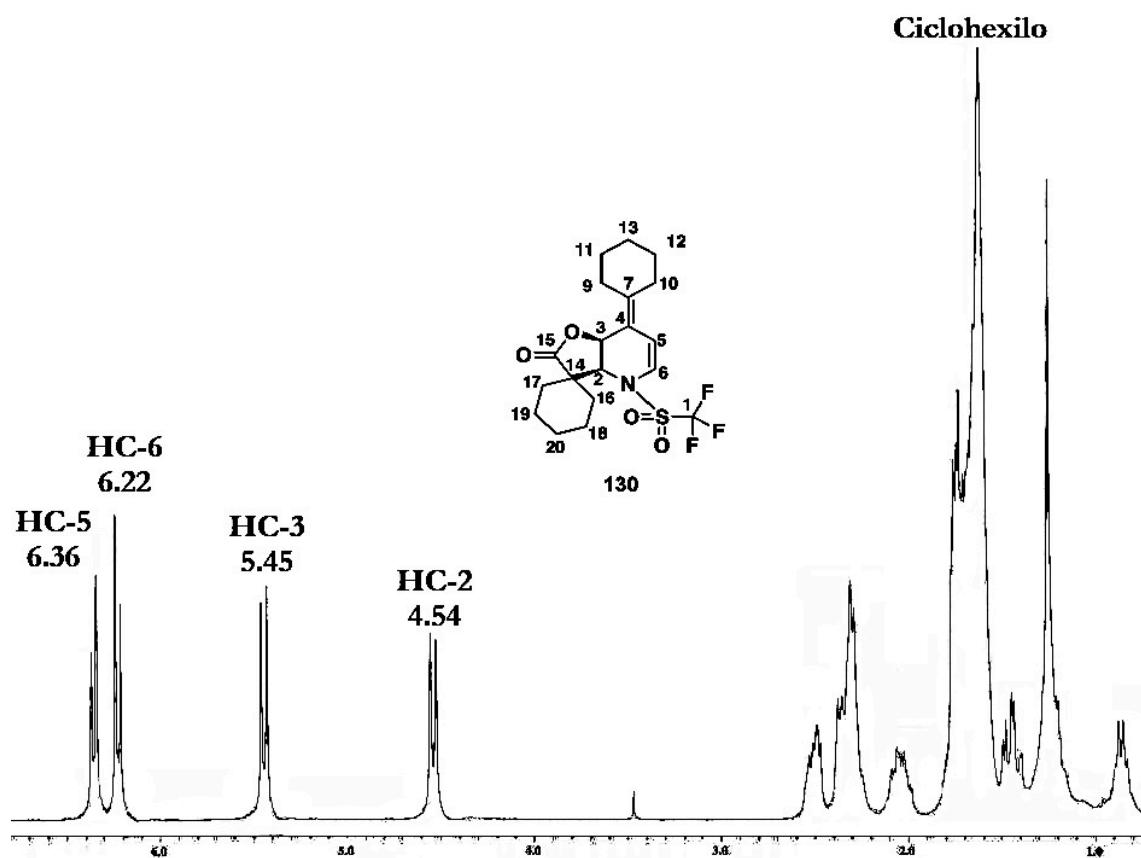
A manera de ejemplo se describe la caracterización espectroscópica de la γ -lactona **130**.

En el espectro de infrarrojo de la lactona **130** se observa en 1779 cm⁻¹ la banda intensa de estiramiento del grupo carboxilo de lactona ($\nu_{C=O}$) que confirma la formación de una γ -lactona, además en 1226 cm⁻¹ se observa la banda intensa de estiramiento del enlace C-O (ν_{C-O}), la ausencia de las señales características de grupo carboxilo de ácido, indican la pérdida de este grupo funcional en la molécula. Finalmente se observan las bandas características del grupo trifluorometansulfonilo, una banda intensa de estiramiento en 1410 cm⁻¹ y una banda media de estiramiento en 1193 cm⁻¹ de la sulfonilamida y una banda de estiramiento (ν_{CF}) cerca de los 748 cm⁻¹ del grupo trifluorometilo, que indica la presencia de el grupo trifluorometansulfonilo en la estructura de la lactona.

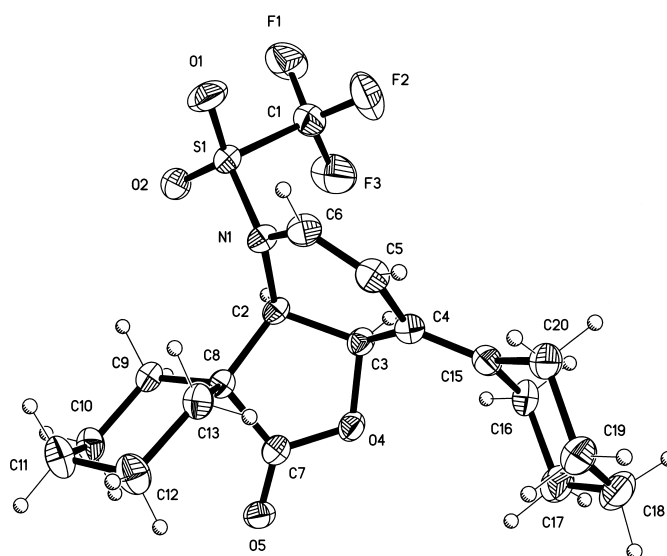
En la espectrometría de masas de la lactona se observa el ion molecular M^+ en m/z 419 que correlaciona con el peso molecular de un producto, que en su estructura no se encuentra presente un átomo de iodo, lo que sugiere que no es una iodolactona. Por otra parte, al comparar el valor del pico base con el peso molecular del compuesto de partida, se observa la ausencia de un grupo carboxilo, lo que indica que el producto se formó mediante un proceso de descarboxilación. Además el pico base con valor de m/z 160, corresponde al fragmento [piridina+ciclohexilo] que corresponde a la pérdida de los grupos trifluorometilo, ciclohexilo y dióxido de carbono, lo que nos da la evidencia de que en la molécula se encuentran presentes dos grupos ciclohexilo uno de los cuales tiene un enlace muy estable con el heterociclo.

En el espectro de RMN de protón de la lactona (Espectro 19) en 6.22 y 6.36 ppm se observan las señales correspondientes a los protones de la doble ligadura HC-5 y HC-6 con constante de acoplamiento de 8 Hz, además las señales de los protones HC-2 y HC-3 de la lactona con desplazamiento químico de 4.54 y 5.45 ppm y constante de acoplamiento de 8.8 ppm, característica de la fusión *cis*. Finalmente se observan las señales *múltiples* entre 2.3 y 1.25 ppm correspondiente al anillo de ciclohexilo.

En el espectro de RMN de carbono de la lactona (Espectro 20), se observa una señal en campo bajo localizada en 176.4 ppm correspondiente al átomo de carbono C-15 del carboxilo de la lactona que indica ausencia de un segundo grupo carboxilo, también se observa la señal *cuádruple* localizada en 119 ppm característica del grupo trifluorometilo (CF_3) con constante de acoplamiento de 375 Hz que indica la presencia del grupo trifluorometánsulfonilo en la molécula. Además, en la region de dobles ligaduras se encuentran las señales con desplazamiento químico de 149.1 y 116.7 ppm correspondientes a los átomos de carbono de la doble ligadura exocíclica C-7 y C-4 y las señales ubicadas en 115.7 y 119.7 ppm de los átomos de carbono C-5 y C-6 de la doble ligadura del anillo heterocíclico; además se observan las señales de los átomos de carbono C-2 y C-3 de la lactona con desplazamientos químicos de 63.8 y 71.2 ppm, siendo esta última la señal característica de carbono base de oxígeno de lactona; finalmente se observa la señal del carbono cuaternario C-14 de la espirolactona localizada en 45.3 ppm.



La lactona **130** cristalizó en la mezcla cloruro de metileno/hexano, lográndose obtener cristales adecuados para su estudio de difracción de Rayos X; en la proyección tipo ORTEP (Ilustración 11) se observa la molécula de la lactona en una conformación de *sobre* con los grupos trifluorometansulfonilo y ciclohexilo sobre el plano de la molécula, donde además de encuentra una doble ligadura exocíclica entre los átomos de carbono C(4) y C(15) cuya distancia y ángulos de enlace (Tabla 45 y 46) corresponden a una doble ligadura; finalmente se observa la estructura del anillo de cinco miembros formado por los átomos [C(7A)-O(1)-C(2)-C(3)-C(3A)] de la *cis* lactona.



Numeración correspondiente a la nomenclatura IUPAC

Ilustración 11 Estructura de Rayos X de la lactona **130**

Tabla 45 Ángulos de enlace de la lactona **130**

Enlace	Ángulo(°)
C(3)-C(2)-N(1)	112.64 (12)
C(5)-C(6)-N(1)	121.63 (15)
C(2)-N(1)-C(6)	118.74 (12)
C(5)-C(4)-C(3)	116.35 (13)
C(4)-C(3)-C(2)	117.12 (13)
N(1)-S(1)-C(1)	104.69 (8)
O(1)-S(1)-O(2)	122.79 (8)
C(3)-C(4)-C(15)	119.73 (14)

Tabla 46 Distancias de enlace de la lactona 130

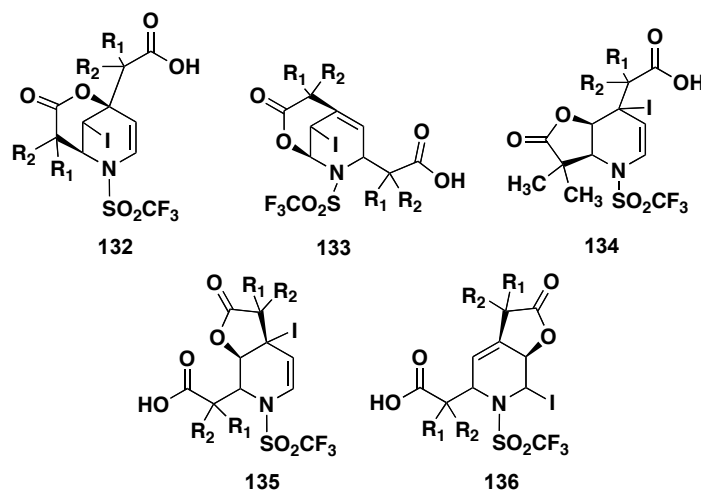
Enlace	Longitud de enlace(Å)
N(1)-C(2)	1.476 (2)
C(2)-C(3)	1.543 (2)
C(3)-C(4)	1.512 (2)
C(4)-C(5)	1.453 (2)
C(5)-C(6)	1.322 (2)
C(6)-N(1)	1.428 (2)
C(3)-O(4)	1.452 (2)
O(1)-C(7)	1.355 (2)
C(7)-C(8)	1.518 (2)
C(8)-C(2)	1.544 (2)
C(4)-C(15)	1.356 (2)

En la Tabla 47 se muestran los datos cristalográficos de la lactona **130**.

Tabla 47 Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la 7'-Ciclohexiliden-4'-(trifluorometilsulfonyl)-3a',4',7',7a'-tetrahidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-furo[3,2-b]piridin]-2'-ona (130)

Parámetro	Valor
<i>Datos del compuesto</i>	
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₂₄ F ₃ NO ₄ S
Peso molecular (g / mol)	419.45
<i>Parámetros de la celda</i>	
a (Å)	13.696(1)
b (Å)	14.484 (1)
c (Å)	9.789 (1)
α (°)	90
β (°)	104.943
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	1876.2
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Valor de Z	4
Densidad calculada ρ (mg / m ³)	1.485
Coeficiente de absorción μ (MoKα) (mm ⁻¹)	0.228
Temperatura (K)	298 (2)
Intervalo de 2θ _{max} para los datos de colección (°)	2.08 a 25.38
F(000)	880
Reflexiones colectadas	16526
No de obs. refin.	3433
No de parámetros	253
S	1.054
Indíces R finales (I>2σ(I))	
R1:	0.0369
wR2:	0.0931
Índices R todos los datos	
R1:	0.0440
wR2:	0.0962
Δρ _{max/min} Å ⁻³	0.310/-0.239

Con base en los resultados obtenidos en las reacciones de iodolactonización de ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos antes estudiadas, se esperaba la formación de diversas lactonas con un átomo de iodo en su estructura **132** a **136** (Esquema 47), cuya formación se podría esperar debido a la funcionalidad de los diácidos existiendo la posibilidad de la formación de dos iones *iodonio*.



Esquema 47 Probables iodolactonas de la reacción iodolactonización de 2,4-diácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos

Sin embargo en los resultados espectroscópicos obtenidos, las lactonas **130** y **131** resultantes de la reacción de iodolactonización de los diácidos carboxílicos estas carecen del átomo de iodo y tienen una doble ligadura exocíclica producto de una reacción de descarboxilación. Para explicar la formación de éstos productos se requiere de un mecanismo de lactonización que explique la ausencia del átomo de iodo en la estructura de la lactona, así como la formación del doble enlace exocíclico en la posición C-4 de la tetrahidropiridina.

En un primer acercamiento se llevó a cabo la reacción de lactonización en ausencia de iodo, con el objetivo de observar si este participa en el mecanismo de lactonización; los resultados revelaron que en ausencia de iodo la reacción no se lleva a cabo, lo que confirma que la participación de éste es primordial en la reacción de lactonización de los 2,4-di ácidos carboxílicos.

Una vez confirmada la participación de iodo en la reacción de lactonización, se investigó la reacción de halodescarboxilación de ácidos carboxílicos. Una propuesta es que la reacción transcurra mediante un proceso que involucra una reacción con radicales libres, similar a la descarboxilación de Hunsdiecker⁸⁵ (que utiliza una mezcla de bromo con óxido de plata) o la descarboxilación de Simonini (reacción con iodo y óxido de plata), utilizada en la preparación de ésteres y γ -lactonas;⁸⁶ en estas reacciones se propone la formación de un hipohalito de

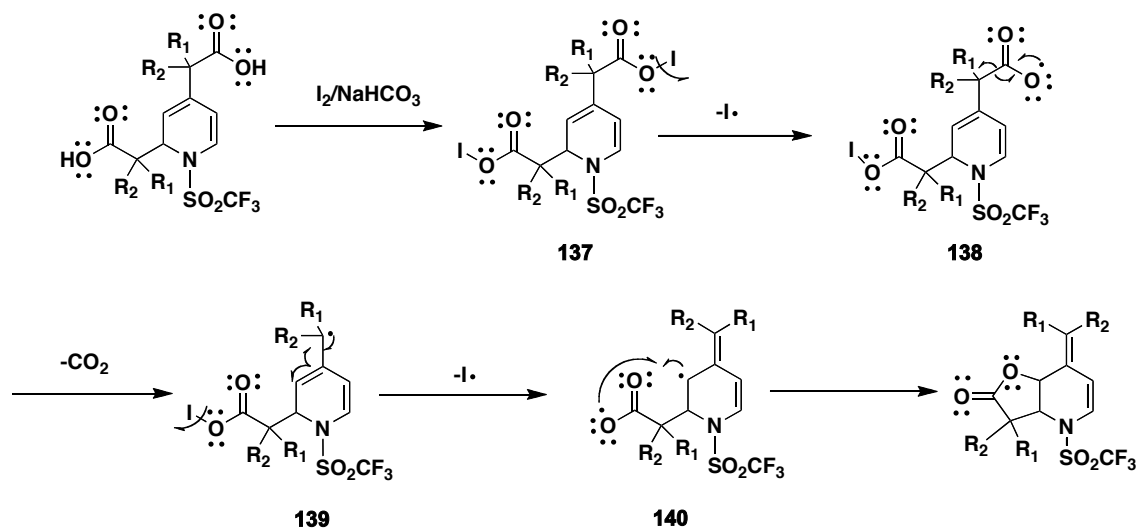
⁸⁵a) Lauge, T.; Plagens, A.; "Named Organic Reactions", 2nd, John Wiley & Sons Ltd.; 167-169, Germany **2005**.; b) Johnson, R.G.; *Chem. Rev.* **1956**, 56, 219-269.

⁸⁶ Wilson, C. V.; *Org. React.* **1957**, 332-387.

ácido, que al romperse térmicamente libera dióxido de carbono y genera como producto final los ésteres o γ -lactonas en bajo rendimiento.

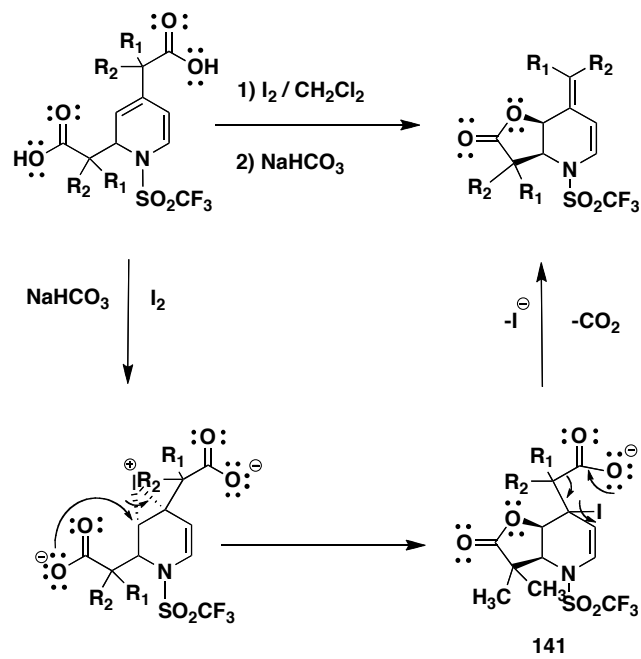
Un mecanismo probable de reacción que explica la formación del producto obtenido involucra la presencia de radicales libres; en un primer paso se da la reacción ácido base, generando los carboxilatos correspondientes (Esquema 46) que interaccionan con el yodo, formando el O-I ácido **137**.

En el ácido **137** La ruptura homolítica del enlace O-I forma el radical **138**, que tras la ruptura homolítica del enlace C-C libera CO_2 , generando el radical **139** en el que se da una ruptura homolítica del enlace O-I y la formación del doble enlace exocíclico del radical **140**, en el que finalmente se forma el enlace O-C, obteniéndose como producto final la γ -lactona correspondiente.



Esquema 48 Propuesta de mecanismo de reacción de lactonización de diácidos 1,2-dihidropiridin carboxílicos

Otro mecanismo probable de reacción (Esquema 49) es el que involucra la formación de un ion *iodonio* con los átomos de carbono C-3 y C-4 de la dihidropiridina y que tras la anillación intramolecular 5-*exo-trig*⁷⁷ lleva a la formación de la *cis* γ -iodolactona intermedia **141**, favorecida por las condiciones básicas del medio de reacción y tras la pérdida del átomo de yodo y CO_2 , se obtiene como producto final de la reacción la *cis* γ -lactona tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona.



Esquema 49 Propuesta de mecanismo de reacción de lactonización de 2,4-diácidos 1,2-dihidropiridin carboxílicos

Conclusiones.

∞ La activación del *N*-óxido de piridina con anhídrido trifluorometan sulfónico, promueve la doble adición regioselectiva de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena en las posiciones C-4 y C-2 del anillo de piridina, lo que conduce a la formación de nuevos enlaces C-C, formándose por primera vez *in situ* los 2,4-diácidos-1,2-dihidropiridincarboxílicos.

∞ La evidencia de que la primera adición nucleofílica se da regioselectivamente en la posición C-4 del anillo heterocíclico, es la formación de la 1,2-dihidropiridina y no la 1,4-dihidropiridina producto de una adición inicial en posición C-2 del anillo.

∞ Los 2,4-diácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos, en condiciones de iodolactonización en medio básico y mediante una reacción descarboxilación forman por primera vez γ -lactonas que en su estructura carecen del átomo de iodo, las tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas.

IV.2. Capítulo 3

Estudios de actividad biológica

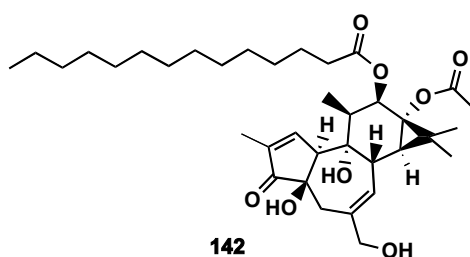
IV.2.1. Antecedentes

Las lactonas son un grupo de compuestos que poseen actividad biológica considerable como agentes antiinflamatorios y antitumorales.

Estudios previos en nuestro grupo de trabajo mostraron, que el trifluorometansulfonato de *N*-trifluorometansulfonilpiridinio y azahexatrienos, presentan actividad biológica como antimicrobianos,⁸⁷ antiinflamatorios o causando la apoptosis en células leucémicas.⁸⁸

La inflamación es una de las primeras respuestas del sistema inmune a una infección o trauma.⁸⁹ Se origina cuando las células son dañadas, lo que provoca que se libren autacoides y citocinas, lo que a su vez induce vasodilatación y migración de leucocitos polimorfonucleares.^{90,91} Estos eventos son los responsables de los signos clínicos de la inflamación aguda los cuales son: dolor, calor, eritema, edema y pérdida de la función.⁹²

El 13-acetato de 12-*o*-tetradecanoilforbol (TPA) **142** es un agente irritante capaz de causar inflamación aguda, este compuesto es muy utilizado en la evaluación de compuestos antiinflamatorios de tipo esterooidal y no esterooidal.⁹³



13-Acetato de 12-O-tetradecanoilforbol

⁸⁷ Toscano, R. A.; Moya, C. M. M.; Amabile, C.; Penieres, C. G.; Álvarez, T.C.; *Heteroatom Chem.* **2000**, *11*, 308-312.

⁸⁸ Han, G.; Laparte, M.G.; Folmer, J.J.; Werner, K.M.; Weinreb, S.M.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293-6303.

⁸⁹ Kawai, T.; Akira, S.; *Nat. Immunol* **2006**, *7*, 131-137.

⁹⁰ Miller, S.B.; *Seminars in arthritis and rheumatism* **2006**, *36*, 37-49.

⁹¹ Ogawa, Y.; Calhoun, W.J.; *J. Allergy Clin Immunol* **2006**, *118*, 789-798.

⁹² Romero, P.; Cerottini, J.C.; Speiser, D.E.; *Adv. Immunol* **2006**, *92*, 187-224.

⁹³ Roitt, I.M.; Brostoff, J.; Male, D.K.; *Inmunología*, 3th ed. Ediciones Científicas y técnicas S.A.; México, **1989**, 15.

El término de citotoxicidad se emplea por lo general como la capacidad que tiene un compuesto en producir muerte en células cancerosas que crecen en medios de cultivo.⁹⁴

Hay diferentes protocolos para evaluar la citotoxicidad entre los que se pueden mencionar *prueba del azul de tripano (B)*, *ensayo de sulforodamina B(SBR)*, *ensayo clonogénico*, *citometría de flujo*, etc.⁹⁵

Actividad antiinflamatoria

a) Ensayos preliminares en el edema inducido con TPA en la oreja de ratón.

En este ensayo se evaluó la actividad antiinflamatoria de los ácidos carboxílicos y lactonas obtenidos. Estos compuestos se disolvieron en una mezcla acetona/cloruro de metileno (1:1). En este ensayo se utilizaron ratones, a los que se les aplicó la sustancia prueba por vía tópica, determinando el edema por la diferencia de pesos en miligramos de tejido tratado (oreja derecha) y tejido no tratado (oreja izquierda).

I. Ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos evaluados se dividen en tres grupos dependiendo del compuesto heterocíclico de partida; el grupo (*Py*) derivado de la piridina, el grupo (*ClPy*) derivados de la 2-cloropiridina, el grupo (*Quin*) derivado de la quinolina (Tabla 48). Los ácidos carboxílicos se sometieron al ensayo primario de actividad antiinflamatoria del edema producido con TPA en orejas de ratones, en dosis de compuesto de 1µmol/oreja.

⁹⁴ Suffness, M.; Douros, J.; *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 1-14.

⁹⁵ Alison, M. R.; *Encyclopedia of Life Science* **2001**, 1-8

Tabla 48 Ensayo preliminar de actividad antiinflamatoria de ácidos carboxílicos

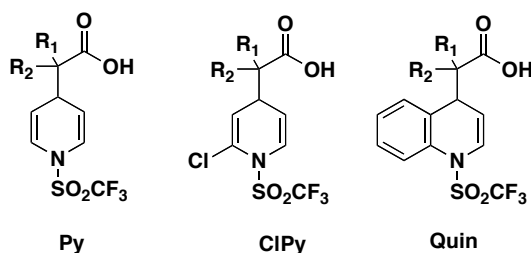
Grupo	Muestra	R	R ₁	R ₃	Dosis por oreja	Edema (mg)	Inhibición (%)
	<i>control</i>				-	14.83±0.93	-
	<i>indometacina</i>				1 μmol/oreja	-	79.3
Py	57 ⁷³	-H	-(CH ₂) ₅ -		1 μmol/oreja	8.40±0.87	43.4
	58 ⁷³		-CH ₃	-CH ₃	1 μmol/oreja	11.63±1.21	21.6
	59		-CH ₃	-H	1 μmol/oreja	10.70±0.25	0.9
	60		-H	-H	1 μmol/oreja	8.53±1.59	20.99
ClPy	65	-Cl	-(CH ₂) ₅ -		1 μmol/oreja	9.93±0.72	3.6
	66		-CH ₃	-CH ₃	1 μmol/oreja	9.67±1.44	29.95
Quin	80	Benzo derivado	-(CH ₂) ₅ -		1 μmol/oreja	10.20±1.17	26.1
	81		-CH ₃	-CH ₃	1 μmol/oreja	4.83±1.20	6.2

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714–3723.

Estimación teórica de inhibición.

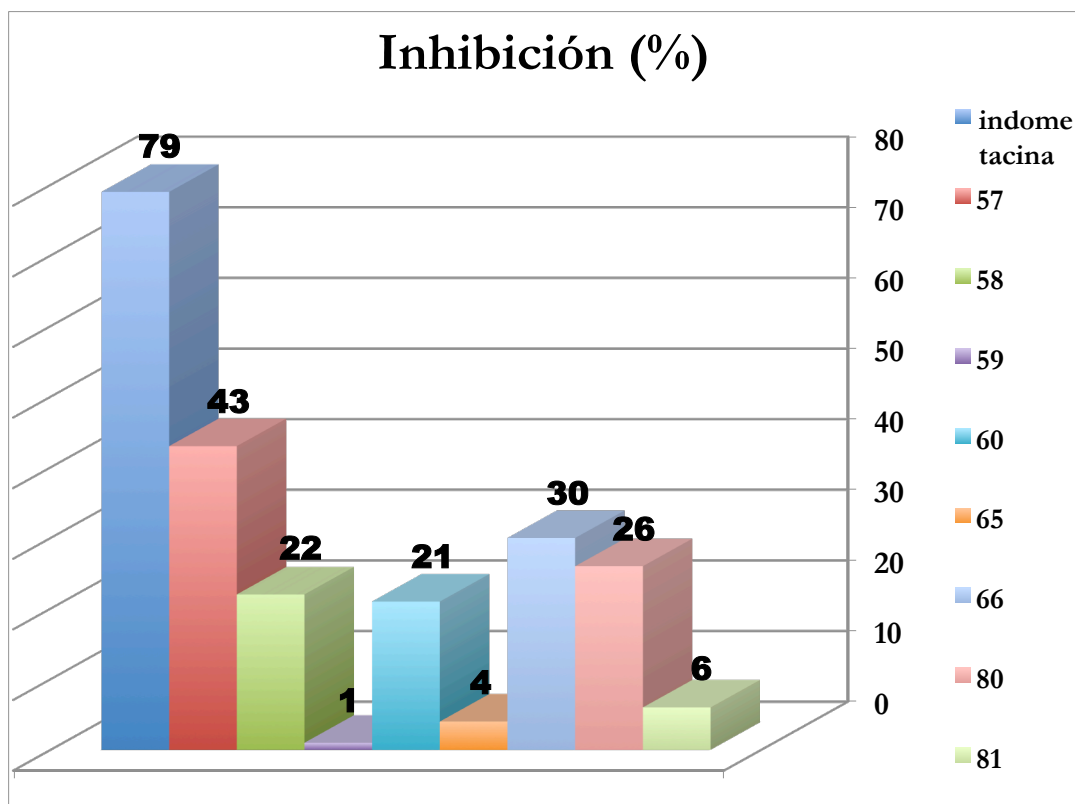
Los datos representan el promedio de tres animales ± el error estándar de la media (X±EEM).

Los resultados se analizaron mediante una prueba de t de Student y los valores de p ≤ 0.05.



Con base en los resultados de la Tabla 48 se observa que la actividad antiinflamatoria de los ácidos carboxílicos derivados de la piridina (*Py*) y quinolina (*Quin*) se ve aumentada cuando en la estructura de los mismos está presente el sustituyente ciclohexilo. En cambio con los ácidos del grupo (*ClPy*), la actividad antiinflamatoria se ve aumentada solo cuando el compuesto tiene sustituyentes metilo-metilo.

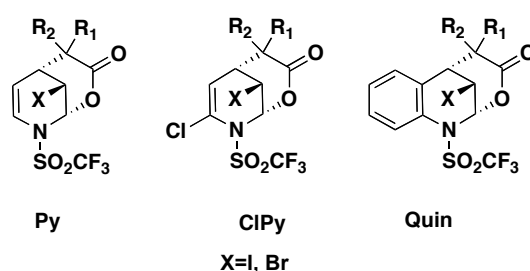
Como puede observarse en el Gráfico 1 todos los ácidos carboxílicos a la dosis de 1 μmol /oreja presentaron menor actividad antiinflamatoria que la indometacina; solamente el compuesto **94** mostró aproximadamente la mitad de la actividad antiinflamatoria respecto al fármaco de referencia.



Gráfica 1 Ensayo preliminar de actividad antiinflamatoria de ácidos 1,4-dihidropiridin y 1,4-dihidroquinolin carboxílicos (1 μ mol/oreja)

II. *Cis* lactonas

De igual manera se evaluó la actividad antiinflamatoria de las lactonas obtenidas (Tabla 49) a partir de la piridina (*Py*), 2-cloropiridina (*ClPy*) y quinolina (*Quin*).



En los resultados obtenidos se observa que en el grupo (*Py*), la actividad antiinflamatoria de las lactonas con sustituyente ciclohexilo, no se ve modificada cuando en su estructura hay un átomo de iodo o bromo; sin embargo en el caso de las lactonas con grupos metilo-metilo, la actividad antiinflamatoria se ve favorecida cuando en su estructura existe un átomo de bromo.

En el grupo de las lactonas (*ClPy*) al igual que en el grupo (*Py*), se observa que la actividad antiinflamatoria de las lactonas con el grupo ciclohexilo no se ve modificada cuando en la estructura hay yodo o bromo; sin embargo para los compuestos con grupos metilo-metilo la actividad de la lactona se ve favorecida, al estar presente el átomo de yodo.

Por otra parte en el grupo (*Quin*) la actividad antiinflamatoria de las lactonas aumenta cuando en su estructura están presentes los grupos metilo-metilo y el átomo de bromo.

Tabla 49 Ensayo preliminar de actividad antiinflamatoria de lactonas

Grupo	Muestra	X	R	R ₁	R ₃	Dosis por oreja	Edema (mg)	Inhibición (%)
	<i>control</i>					-	14.83±0.93	-
	<i>indometacina</i>					1µmol/oreja	-	79.3
<i>Py</i>	94 ⁷³	-I	-H	-(CH ₂) ₅ -		1µmol/oreja	10.20±0.87	31.2
	96	-Br				1µmol/oreja	9.62±1.09	36.1
	95 ⁷³	-I		-CH ₃	-CH ₃	1µmol/oreja	12.40±0.40	16.4
	97	-Br		1µmol/oreja	3.83±1.22	62.8		
<i>ClPy</i>	85	-I	-Cl	-(CH ₂) ₅ -		1µmol/oreja	5.90±1.63	42.72
	98	-Br				1µmol/oreja	8.40±2.20	46.4
	86	-I		-CH ₃	-CH ₃	1µmol/oreja	8.63±1.03	37.4
	99	-Br		1µmol/oreja	9.67±1.44	29.95		
<i>Quin</i>	90	-I	Benzoderivado	-(CH ₂) ₅ -		1µmol/oreja	10.67±0.41	22.7
	100	-Br				1µmol/oreja	8.17±1.23	40.8
	91	-I		-CH ₃	-CH ₃	1µmol/oreja	7.30±0.35	41.4
	101	-Br		1µmol/oreja	4.87±1.37	60.9		

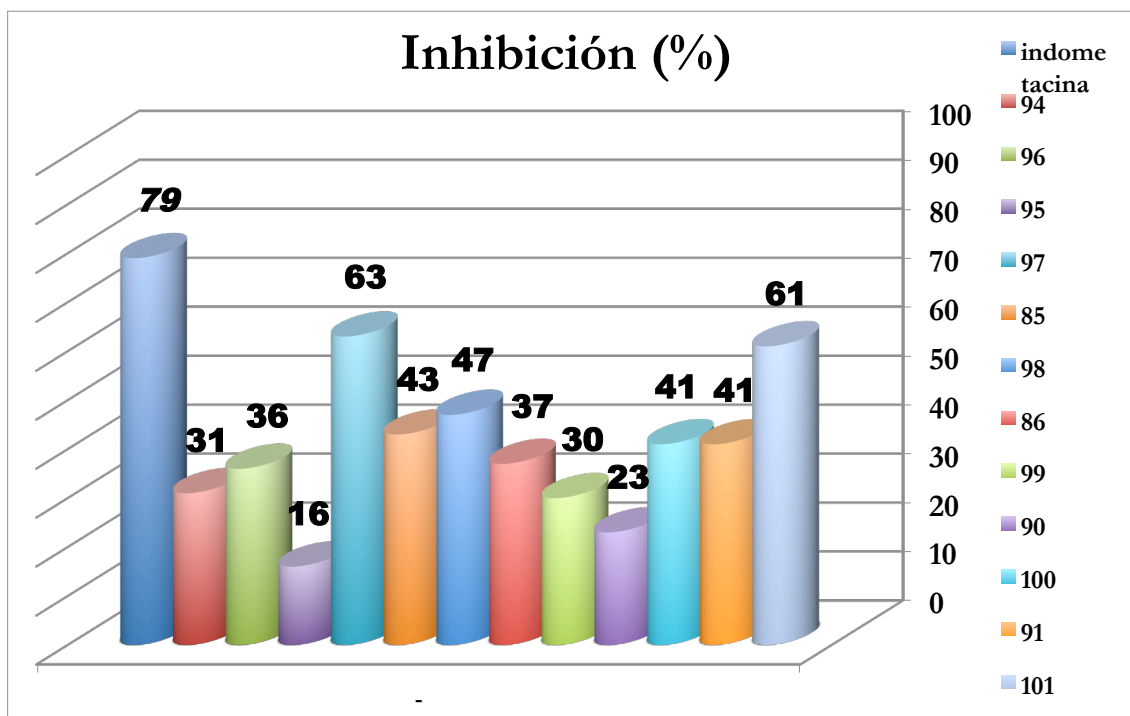
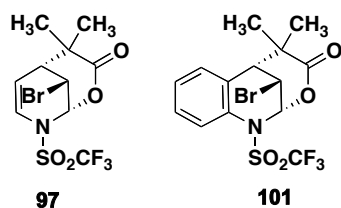
⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714–3723.

Estimación teórica de inhibición.

Los datos representan el promedio de tres animales±el error estándar de la media (X±EEM).

Los resultados se analizaron mediante una prueba de t de Student y los valores de p≤0.05.

De manera general las lactonas (Gráfico 2) presentaron mejor actividad antiinflamatoria que los ácidos carboxílicos de partida, sin embargo la actividad no fue mayor al 50% de inhibición, excepto para las lactonas **97** y **101**, en las que se encuentran presentes los grupos metilo-metilo y el átomo de bromo. Estos resultados sugieren que la presencia de grupos voluminosos aumentan la actividad antiinflamatoria de las lactonas.



Gráfica 2 Ensayo preliminar de actividad antiinflamatoria lactonas ($1\mu\text{mol/oreja}$)

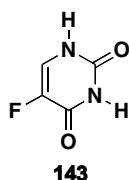
Actividad citotóxica

a) Ensayos preliminares

En estudios previos se observó que los ácidos carboxílicos (**57** y **58**) y las lactonas (**94** y **95**) derivados de las reacciones de adición nucleofílica de acetales de cetena a piridinas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico, presentaron actividad citotóxica frente a seis líneas celulares de cáncer humano: colón (HCT-15), leucemia mieloblástica crónica (K562), glándula mamaria (MCF-7), próstata (PC-3), pulmón (SKLU-1) y de sistema nervioso central (U251). En dicho estudio se demostró que las lactonas inhibieron en mayor grado el crecimiento celular que los ácidos carboxílicos precursores, por lo que se decidió llevar a cabo el estudio de la relación estructura-actividad biológica.

En una primera fase se probaron los diversos ácidos carboxílicos y lactonas (grupos *Py*, *CIPy* y *Quin*) a la concentración de $50\ \mu\text{M}$ con el objetivo de evaluar el

grado de citotoxicidad frente a las seis líneas celulares. El porcentaje de inhibición del crecimiento celular se evaluó a las 48 horas de exposición de los compuestos en las líneas cancerosas, empleando un método colorimétrico, utilizando como cromóforo la *sulforodamina B (SRB)*; colorante aniónico capaz de reaccionar con los grupos sulfónicos y sulfhídricos proteicos, formando un complejo soluble en soluciones básicas débiles y como compuesto de referencia el 5-florouracilo.



143
5-Florouracilo

En una segunda fase del estudio, se determinó la IC_{50} de los diferentes ácidos carboxílicos y las lactonas, sólo en las líneas celulares donde se observó el mayor grado de citotoxicidad a una concentración de 50 μ M.

III. Ácidos carboxílicos

En general los resultados mostraron que los ácidos carboxílicos del grupo (*Py*) reducen la actividad citotóxica en las líneas celulares cancerosas de próstata, pulmón y SNC.

Los ácidos del grupo (*ClPy*) con grupo ciclohexilo **65** y metilo **66** produjeron más del 50% de inhibición del crecimiento celular en las líneas celulares de próstata, pulmón y SNC. Fue notable que se reduce o se pierde la actividad citotóxica cuando el sustituyente es protón **68**.

Por otra parte en el grupo (*Quin*) se observa que la actividad citotóxica frente a las líneas celulares cancerosas de leucemia, mama y pulmón, es mayor al 50% cuando en su estructura se encuentran los dos grupos metilo-metilo **81**. Cuando el sustituyente es protón **83** prácticamente se pierde la actividad citotóxica en las líneas celulares de leucemia, próstata y SNC.

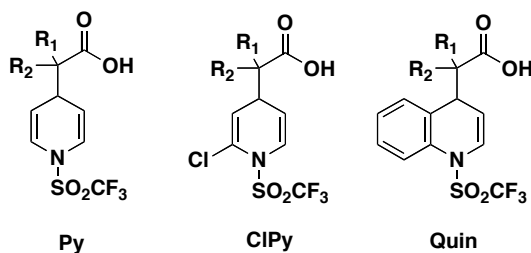
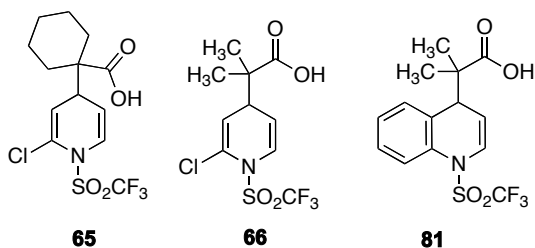


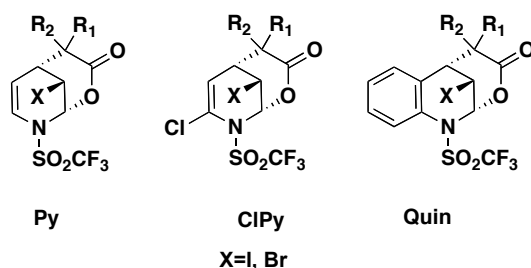
Tabla 50 Ensayo preliminar de actividad citotóxica de ácidos carboxílicos (50µM)

Grupo	Muestra	R	R ₁	R ₂	Inhibición (%)					
					HTC-15 colón	K-562 Leucemia mieloblástica	MCF7 G. mamaria	PC-3 Próstata	SKLU-1 Pulmón	U251 SNC
	5-fluorouracilo				71.3	73.7	65.1	45.4	70.5	64.2
Py	57 ⁷³	-H	-(CH ₂) ₅ -		25.3	38.8	18.7	25.8	25.86	25.6
	58 ⁷³		-CH ₃	-CH ₃	SA	33.5	17.86	11.8	11.8	5.8
	59		-CH ₃	-H	27.61	24.57	14.73	40.00	44.48	8.84
	60		-H	-H	4.9	8.8	8.1	15.2	9.7	16.5
ClPy	65	-Cl	-(CH ₂) ₅ -		47.54	40.16	35.85	50.46	56.01	65.44
	66		-CH ₃	-CH ₃	36.11	64.03	45.11	53.01	55.82	50.86
	68		-H	-H	16.5	SA	24.89	SA	30.59	SA
	69	- Fenilo	-(CH ₂) ₅ -		4.28	18.82	24.95	31.37	21.29	24.77
Quin	80	Benzoderivado	-(CH ₂) ₅ -		38.4	36.7	39.2	39.7	47.7	50.2
	81		-CH ₃	-CH ₃	27.65	67.46	61.03	16.96	74.56	34.49
	83		-H	-H	22.42	SA	33.45	SA	43.69	SA

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714–3723.

IV. *Cis* lactonas

Los resultados de la evaluación preliminar de actividad citotóxica de las lactonas derivadas de piridina (*Py*), 2-cloropiridina (*ClPy*) y quinolina (*Quin*), se muestran en la Tabla 51.



Las lactonas del grupo (*Py*) con grupo ciclohexilo, mostraron alta actividad citotóxica frente a las líneas celulares cancerosas de próstata y leucemia, observándose que la actividad no se ve modificada cuando en su estructura hay un átomo de iodo **94** o bromo **96**. Las lactonas con grupo metilo-metilo **95** y **97** redujeron su actividad citotóxica en estas mismas líneas celulares.

Es notable la diferencia citotóxica que se presenta en el grupo de las lactonas (*ClPy*) en la que hay grupos ciclohexilo y diferentes halógenos. La lactona **98** fue altamente citotóxica en las seis líneas celulares; en cambio la presencia del iodo **85** reduce de manera importante su respuesta citotóxica.

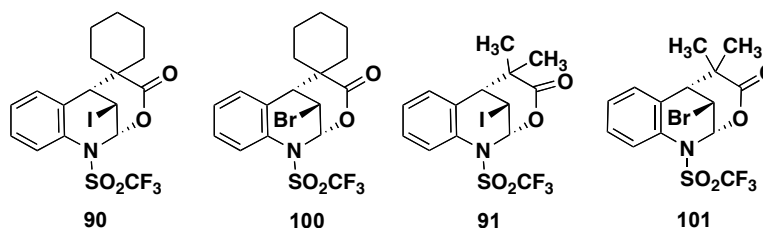
Respecto a este mismo grupo (*ClPy*) con sustituyentes metilo-metilo la lactona **86** que posee iodo en su estructura le confiere mayor actividad citotóxica que la que presenta bromo **99**.

Tabla 51 Ensayo preliminar de actividad citotóxica de lactonas (50µM)

Grupo	Muestra	X	R	R ₁	R ₂	Inhibición (%)					
						HTC-15 colón	K-562 Leucemia mieloblástica	MCF7 G. mama ria	PC-3 Próstata	SKLU-1 Pulmón	U251 SNC
	5-fluorouracilo					71.3	73.7	65.1	45.4	70.5	64.2
Py	94 ⁷³	-I	-H	-(CH ₂) ₅ -		SA	80.23	48.8	66.3	54.9	30.2
	96	-Br		19.3	78.43	SA	63.15	SA	59.07		
	95 ⁷³	-I		-CH ₃	-CH ₃	SA	51.7	9.1	19.0	12.3	7.9
	97	-Br				24.16	41.58	17.5	SA	14.07	11.78
ClPy	85	-I	-Cl	-(CH ₂) ₅ -		39.39	35.07	25.15	29.41	50.97	35.72
	98	-Br		100	95.92	100	SA	100	90.00		
	86	-I		-CH ₃	-CH ₃	59.9	100	57.1	62.6	46.2	66.2
	99	-Br				19.03	81.6	33.3	25.30	21.6	25.8
	87	-I	- Fenilo	-(CH ₂) ₅ -		51.08	50.36	73.9	91.96	92.75	49.23
Quin	90	-I	Benzodirivado	-(CH ₂) ₅ -		82.21	32.79	94.42	SA	82.85	86.98
	100	-Br		78.9	27.8	95.29	SA	76.28	85.54		
	91	-I		-CH ₃	-CH ₃	100	83.9	100	83.9	100	100
	101	-Br				62.22	72.67	89.03	25.78	89.42	30.43

⁷³Eur. J. Org. Chem. 2008, 3714–3723.

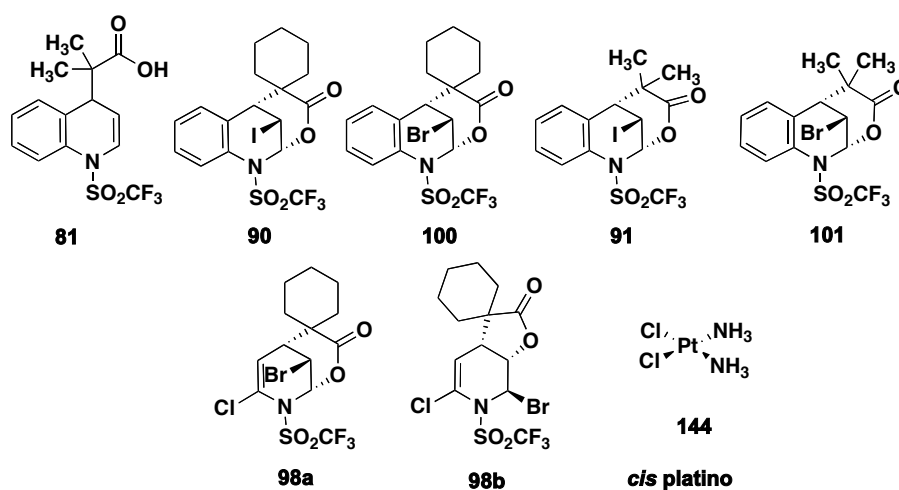
El grupo de lactonas (*Quin*) presentan importante actividad citotóxica, en cuatro líneas celulares cancerosas **90** a **100** Además la actividad citotóxica aumentado cuando las lactonas tienen en su estructura dos metilos e iodo **91**.



b) Actividad citotóxica IC₅₀

La concentración que inhibe el crecimiento del 50% de las células cancerosas es un parámetro conocido como IC₅₀ con el cual se evalúa la capacidad de inhibición de crecimiento de las células cancerosas a diferentes concentraciones.

Con base en los resultados de las pruebas preliminares de actividad-citotóxica, se evaluó el de IC₅₀ de la lactona **98** y de los productos derivados de la quinolina: el ácido carboxílico **81** y las lactonas **90**, **91**, **100**, **101**, frente a las líneas celulares de cáncer de mama, pulmón y sistema nervioso central (Tabla 52, Grafico 3).



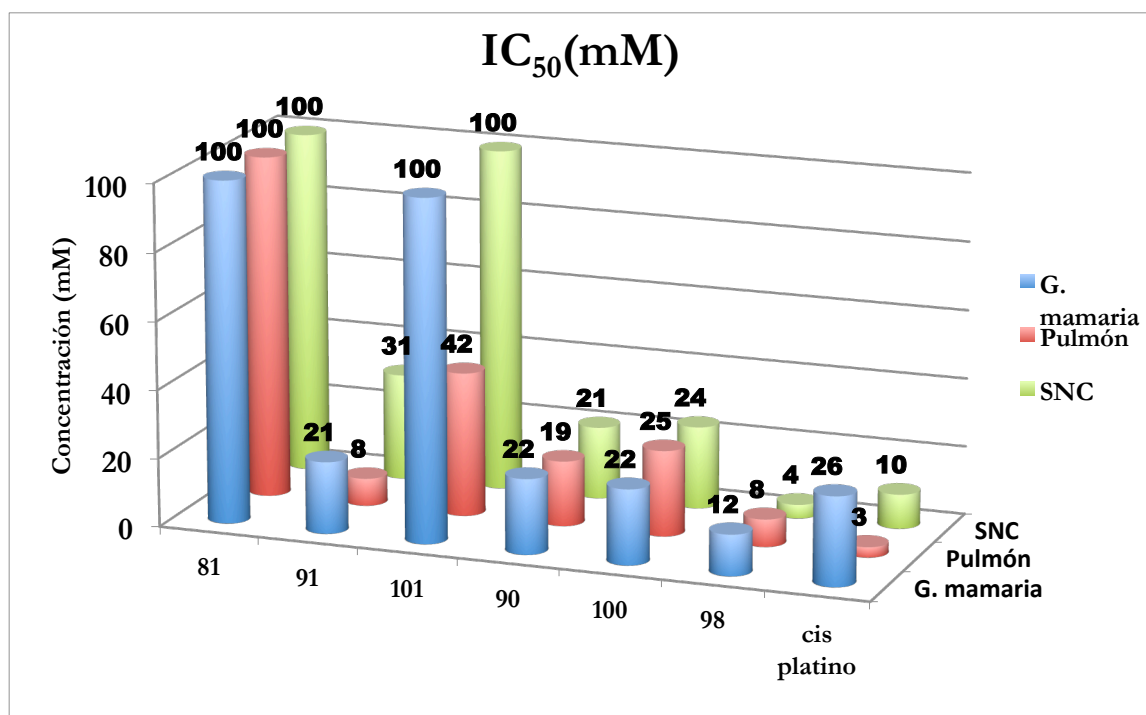
Se confirmó que las lactonas derivadas de la quinolina presentan alta actividad citotóxica, destacando de entre ellas la lactona **91** que mostró ser la más potente en las tres líneas celulares. Sin embargo presentó una importante actividad en células cancerígenas de pulmón.

La lactona **91** mostró mayor actividad que su precursor sintético el ácido **81**, ambos compuestos tienen en su estructura sustituyentes metilo-metilo, sin embargo, es importante considerar que la lactona es estructuralmente más voluminosa que el ácido carboxílico, lo que sugiere que su volumen contribuye a la actividad citotóxica.

Tabla 52 Resultados IC₅₀

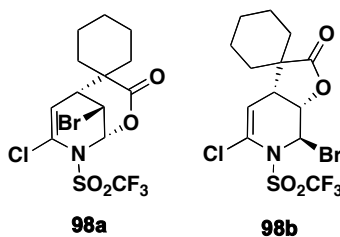
Grupo	Muestra	X	R	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μ M)		
						MCF7 G. mamaria	SKLU-1 Pulmón	U251 SNC
	<i>cis</i> platino					25.8 \pm 3.7	2.95 \pm 2.1	9.48 \pm 1.7
<i>Quin</i>	81		Benz oderi vado	-CH ₃	-CH ₃	>100	>100	>100
	91	-I				20.75 \pm 1.1	7.95 \pm 0.25	30.60 \pm 3
	101	-Br				>100	41.63 \pm 3.8	>100
	90	-I		-(CH ₂) ₅ -		22.01 \pm 1.6	19.07 \pm 2.4	20.89 \pm 1.6
	100	-Br				22.08 \pm 0.35	24.59 \pm 1.4	23.53 \pm 1.7
<i>CIPy</i>	98	-Br	-Cl	-(CH ₂) ₅ -		11.89 \pm 2.4	8.35 \pm 1.5	3.69 \pm 0.29

La lactona **91** es 5.3 veces más activa que el análogo bromado, la lactona **101**, en la línea celular de cáncer de pulmón. La lactona **101** presentó problema de baja solubilidad por lo que no fue posible determinar el valor de IC₅₀ en células cancerosas de glándula mamaria y sistema nervioso central. Estos resultados sugieren que la lactona **91** es selectiva en la línea cancerosa de pulmón.



Gráfica 3 Resultados IC₅₀ de actividad citotóxica

La lactona **98** es una mezcla inseparable de γ - y δ - bromo lactonas (**98a** y **98b**), esta mezcla de compuestos fue la más potente de todo el grupo de lactonas, siendo notable su alta actividad frente a la línea celular de SNC con respecto al *cis* platino; esta lactona fue entre 2 y 3 veces más potente que el *cis* platino frente a células cancerosas de mama y SNC.



Conclusiones

∞ A pesar de las modificaciones estructurales de los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos y las δ -lactonas evaluados, estos no presentaron actividad antiinflamatoria significativa frente a edema inducido con TPA. Sin embargo, puede observarse que la actividad de los diversos compuestos evaluados esta relacionada con la estructura de los mismos.

∞ La actividad de los compuestos se ve favorecida cuando en la estructura de éstos se encuentra el sustituyente ciclohexilo, además para el caso de las halolactonas derivadas de la piridina y la quinolina la actividad se ve favorecida con la presencia del átomo de bromo, a diferencia de las lactonas derivadas de la 2-cloropiridina cuya actividad aumenta en presencia del átomo de iodo.

Lo anterior sugiere que la actividad de los compuestos evaluados se relaciona intimamente con la estructura de los mismos.

∞ En general, las lactonas presentan mayor actividad como agentes citotóxicos que sus precursores sintéticos, considerando que éstas tienen mayor volumen que los compuestos de partida.

∞ Las lactonas derivadas de la quinolina presentan actividad frente a las líneas celulares cancerosas de mama, pulmón y sistema nervioso central, la cual se ve favorecida cuando en su estructura tienen grupos iodo y metilo-metilo.

∞ Por otra parte, la lactona derivada de la 2-cloropiridina con ciclohexilo y bromo, presentó la mayor actividad citotóxica, lo que se manifiesta en los valores de IC_{50} . Esta lactona mostró mayor actividad y selectividad que el compuesto de referencia (*cis*-platino) en la línea cancerosa de sistema nervioso central.

∞ Estos resultados sugieren que la presencia de grupos voluminosos en la estructura de los compuestos **98** y **91** favorecen la actividad citotóxica quizá al aumentar los sitios de reconocimiento molecular.

V. LOGROS.

El trabajo desarrollado se ha presentado en distintos foros de difusión científica:

- ∞ Primer Congreso de Alumnos de Posgrado 2011 en la modalidad de cartel y presentación oral, el 18 de mayo del 2011.
- ∞ Simposio interno del Instituto de Química por tres años consecutivos 2008, 2009 y 2010.
- ∞ QUIMIUNAM en la modalidad de presentación oral el 25 de noviembre de 2010.
- ∞ 44° Congreso Mexicano de Química en Puebla, Puebla de la Sociedad Química de México el 27 de septiembre de 2009. Con el trabajo intitulado *“Síntesis de lactonas derivadas de trifluorometansulfonato de piridinio y quinolinio con actividad citotóxica”*.
- ∞ “45° Congreso Mexicano de Química en la Riviera Maya, Quintana Roo”, de la Sociedad Química de México el 19 de septiembre de 2010. Con el trabajo intitulado *“Síntesis de tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(3H)-onas vía activación simultánea de N-óxido de piridina.”*
- ∞ Con el trabajo desarrollado se publicó parte del trabajo en el mes de abril del año 2010 en la revista Tetrahedron Letters.



An expedient approach to tetrahydrofuro[3,2-*b*]pyridine-2(3*H*)-ones via activation of pyridine *N*-oxide by triflic anhydride

N. Gualo-Soberanes^a, M. C. Ortega-Alfaro^b, J. G. López-Cortés^a, R. A. Toscano^a, H. Rudler^c, C. Álvarez-Toledano^{a,*}

^a Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México 04510, D.F., Mexico

^b Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, México 04510, D.F., Mexico

^c Laboratoire de Chimie Organique, UMR CNRS 7611, Université P. M. Curie, Case 47, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 5, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 March 2010

Revised 8 April 2010

Accepted 8 April 2010

Available online 14 April 2010

Keywords:

N-activation

1,2-Dihydropyridines

Lactones

Ring-closing/decarboxylation

ABSTRACT

The double addition of *bis*(trimethylsilyl) ketene acetals [$R_1, R_2 = \text{CH}_3, -(\text{CH}_2)_5-$] to pyridine *N*-oxide promoted by triflic anhydride under mild conditions generates *N*-[(trifluoromethane)sulfonyl]-1,2-dihydropyridine-2,4-dicarboxylic acids **2a–b**. Subsequent reaction of these acids upon iodolactonization conditions affords tetrahydrofuro[3,2-*b*]pyridine-2(3*H*)-ones **3a–b** containing an *exo*-insaturation on the products as a result of an unexpected decarboxylation.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

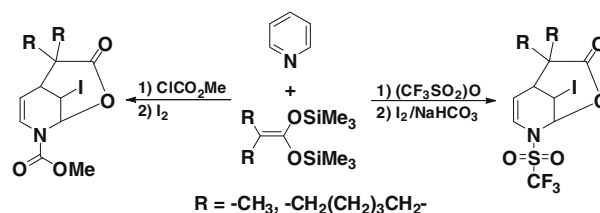
1. Introduction

The functionalization of nitrogen heterocycles is a powerful tool for the synthesis of natural products and bioactive substances. In this context, dihydropyridines¹ show interesting features that make them attractive due to the high number of available derivatives. Thus, DHPs can be easily obtained from pyridines and their derivatives, which after activation react with a large variety of nucleophiles.² The activation of the pyridinium nucleus toward carbon nucleophiles can be achieved by alkyl chloroformates,³ acid chlorides⁴, or triflic anhydride,^{5,6} among others.

Following this approach, we and other research groups have described the one-pot synthesis of functionalized δ -lactones via a double nucleophilic addition of *bis*-(TMS)ketene acetals to activated pyridines using methyl chloroformate as an activating agent and the appropriated halogen to induce the formation of corresponding halolactones (Scheme 1).⁷ A similar activation of the pyridine directed to the synthesis of lactones can be achieved if triflic anhydride is used as an activating agent, but in this case better yields and more stable 1,4-dihydropyridines were obtained. As in the previous case, in iodolactonization conditions, the corresponding γ -lactones provided excellent yields.⁸ We have recently described how a double nucleophilic addition reaction of ketene acetals, which leads to lactones, can be extended to other diazines

such as pyrazine, quinoxaline, and pyrimidine, and the course of the reaction in some cases depend on the nature of the nitrogen-activating agent.⁹

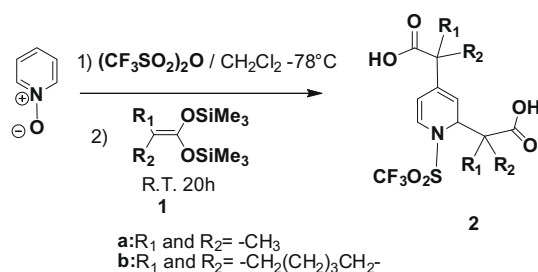
Despite the use and application of these activating methods, several research groups have also focused their attention on *N*-oxide activation.¹⁰ The advantage of the former is the easy elimination of the activating agent and control on the regiochemistry of nucleophilic addition. In this respect, pyridine *N*-oxide has received wide attention as a synthetic intermediate, oxidant,¹¹ catalyst, and ligand.¹² In addition, some of the related compounds also have important biological or pharmaceutical activities.¹³ Pyridine *N*-oxides have been used as an important tool to functionalize the pyridine ring including nitration, halogenation, and cyanation. For example, considerable efforts have recently been reported in the conversion of the *N*-oxides into (a) 2-aminopyridine with Ts_2O -*t*BuNH₂ followed by in situ deprotection with



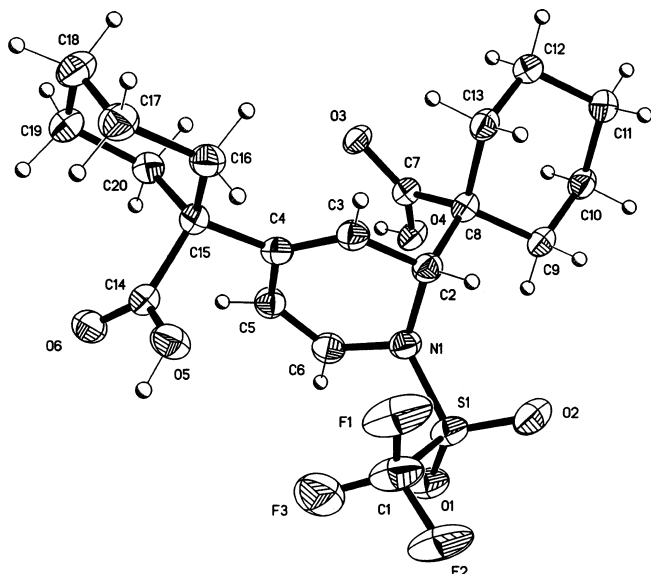
Scheme 1.

* Corresponding author. Tel.: +52 5556224464; fax: +52 5556162217.
E-mail address: cecilio@servidor.unam.mx (C. Álvarez-Toledano).

TFA,¹⁴ (b) 2-aminopyridine amides with imidoyl chlorides,¹⁵ (c) tetrazolopyridines with sulfonyl or phosphoryl azides¹⁶ and imidazolopyridines with sulfuryl diimidazole,¹⁷ (d) 2-alkyl, alkynyl, and arylpyridines with Grignard reagents,¹⁸ and (e) 3-(2-hydroxy-aryl)pyridines via arynes.¹⁹ It is noteworthy that pyridine *N*-oxides also served as an ideal choice to direct C–H functionalization of the pyridine ring.²⁰



Scheme 2.

Figure 1. ORTEP view of **2b**.

With the aim of promoting a double nucleophilic addition of (TMS)ketene acetals over pyridine, we describe a new one-pot method that involves two simultaneous activation procedures, *N*-oxide activation in the presence of triflic anhydride. This strategy gave 1,2-dihydropyridines 2,4-disubstituted, which after an iodolactonization procedure affords tetrahydrofuro[3,2-*b*]pyridine-2(3*H*)-ones containing an *exo*-insaturation on the products as a result of an unexpected decarboxylation.

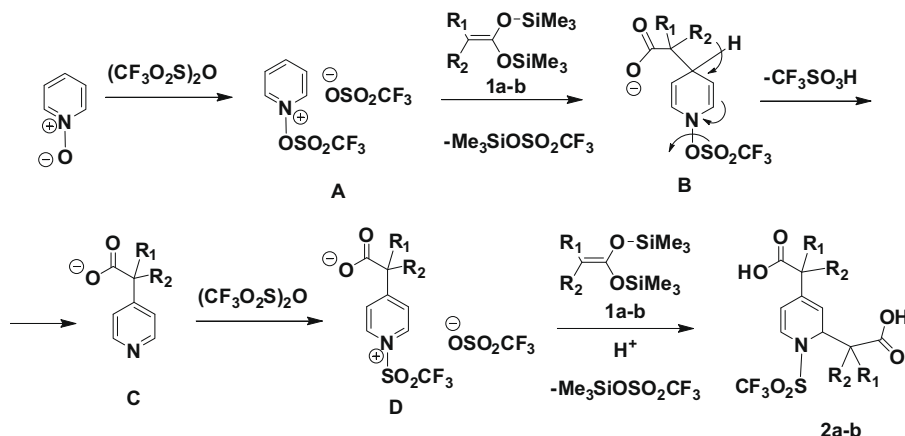
2. Results and discussion

Triflic anhydride was added by a syringe to a solution of pyridine *N*-oxide in dry CH_2Cl_2 at -78°C , followed by 2.5 equiv of *bis*-(trimethylsilyl)ketene acetal **1a**, which led to the formation of a white solid (Scheme 2). After the work-up the 1,2-dihydropyridine 2,4-disubstituted **2a** was obtained as a solid (mp 162 – 164°C) with 54.4% yield.

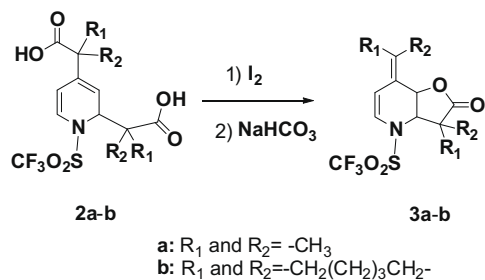
The ^1H NMR data are in agreement with the molecular structure of **2a** and confirmed the addition of two equivalents of **1a** over the 2,4-position of the pyridine ring, giving signals at 1.1, 1.17, 1.23, and 1.28 ppm as singlets for four methyl groups. We also observed at 5.8 and 6.44 ppm two doublets assigned to H5 and H6, with $J = 7.2$ Hz and a double signal at 5.57 ppm ($J = 6.06$ Hz) for H3, which coupled with the signal shifted at 4.87 ppm assigned to H2. Additionally, only one signal was observed at 5.04 ppm for two carboxylic acids. The ^{13}C NMR spectrum also exhibited signals at 62.1, 117.6, 123.7, 115.7, and 62.1 ppm assigned to carbon 2–6 of the dihydropyridine ring, respectively. At 178.3 and 178.8 two signals were shifted for the carboxylic groups.

Product **2b** (mp 179 – 180°C) was obtained using the same procedure in 76.1% yield, and shows the nucleophilic addition of two equivalents of the (TMS)ketene acetal **1b** at the 2,4-position of pyridine *N*-oxide. In contrast with the results obtained by Medley,²¹ the compounds **2a** and **2b** do not show rearomatization in the final products, leading to *N*-[(trifluoromethane)sulfonyl]-1,2-dihydropyridine-2,4-carboxylic acids. The structure of **2b** was fully established through an X-ray diffraction analysis (Fig. 1).²²

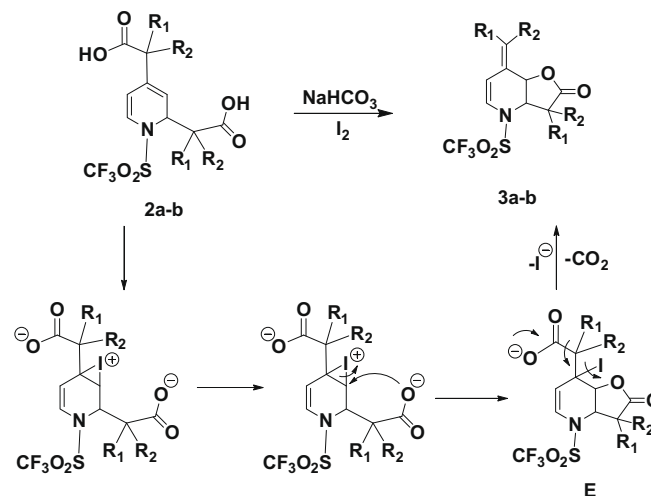
In accordance with the experimental results, a possible mechanism for the formation of **2a–b** can be suggested (Scheme 3). First, the pyridine *N*-oxide reacts with triflic anhydride in a similar way to phosphine oxides²³ that lead to intermediate **A**, then (TMS)ketene acetal is added at 4-position, leading to **B**. Then a rearomatization of the system through the loss of OTf occurs, leading to **C**. A subsequent activation of this new pyridine promoted by a second equivalent of triflic anhydride favors the nucleophilic addition of a second molecule of (TMS)ketene acetal, to give the



Scheme 3.



Scheme 4.



Scheme 5.

The transformation of **2** into **3** could involve the formation of an iodonium intermediate that favors the intramolecular ring-closing reaction leading to iodolactone **E**, which undergoes decarboxylation promoted by the basic medium and the loss of the iodide ion. This assumption is supported by an experiment performed in the absence of iodine, which gave negative results (Scheme 5).

To summarize, we have developed a new means of obtaining *N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,2-dihydropyridine-2,4-dicarboxylic acids **2a–b**, under mild conditions, using as a strategy the formation of a new activating group that promotes the nucleophilic addition of (TMS)ketene acetal on 4-position as an initial step. Using halolactonization protocol, compounds **2a–b** provide tetrahydrofuro[3,2-*b*]pyridine-2(3*H*)-ones **3a–b**, containing an *exo*-insaturation, as a result of an unexpected decarboxylation. Further studies will widen the scope of this methodology.

Acknowledgments

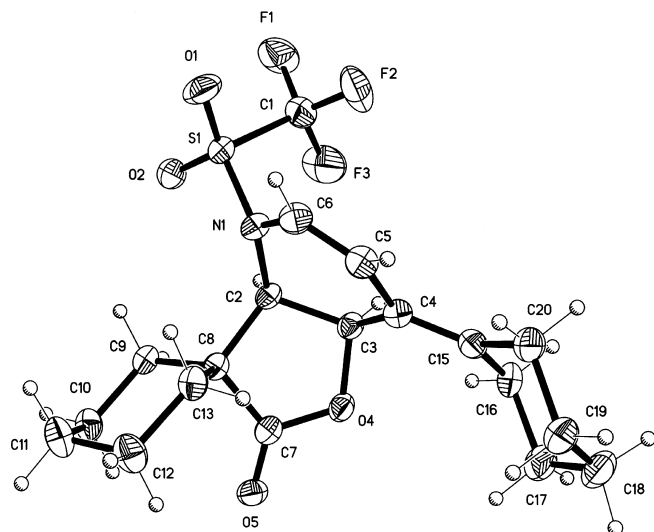
The authors appreciate the technical assistance provided by Isabel Chavez, Rocío Patiño, Luis Velasco and Javier Pérez. They would also like to thank the DGAPA-PAPIT IN222808 project and CONACYT for Ph.D. Grant extended to N.G.-S.

Supplementary data

Supplementary data (spectroscopic characterization of products **2a**, **2b**, **3a** and **3b** and general methods) associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2010.04.030.

References and notes

- (a) Lounasmaa, M.; Tolvanen, A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 5, p 135; For a recent review, see: (b) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141–1156.
- (a) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3517–3520; (b) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223–243.
- (a) Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9300–9301; (b) Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 292–298.
- (a) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11829–11830, and references therein; (b) Raussou, S.; Gosmini, R.; Mangeney, P.; Alexakis, A.; Commerçon, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5433–5436.
- Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; García-Mellado, O.; Del Rio Portilla, F.; Amabile-Cuevas, C.; Alvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 957–961.

Figure 2. ORTEP view of **3b**.

corresponding *N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,2-dihydropyridine-2,4-dicarboxylic acids. The formation of intermediate **A** is crucial in explaining the obtention of an 1,2-dihydropyridine as the end product, which indicates a high 4-regioselectivity in the addition of C-nucleophiles as (TMS)ketene acetals over pyridines *N*-oxide.²¹

We have studied the transformation of the 2,4-dicarboxylic acids **2a–b** into iodolactones following the strategy of a halolactonization protocol. Thus, when compounds **2a** and **2b** were reacted in the condition described in Scheme 4, the bicyclic lactones [4.3.0] **3a** (mp 132 °C, yield: 43.9%) and **3b** (mp 126–128 °C, yield: 63.1%) were obtained, but surprisingly these do not contain iodine in their structure and the presence of an *exo*-cyclic double bond as a result of a decarboxylation at room temperature was observed. These results are quite different from lactones previously obtained by us under similar conditions.^{9,10}

According to its ¹H NMR, spectrum, **3a** contains four simple signals shifted at 1.19, 1.39, 1.89, and 2.02 ppm assigned to methyls, two coupled methine groups H2 and H3 ($\delta = 4.64$ and 6.36, $J = 8.79$ Hz) consistent with a *cis*-fused lactone system. Additionally, the double bond hydrogens in the tetrahydropyridine ring are localized at 6.13 and 6.36 ppm. The ¹³C spectrum confirmed the presence of an *exo*-cyclic double bond by signals at 118.4 and 118.9 ppm; the olefinic carbons of the tetrahydropyridine ring (C5 and C6) at 113.8 and 141.0 ppm; the carbonyl group of the lactone at 176.4 ppm, and lastly, the trifluoromethyl group at 119.6 ($J = 321$ Hz). Similar spectroscopic data were obtained for the analogous **3b**. Crystals suitable for X-ray analysis were grown from **3b** and allowed an unambiguous assessment of their structure (Fig. 2).²⁴

6. (a) Toscano, R. A.; Rosas, R.; Hernández-Galindo, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; García-Mellado, O. *Transition Met. Chem.* **1998**, *23*, 113–116; (b) Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Kurz, T.; Wang, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2807–2809.
7. (a) Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 940–941; (b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissrmann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724–3744; (c) Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8997–8999; (d) Schmidt, A.; Michalik, D.; Rotzoll, S.; Ullah, E.; Fischer, C.; Reike, H.; Görls, H.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2804–2814; (e) Xu, Y.; Aldeco, P. E.; Rudler, H.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4553–4556; (f) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Chem. Commun.* **2008**, 4150–4152; (g) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5552–5562.
8. Gualo-Soberanes, N. "Síntesis de lactonas bicíclicas vía Trifluorometansulfonato de N-[(trifluorometil)sulfonil] piridonio y acetales de bis(trimetilsilil)etena", Master's dissertation, UNAM, 2007.
9. (a) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortes, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714–3723; (b) Rudler, H.; Parlier, A.; Sandoval-Chavez, C.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1–5; (c) Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274–7279.
10. (a) Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. *Heterocyclic N-oxides*; Methuen: London, UK, 1967; (b) Albin, A.; Pietra, S. *Heterocyclic N-oxides*; CRC Press Wolfe Publishing: London, UK, 1991; (c) Katritzky, A. R.; Lam, J. N. *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011–1049; (d) Albin, A. *Synthesis* **1993**, 263–277; (e) Youssif, S. *ARKIVOC* **2001**, *i*, 242–268.
11. Ito, R.; Umezawa, N.; Higuchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 834–835. and references cited therein.
12. Chiral pyridine N-oxides and their analogues are useful catalysts or ligands for asymmetric catalysis; for the most recent examples, see: (a) Malkov, A. V.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Dufková, L.; Kotorá, M.; Zhu, F.; Kocovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341–5348; (b) Chelucci, G.; Belmonte, N.; Benaglia, M.; Pignataro, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4037–4041; For reviews, see: (c) Malkov, A. V.; Kocovský, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29–36; (d) Kwong, H. L.; Yeung, H. L.; Yeung, C. T.; Lee, W. S.; Lee, C. S.; Wong, W. L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188–2222; (e) Chelucci, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1373–1389; (f) Malkov, A. V.; Kocovský, P. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1737–1757; (g) Chelucci, G.; Thummel, R. P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129–3170; (h) García-Flores, F.; Flores-Michel, L. S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8235–8238.
13. (a) Balzarini, J.; Keyaerts, E.; Vijgen, L.; Vandermeer, F.; Stevens, M.; Clercq, E. D.; Egberink, H.; Ranst, M. V. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 472–481; (b) Stevens, M.; Pannecouque, C.; Clercq, E. D.; Balzarini, J. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1122–1135; (c) Balzarini, J.; Stevens, M.; Clercq, E. D.; Schols, D.; Pannecouque, C. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, 135–138; (d) Haginoya, N.; Kobayashi, S.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Nagata, T.; Hirokawab, Y.; Nagaharab, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5579–5586.
14. (a) Kurvatov, Y. V.; Solekhova, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1696–1697; (b) Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554–4557.
15. For a similar conversion of quinoline N-oxides, see: (a) Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127–3129; (b) Couturier, M.; Caron, L.; Tumidajski, S.; Jones, K.; White, T. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929–1932.
16. Keith, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9540–9543.
17. Keith, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 327–330.
18. (a) Anderson, H.; Gustafsson, M.; Bostrom, D.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3288–3291; (b) Duan, X. F.; Ma, Z. Q.; Zhang, F.; Zhang, Z. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 939–942; (c) Andersson, H.; Almqvist, F.; Olsson, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1335–1337; (d) Andersson, H.; Wang, X.; Björklund, M.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6941–6944; (e) Chung, J. Y. L.; Cvetovich, R. J.; McLaughlin, M.; Amato, J.; Tsay, F.-R.; Jensen, M.; Weissman, S.; Zewge, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8602–8613.
19. Raminelli, C.; Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4689–4691.
20. (a) Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020–18021; (b) Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781–7786; (c) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405; (d) Kanyiva, K. S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872–8874; (e) Campeau, L.-C.; Schipper, D. J.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266–3267; (f) Campeau, L.-C.; Megan, B.-L.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276–3277; (g) Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254–9256; For a similar reaction of N-iminopyridinium ylides, see: (h) Larivée, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52–54; (i) Prokhorov, A. M.; Mąkosza, M.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1444–1446.
21. Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341–1344.
22. *Crystal data for 2b*: C₂₀H₂₆F₃NO₆S, M = 465.48, monoclinic, space group P2₁/c, a = 15.194(4) Å, b = 12.243(3) Å, c = 12.143(3) Å, V = 2255.6(10) Å³, Z = 4, D_c = 1.371 g cm⁻³, (MoKα, λ = 0.71073), T = 173 K, R₁, wR₂, [I > 2σ(I)] = 0.0676, 0.1676. CCDC 768153.
23. (a) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077–3119; (b) Chen, Z.-C.; Stang, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3923–3926.
24. *Crystal data for 3b*: C₁₉H₂₄F₃NO₄S, M = 419.45, monoclinic, space group P2₁/c, a = 13.696(1) Å, b = 14.484(1) Å, c = 9.789(1) Å, V = 1876.2(3) Å³, Z = 4, D_c = 1.485 g cm⁻³, (MoKα, λ = 0.71073), T = 173 K, R₁, wR₂, [I > 2σ(I)] = 0.0369, 0.0931. CCDC 768154.

VI. CONCLUSIONES GENERALES.

Se logró una interesante contribución en la química orgánica sintética de ácidos y lactonas, al desarrollar métodos de síntesis de δ -halolactonas bicíclicas [3.3.1], δ -halolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}], γ -lactona bicíclica [4.3.0] y tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas, mediante la adición de acetales de cetena a azinas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico.

La reacción de adición nucleofílica regioselectiva de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena se da en piridinas sustituidas en posición 2 con grupos cloruro, fenilo, feniltricarbonilcromo y nitrilo, cuando estas son activadas con anhídrido trifluorometansulfónico, lo que lleva a la obtención de ácidos 1,4-dihidropiridin carboxílicos; mientras que la reacción de piridinas con sustituyentes metilo, metoxilo y vinilo no se lleva a cabo.

La reacción de halolactonización en medio básico produce las correspondientes *cis* δ -halolactonas con un átomo de iodo o bromo sobre el átomo de carbono puente de la lactona, como resultado de la *anillación 6-endo-trig* en la posición adyacente al átomo de nitrógeno de la 1,4-dihidropiridina precursora.

Las piridinas 2 sustituidas con grupos acetilo y el nitrilo, producen directamente en condiciones suaves de reacción, las *cis* γ -lactonas bicíclicas [4.3.0], como resultado de la adición nucleofílica de los acetales de cetena y la posterior lactonización vía una adición tipo Michael 5-*exo-trig*, sin necesidad de llevar a cabo la reacción de halolactonización.

La reacción de adición regioselectiva de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a *N*-óxido de piridina activado con anhídrido trifluorometansulfónico, da origen a productos los 2,4-di ácidos-1,2-dihidropiridin carboxílicos, que en condiciones de iodolactonización en medio básico, forman las tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas, obtenidas como producto de una reacción de descarboxilación.

Los resultados de las pruebas de actividad biológica, muestran que la actividad de los productos evaluados, está relacionada con el volumen estructural de las moléculas, observándose que existe una alta relación estructura-actividad biológica de los mismos.

VII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO.

- ∞ Estudiar la reactividad de piridinas activadas y sustituidas en las posiciones 3 y 4, en reacciones de adición nucleofílica de acetales de cetena.
- ∞ Obtener las lactonas correspondientes.
- ∞ Estudiar la reacción de lactonización tipo Michael con piridinas 2-sustituidas con otros grupos electro atractores.
- ∞ Estudiar la reactividad de *N*-óxidos de piridina con sustituyentes electro atractores, en reacciones de adición nucleofílica.
- ∞ Profundizar el estudio de actividad citotóxica de las lactonas que presentaron alta actividad y selectividad en estudios de estructura actividad *Comparative molecular field analysis (CoMFA)*.
- ∞ Realizar la síntesis asimétrica de lactonas empleando diversos inductores quirales.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.

VIII.1. Instrumentación y reactivos utilizados.

La espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó utilizando los espectrómetros JEOL Eclipse +300, Varian Unity, Bruker Avance de 300 MHz y Varian Inova de 500 MHz empleando como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3), acetona deuterada ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfoxido deuterado ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Las abreviaturas de las señales *s*, *d*, *dd*, *ddd*, *t*, *td*, *tc*, *m*, *c* y *cd* indican la multiplicidad de las mismas.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL, JMS-AX 505 HA a 70 eV presión 10^{-5} a 10^{-4} mmHg en la técnica de impacto electrónico (EI^+) y espectrómetro de masas JEOL, SX 102 A en la técnica de FAB^+ y masa exacta en alta resolución.

El estudio de análisis elemental se realizó en el Analizador Elemental External Analytical Inc. CE 440.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{Mo K}\alpha$ (0.71073 \AA) y la resolución estructural de los compuestos por Métodos Directos¹ mediante el programa SHELXL-97² y refinadas por el método de Cuadrados Mínimos (Full Matrix Least-squares). Las distancias interatómicas se expresan en Ångstrom (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$), los valores en los paréntesis son las desviaciones estándar de la última cifra significativa.

Los reactivos utilizados se adquirieron del catálogo Aldrich y se utilizaron sin purificación previa.

Los disolventes se secaron mediante destilación bajo atmósfera inerte (N_2), por ejemplo, el tetrahidrofurano (THF) sobre sodio y benzofenona, el

¹ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giocovazzo, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Canalli, M.J.; *Appl. Cryst* **1994**, 27, 435

² Sheldrick, G.M. Shelxl-97, Program for refinement of Crystal Structures, University of Goettingen, Germany, **1997**.

diclorometano sobre cloruro de calcio y la diisopropilamina se destiló y almacenó sobre potasa.

Se utilizaron como reveladores de cromatografía en placa fina; luz Uv, vapores de yodo, reactivo de Dragendorff y solución al 10% de ácido fosfomolibdico [H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] en etanol.

VIII.2. Método general para la preparación de los éteres de trimetilsililo.

En un reactor de tres bocas con agitación mecánica equipado con un embudo de adición y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron; 90 mL de dietil éter anhidro como disolvente, el ácido carboxílico y clorotrimetilsilano, posteriormente, se adicionó piridina gota a gota. Se dejó reaccionar la mezcla a reflujo durante dos horas. Transcurrido el tiempo se filtró la mezcla con celita y se purificó el éster destilándolo a presión reducida (20 a 30 mmHg).

☞ Ciclohexanocarboxilato de 1,1,1-trimetilsililo (47).

Se utilizaron 64 g (320 mmoles) de ácido ciclohexano carboxílico, 40 mL de clorotrimetilsilano (34.6 g, 320 mmoles) y 26 mL de piridina (25.3 g, 320 mmoles). El producto se obtuvo con un rendimiento de 48.1% (43.6 g, 217.5 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 71°C de fórmula mínima C₁₀H₂₀O₂Si, peso molecular 200.1 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.19 (s, 9H, SiMe₃, H¹), 1.28 (m, 2H, CH₂, H⁶, J=11.4,12.9), 1.6 (d, 4H, CH₂, H⁵, J=28.1), 1.83 (d, 4H, CH₂, H⁴, J=9.2), 2.2 (m, 1H, CH, H³).

☞ 2-Metilpropanoato de 1,1,1-trimetilsililo (48).

El 2-metilpropanoato de 1,1,1-trimetilsililo **48** se preparó a partir de 14.8 mL (14.1 g, 16 mmoles) de ácido 2-metilpropanoico, 12.9 mL (12.6 g, 16 mmoles) de piridina y 12.9 mL (12.6 g, 16 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 63.0% (16.1 g, 100.6 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 50°C de fórmula mínima C₇H₁₆O₂Si, peso molecular 160.3 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.19 (s, 9H, SiMe₃, H¹), 1.07 (d, 6H, CH₃, H⁴, J=3.2), 2.31 (c, 1H, CH, H³, J=7.0, 13.9).

∞ Propanoato de 1,1,1-trimetilsililo (49).

El propionato de 1,1,1-trimetilsililo **49** se preparó a partir de 40.3 mL (40 g, 540.0 mmoles) de ácido propionico, 143.6 mL (42.6 g, 539.9 mmoles) de piridina y 58 mL (58.7 g, 539.9 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 51.0% (40.2 g, 274.8 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 58°C de fórmula mínima $C_6H_{14}O_2Si$, peso molecular 146.3 g/mol. **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.21 (*s*, 9H, $SiMe_3$, H^1), 2.1 (*c*, 3H, CH_3 , H^4 , $J=7.4, 8.0, 15.4$), 2.26 (*c*, 1H, CH , H^3 , $J=7.7, 7.4, 15.0$); **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : -0.4 (3C, $SiMe_3$, C^1), 9.0 (CH_3 , C^4), 29.0 (CH_2 , C^3), 175.0 (C=O, C^2).

∞ Acetato de trimetilsililo (50).

El acetato de trimetilsililo **50** se preparó a partir de 30 mL (31.5 g, 524.1 mmoles) de ácido acético, 65.9 mL (56.6 g, 524.1 mmoles) de piridina y 42.3 mL (41.4 g, 524.1 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 55.3% (38.5 g, 292.0 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 30°C de fórmula mínima $C_5H_{12}O_2Si$, peso molecular 132.0 g/mol. **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.1 (*s*, 9H, $SiMe_3$, H^1), 1.84 (*s*, 3H, CH_3 , H^2).

∞ But-3-enoato de trimetilsililo (51).

El ester de trimetilsilicio **51** se preparó a partir de 18.9 mL (19.1 g, 222.0 mmoles) de ácido 3-butenico, 17.8 mL (17.4 g, 222. mmoles) de piridina y 29.1 mL (24.9 g, 230.0 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 63.2% (20.9 g, 131.8 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 45°C de fórmula mínima $C_7H_{14}O_2Si$, peso molecular 158.3 g/mol. **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.14 (*s*, 9H, $SiMe_3$, H^1), 2.96 (*d*, 2H, CH_2 , H^3 , $J=4.53, 9.93$), 4.96_{*cis*} (*t*, H, CH_2 , H^5), 5.01_{*trans*} (*t*, H, CH_2 , H^5 , $J=1.53$) 5.75 (*m*, CH, H^4 , $J=2.9$).

VIII.3. Método general para la preparación de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena.

En un matraz de fondo redondo de una boca (500 mL) bajo atmósfera inerte, se preparó diisopropilamiduro de litio (LDA) a -78°C , utilizando como disolvente 80 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF). Transcurrido el tiempo se adicionó gota a gota el acetal de trimetilsilil éster correspondiente (**47**, **48**, **49**, **50** **0 51**), después de 30 minutos a la misma temperatura, se adiciono gota a gota el clorotrimetilsilano. La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró bajo atmósfera de nitrógeno sobre celita y el acetal de cetena se purificó por destilación a presión reducida (20 a 30 mmHg).

☞ Ciclohexiliden[(1,1,1-trimetilsilil)oxi]metil-(1,1,1-trimetilsilil)éter (**52**).

El acetal de cetena **52** se preparó utilizando 15 mL (15 g, 6.3 mmoles) de ciclohexanocarboxilato de 1,1,1-trimetilsililo **47**, 9.6 mL (6.9 g, 68 mmoles) de diisopropilamina, 43.2 mL (68 mmoles, 1.6 M) de *n*-butil litio (*n*-BuLi) y 8.6 mL (7.5 g, 68 mmoles) de clorotrimetilsilano. Se obtuvo un líquido incoloro de aroma característico que destiló a 90°C , con rendimiento de 80.4% (14.6 g, 53.7 mmoles); con fórmula mínima $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}_2$, peso molecular 272.2 g/mol. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.16 (s, 18H, SiMe_3 , H^1), 0.24 (s, 2H, CH_2 , H^6), 1.42 (s, 4H, CH_2 , H^5), 2.0 (s, 4H, CH_2 , H^4); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 0.28 (6C, SiMe_3 , C^1), 27.0 (CH_2 , C^6), 27.5 (4C, CH_2 , $\text{C}^{4,5}$), 96.8 ($\text{C}=\text{C}$, C^3), 142.5 ($\text{C}=\text{C}$, C^2).

☞ 2-Metil-1-[(1,1,1-trimetilsilil)oxi]-1-propenil(1,1,1-trimetilsilil)éter (**53**).

El compuesto **53** se preparó utilizando 16 mL (16.1 g, 100.6 mmoles) del compuesto **48**, 15.50 mL (11.2 g, 110 mmoles) de diisopropilamina, 94.8 mL (110 mmoles, 1.2M) de *n*-BuLi y 13.5 mL (12.0 g, 110 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 49.3% (11.5 g, 49.6 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 68°C con fórmula mínima $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}_2$, peso molecular 232.5 g/mol. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.17 (s, 18H, SiMe_3 , H^1), 1.50

(s, 6H, CH₃, H⁴); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 0.3 (6C, SiMe₃, C¹), 17.1 (2C, CH₃, C⁴), 88.1 (CH, C³), 144.8 (C=C, C²).

∞ **1,1,1-Trimetilsilil{1-[1,1,1-trimetilsilil]oxi}1-propenil}éter (54).**

El compuesto **54** se preparó a partir de 30 mL (30 g, 205 mmoles) del compuesto **49**, 31.6 mL (22.8 g, 225.9 mmoles) de diisopropilamina, 90.4 mL (225.9 mmoles, 2.5M) de *n*-BuLi y 32.74 mL (28.1 g, 225.9 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 35.6% (15.9 g, 72.6 mmoles); líquido incoloro que destiló a 90°C con fórmula mínima C₉H₂₂O₂Si₂, peso molecular 218.4 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: -0.02 (s, 18H, SiMe₃, H¹), 1.78 (d, 3H, CH₃, H⁴), 2.25 (c, CH, H³, J=7.6); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 1.74 (6C, SiMe₃, C¹), 25.5 (CH₃, C⁴), 67.7 (CH=C, C³), 178.8 (C=CH, C²).

∞ **2,2,6,6-Tetrametil-4-metilen-3,5-dioxa-2,6-disilaheptano (55).**

El compuesto **55** se preparó utilizando 15 mL (15 g, 113.6 mmoles) del compuesto **50**, 17.5 mL (12.6 g, 124.9 mmoles) de diisopropilamina, 49 mL (124.9 mmoles, 2.0M,) de *n*-BuLi y 15.8 mL (13.6 g, 124.9 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 47.0% (11.2 g, 55.1 mmoles); es un líquido incoloro que destiló a 66°C con fórmula mínima C₈H₂₀O₂Si₂, peso molecular 204.0 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.14 (s, 18H, SiMe₃, H¹), 1.81 (s, H, CH, H³), 3.1 (s, CH, H³); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: -0.14 (6C, SiMe₃, C¹), 25.5 (CH₃, C⁴), 66.1 (CH₂=C, C³), 173.2 (C=CH, C²).

∞ **4-Alliliden-2,2,6,6-tetrametil-3,5-tetrametil-3,5-dioxa-2,6-disilaheptano (56).**

El compuesto **56** se preparó utilizando 22.5 mL (22.5 g, 142.0 mmoles) del éster **51**, 22.0 mL (15.8 g, 156.2 mmoles) de diisopropilamina, 98 mL (156.2 mmoles, 1.6 M,) de *n*-BuLi y 20.0 mL (16.9 g, 156.2 mmoles) de clorotrimetilsilano. El producto se obtuvo con un rendimiento de 77.8% (25.5 g, 110.1 mmoles); como líquido incoloro que destiló a 90°C con fórmula mínima C₁₀H₂₂O₂Si₂, peso molecular 230.5 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.24 (s, 9H, SiMe₃, H¹), 0.27 (s, 9H, SiMe₃, H¹), 4.44_{cis} (dd, CH₂, H⁵, J=10.44), 4.55_{trans} (dd, H, CH₂, H⁵, J=9.75), 4.76 (dd, CH, H³, J=17.46) 6.43(m,CH, H², J=3.7, 6.7).

VIII.4. Método general para la preparación de los ácidos *N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il carboxílicos.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con agitador magnético, bajo atmósfera de inerte, en baño de acetona-hielo seco a -78°C , se colocaron 20 ml de cloruro de metileno anhidro y la piridina correspondiente, posteriormente se adicionó gota a gota el anhídrido trifluorometansulfónico, después de observar un precipitado blanco, el trifluorometansulfonato de *N*-[(trifluorometan)sulfonyl] piridinio [38, 61, 62, 63, 64 y 79], se dejó en agitación durante 15 minutos -78°C , posteriormente se adicionó gota a gota el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena. La temperatura de la reacción se llevó a 10°C , se retiró el baño y posteriormente se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 hr.

Transcurrido el tiempo se observó una solución de color verde oscuro, a la que se adicionaron 30 mL de agua destilada (pH de fase acuosa 1), después se separó la fase orgánica y se realizaron 3 lavados con 50 mL con agua destilada hasta que la fase acuosa alcanzó pH 7; la fase orgánica se secó, filtró en celita y evaporó a presión reducida; el producto obtenido se purificó dependiendo el caso mediante; extracción selectiva con diclorometano y solución básica de Na_2CO_3 y HCl al 37% o cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo.

☞ Ácido 2-{1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il}propanoico (59).

Para sintetizar el ácido 59 se preparó la sal de piridinio 38, utilizando 1 mL (0.9 g, 12.4 mmoles) de piridina y 2 mL (3.5 g, 12.4 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y se adicionaron 4.0 mL (4.0 g, 18.6 mmoles) de 1,1,1-trimetilsilil{1-[1,1,1-trimetilsilil]oxi}1-propenil}éter 54. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, es un líquido ámbar que se obtiene con rendimiento de 55.7% (2.1 g, 7.2 mmoles); con fórmula mínima $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, peso molecular 285.2 g/mol. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.21 (*t*, 3H, CH_3 , H^9 , $J=7.2$), 2.5 (*d*, CH, H^7 , $J=6.9$), 3.52 (*m*, CH, H^4 , $J=6.6$), 5.17 (*dd*, 2H, CH, $\text{H}^{3,5}$, $J=3.9, 8.6$), 6.47

(*dd*, 2H, CH, H^{2,6}, *J*=0.3, 8.0), 9.85 (*s*, OH); ¹³C RMN (CD₃OD, 75 MHz) δ : 15.1 (CH₃, C⁹), 28.5 (CH, C⁴), 42.0 (CH, C⁷), 111.8 (CH, C^{3,5}), 119.8 (*c*, CF₃, C¹, *J*=300), 121.98 (CH, C^{2,6}), 176.8 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3237-2942, 1731, 1070, 1640 y 937 (ácido carboxílico); 1461 y 734 (metilenos); 1412, 1201 y 769 (trifluorometansulfonilo); **EMFAB** *m/z* 284 (21.5%) [M-1]⁺; **ARFAB** C₉H₉O₄NF₃S exper. 284.0199 calcd. 284.0204, **AE** exper. C=38.14%, H=5.05%, N=4.69%, calcd. C=37.90%, H=3.53%, N=4.91%.

☞ **Ácido {1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}acético (60).**

En la síntesis de **60** se utilizaron 0.5 mL (0.5, 6.1 mmoles) de piridina, 1 mL (1.7 g, 6.1 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.7 mL (1.7 g, 9.2 mmoles) de acetal **57**, después de purificar mediante extracción selectiva, se obtuvo un producto líquido viscoso color ámbar con rendimiento de 61.4% (1.0 g, 3.8 mmoles), fórmula mínima C₈H₈F₃NO₄S, peso molecular 271.0 g/mol. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ : 2.66 (*d*, 2H, CH₂, H⁷ *J*=7.0), 3.27 (*s*, H, CH, H⁴ *J*=3.0), 5.12 (*dd*, 2H, CH, H^{3,5} *J*=4.8, 3.6), 6.44 (*d*, 2H, CH, H^{2,6} *J*=8.0), 11.90 (*s*, OH); ¹³C RMN (CD₃OD, 75 MHz) δ : 29.9 (CH₂, C⁷), 43.0 (CH, C⁴), 114.3 (2C, CH, C^{3,5}), 123.1 (2C, CH, C^{2,6}), 121.8 (*c*, CF₃, C¹, *J*=316), 174.4 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3239-2985, 1731, 1079 y 939 (ácido carboxílico); 1411, 1199 y 697 (trifluorometansulfonilo); **EMIE** *m/z* 270 (2.5%) [M-1]⁺, **AE** exper. C=35.52%, H=4.18%, N=4.72%, calcd. C=35.39%, H=4.18%, N=4.67%.

☞ **Ácido 1-{2-cloro-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexano carboxílico (65).**

Para sintetizar el ácido **65** se preparó la sal de 2-cloro piridinio **61**; utilizando 1 mL (0.8 g, 7.3 mmoles) de 2-cloro piridina y 2.23 ml (2.1 g, 7.3 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico, después se adicionaron 3 mL (3.0 g, 11.0 mmoles) de ciclohexiliden[(1,1,1-trimetilsilil)oxi]metil-(1,1,1-trimetilsilil) éter **52**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 161.7°C con rendimiento de 41.9% (1.2 g, 3.1 mmoles), fórmula mínima C₁₃H₁₅ClF₃NO₄S, peso molecular 373.8 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, (CD₃)₂SO, 300 MHz) δ : 1.22 (*m*, 5H, 5CH₂, H^{9b,10b,11a,12a,13a}), 1.64 (*d*, 2H, 2CH₂, H^{11b,12b,13b}, *J*=10.15), 2.02 (*d*, 2H, 2CH₂, H^{9a,10a}, *J*=12.18), 3.19 (*t*, CH, H⁴ *J*=5.1),

5.42 (*dt*, CH, H⁵ $J=1.8, 3.3, 5.16$), 5.55 (*dd*, CH, H³, $J=1.7, 5.5$), 6.55 (*d*, CH, H⁶, $J=7.6$), 10.77 (*s*, OH); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 22.8 (3C, CH₂, C^{11,12,13}), 30.14 (2C, CH₂, C^{9,10}), 43.4 (CH, C⁴), 51.1 (C, C⁷), 113.9 (CH, C⁵), 116.3 (CH, C³), 118.7 (*c*, CF₃, C¹, $J=322$), 122.9 (C, C²), 126.0 (CH, C⁶), 175.4 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3091-2569, 1694, 1078 y 945 (ácido carboxílico); 1455 y 722 (metilenos); 1415, 1189 y 774 (trifluorometansulfonilo); 749 y 579 (cloruro); EMFAB m/z 246 (100%) [M-1-[[C₆H₁₀]+CO₂]]⁺, AE exper. C=41.60%, H=4.06%, N=3.62%, calcd. C=41.77%, H=4.04%, N=3.75%.

☞ **Ácido 2-{2-cloro-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidro piridin-4-il}-2-metil propanoico (66).**

En la síntesis de **66** se utilizaron 1 mL (1.2 g, 10.6 mmoles) de 2-cloro piridina, 1.8 mL (2.9 g, 10.6 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 3.7 mL (3.7 g, 15.8 mmoles) de acetal **53**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido cristalino que funde a 80°C con rendimiento de 90.1% (3.2 g, 9.5 mmoles), fórmula mínima C₁₀H₁₁ClF₃NO₄S, peso molecular 333.7 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.22 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁰), 1.25 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 3.75 (*d*, CH, H⁴, $J=6.0$), 5.18 (*dd*, CH, H⁵, $J=5.1, 8.1$), 6.64 (*dd*, CH, H³, $J=0.6, 8.1$), 6.85 (*t*, CH, H⁶, $J=0.9$); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.6 (CH₃, C¹⁰), 22.3 (CH₃, C⁹), 46.2 (CH, C⁴), 46.5 (C, C⁷), 108.6 (CH, C⁵), 119.0 (C, C²), 119.1 (*c*, CF₃, C¹, $J=322$), 121.7 (CH, C³), 123.0 (CH, C⁶), 183.3 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3106-2575, 1700, 1082 y 947 (ácido carboxílico), 1473 y 654 (metilos); 1473, 1160, 802 (trifluorometansulfonilo); 736 y 572 (cloruro); EMFAB m/z 332 (10%) [M-1]⁺; ARFAB C₁₀H₁₀ClNSO₄F₃ exper. 331.9981, calcd. 331.9971.

☞ **Ácido 2-{2-cloro-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}propanoico (67).**

En la síntesis de **67** se utilizaron 0.5 mL (0.6 g, 5.3 mmoles) de 2-cloro piridina, 0.9 mL (1.5 g, 5.3 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.6 mL (1.6 g, 7.9 mmoles) de acetal **54**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un producto líquido viscoso de color ámbar oscuro con rendimiento de 63.7% (1.1 g, 3.4 mmoles), fórmula mínima C₉H₉ClF₃NO₄S, peso

molecular 319.7 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) **δ**: 1.09 (s, 3H, CH₃, H⁹), 2.49 (s, CH, H⁷), 3.36 (s, CH, H⁴), 5.38 (dd, CH, H⁵), 6.46 (d, CH, H³, *J*=7.4, 3.7), 7.47 (s, CH, H⁶), 10.54 (s, OH); **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz) **δ**: 12.4 (CH₃, C⁹), 37.3 (CH, C⁴), 43.4 (CH, H⁷), 117.3 (CH, C⁵), 119.6 (c, CF₃, C¹, *J*=291), 123.8 (CH, C⁶), 125.1 (C, C²), 126.4 (CH, C³), 178.6 (C=O, C⁸); **IR** *v*_{max} (cm⁻¹): 3070-2934, 1711, 1072 y 992 (ácido carboxílico), 1415, 1204, 769 (trifluorometansulfonilo); 745 y 592 (cloruro); **EMFAB** *m/z* 318 (13%) [M-1]⁺; **ARFAB** C₉H₈ClNSO₄F₃ exper. 317.9811, calcd. 317.9815.

☞ **Ácido {2-cloro-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} acético (68).**

En la síntesis de **68** se utilizaron 0.5 mL (0.6 g, 5.3 mmoles) de 2-cloro piridina, 0.9 mL (1.5 g, 5.3 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.6 mL (1.6 g, 7.9 mmoles) de acetal **55**, después de purificar mediante cromatografía en columna, se obtuvo un producto líquido viscoso de color ámbar con rendimiento de 71.6% (1.2 g, 3.8 mmoles), fórmula mínima C₈H₇ClF₃NO₄S, peso molecular 305.7 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) **δ**: 2.52 (dd, CH, H⁴ *J*=11.4), 3.35 (t, 2H, CH₂, H⁷ *J*=38.9), 5.05 (s, CH, H⁵), 6.23 (s, CH, H³), 6.48 (s, CH, H⁶), 7.83 (s, OH); **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz) **δ**: 35.7 (CH, C⁴), 38.9 (CH₂, C⁷), 110.9 (CH, C⁵), 119.4 (c, CF₃, C¹, *J*=314), 119.9 (CH, C³), 120.4 (CH, C²), 120.9 (CH, C⁶), 175.2 (C=O, C⁹); **IR** *v*_{max} (cm⁻¹): 3112-2926, 1716, 1083 y 967 (ácido carboxílico), 1416, 1232, 809 (trifluorometansulfonilo); 745 (cloruro); **EMEI** *m/z* 304 (1.9%) [M-1]⁺.

☞ **Ácido 1-{2-fenil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexano carboxílico (69).**

Para sintetizar el ácido **69** se preparó la sal de 2-fenil piridinio **62**, utilizando 0.5 mL (0.5 g, 3.2 mmoles,) de 2-fenil piridina y 0.5 ml (0.9 g, 3.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico, después se adicionaron 1.3 mL (1.3 g, 4.0 mmoles,) de ciclohexiliden[(1,1,1-trimetilsilil)oxi]metil-(1,1,1-trimetil silil) éter **52**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido blanco que funde entre 170 y 172°C en rendimiento de 83.8% (1.1 g, 2.7 mmoles), fórmula mínima C₁₉H₂₀F₃NO₄S, peso molecular 415.4 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, CD₃CN, 300 MHz) **δ**: 1.33 (m, 5H, 5CH₂, H^{9,10,11,12,13}), 1.68 (d, 3H, 3CH₂, H^{11,12,13}, *J*=7.1), 2.12 (d, 2H, 2CH₂, H⁸, *J*=11.3), 3.25 (s, CH, H⁴), 5.30 (d, CH, H⁵,

$J=1.92$), 5.98 (*d*, CH, H³, $J=6.7$), 6.74 (*d*, CH, H⁶, $J=7.7$, 16.5), 7.35 (*s*, 4H, 4CH, H^{19,20,22,23}), 7.77 (*t*, CH, H²¹, $J=58.2$), 8.804 (*s*, OH); ¹³C RMN (CDCl₃, CD₃CN, 75 MHz) δ : 22.9 (2CH₂, C^{11,12}), 25.1 (CH₂, C¹³), 30.5 (2CH₂, C^{9,10}), 42.1 (CH, C⁴), 51.0 (C, C⁷), 114.5 (CH, C³), 116.3 (CH, C⁵), 117.0 (CH, C⁶), 125.6 (*c*, CF₃, C¹, $J=306$), 126.1 (CH, C²²), 127.5 (2CH, C^{19,23}), 127.6 (CH, C²⁰), 128.3 (CH, C²¹), 135.9 (C, C¹⁸), 137.4 (C, C²), 178.6 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} : 3084-2572, 1689, 1032 y 973 (ácido carboxílico); 1450, 695 (metilenos); 1402, 1197, 758 (trifluorometansulfonilo); 3036, 785 y 695 (fenilo); EMFAB m/z 414 (4.5%) [M+1]⁺, AE exper. C=54.93%, H=4.84%, N=3.49%, calcd. C=54.93%, H=4.85%, N=3.37%.

☞ **Ácido 2-metil-2-{2-fenil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} propanoico (70).**

En la síntesis de **70** se utilizaron 0.6 g (3.5 mmoles) de 2-fenil piridina, 0.6 mL (1.0 g, 3.5 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.2 mL (1.2 g, 5.2 mmoles) de acetal **53**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido blanco que funde a 98°C con rendimiento de 25.0% (0.3 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima C₁₆H₁₆F₃NO₄S, peso molecular 375.4 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.24 (*s*, 6H, CH₃, H^{9,10}), 3.49 (*d*, CH, H⁴, $J=2.2$), 5.23 (*t*, CH, H⁵, $J=1.8$), 5.38 (*t*, CH, H³, $J=2.2$), 6.73 (*t*, CH, H⁶, $J=7.0$), 7.34 (*s*, 5H, CH, H^{19,20,21,22,23}), 9.81 (*s*, OH); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.9 (CH₃, C^{9,10}), 41.2 (CH, C⁴), 46.0 (C, C⁷), 114.7 (CH, C³), 117.2 (2CH, C^{5,6}), 119.8 (*c*, CF₃, C¹, $J=302$), 126.9 (CH, C²²), 127.8 (2CH, C^{19,23}), 127.9 (CH, C²⁰), 128.0 (CH, C²¹), 136.1 (C, C¹⁸), 138.2 (C, C²), 182.9 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3432-2513, 1707, 1054 y 946 (ácido carboxílico), 1470 y 695 (metilos); 1470, 1201, 766 (trifluorometansulfonilo); 3064, 847 y 695 (fenilo); EMFAB m/z 374 (6.4%) [M-1]⁺, AE exper. C=51.4%, H=4.39%, N=3.76%, calcd. C=51.20%, H=4.30%, N=3.73%.

☞ **Ácido 2-{2-fenil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} propanoico (71).**

En la síntesis de **71** se utilizaron 0.6 g (3.5 mmoles) de 2-fenil piridina, 0.6 mL (1.0 g, 3.5 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.1 mL (1.1 g, 5.2 mmoles) de acetal **54**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un líquido muy oscuro con rendimiento de 54.5% (0.7 g, 1.9 mmoles),

fórmula mínima $C_{15}H_{14}F_3NO_4S$, peso molecular 361.3 g/mol. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.86 (c, H, CH_3 , H^9 , $J=6.87$, 8.25), 2.47 (d, H, CH, H^7 , $J=6.06$), 3.35 (s, CH, H^4), 5.09 (d, CH, H^5 , $J=5.8$), 5.14 (dd, CH, H^3 , $J=37.8$), 6.63 (d, CH, H^6 , $J=31.8$), 7.52 (m, 5H, 5CH, $H^{19,20,21,22,23}$), 10.78 (s, OH); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 13.2 (CH_3 , C^9), 36.3 (CH, C^4), 44.1 (CH, C^7), 53.4 (CH, C^5), 118.6 (CH, C^3), 121.5 (c, CF_3 , C^1 , $J=232$), 127.5 (CH, C^{22}), 127.8 (2CH, $C^{19,23}$), 128.5 (CH, C^{20}), 129.1 (CH, C^{21}), 136.1 (C, C^{18}), 1378 (C, C^2), 175.2 (C=O, C^8); IR ν_{max} (cm^{-1}): 3060-2881, 1710, 1051 y 972 (ácido carboxílico); 1410, 1196, 766 (trifluorometansulfonilo); 1446, 695 (metilenos); 3060, 774 y 695 (fenilo); EMFAB m/z 360 (3.9%) $[M]^{+}$; ARFAB $C_{15}H_{13}O_4NF_3S$ exper. 360.0514 calcd. 360.0517.

☞ **Ácido {2-fenil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} acético (72).**

En la síntesis de **57** se utilizaron 0.6 g (3.5 mmoles) de 2-fenil piridina, 0.6 mL (1.0 g, 3.5 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.1 mL (1.1 g, 5.2 mmoles) de acetal **55**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un líquido muy oscuro con rendimiento de 72.1% (0.9 g, 2.5 mmoles), fórmula mínima $C_{14}H_{12}F_3NO_4S$, peso molecular 347.3 g/mol. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.66 (dd, 4H, $2CH_2$, H^7 , $J=7.44$), 3.73 (dd, 2H, $2CH$, H^4 , $J=3.87$, 10.1), 5.36 (dd, 2H, $2CH$, H^5 , $J=3.84$), 6.1 (d, 2H, $2CH$, H^3 , $J=65.6$), 6.69 (d, CH, H^6 , $J=29.64$), 7.47 (t, 10H, 10CH, $H^{19,20,21,22,23}$), 9.45 (s, OH); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 30.50 (CH, C^4), 36.6 (CH_2 , C^7), 40.30 (CH_2 , C^7), 53.4 (CH, C^5), 119.3 (CH, C^3), 120.8 (CH, C^6), 127.5 (CH, C^{22}), 126.7 (CH, C^{22}), 127.3 (2CH, $C^{19,23}$), 127.8 (2CH, $C^{19,23}$), 128.1 (CH, C^{20}), 128.6 (CH, C^{20}), 128.9.1 (CH, C^{21}), 129.4 (CH, C^{21}), 136.97 (C, C^{18}), 137.2 (C, C^2), 175.2 y 173.1 (2(C=O), C^8); IR ν_{max} (cm^{-1}): 3381-2856, 1713, 1032 (ácido carboxílico); 1406, 1195, 774 (trifluorometansulfonilo); 3060, 843 y 695 (fenilo); EMIE m/z 347 (2.52%) M^{+} .

☞ **Ácido 1-{2-feniltricarbonilcromo-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexano carboxílico (73).**

Para sintetizar el ácido **73** se preparó la sal de 2-feniltricarbonil cromo piridinio **63**, utilizando 0.3 g (1.0 mmoles) de 2-feniltricarbonilcromo piridina y

0.2 ml (0.3 g, 1.0 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y se adicionaron 0.4 mL (0.4 g, 1.5 mmoles) acetal de cetena **52**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido naranja amorfo que funde entre 168 y 170°C en rendimiento de 36.1% (0.2 g, 3.7 mmoles), fórmula mínima $C_{22}H_{20}CrF_3NO_7S$, peso molecular 551.5 g/mol. **¹H RMN** ($CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, 300 MHz) δ : 1.24 (*m*, 5H, $5CH_2$, $H^{9,10,11,12,13}$, $J=12$), 1.66 (*d*, 3H, $3CH_2$, $H^{11,12,13}$, $J=9.2$), 2.07 (*d*, 2H, $2CH_2$, $H^{9,10}$, $J=12.3$), 3.25 (*s*, CH, H^4), 5.27 (*t*, CH, H^{20} , $J=6.0$), 5.52 (*dd*, 2H, $2CH$, $H^{5,23}$, $J=7.5, 5.0$), 5.7 (*s*, CH, H^{21}), 5.85 (*s*, CH, H^3), 6.65 (*d*, CH, H^6), 7.35 (*d*, CH, $H^{19,22}$); **¹³C RMN** ($CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, 75 MHz) δ : 23.1 (2C, $2CH_2$, $C^{11,12}$), 25.4 (CH_2 , C^{13}), 30.6 (2C, $2CH_2$, $C^{9,10}$), 42.0 (CH, C^4), 50.8 (C, C^7), 77.2 (CH, C^{19}), 88.3 (CH, C^{20}), 94.8 (CH, C^{23}), 96.8 (CH, C^{21}), 106.2 (C, C^{18}), 115.7 (CH, C^5), 117.86 (CO, C^{25}), 119.6 (C, CF_3 , C^1 , $J=325.0$), 122.5 (CH, C^3), 125.6 (CH, C^6), 128.4 (CO, C^{26}), 128.7 (CO, C^{26}), 128.9 (CH, C^{20}), 132.8 (C, C^2), 176.3 (C=O, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3083-2639, 1694, 1037 y 973 (ácido carboxílico); 1969, 1901 y 1874 (carboxilos metálicos) 1543, 659 (metilenos); 1410, 1201, 764 (trifluorometansulfonilo); 3083, 764 y 695 (fenilo); **EMFAB** m/z 551 (4.9%) $[M]^+$, **AE** exper. C=48.72%, H=3.98%, N=2.85%, calcd. C=47.91%, H=3.65%, N=2.85%.

∞ **Ácido 2-{2-feniltricarbonilcromo-1-[(trifluorometil) sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metil propanoico (74).**

En la síntesis de **74** se utilizaron 0.6 g (2.0 mmoles) de 2-tricarbonil cromofenilpiridina, 0.4 mL (0.6 g, 2.0 mmoles) de anhídrido trifluoro metansulfónico y 1.0 mL (1.0 g, 4.0 mmoles) de acetal **53**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido amarillo amorfo, que funde entre 152.1 y 153.4°C con rendimiento de 60.6% (0.6 g, 1.3 mmoles), fórmula mínima $C_{19}H_{16}CrF_3NO_7S$, peso molecular 511.4 g/mol. **¹H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.27 (*s*, 3H, CH_3 , H^{10}), 1.29 (*s*, 3H, CH_3 , H^9), 3.46 (*s*, CH, H^4), 5.23 (*t*, CH, H^{20} , $J=6.3$), 5.41 (*d*, CH, H^5 , $J=6.0$), 5.68 (*d*, CH, H^{21} , $J=6.0$), 6.68 (*dd*, CH, H^6 , $J=3.6, 7.2, 16.7$), 7.27 (*s*, CH, H^{22}), 7.35 (*s*, CH, H^{19}); **¹³C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 22.0 ($2CH_3$, $C^{9,10}$), 41.2 (CH, C^4), 46.0 (C, C^7), 77.2 (CH, C^{19}), 87.9 (CH, C^{20}), 95.5 (CH, C^{23}), 97.4 (CH, C^{21}) 105.7 (C, C^{18}), 115.5 (CH, C^5), 118 (CO, C^{25}), 119.0 (C, CF_3 , C^1 , $J=300$), 122.2 (CH, C^3), 126.3 (CH, C^6), 127 (CO, C^{26}), 128.0 (CH, C^{22}), 128.0 (CO, C^{24}), 133.7 (C, C^2), 182.4 (C=O, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3083-2564, 1697, 1046 y 964 (ácido carboxílico), 1973 y 1885

(carboxilos metálicos); 1470 y 698 (metilos); 3083, 768 y 680 (fenilo); 1404, 1219 y 788 (trifluorometansulfonilo); **EMEI** m/z 511 (5.8%) $[M]^+$; **ARFAB** $C_{19}H_{16}F_3NSO_7Cr$ exper. 511.0003, calcd. 511.0005.

∞ **Ácido 2-{2-feniltricarbonilcromo-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}propanoico (75).**

En la síntesis de **75** se utilizaron 0.3 g (0.9 mmoles) de 2-tricarbonil cromofenilpiridina, 0.2 mL (0.3 g, 0.9 mmoles) de anhídrido trifluoro metansulfónico y 0.3 mL (0.3 g, 1.4 mmoles) de acetal **54**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un líquido ámbar con rendimiento de 95.4% (0.5 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima $C_{18}H_{14}CrF_3NO_7S$, peso molecular 497.4 g/mol. **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.19 (*d*, 3H, CH_3 , H^9), 1.97 (*s*, CH, H^7), 3.41 (*s*, CH, H^4), 4.06 (*d*, CH, H^5 , $J=13.7$), 5.22 (*d*, 2CH, $H^{20,23}$, $J=4.11$), 5.39 (*d*, CH, H^3 , $J=5.8$), 5.59 (*s*, CH, H^6), 6.27 (*d*, CH, H^{22} , $J=6.72$), 7.19 (*d*, CH, H^{19}); **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 13.4 (CH_3 , C^9), 36.3 (CH, C^4), 49.0 (CH, C^7), 60.5 (CH, C^{19}), 88.9 (CH, C^{20}), 94.5 (CH, C^{23}), 96.2 (CH, C^{21}) 105.6 (C, C^{18}), 116.8 (CH, C^5), 119.0 (*c*, CF_3 , C^1 , $J=300$), 123.0 (CO, C^{25}), 124.2 (CH, C^3), 126.2 (CH, C^6), 126.7 (CO, C^{26}), 127.7 (CH, C^{22}), 128.0 (CO, C^{24}), 133.7 (C, C^2), 179.6 (C=O, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3094-2937, 1708, 1051 y 968 (ácido carboxílico), 1972 y 1892 (carboxilos metálicos); 1450 y 688 (metilos); 3094, 763 y 657 (fenilo); 1412, 1217 y 763 (trifluorometansulfonilo); **EMEI** m/z 497 (3.1%) $[M]^+$; **ARFAB** $C_{12}H_9F_3NSO_2$ exper. 288.0305, calcd. 288.0306.

∞ **Ácido {2-feniltricarbonilcromo-1-[(trifluorometil)sulfonil 1,4-dihidro-4-piridinil}acético (76).**

En la síntesis de **76** se utilizaron 0.2 g (0.7 mmoles) de 2-tricarbonil cromofenilpiridina, 0.1 mL (0.2 g, 0.7 mmoles) de anhídrido trifluoro metansulfónico y 0.2 mL (0.2 g, 1.0 mmoles) de acetal **55**. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un líquido oscuro con rendimiento de 50.1% (0.2 g, 0.3 mmoles), fórmula mínima $C_{17}H_{12}CrF_3NO_7S$, peso molecular 483.3 g/mol. **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3381-2931, 1720, 1031 y 972 (ácido carboxílico), 1968 y 1894 (carboxilos metálicos); 1551 y 657 (metileno); 3059, 766 y 693 (fenilo); 1405, 1196 y 760 (trifluorometansulfonilo); **EMEI** m/z 483 (1.5%) $[M]^+$.

∞ **Ácido 2-{2-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexano carboxílico (77).**

En la síntesis de **77** se utilizaron 1.0 g (9.6 mmoles) de 2-cianopiridina, 1.6 mL (2.7 g, 9.6 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 3.9 mL (3.9 g, 14.4 mmoles) de acetal **52**, después de lavar con cloruro de metileno/agua hasta observar pH neutro de la solución acuosa y filtrar en columna de celita, se obtuvo un producto sólido cristalino que funde a 136°C con rendimiento de 96.6% (3.6 g, 9.9 mmoles), fórmula mínima $C_{14}H_{15}F_3N_2O_4S$, peso molecular 364.3 g/mol. **¹H RMN** ((CD₃)₂CO, 500 MHz) **δ**: 1.3 (*m*, 8H, 5CH₂, H^{9,10,11,12,13}, *J*=9.5), 1.75 (*m*, CH₂, H¹⁰, *J*=3), 2.27 (*m*, CH₂, H⁹, *J*=3.5), 3.39 (*t*, CH, H⁴ *J*=4.5), 5.4 (*td*, CH, H⁵ *J*=2.0, 4.3), 6.50 (*dd*, CH, H³, *J*=1.5 4.5), 6.68 (*d*, CH, H⁶ *J*=8.0), 11.42 (*s*, OH); **¹³C RMN**((CD₃)₂CO, 75 MHz) **δ**: 24.0 (2C, 2CH₂, C^{11,12}), 26.1 (C, CH₂, C¹³), 29.8 (C, CH₂, C¹⁰), 31.6 (C, CH₂, C⁹), 43.1 (C, CH, C⁴), 52.9 (C, C⁷), 111.5 (C, C²), 112.3 (CH, C⁵), 112.8 (CN, C¹⁸), 120.9 (*c*, CF₃, C¹, *J*=193), 124.9 (CH, C³), 133.5 (C, CH⁶), 175.1 (C=O, C⁸); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3070-2567, 1705, 1062 y 941 (ácido carboxílico); 2235 (nitrilo); 1424, 1209, 725 (trifluorometansulfonilo); 788 y 674 (metilenos) **EMIE** m/z 364 (28.1%)M⁺; **AE** exper. C=48.895%, H=4.74%, N=6.86%, calcd. C=46.15%, H=4.15%, N=7.69%.

∞ **Ácido 2-{2-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidro piridin-4-il}-2-metilpropanoico (78).**

En la síntesis de **78** se utilizaron 1.0 g (9.6 mmoles) de 2-cianopiridina, 1.6 mL (2.7 g, 9.6 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 4 mL (4 g, 16 mmoles) de acetal **53**, después de lavar con cloruro de metileno/agua hasta observar pH neutro de la solución acuosa y filtrar en columna de celita, se obtuvo un producto sólido cristalino que funde entre 94 y 96°C con rendimiento de 96.2% (3.0 g, 9.22 mmoles), fórmula mínima $C_{11}H_{11}F_3N_2O_4S$, peso molecular 324.3 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) **δ**: 1.27 (*s*, 6H, 2CH₃, H^{9,10}), 3.52 (*s*, CH, H⁴), 5.26 (*d*, CH, H⁵, *J*=2.19), 6.20 (*d*, CH, H³), 6.63 (*d*, CH, H⁶, *J*=8.13), 11.46 (*s*, OH); **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz) **δ**: 21.5 (CH₃, C¹⁰), 21.9 (CH₃, C⁹), 41.0 (CH, C⁴), 46.91 (C, C⁷), 110.1 (CH, C⁵), 111.8 (C,C²), 111.9 (CN, C¹⁸), 119.2 (*c*, CF₃, C¹, *J*=325), 124.9 (CH, C⁶), 130.6 (CH, C³), 182.1 (C=O, C⁸); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 33072-2562, 1685, 1069 y 929 (ácido carboxílico), 2238 (nitrilo); 1424, 1204, 731 (trifluorometansulfonilo); 1474 (metilos); **EMIE**

m/z 324 (0.1%) M^+ , **AE** exper. C=40.68%, H=3.52%, N=7.73%, calcd. C=40.70%, H=3.42%, N=8.64%.

∞ **Ácido 1-{1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidroquinolin-4-il} ciclohexano carboxílico (80).**

Para sintetizar el ácido **80** se preparó la sal de quinolinio **79**, utilizando 0.5 mL (0.6 g, 4.2 mmoles,) de quinolina y 0.7 mL (1.2 g, 4.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico, posteriormente se adicionaron 1.7 mL (1.7 g, 6.4 mmoles,) del acetal de cetena **52**; después de purificar mediante cromatografía en columna, se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 190°C en rendimiento de 62.7% (1.0 g, 3.0 mmoles), fórmula mínima $C_{17}H_{18}F_3NO_4S$, peso molecular 389.4 g/mol. **1H RMN** ($(CD_3)_2SO$, 300 MHz) δ : 1.24 (*m*, 5H, $5CH_2$, $H^{9,10,11,12,13}$), 1.51 (*dd*, 3H, $3CH_2$, $H^{11,12,13}$, $J=9.3$), 1.79 (*d*, CH_2 , H^{10} , $J=9.0$), 2.03 (*d*, CH_2 , H^9 , $J=12.0$) 3.63 (*s*, CH, H^4 , $J=6.4$), 6.67 (*t*, CH, H^5 , $J=6.4$), 6.82 (*d*, CH, H^6 , $J=7.3$), 7.18 (*dd*, CH, H^{17} , $J=1.2$, 7.2), 7.26 (*td*, CH, H^{16} , $J=1.2$, 7.5), 7.35 (*td*, CH, H^{15} , $J=1.2$, 7.05), 7.42 (*dd*, CH, H^{14} , $J=7.5$), 12.53 (*s*, OH); **^{13}C RMN** ($(CD_3)_2SO$, 75 MHz) δ : 22.8 (CH_2 , C^{11}), 23.0 (CH_2 , C^{12}), 24.9 (CH_2 , C^{13}), 29.2 (CH_2 , C^{10}), 29.74 (CH_2 , C^9), 45.3 (CH, C^4), 53.6 (C, C^7), 115.9 (CH, C^5), 117.1 (CH, C^{14}), 119.2 (*c*, CF_3 , C^1 , $J=321$), 126.1 (2CH, C^6 , 16), 127.6 (CH, C^{15}), 128.1 (C, C^3), 130.9 (CH, C^{17}), 134.8 (C, C^2), 175.5 (C=O, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3088-2633, 1697, 1976 y 931 (ácido carboxílico); 745 y 680 (metilenos); 1404, 1195, 745 (trifluorometansulfonyl); **EMFAB** m/z 388 (5.14%) $[M-1]^+$, **AE** exper. C=52.22%, H=4.62%, N=3.49%, calcd. C=52.44%, H=4.66%, N=3.60%.

∞ **Ácido 2-{1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidro quinolin-4-il}-2-metil propanoico (81).**

En la síntesis de **81** se utilizaron 0.5 mL (0.6 g, 4.2 mmoles) de quinolina, 0.7 mL (1.2 g, 4.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.5 mL (1.5 g, 6.3 mmoles) de acetal **53**; después de purificar mediante extracción selectiva se obtuvo un producto sólido cristalino que funde a 164°C con rendimiento de 97.7% (1.4 g, 4.1 mmoles), fórmula mínima $C_{14}H_{14}F_3NO_4S$, peso molecular 349.3 g/mol. **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.19 (*s*, 3H, CH_3 , H^{10}), 1.21 (*s*, 3H, CH_3 , H^9), 3.88 (*s*, CH, H^4 , $J=6.3$), 5.63 (*dd*, CH, H^5 , $J=7.2$), 6.77 (*d*, CH, H^6 , $J=7.2$), 7.2 (*td*, CH, H^{17} , $J=1.2$, 2.1, 11.5), 7.25 (*td*, CH, H^{16} , $J=1.2$, 2.7, 7.8), 7.32 (*td*, CH, H^{15} , $J=2.1$, 7.6), 7.59 (*d*, CH, H^{14} ,

$J=8.1$), 11.2 (*s*, OH); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.7 (CH_3 , C^{10}), 22.2 (CH_3 , C^9), 44.4 (CH , C^4), 48.9 (C , C^7), 114.2 (CH , C^5), 119.7 (*c*, CF_3 , C^1 , $J=321$), 120.5 (CH , C^{15}), 126.1 (CH , C^{16}), 126.9 (CH , C^6), 127.8 (CH , C^{15}), 130.5 (CH , C^{17}), 135.4 (CH , C^2), 183.2 ($\text{C}=\text{O}$, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3120-2564, 1701, 1072 y 926 (ácido carboxílico), 1474 y 682 (metilos); 1402, 1201, 745 (trifluorometansulfonilo); **EMFAB** m/z 348 (7.89%) [$\text{M}-1$] $^+$; **ARFAB** $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NSO}_4$ exper. 348.024, calcd. 348.0517.

∞ **Ácido{1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidroquinolin-4-il}propanoico (82).**

En la síntesis de **82** se utilizaron 0.5 mL (0.6 g, 4.2 mmoles) de quinolina, 0.7 mL (1.2 g, 4.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.3 mL (1.3 g, 6.3 mmoles) de acetal **53**, después de purificar mediante cromatografía en columna se obtuvo un producto líquido color ámbar con rendimiento de 34.2% (0.5 g, 1.4 mmoles), fórmula mínima $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, peso molecular 335.3 g/mol. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.05 (*t*, H, CH_3 , H^9 , $J=6.45$), 2.58 (*dd*, H, CH, H^7 , $J=6.45$), 3.75 (*dd*, CH, H^4 , $J=5.76$), 5.56 (*dd*, CH, H^5 , $J=6.42$), 6.69 (*t*, CH, H^6 , $J=5.22$), 7.16 (*s*, 3H, 3CH, $\text{H}^{15,16,17}$), 7.64 (*d*, CH, H^{14} , $J=5.37$), 11.04 (*s*, OH); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 11.8 (CH_3 , C^9), 39.1 (CH , C^4), 45.8 (CH , C^7), 113.67 (CH , C^5), 119.0 (*c*, CF_3 , C^1 , $J=287$), 120.3 (CH , C^{14}), 126.0 (C , C^3), 126.9 (CH , C^{16}), 127.5 (CH , C^6), 128.6 (CH , C^{15}), 134.5 (C , C^2), 179.9 ($\text{C}=\text{O}$, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3074-2889, 1709, 1073 y 908 (ácido carboxílico); 1459 y 678 (metilos); 1408, 1200, 758 (trifluorometansulfonilo); **EMFAB** m/z 334 (7.27%) [$\text{M}-1$] $^+$, **ARFAB** $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NSO}_4$ exper. 334.365, calcd. 334.0361.

∞ **Ácido {1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidroquinolin-4-il} acético (83).**

En la síntesis de **83** se utilizaron 0.5 mL (0.6 g, 4.2 mmoles) de quinolina, 0.7 mL (1.2 g, 4.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.3 mL (1.3 g, 6.3 mmoles) de acetal **54**, después de purificar mediante cromatografía en columna, se obtuvo un producto sólido cristalino que funde a 130°C con rendimiento de 91.1% (1.2 g, 3.8 mmoles), fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, peso molecular 321.3 g/mol. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.6 (*m*, 2H, CH_2 , H^7 , $J=7.2$),

3.95 (*td*, CH, H⁴, *J*=3.03), 5.24 (*c*, CH, H⁵, *J*=3.34, 7.26), 6.70 (*dd*, CH, H⁶, *J*=7.56), 7.29 (*m*, CH, H^{15,16,17}, *J*=2.19), 7.55 (*td*, CH, H¹⁴, *J*=4.1), 10.45 (*s*, OH); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) **δ**: 38.0 (CH, C⁴), 52.7 (CH₂, C⁷), 119.5 (*c*, CF₃, C¹, *J*=263), 125.8 (CH, C⁵), 126.1 (CH, C¹⁴), 127.0 (C, C³), 127.3 (CH, C⁶), 127.9 (CH, C¹⁶), 128.9 (CH, C¹⁵), 130.4 (CH, C¹⁷), 133.9 (C, C²), 175.3 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3012-2597, 1711, 1079 y 917 (ácido carboxílico); 1404, 1197, 757 (trifluorometansulfonilo); 767 y 680 (metilenos); EMIE *m/z* 321 (0.6%) [M-1]⁺, AE exper. C=44.88%, H=3.21%, N=4.33%, calcd. C=44.86%, H=3.14%, N=4.36%.

VIII.5. Método general para la preparación de las *N*-[(trifluorometil)sulfonil] δ -iodolactonas bicíclicas [3.3.1] y δ -iodolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}].

En un matraz de fondo redondo de 50 mL con agitador magnético, bajo atmósfera de inerte, se preparó una solución del ácido *N*-[(trifluorometil) sulfonil]-1,4-dihidro-4-piridinil carboxílico o 1,4-dihidro-4-quinolín carboxílico, en 20 ml de cloruro de metileno. Después se adicionó una solución de yodo I₂ en cloruro de metileno (67% p/v) y 10 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 7 días a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se observó una solución anaranjada, a la cual se le adicionaron 40 mL de sulfito de sodio (Na₂SO₃) al 10%; posteriormente se realizaron extracciones con cloruro de metileno (4 X 10 mL) y se evaporó la fase orgánica a presión reducida. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente hexano / acetato de etilo.

☞ 9-Iodo-4-metil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-aza biciclo[3.3.1] non-6-en-3-ona (**84**).

La lactona **84** se preparó con 0.5 g (1.8 mmoles) de ácido **59** y 0.5 g (1.8 mmoles) de yodo (I₂). Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido cristalino de color blanco que funde a 126°C con rendimiento de 86.6% (0.6 g, 1.5 mmoles), fórmula mínima C₉H₉F₃INO₄S, peso molecular 411.1 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) **δ**: 1.42 (*dd*, 3H, CH₃, H⁹, *J*=1.2, 8.9, 27.9), 2.66 (*dd*,

CH, H⁷, $J=1.7, 10.9$), 2.94 (*m*, CH, H⁴, $J=13.1$), 4.86 (*dt*, CH, H⁵, $J=2.3, 27.6$), 5.39 (*m*, CH, H³, $J=6.2$), 6.08 (*s*, CH, H⁶), 6.56 (*t*, CH, H², $J=10.9$); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 9.8 (CH, C⁵), 18.0 (CH₃, C⁹), 39.4 (CH, C⁴), 44.1 (CH, C⁷), 84.2 (CH, C⁶), 110.6 (CH, C³), 119.4 (*c*, CF₃, C¹, $J=320$), 120.6 (CH, C³), 168.8 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1760, 1262 (δ -lactona); 1466, 742 (metilos); 1407, 1205, 711 (trifluorometansulfonilo), 603 (halogenuro); EMIE m/z 411 (84%) M⁺.

∞ **7-Cloro-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [biciclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona (85).**

Para preparar la lactona **85** se utilizaron 0.6 g (1.6 mmoles) de ácido **65** y 0.6 g (2.4 mmoles) de yodo (I₂). Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión entre 102 y 103 °C con rendimiento de 82.5% (0.7 g, 1.3 mmoles), fórmula mínima C₁₃H₁₄ClF₃INO₄S, peso molecular 499.7 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.35 (*m*, 5H, 5CH₂, H^{9,10,11,12,13}), 1.7 (*m*, 3H, 3CH₂, H^{11,12,13}), 1.84 (*m*, 2H, 2CH₂, H^{9,10}), 3.29 (*t*, CH, H⁴, $J=5.1$), 4.82 (*qd*, CH, H⁶ $J=0.9, 2.6$), 5.8 (*dd*, CH, H³, $J=0.9, 4.8$), 6.72 (*d*, CH, H⁵, $J=2.4$); ¹³C RMN(CDCl₃, 75 MHz) δ : 22.0 (CH₂, C¹²), 22.3 (CH₂, C¹¹), 24.9 (CH₂, C¹³), 30.0 (CH₂, C¹⁰), 32.4 (CH₂, C⁹), 34.6 (CH, C⁵), 42.1 (CH, C⁴), 48.6 (C, C⁷), 86.5 (CH, C⁶), 115.7 (CH, C³), 119.0 (*c*, CF₃, C¹, $J=362$), 123.7 (C, C²), 177.8 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1773, 1220 (δ -lactona); 1452, 710 (metilenos); 1409, 1220, 710 (trifluorometansulfonilo); 647 (halogenuro), 767 y 620 (cloruro); EMIE m/z 499 (5.8%) M⁺; AE exper. C=33.5%, H=3.29%, N=2.46%, calcd. C=31.25%, H=2.82%, N=2.80%.

∞ **7-Cloro-9-iodo-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (86).**

La lactona **86** se preparó con 0.3 g (1.0 mmoles) de ácido **66** y 0.4 g (1.4 mmoles) de yodo (I₂). Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un sólido de color blanco que funde a 111°C con rendimiento de 93.4% (0.4 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima C₁₀H₁₀ClF₃INSO₄, peso molecular 459.6 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.48 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁰), 1.55 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 2.67 (*t*, CH, H⁴, $J=2.1$), 5.07 (*td*, CH, H⁵, $J=1.2, 3.0$), 6.03 (*s*, CH, H⁶), 6.79 (*s*, CH, H³); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 9.8 (CH, C⁵), 25.8 (CH₃, C¹⁰), 27.8 (CH₃, C⁹), 45.7 (C, C⁷), 52.1 (CH, C⁴), 83.4 (CH, C⁶), 116.3 (C, C²), 118.6 (CH, C³), 119.2 (*c*, CF₃, C¹, $J=322$), 170.7

(C=O, C^{8S}); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1759, 1229 (δ -lactona); 1477, 736 (metilos); 1410, 1205, 697 (trifluorometansulfonilo), 604 (halogenuro), 735, 603 (cloruro); **EMIE** m/z 459 (59.2%) M⁺; **ARIE** C₁₀H₁₀F₃IClNSO₄ exper. 458.9016 calcd. 458.9016.

↻ **5-Fenil-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [biciclo [3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona (87a) + 7-fenil-9-iodo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [biciclo [3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona (87b).**

Para preparar la lactona **87** se utilizaron 0.5 g (1.2 mmoles) del ácido **69** y 0.5 g (1.9 mmoles) de yodo (I₂); el producto obtenido es un sólido cristalino amarillo pálido con punto de fusión entre 138 y 140 °C y 51.3% de conversión (0.3 g, 0.6 mmoles), fórmula mínima C₁₉H₁₉F₃INO₄S, peso molecular 541.3 g/mol. **87a (70%):** ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.26 a 1.91 (*m*, 10H, 5CH₂, H^{9a13}), 3.06 (*dd*, CH, H⁴, *J*=6.9), 4.68 (*s*, CH, H³), 5.57 (*t*, CH, H⁶, *J*=7.8), 6.81 (*d*, CH, H⁵, *J*=8.4), 6.89 a 7.82 (*m*, 5CH, H^{19a23}); ¹³C RMN(CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.6 (CH₂, C¹²), 20.7 (CH₂, C¹¹), 25.0 (CH₂, C¹³), 27.7 (CH, C³), 33.3 (CH₂, C¹⁰), 33.9 (CH₂, C⁹), 48.7 (CH, C⁴), 50.2 (C, C⁷), 93.1 (C, C²), 111.2 (CH, C⁶), 119 (*c*, CF₃, C¹, *J*=300), 125.3 (CH, C⁵), 124 a 130 (4CH, C^{10a23}), 135.7 (C, C¹⁸), 172.6 (C=O, C⁸); **87b (30%):** ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.26 a 1.91 (*m*, 10H, 5CH₂, H^{9a13}), 3.36 (*t*, CH, H⁴, *J*=5.1), 4.92 (*d*, CH, H⁶, *J*=5.4), 5.19 (*d*, CH, H⁵, *J*=6), 5.51 (*d*, CH, H³, *J*=7.5), 6.89 a 7.82 (*m*, 5CH, H^{19a23}); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 12.2 (CH, C⁵), 22.1 (CH₂, C¹²), 22.4 (CH₂, C¹¹), 23.0 (CH₂, C¹³), 25.0 (CH, C¹⁰), 32.5 (CH₂, C⁹), 36.2 (CH, C⁴), 41.9 (C, C⁷), 85.5 (CH, C⁶), 111 a 127.9 (4CH, C^{19a23}), 117.0 (CH, C³), 119 (*c*, CF₃, C¹, *J*=300), 136.1 (C, C¹⁸), 136.2 (C, C²), 178.5 (C=O, C⁸); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1755, 1221 (δ -lactona); 1450, 764 (metilenos); 1411, 1219, 764 (trifluorometansulfonilo); 546 (halogenuro), 3028, 790 y 700 (fenilo); **EMIE** m/z 541 (15%) M⁺; **AE** exper. C=42.22%, H=3.45%, N=2.61%, calcd. C=42.16%, H=3.54%, N=2.59%.

∞ **1-fenil-9-iodo-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (88a) + 7-fenil-9-iodo-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (88b).**

La lactona **88** se preparó con 0.2 g (0.5 mmoles) de ácido **70** y 0.2 g (0.6 mmoles) de yodo (I_2); el producto obtenido es un sólido cristalino de color amarillo que funde a 117°C con 42.1 % de conversión (0.1 g, 0.2 mmoles), fórmula mínima $C_{16}H_{15}F_3INO_4S$, peso molecular 502.0 g/mol. **88a (60%)** 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 3H, CH_3 , H^{10}), 1.45 (s, 3H, CH_3 , H^9), 2.98 (s, CH, H^4), 4.68 (s, CH, H^3), 5.17 (dd, CH, H^6 , $J=3.2$), 6.8 (d, CH, H^5 , $J=9$), 7.0 a 7.6 (m, 5H, CH, H^{19a23}); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 25.9 (CH_3 , C^{10}), 26.5 (CH_3 , C^9), 27.8 (CH, C^3), 46.2 (CH, C^4), 47.1 (C, C^7), 94.0 (C, C^2), 111.8 (CH, C^6), 123.5 (c, CF_3 , C^1 , $J=320$), 124 a 129 (CH, C^{19a23}), 126.1 (CH, C^5), 131.3 (C, C^{18}), 167.1 (C=O, C^8); **88b (40%)** 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 3H, CH_3 , H^{10}), 1.45 (s, 3H, CH_3 , H^9), 2.14 (s, CH, H^4), 5.13 (d, 2H, CH, $H^{3,5}$, $J=1.9$), 6.35 (t, CH, H^6 , $J=2.04$), 7.0 a 7.6 (m, 5H, CH, H^{19a23}); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 12.0 (CH, C^5), 25.9 (CH_3 , C^{10}), 26.5 (CH_3 , C^9), 45.0 (C, C^7), 45.1 (CH, C^4), 86.2 (CH, C^6), 113.3 (CH, C^3), 123.5 (c, CF_3 , C^1 , $J=320.62$ Hz), 124 a 129 (CH, C^{19a23}), 134.0 (C, C^{18}), 134.3 (C, C^2), 172.2 (C=O, C^8); IR ν_{max} (cm^{-1}): 1756, 1220 (δ -lactona); 1416, 1191, 764 (trifluorometansulfonylo); 524 (halogenuro), 3062, 830 y 700 (fenilo); EMIE m/z 501 (11%) M^+ .

∞ **1-Fenil-9-iodo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1] non-6-en-3-ona (89a) + 7-Fenil-9-iodo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1] non-6-en-3-ona (89b).**

La lactona **89** se preparó con 0.6 g (1.7 mmoles) de ácido **71** y 0.5 g (2.0 mmoles) de yodo (I_2); el producto obtenido es un líquido viscoso amarillo con 33.6% de conversión (0.3 g, 0.3 mmoles), fórmula mínima $C_{14}H_{11}F_3INO_4S$, peso molecular 473.2 g/mol. **89a (65%)** 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.38 (s, 2H, CH_2 , H^7), 2.97 (s, CH, H^4), 4.67 (s, CH, H^3), 5.17 (d, CH, H^6 , $J=6.1$), 6.75 (d, CH, H^5 , $J=6.1$), 7.0 a 7.9 (m, 5H, CH, H^{19a23}); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 28.0 (CH, C^3), 46.2 (CH, C^4), 46.5 (CH_2 , C^7), 94.3 (C, C^2), 111.0 (CH, C^6), 124.7 (CH, C^5), 124 a 129 (CH, C^{19a23}), 134.0 (C, C^{18}), 163.0 (C=O, C^8); **89b (55%)** 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.38

(s, 2H, CH₂, H⁷), 3.73 (*d*, CH, H⁴, *J*=1.92), 4.76 (*d*, CH, H⁵, *J*=1.65), 5.15 (*d*, CH, H³, *J*=3.57), 7.0 a 7.9 (*m*, 5H, CH, H^{19 a 23}); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.6 (CH, C⁵), 34.5 (CH, C⁴), 38.4 (CH₂, C⁷), 85.6 (CH, C⁶), 114.8 (CH, C³), 124 a 129 (CH, C^{19 a 23}), 134.0 (C, C¹⁸), 137.0 (C, C²), 165.0 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} : 1765, 1220 (δ -lactona); 1411, 1220, 765 (trifluorometansulfonilo); 642 (halogenuro), 3060, 831 y 765 (fenilo) 1447, 765 (metileno); EMIE *m/z* 473 (50%) M⁺.

∞ **13-Iodo-12-espirociclohexan-8-[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-11-ona (90).**

Para preparar la lactona **90** se utilizaron 0.3 g (1.0 mmoles) del ácido **80** y 0.4 g (1.6 mmoles) de yodo (I₂); el producto obtenido es un sólido cristalino amarillo pálido con punto de fusión de 145°C con rendimiento de 61.7% (0.3 g, 0.5 mmoles), fórmula mínima C₁₇H₁₇F₃INO₄S, peso molecular 515.3 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.39 (*m*, CH₂, H^{10b}, *J*=1.8, 3.9), 1.54 (*m*, 5H, 3CH₂, H^{11b, 12ab, 13ab}, *J*=10.5), 1.9 (*m*, 3H, 3CH₂, H^{9a, 10a, 11a}, *J*=4.8), 2.1 (*q*, CH₂, H⁹, *J*=6.9), 3.36 (*m*, CH, H⁴, *J*=2.1), 5.39 (*dd*, CH, H⁵, *J*=1.5), 6.41 (*dd*, CH, H⁴, *J*=2.1), 7.34 (*m*, 2H, 2CH, H^{14, 17}, *J*=1.2, 3.0), 7.39 (*ddd*, CH, H¹⁶, *J*=2.4, 7.8), 7.79 (*d*, CH, H¹⁵, *J*=8.7); ¹³C RMN(CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.0 (CH, C⁵), 21.6 (CH₂, C¹²), 21.7 (CH₂, C¹¹), 25.1 (CH₂, C¹³), 33.3 (CH₂, C¹⁰), 35.2 (CH₂, C⁹), 48.3 (CH, C⁴), 49.0 (C, C⁷), 85.7 (CH, C₆), 119.3 (CH, C¹⁵), 119.8 (c, CF₃, C¹, *J*=322), 122.7 (C, C³), 124.8 (CH, C¹⁷), 129.8 (CH, C¹⁶), 130.8 (C, C²), 132.2 (CH, C¹⁴), 171.2 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1754, 1224 (δ -lactona); 1451, 733 (metilenos); 1402, 1197, 733 (trifluorometansulfonilo); 569 (halogenuro), 1602 (C=C conjugado), 1451 (C-H en plano); EMIE *m/z* 515 (36%) M⁺; AE exper. C=40.13%, H=3.29%, N=2.58%; calcd. C=39.62%, H=3.33%, N=2.72%.

∞ **13-Iodo-12,12-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2-(7),3,5-trien-11-ona (91).**

La lactona **91** se preparó con 0.5 g (1.4 mmoles) de ácido **81** y 0.4 g (1.7 mmoles) de yodo (I₂); después de purificar se obtuvo un sólido cristalino de color blanco que funde entre 129.1 y 131.1°C con rendimiento de 65.5% (0.5 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima C₁₄H₁₃F₃INO₄S, peso molecular 475.2 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.20 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁰), 1.59 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 3.11 (*t*, CH, H⁴, *J*=2.1), 5.30 (*dd*, CH, H⁵, *J*=3.8), 6.46 (*dd*, CH, H⁶, *J*=2.1, 3.8), 7.13 (*dd*, CH, H¹⁷, *J*=1.8,

7.5), 7.21 (*td*, CH, H¹⁴, *J*=0.9, 7.5), 7.39 (*ddd*, CH, H¹⁶, *J*=1.8, 8.1, 10.2), 7.80 (*d*, CH, H¹⁵, *J*=8.7); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 12.7 (CH, C⁵), 26.7 (CH₃, C¹⁰), 28.2 (CH₃, C⁹), 45.6 (C, C⁷), 51.2 (CH, C⁴), 86.2 (CH, C⁶), 119.1 (CH, C¹⁵), 119.7 (*c*, CF₃, C¹, *J*=322), 123.1 (C, C³), 124.8 (CH, C¹⁷), 129.8 (CH, C¹⁶), 130.4 (C, C²), 132.7 (CH, C¹⁴), 171.7 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1748, 1258 (δ -lactona); 1456, 762 (metilos); 1402, 1219, 762 (trifluorometansulfonilo); 593 (halogenuro), 1603 (C=C conjugado), 1456 (C-H en plano); EMIE *m/z* 475 (61%) M⁺; ARIE C₁₄H₁₃F₃INSO₄ exper. 474.9571, calcd. 474.9562.

∞ **13-Iodo-12-metil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-azatriciclo [7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-11-ona (92).**

La lactona **92** se preparó con 0.2 g (6.0 mmoles) de ácido **82** y 0.3 g (1.2 mmoles) de iodo (I₂); después de purificar se obtuvo un sólido amarillo que funde en 162°C y descompone en 150°C con rendimiento de 41.1% (0.1 g, 0.25 mmoles), fórmula mínima C₁₃H₁₁F₃INO₄S, peso molecular 461.20 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, CD₃CN, 300 MHz) δ : 1.2 (*d*, 3H, CH₃, H⁹), 3.2 (*t*, CH, H⁷), 3.43 (*s*, CH, H⁴, *J*=2.1), 5.16 (*s*, CH, H⁵), 6.5 (*s*, CH, H⁶), 7.19 (*t*, CH, H¹⁷, *J*=9.3), 7.26 (*d*, CH, H¹⁴, *J*=7.3), 7.42 (*t*, CH, H¹⁶, *J*=7.4), 7.74 (*d*, CH, H¹⁵, *J*=8.7); ¹³C RMN (CDCl₃, CD₃CN, 75 MHz) δ : 14.7 (CH₃, C⁹), 15.4 (CH, C⁵), 43.4 (CH, C⁷), 44.6 (CH, C⁴), 85.9 (CH, C⁶), 117 (*c*, CF₃, C¹), 119.0 (C, C³), 121.5 (CH, C¹⁵), 124.7 (CH, C¹⁷), 129.2 (CH, C¹⁶), 130.0 (C, C²), 132.0 (CH, C¹⁴), 168.4 (C=O, C⁸); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1762, 1221 (δ -lactona); 1457, 752 (metilos); 1406, 1221, 752 (trifluorometansulfonilo); 570 (halogenuro), 1604 (C=C conjugado), 1457 (C-H en plano); EMIE *m/z* (5.42%) M⁺.

∞ **13-Iodo-8-[(trifluorometil)sulfonil]-10-oxa-8-azatriciclo-[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-11-ona (93).**

La lactona **93** se preparó con 0.3 g (0.9 mmoles) de ácido **83** y 0.3 g (1.2 mmoles) de iodo (I₂) y como disolvente metanol; después de purificar se obtuvo un líquido amarillo con rendimiento de 17.8% (0.4 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima C₁₂H₉F₃INO₄S, peso molecular 447.2 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.82 (*d*, CH₂, H⁷, *J*=17.9), 3.18 (*dd*, CH₂, H⁷, *J*=5.1, 17.6), 3.60 (*s*, CH, H⁴), 4.94 (*s*, CH, H⁵), 6.53 (*s*, CH, H⁶), 7.22 (*m*, 2H, 1CH, H^{14,17}, *J*=14.43), 7.39 (*t*, CH, H¹⁶, *J*=7.41), 7.72 (*d*, CH, H¹⁵, *J*=8.37); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.9 (CH, C⁵), 39.7 (CH, C⁴), 41.4 (CH₂,

C7), 85.7 (CH, C⁶), 120.0 (CH, C¹⁵), 125.1 (C, C³), 126.5 (CH, C¹⁷), 129.6 (CH, C¹⁶), 129.9 (C, C²), 130.3 (CH, C¹⁴), 164.5 (C=O, C⁸); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1764, 1224 (δ -lactona); 1458, 755 (metileno); 1410, 1205, 755 (trifluorometansulfonilo); 672 (halogenuro), 1605 (C=C conjugado), 1458 (C-H en plano); **EMIE** m/z 447 (85%) M⁺.

VIII.6. Método general para la preparación de las *N*-[(trifluorometil)sulfonil] δ -bromolactonas bicíclicas [3.3.1] y δ -bromolactonas tricíclicas [7.3.1.0^{2,7}].

En un matraz de fondo redondo de 50 mL con agitador magnético, bajo atmósfera de inerte, se preparó una solución del ácido *N*-[(trifluorometil) sulfonil]-1,4-dihidro-4-piridinil carboxílico o dihidroquinolin carboxílico, en 20 ml de cloruro de metileno, después se adicionó gota a gota con jeringa bromo (Br₂) y 10 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃); la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 7 días a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se observó una solución anaranjada, a la cual se le adicionaron 40 mL de sulfito de sodio (Na₂SO₃) al 10%, después se realizaron extracciones con cloruro de metileno (4 X 10 mL). La fase orgánica se evaporó con presión reducida y el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente hexano / acetato de etilo.

☞ 9-Bromo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [biciclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona (96).

Para preparar la lactona **96** se utilizaron 0.3 g (0.9 mmoles) de ácido **57** y 0.1 mL (0.3 g 1.8 mmoles) de bromo (Br₂); el producto obtenido es un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 109°C con rendimiento de 37.9% (0.1 g, 0.3 mmoles), fórmula mínima C₁₃H₁₅BrF₃NO₄S, peso molecular 416.9 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.5 (*m*, 3H, 3CH₂, H^{11,12,13}), 1.8 (*m*, 5H, 4CH₂, H^{10,11,12,13}), 2.1 (*m*, 2H, CH₂, H⁹), 2.95 (*d*, CH, H⁴), 4.9 (*q*, CH, H⁵ $J=2.1$), 5.34 (*td*, CH, H³, $J=1.8, 7.5$), 5.99 (*s*, CH, H⁶), 6.58 (*d*, CH, H², $J=8.4$); **¹³C RMN**(CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.5 (CH₂, C¹²), 21.1 (CH₂, C¹¹), 24.9 (CH₂, C¹³), 33.2 (CH₂, C¹⁰), 33.4 (CH₂, C⁹), 36.1 (CH, C⁵), 37.0 (CH, C⁴), 49.6 (C, C⁷), 82.2 (CH, C⁶), 119.2 (*c*, CF₃, C¹, $J=320$), 120.3 (CH, C³), 120.8 (CH, C²), 171.5 (C=O, C⁸); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1749, 1232 (δ -lactona); 1455, 718

(metilenos); 1414, 1204, 718 (trifluorometansulfonilo); 603 (halogenuro); **EMIE** m/z 417 (4.5%) M^+ ; **AE** exper. C=37.14%, H= 3.67%, N= 3.02%; calcd. C=37.33%, H3.62%, N=3.35%.

∞ **9-Bromo-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]non-6-en-3-ona (97).**

La lactona **97** se preparó con 0.3 g (1.0 mmoles) de ácido **58** y 0.2 mL (0.4 g 2.4 mmoles) de bromo (Br_2); después de purificar se obtuvo un sólido cristalino de color blanco que funde entre 112 y 113°C con rendimiento de 83.4 % (0.3 g, 0.8 mmoles), fórmula mínima $C_{10}H_{11}BrF_3NO_4S$, peso molecular 377.2 g/mol. **1H RMN** ($CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ : 1.41 (*s*, 3H, CH_3 , H^{10}), 1.48 (*s*, 3H, CH_3 , H^9), 2.54 (*d*, CH, H^4 , $J=3.7$), 5.0 (*s*, CH, H^5 , $J=1.7$), 5.38 (*s*, CH, H^3), 6.05 (*s*, CH, H^6), 6.56 (*d*, CH, H^2 , $J=8.1$); **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ : 25.7 (CH_3 , C^{10}) 26.8 (CH_3 , C^9), 35.9 (CH, C^5), 42.3 (CH, C^4), 45.6 (C, C^7), 82.9 (CH, C^6), 108.0 (CH, C^3), 119.0 (*c*, CF_3 , C^1 , $J=321$), 120.2 (CH, C^2), 171.7 (C=O, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 1761, 1226 (δ -lactona); 1473 y 750 (metilos); 1412, 1208, 720 (trifluorometansulfonilo), 597 (halogenuro); **EMIE** m/z 377 (2.12%) M^+ ; **AE** exper. C=31.47%, H=2.96%, N=3.42%, calcd. C= 31.76%, H=2.93%, N=3.70%.

∞ **9-Bromo-7-cloro-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-oxa-6-azaespiro [bicyclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona (98a) + 7'-bromo-5'-cloro-6'-[(trifluorometil)sulfonil]-3a',6',7',7a'-tetrahidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-2'-ona (98b).**

Para preparar la lactona **98** se utilizaron 0.3 g (0.8 mmoles) de ácido **65** y 0.1 mL (0.3 g 1.8 mmoles) de bromo (Br_2); el producto obtenido es un sólido blanco con punto de fusión de 124°C con 67.8% de conversión y relación 1:1 (0.3 g, 0.5 mmoles), fórmula mínima $C_{13}H_{14}BrClF_3NO_4S$, peso molecular 451.0 g/mol. **98a (60%)**: **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.30 a 1.91 (*m*, 4H, 4 CH_2 , $H^{10,11,12,13}$), 2.07 (*m*, CH_2 , H^9), 2.99 (*dd*, CH, H^4 , $J=2.3, 6.3$), 4.9 (*t*, CH, H^5 , $J=2.4$), 6.29 (*ddd*, CH, H^6 , $J=1.8, 3.9$), 6.73 (*d*, CH, H^3 , $J=8.5$); **^{13}C RMN**($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 20.6 (CH_2 , C^{12}), 21.1 (CH_2 , C^{11}), 24.8 (CH_2 , C^{13}), 33.1 (2C, 2 CH_2 , $C^9,10$), 40.4 (CH, C^5), 48.5 (CH, C^4), 49.1 (C, C^7), 85.0 (CH, C^6), 101.6 (C, C^2), 119.1 (*c*, CF_3 , C^1 , $J=322$), 124.8 (CH, C^3), 169.1 (C=O, C^8); **98b (40%)**: **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.30 a 1.91 (*m*, 4H, 4 CH_2 , $H^{10,11,12,13}$),

2.07 (*m*, CH₂, H⁹), 2.99 (*dd*, CH, H⁴, *J*=2.3, 6.3), 4.83 (*q*, CH, H⁶, *J*=1.8), 5.33 (*td*, CH, H³, *J*=2.1, 7.4), 5.55 (*dd*, CH, H⁵, *J*=1.8); ¹³C RMN(CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.6 (CH₂, C¹²), 21.1 (CH₂, C¹¹), 24.8 (CH₂, C¹³), 33.1 (2C, 2CH₂, C^{9,10}), 35.8 (CH, C⁶), 48.5 (CH, C⁴), 49.1 (C, C⁷), 85.0 (CH, C⁶), 101.6 (C, C²), 106.5 (CH, C³), 110.2 (CH, C⁵), 119.1 (*c*, CF₃, C¹, *J*=322), 169.1 (C=O, C⁸); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1764, 1223 (δ - o γ -lactona); 1457, 706 (metilenos); 1415, 1211, 745 (trifluorometansulfonilo); 607 (bromuro), 775 y 638 (cloruro); **EMIE** *m/z* 451 (2%) M⁺; **AE** exper. C=34.45%, H=3.06%, N=3.20%; calcd. C=34.49%, H=3.12%, N=3.09%.

∞ **9-Bromo-7-cloro-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (99a) + 7-bromo-5-cloro-3,3-dimetil-6-[(trifluorometil)sulfonil]-3,3a,7,7a-tetrahidrofuro[2,3-*c*]piridin-2(6*H*)-ona (99b).**

La lactona **99** se preparó con 0.3 g (1.0 mmoles) de ácido **66** y 0.1 mL (0.3 g 1.8 mmoles) de bromo (Br₂); después de purificar se obtuvo un sólido de color blanco que funde a 174°C con 99.6% de conversión (0.4 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima C₁₀H₁₀BrClF₃INO₄S, peso molecular 410.92 g/mol. **99a (65%)**: ¹H RMN (CDCl₃, (CD₃)₂SO, 300 MHz) δ : 1.4 (*s*, 3H, CH₃, H⁸), 1.4 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 3.01 (*s*, CH, H⁴), 5.52 (*t*, CH, H⁵, *J*=2.8), 6.11 (*s*, CH, H⁶), 7.08 (*s*, CH, H³); ¹³C RMN (CDCl₃, (CD₃)₂SO, 75 MHz) δ : 26 (CH₃, C¹⁰), 26 (CH₃, C⁹), 36.6 (CH, C⁵), 43.6 (C, C⁷), 48.7 (CH, C⁴), 82.1 (CH, C⁶), 116.15 (*c*, CF₃, C¹), 120.6 (C, C²), 118.3 (CH, C³), 170.4 (C=O, C⁸); **99b (55%)**: ¹H RMN (CDCl₃, (CD₃)₂SO, 300 MHz) δ_{\max} ppm: 1.4 (*s*, 3H, CH₃, H⁸), 1.4 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 3.48 (*s*, CH, H⁴), 5.38 (*t*, CH, H⁶, *J*=23.2), 5.53 (*s*, CH, H³), 5.90 (*d*, CH, H⁵, *J*=3.8); ¹³C RMN (CDCl₃, (CD₃)₂SO, 75 MHz) δ_{\max} ppm: 26 (CH₃, C¹⁰), 26 (CH₃, C⁹), 37.6 (CH, C⁶), 44.9 (C, C⁷), 52.7 (CH, C⁴), 65.0 (CH, C³), 82.0 (CH, C⁵), 116.15 (*c*, CF₃, C¹), 118.3 (CH, C³), 120.6 (C, C²), 171.2 (C=O, C⁸); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1774, 1231 (γ -lactona); 1480, 757 (metilos); 1480, 1204, 743 (trifluorometansulfonilo); 604 (bromuro), 743 y 664 (cloruro); **EMIE** *m/z* 411 (7.5%) M⁺; **AE** exper. C=20.03%, H=2.50%, N=3.03%, calcd. C=29.11%, H=2.44%, N=3.39%.

∞ **13-Bromo-12-espirociclohexan-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-10-oxa-8-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-11-ona (100).**

Para preparar la lactona **100** se utilizaron 0.4 g (1.0 mmoles) de ácido **80** y 0.1 mL (0.2 g 1.5 mmoles) de bromo (Br₂); el producto obtenido es un sólido cristalino blanco con punto de fusión entre 139 y 140°C con rendimiento de 98.5% (0.5 g, 1.0 mmoles), fórmula mínima C₁₇H₁₇BrF₃NO₄S, peso molecular 467.3 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) **δ**: 1.38 (*m*, CH₂, H^{10b}, *J*=3.0), 1.57 (*m*, 5H, 3CH₂, H^{11b,12ab,13ab}, *J*=4.8), 1.85 (*m*, 3H, 3CH₂, H^{9b,10a,11a}, *J*=5.4), 2.05 (*m*, CH₂, H^{9a}, *J*=5.4), 3.40 (*d*, CH, H⁴, *J*=2.1), 5.23 (*dd*, CH, H⁵, *J*=2.6, 4.1), 6.39 (*dd*, CH, H⁶, *J*=1.8, 3.9), 7.2 (*qd*, 2H, 2CH, H^{14,17}, *J*=1.5, 7.65), 7.37 (*ddd*, CH, H¹⁶, *J*=2.1, 7.9), 7.78 (*d*, CH, H¹⁵, *J*=8.7); **¹³C RMN**(CDCl₃, 75 MHz) **δ**: 21.5 (2C, 2CH₂, C^{11,12}), 25.2 (CH₂, C¹³), 33.1 (CH₂, C¹⁰), 35.3 (CH₂, C⁹), 37.0 (CH, C⁵), 46.8 (CH, C⁴), 48.6 (CH, C⁷), 84.4 (CH, C⁶), 119.7 (*c*, CF₃, C¹, *J*=321), 119.3 (CH, C¹⁵), 121.8 (CH, C³), 124.8 (CH, C¹⁷), 129.7 (CH, C¹⁶), 130.8 (C,C²), 132.0 (CH, C¹⁴), 171.2 (C=O, C⁸); **IR** **v**_{max} (cm⁻¹): 1758, 1225 (δ-lactona); 1453, 739 (metilenos); 1404, 1200, 739 (trifluorometansulfonylo); 610 (halogenuro), 1602 (C=C conjugado), 1451 (C-H en plano); **EMIE** *m/z* 467 (27%) M⁺; **AE** exper. C=43.44%, H=3.69%, N=2.95%; calcd. C=43.60%, H=3.66%, N=2.99%.

∞ **13-Bromo-12,12-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-10-oxa-8-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-11-ona (101).**

La lactona **101** se preparó con 0.5 g (1.4 mmoles) de ácido **81** y 0.1 mL (0.3 g 1.7 mmoles) de bromo (Br₂); después de purificar se obtuvo un sólido cristalino de color blanco que funde entre 179.2 y 180.7°C con rendimiento de 61.9 % (0.4 g, 0.9 mmoles), fórmula mínima C₁₄H₁₃BrF₃NO₄S, peso molecular 426.5 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) **δ**: 1.19 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁰), 1.59 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 3.14 (*t*, CH, H⁴, *J*=2.1), 5.15 (*dd*, CH, H⁵, *J*=2.7, 3.9), 6.45 (*dd*, CH, H⁶, *J*=1.8, 4.2), 7.19 (*m*, 2CH, H^{14,17}, *J*=1.8, 7.8), 7.39 (*ddd*, CH, H¹⁶, *J*=1.9, 7.8), 7.79 (*d*, CH, H¹⁵, *J*= 8.7); **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz) **δ**: 26.6 (CH₃, C¹⁰), 28.3 (CH₃, C⁹), 37.1 (CH, C⁵), 45.3 (C, C⁷), 49.7 (CH, C⁴), 84.8 (CH, C⁶), 119.2 (CH, C¹⁵), 119.6 (*c*, CF₃, C¹, *J*=322), 122.2 (C, C³), 124.9 (CH, C¹⁷), 129.8 (CH, C¹⁶), 130.5 (C, C²), 132.8 (CH, C¹⁴), 171.7 (C=O, C⁸); **IR** **v**_{max} (cm⁻¹): 1759, 1205 (δ-lactona); 1459, 747 (metilenos); 1405, 1205, 747 (trifluorometansulfonylo); 612

(halogenuro), 1605 (C=C conjugado), 1458 (C-H en plano); **EMIE** m/z 427 (32%) M^+ ; **AE** exper. C=39.31%, H=3.01%, N=3.23%, calcd. C=39.27%, H=3.06%, N=3.27%.

∞ **2-Oxo-3-espirociclohexil-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridin-7-carbonitrilo (102).**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL con agitador magnético bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución del ácido **77** 0.3 g (0.8 mmoles) en 20 mL de cloruro de metileno, se adicionaron 1.5 g (25 mmoles) de sílice; la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 días a temperatura ambiente, transcurrido el tiempo se filtró en celita y el disolvente se evaporó a vacío a temperatura ambiente.

El producto obtenido es un sólido cristalino amarillo con punto de fusión de 144°C con rendimiento de 96.8 % (0.3 g, 0.7 mmoles), fórmula mínima $C_{14}H_{15}F_3N_2O_4S$, peso molecular 364.3 g/mol. **1H RMN** ($(CD_3)_2CO$ 500MHz) δ : 1.27 (s, CH_2 , H^{10b}), 1.44 (m, 2H, $2CH_2$, $H^{12b,13b}$), 1.67 (m, 5H, $4CH_2$, $H^{9b,10a,13a,11ab}$, $J=4$), 1.81 (m, CH_2 , H^{12a} , $J=4.5$), 1.9 (m, CH_2 , H^{9a} , $J=2$), 3.43 (t, CH, H^4 , $J=3.5$), 5.38 (ddd, CH, H^3 , $J=1.5, 3.5, 5.8$), 5.61 (ddd, CH, H^5 , $J=1.5, 3.5, 8.5$), 5.82 (dd, CH, H^2 , $J=2.0$), 6.78 (d, CH, H^6 , $J=8$); **^{13}C RMN**($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ : 22.4 (CH_2 , C^{12}), 22.9 (CH_2 , C^{11}), 25.8 (CH_2 , C^{13}), 29.8 (CH_2 , C^{10}), 32.0 (C, CH_2 , C^{11}), 38.0 (CH, C^4), 47.6 (CH, C^2), 49.5 (C, C^7), 73.3 (CH, C^3), 112.3 (CH, C^5), 114.2 (CN, C^{14}), 120.3 (c, CF_3 , C^1 , $J=320$), 122.8 (CH, C^6), 178.1 (C=O, C^8); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 1794, 1235 (γ -lactona), 1416, 1207, 773 (trifluorometansulfonyl), 1455, 744 (metileno), 2250, 1663 (nitrilo); **EMIE** m/z 364 (29.6%) M^+ ; **ARIE** $C_{14}H_{15}F_3N_2SO_4$ exper. 364.0703 calcd. 364.0705.

VIII.7. Método general para la preparación de las γ -lactonas bicíclicas [4.3.0].

7-acetil-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-3a,6,7,7a-tetrahydro[2,3-c]piridin-2(3H)-onas.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con agitador magnético bajo atmósfera de inerte, en baño de acetona-hielo seco a -78°C, se colocaron 20 mL de cloruro de metileno anhidro y 2-acetilpiridina, después se adiciono gota a gota el

anhídrido trifluorometansulfónico; se observó la formación de un precipitado blanco, el trifluorometansulfonato de *N*-[(trifluorometan)sulfonyl] acetilpiridinio (**103**), se dejó en agitación durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de -78 °C, después se adicionó gota a gota el acetal de cetena. Se calentó a 10°C, después se retiró el baño y se dejó en agitación durante 17h.

Transcurrido el tiempo se observó una solución de color amarillo, se adicionaron 30 mL de agua destilada (pH de fase acuosa 1); después se separó la fase orgánica, a la cual se realizaron 3 lavados con 50 mL de agua destilada hasta que la fase acuosa alcanzó pH 7; la fase orgánica se secó, filtró por celita y evaporó a presión reducida. Después de purificar mediante columna de sílice utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo se obtuvo el producto como sólido blanco.

☞ **7-Acetil-3-espirociclohexil-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-3a,6,7,7a-tetrahidro[2,3-*c*]piridin-2(3*H*)-ona (104).**

En la síntesis de **104** se utilizaron 0.5 mL (0.5 g, 4.4 mmoles) de 2-acetilpiridina, 0.8 mL (1.3 g, 4.4 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.8 mL (1.8 g, 6.6 mmoles) de acetal de cetena **52**; después de filtrar con celita y purificar con columna de sílice, se obtuvo un producto sólido cristalino que funde entre 80 y 82°C con rendimiento de 88.5% (1.4 g, 3.7 mmoles), fórmula mínima C₁₅H₁₈F₃NO₅S, peso molecular 381.4 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, (CD₃)OD, 300 MHz) **δ**: 1.26 (*m*, 4H, 2CH₂, H^{12,13}), 1.72 y 1.72 (*m*, 6H, 2CH₂, H^{9,10,11}), 2.37 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁵), 2.94 (*s*, CH, H⁴), 4.91 (*s*, CH, H²), 5.22 (*s*, CH, H³), 5.26 (*d*, CH, H³), 6.74 (*d*, CH, H⁶, *J*=8.0); **¹³C RMN** (CDCl₃, (CD₃)OD, 75 MHz) **δ**: 21.7 (CH₂, C¹²), 22.3 (CH₂, C¹¹), 25.2 (CH₂, C¹³), 26.8 (CH₃, C¹⁵), 29.1 (CH₂, C¹⁰), 31.8 (CH₂, C⁹), 36.9 (CH, C⁴), 42.7 (C, C⁷), 63.5 (CH, C²), 72.5 (CH, C³), 110.3 (CH, C⁵), 119.3 (*c*, CF₃, C¹, *J*=326), 123.4 (CH, C⁶), 177.9 (C=O, C⁸), 202.63 (C=O, C¹⁴); **IR** **v**_{max} (cm⁻¹): 1781, 1205 (γ-lactona), 1402, 1205, 781 (trifluorometansulfonylo), 1453, 722 (metilenos), 1705 y 1742, 1157 (cetona); **EMIE** *m/z* 381 (34%) M⁺; **ARIE** C₁₅H₁₈F₃NSO₅ exper. 381.0847 calcd. 381.0858. **AE** exper. C=47.81%, H=4.74%, N=3.80%, calcd. C=47.24%, H=4.76%, N=3.67%.

∞ **7-acetil-3,3-dimetil-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-3a,6,7,7a-tetrahidrofuro[2,3-c]piridin-2-(3H)-ona (105).**

En la síntesis de **105** se utilizaron 0.5 mL (0.5 g, 4.4 mmoles) de 2-acetilpiridina, 0.8 mL (1.3 g, 4.4 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 1.5 mL (1.5 g, 6.6 mmoles) de acetal **53**; después de filtrar con celita y purificar con columna de sílice se obtuvo un producto sólido cristalino que funde entre 123 y 124 °C con rendimiento de 86.5 % (1.3 g, 3.8 mmoles), fórmula mínima $C_{12}H_{14}F_3NO_5S$, peso molecular 341.3 g/mol. **¹H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.24 (s, 3H, CH_3 , H^{10}), 1.41 (s, 3H, CH_3 , H^9), 2.37 (s, 3H, CH_3 , H^{15}), 2.72 (s, CH, H^4), 4.91 (s, CH, H^2), 5.24 (dd, CH, H^5 , $J=1.2, 29.95$), 5.30 (dd, CH, H^3 , $J=1.2, 2.4$), 6.72 (d, CH, H^6 , $J=8.25$); **¹³C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 20.5 (CH_3 , C^{10}), 24.8 (CH_3 , C^9), 26.8 (CH_3 , C^{15}), 40.6 (CH, C^4), 44.2 (C, C^7), 63.5 (CH, C^2), 72.6 (CH, C^3), 110.8 (CH, C^5), 119.3 (c, CF_3 , C^1 , $J=321$), 123.0 (CH, C^6), 178.5 (C=O, C^8), 202.5 (C=O, C^{14}); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 1786, 1205 (γ -lactona), 1403, 1205, 736 (trifluorometansulfonylo), 1457, 736 (metilos), 1736, 1154 (cetona); **EMFAB** m/z 341 (39%) M^+ ; **ARIE** $C_{12}H_{14}F_3NO_5S$ exper. 341.0572 calcd.341.0545. **AE** exper. C=42.84%, H=4.18%, N=4.08%, calcd. C=42.23%, H=4.13%, N=4.10%.

VIII.8. Método general para la preparación de los 2,4-diácidos de N-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidro piridinil carboxílicos.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con agitador magnético, bajo atmósfera de inerte, en baño de acetona-hielo seco a $-78^\circ C$, se preparó una solución de N-óxido de piridina en 20 mL de cloruro de metileno anhídrido a la cual se agregó anhídrido trifluorometansulfónico; después de observar un precipitado blanco, la solución se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura constante, después se adicionó gota a gota el acetal de bis(trimetilsilil)cetena correspondiente. Al llegar a los $10^\circ C$, se retiró el baño y posteriormente se dejó en agitación durante 17h.

Trascurrido el tiempo se observó una solución de color café, se adicionaron 30 mL de agua destilada (pH de fase acuosa 1) y se separó la fase orgánica. A la

fase acuosa se le realizaron extracciones con cloruro de metileno (4X10mL). El extracto orgánico se lavó con agua hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó pH 7; la fase orgánica se secó, filtró en celita y evaporó a presión reducida. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice gel utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo.

☞ **Ácido 1,1'-{1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidropiridin-2,4-di-il} diciclohexano carboxílico (120).**

En la síntesis de **120** se utilizaron 0.5 g (5.2 mmoles) de *N*-óxido de piridina, 0.9 mL (1.5 g, 5.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 3.5 mL (3.5 g, 13.0 mmoles) de acetal **52**, se obtuvo un producto sólido cristalino que funde entre 179 y 180°C con rendimiento de 76.1% (1.9 g, 4.0 mmoles), fórmula mínima C₂₀H₂₆F₃NO₆S, peso molecular 465.5 g/mol. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 1.32 (*m*, 4H, 4CH₂, H^{9,10,16,17}), 1.6 (*m*, 12H, 6CH₂, H^{11,12,13,18,19,20}), 2.11 (*m*, 4H, 4CH₂, H^{9,10,16,17}), 4.65 (*d*, CH, H², *J*=5.07), 5.27 (*s*, OH), 5.66 (*d*, CH, H³, *J*=5.07), 5.97 (*d*, CH, H⁵, *J*=5.76), 6.43 (*d*, CH, H⁶, *J*=5.76); ¹³C RMN (CD₃OD, 75 MHz) δ: 24.2 (2CH₂, C^{12,19}), 24.3 (2CH₂, C^{11,18}), 26.7 (2CH₂, C¹⁰), 30.5 y 31.0 (2CH₂, C^{10,17}), 33.7 y 33.6 (2CH₂, C^{9,16}), 50.9 (C, C⁷), 56.0 (C, C¹⁴), 63.6 (CH, C²), 116.5 (CH, C³), 117.0 (CH, C⁵), 128.0 (CH, C⁶), 122.8 (*c*, CF₃, C¹, *J*=322), 126.1 (CH, C⁶), 139.3 (C, C⁴), 176.7 (C=O, C⁸) 177.5 (C=O, C¹⁵); IR ν_{max} (cm⁻¹): 2953-2611, 1698, 964 (ácido carboxílico); 1402, 1199, 735 (trifluorometansulfonilo), 1450 y 748 (metilenos); EMIE *m/z* 338 (100%) [M-127]⁺; AE exper. C=51.03%, H=5.39%, N=3.04%, calcd. C=51.61%, H=5.63%, N=3.01%.

☞ **Ácido 2,2'-{1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidropiridin-2,4-di-il}bis (2-metilpropanoico) (121).**

En la síntesis de **121** se utilizaron 0.5 g (5.3 mmoles) de *N*-óxido de piridina, 0.9 mL (1.5 g, 5.2 mmoles) de anhídrido trifluorometansulfónico y 3.1 mL (3.1 g, 13.0 mmoles) de acetal **53**, se obtuvo un producto sólido cristalino que funde entre 162 y 164°C con rendimiento de 54.4% (1.1 g, 2.8 mmoles), fórmula mínima C₁₄H₁₈F₃NO₆S, peso molecular 385.4 g/mol. ¹H RMN (CD₃OH, 300 MHz) δ: 1.1 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁰), 1.17 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁷), 1.23 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 1.28 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁶), 4.87

(*d*, CH, H², *J*=5.91), 5.04 (*s*, OH), 5.57 (*d*, CH, H³, *J*=6.06), 5.8 (*d*, CH, H⁵, *J*=7.2), 6.44 (*d*, CH, H⁶, *J*=7.2); ¹³C RMN (CD₃OH, 75 MHz) δ : 19.8 (CH₃, C¹⁰), 23.2 (CH₃, C¹⁷), 24.6 (CH₃, C⁹), 24.9 (CH₃, C¹⁶), 46.5 (C, C⁷), 50.7 (C, C¹⁴), 62.1 (CH, C²), 115.7 (CH, C³), 117.6 (CH, C⁵), 121.6 (c, CF₃, C¹, *J*=463), 125.9 (CH, C⁶), 140.9 (C, C⁴), 178.3 (C=O, C⁸), 178.8 (C=O, C¹⁵); IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3423-2548, 1711, 1055 (ácido carboxílico); 1472 y 766 (metilos); 1404, 1200, 766 (trifluorometansulfonilo); EMFAB *m/z* 385 (0.3%) [M+1]⁺, AE exper. C=47.37%, H=5.27%, N=2.92%, calcd. C=43.63%, H=7.41%, N=3.63%.

VIII.9. Método general para la preparación de las tetrahydrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-onas.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL con agitador magnético, bajo atmósfera de inerte, se preparó una solución del ácido *N*-[(trifluorometil) sulfonil]-1,2-dihidro-4-piridinilcarboxílico en 20 ml de cloruro de metileno, después se adicionó una solución de iodo en cloruro de metileno I₂ (67% p/v) y 10 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 7 días a temperatura ambiente, transcurrido el tiempo se observó una solución anaranjada, a la cual se le adicionaron 40 mL de sulfito de sodio (Na₂SO₃) al 10%, después se realizaron extracciones con cloruro de metileno (4 X 10 mL). La fase orgánica el disolvente a presión reducida y temperatura ambiente, el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo.

∞ 7'-Ciclohexiliden-4'-[(trifluorometil)sulfonil]-3^a,4',7',7^a-tetrahydro-2'*H*-espiro[ciclohexan-1,3'-furo[3,2-*b*]piridin]-2'-ona (130).

Para preparar la lactona **130** se utilizaron 0.3 g (0.7 mmoles) del diácido **120** y 0.5 g (1.9 mmoles) de iodo (I₂); el producto obtenido es un sólido cristalino blanco con punto de fusión entre 126 y 128 °C con rendimiento de 64.2% (0.2 g, 0.4 mmoles), fórmula mínima C₁₉H₂₄F₃NO₄S, peso molecular 419.5 g/mol. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.25, 1.68 y 2.3 (*m*, 20H, 10CH₂, H⁹⁻¹³ y ¹⁶⁻²⁰), 4.54 (*d*, CH, H², *J*=8.8), 5.45 (*d*, CH, H³, *J*=8.8), 6.22 (*d*, CH, H⁶, *J*=8.0), 6.36 (*d*, CH, H⁵, *J*=8.0); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.09 (2C, 2CH₂, C^{18,19}), 24.9 (2C, 2CH₂, C^{13,20}), 26.4 (C, CH₂, C¹²),

28.3 (CH₂, C¹¹), 28.5(CH₂,C¹⁷), 29.4 (CH₂,C¹⁶), 31.2 (CH₂, C¹⁰), 32.4 (CH₂, C⁹), 45.3 (C, C¹⁴), 63.8 (CH, C²), 71.2 (CH, C³), 115.7 (CH, C⁵), 116.71 (C, C⁴), 119.0 (c, CF₃, C¹, *J*=375), 119.7 (CH, C⁶), 149.1 (C, C⁷), 176.4 (C=O, C¹⁵); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2935 y 1449 (metilenos); 1778 y 1409 (γ -lactona); 1409, 1226 y 747 (trifluorometansulfonilo); **EMIE** *m/z* 419 (10.7%) M⁺; **AE** exper. C=56.05%, H=6.13%, N=3.18%, calcd. C=54.40%, H=5.77%, N=3.34%.

∞ **3,3-Dimetil-7-(propan-2-iliden)-4-[(trifluorometil)sulfonil]-3a,4,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (131).**

La lactona **131** se preparó con 0.1 g (0.4 mmoles) de ácido **121** y 0.1 g (0.4 mmoles) de yodo (I₂); después de purificar se obtuvo un sólido cristalino blanco que funde a 132°C con rendimiento de 43.5 % (0.1 g, 0.2 mmoles), fórmula mínima C₁₃H₁₆F₃NO₄S, peso molecular 339.3 g/mol. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.19 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁷), 1.40 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁶), 1.90 (*s*, 3H, CH₃, H¹⁰), 2.02 (*s*, 3H, CH₃, H⁹), 4.64 (*d*, CH, H², *J*=8.8), 5.43 (*d*, CH, H³ *J*=8.8), 6.13 (*d*, CH, H⁶, *J*=7.8), 6.36 (*d*, CH, H⁵, *J*=7.8); **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.8 (CH₃, C¹⁷), 21.0 (CH₃, C¹⁶), 22.5 (CH₃, C¹⁰), 24.7 (CH₃, C⁹), 43.3 (C, C¹⁴), 62.0 (CH, C²), 71.3 (CH, C³), 113.8 (CH, C⁵), 118.4 (CH, C⁶), 118.9 (C, C⁴), 119.6 (c, CF₃, C¹, *J*=321), 141.0 (C, C⁷), 178.1 (C=O, C¹⁵); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 1786, 1230 (γ -lactona); 1407, 1197, 748 (trifluorometansulfonilo); 1462, 748 (metilos); **EMIE** *m/z* 339 (27.7%) M⁺; **AE** exper. C=46.66%, H=4.91%, N=3.96%, calcd. C=46.01%, H=4.75%, N=4.13%.

VIII.10. Procedimiento de ensayo biológico.

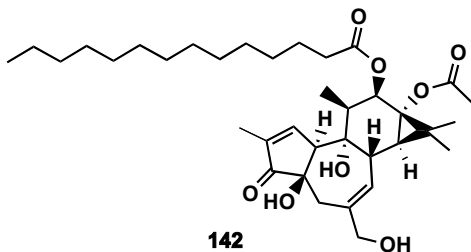
Los compuestos sintetizados fueron sometidos a distintos ensayos biológicos cuyos procedimientos se describen a continuación:

☞ Ensayo preliminar de actividad antiinflamatoria.

Este ensayo es un modelo de experimentación animal *in vivo*. Los animales utilizados se adquirieron en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, manipulándolos de acuerdo a las condiciones establecidas por el Comité de usos y cuidados de animales de experimentación.

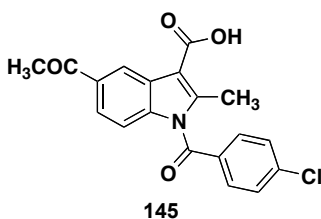
Se emplearon grupos de cinco ratones macho de la cepa NIH con un peso comprendido entre los 25 y 30 g. Los animales se dividieron al azar en los siguientes grupos:

- *Control*; aquellos que recibieron TPA (13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol) y vehículo.



13-Acetato de 12-O-tetradecanoilforbol

- *Prueba*; aquellos que recibieron TPA y los compuestos problema.
- *Referencia*; recibieron TPA e indometacina.



Indometacina

Las soluciones de los compuestos problema se prepararon tomando una muestra de 2 mg de los ácidos carboxílicos y halolactonas correspondientes (Tabla 53 y 54) disueltos en mezcla acetona: cloruro de metileno (1:1).

Tabla 53 Ácidos carboxílicos

Muestra	R ₁	R ₂	R ₃
Control			
3a	-(CH ₂) ₅ -		-H
3b	-CH ₃	-CH ₃	
3c	-CH ₃	-H	
3d	-H	-H	
4a	-(CH ₂) ₅ -		-Cl
4b	-CH ₃	-CH ₃	
7a	-(CH ₂) ₅ -		Benzoderivado
7b	-CH ₃	-CH ₃	

Tabla 54 Halolactonas

Muestra	R ₁	R ₂	R ₃	X
Control				
3e	-(CH ₂) ₅ -		-H	I
3f				Br
3g	-CH ₃	-CH ₃		I
3h				Br
4e	-(CH ₂) ₅ -		-Cl	I
4f				Br
4g	-CH ₃	-CH ₃		I
4h				Br
7e	-(CH ₂) ₅ -		Benzoderivado	I
7f				Br
7g	-CH ₃	-CH ₃		I
7h				Br

En el ensayo biológico los ratones se anestesiaron con 0.25 mL de pentobarbital (Sedalforte ®, 0.063 g/ mL) por vía intraperitoneal; posteriormente se les suministró una disolución etanólica de 2.5 µg / 10 µL de TPA, en el pabellón de la oreja derecha (5 µL en cada lado) las soluciones de los compuestos problema y los fármacos de referencia se aplicaron 10 minutos después (10 µL en cada lado). La oreja izquierda sirvió como control negativo, primero se administraron 10 µL de etanol y luego 20 µL del vehículo correspondiente. Después de cuatro horas, los animales se sacrificaron por dislocación cervical y de ambas orejas se obtuvieron las biopsias con ayuda de un sacabocados circular de 9 mm de diámetro.

El edema se determinó de la diferencia de pesos en mg del tejido tratado (oreja derecha) y tejido no tratado (oreja izquierda). Los porcentajes de inhibición del edema (%IE) se calcularon de acuerdo a la ecuación:

$$\%IE = 100 - [B / A \times 100]$$

Dónde:

A es el valor promedio del edema en el grupo control

B es el valor promedio del edema en el grupo de prueba o de referencia

☞ **Ensayo preliminar de citotoxicidad.**

Para este ensayo se utilizaron seis distintas líneas celulares de cáncer humano que pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute):

- Células de adenocarcinoma de colon HCT-15.
- Células de leucemia mieloblástica crónica K562
- Células de adenocarcinoma de glándulas mamarias MCF-7.
- Células de adenocarcinoma de próstata PC-3.
- Células de adenocarcinoma de pulmón SKLU-1.
- Células cancerígenas del Sistema Nervioso Central U251.

Preparación de las líneas celulares:

Las células se adaptaron a un medio de cultivo RPMI-1640 (medio 1640 del Roswell Park Memorial Institute) Tabla 50, adicionando suero fetal bobino al 5%, en una mezcla de antibióticos-antimicóticos al 10% y solución 2 mM de glutamina. Debido a que las líneas celulares se adhieren a las paredes de los recipientes durante la cosecha celular se adiciona 1 mL de tripsina-EDTA al 0.05%; la tripsina actúa digiriendo las proteínas de adherencia, mientras que el EDTA quelata los cationes divalentes de calcio (II) y manganeso (II) inhibiendo así la adhesión celular, además se adicionaron de 5 a 10 mL de medio de cultivo; para formar el paquete celular las células en suspensión se depositaron en tubos *Ependorf* y centrifugaron durante 3 minutos, posteriormente se resuspendieron nuevamente en medio de cultivo con 0.05 mL del inocuo y 0.45 mL de azul de tripano, (colorante que permite el conteo de células viables).

Conteo de células viables

Se realizó con microscopio en una cámara *Neubauer* con una alícuota de 10 μ L de suspensión celular; el conteo celular corresponde a la cuenta de linfocitos

localizados en los cuadrantes. El número de células por mililitro de suspensión se calcula con la ecuación:

$$C = (RC)(10^{-4})$$

Donde:

C; es el número de células en un mililitro de suspensión

RC; es el promedio de células obtenidas de la cuenta en la cámara *Neubauer*

Una vez determinado el número de células por mililitro se depositó el inocuo en un volumen celular de 100 μ L / pozo a la densidad indicada en la Tabla 55.

Tabla 55 Tiempo de duplicación de células cancerosas

Línea celular	Tipo de cáncer	Tiempo de duplicación	Células/pozo
HTC-15	colon	18.1	10000
K-562	Leucemia mieloblástica crónica	19	5000
MCF7	Glándula mamaria	25.6	5000
PC-3	Próstata	28.7	7500
SKLU-1	Pulmón	24.5	10000
U251	Sistema Nervioso Central	24.5	10000

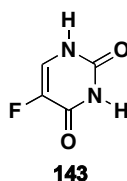
Ensayo biológico pruebas preliminares

Durante el desarrollo del ensayo de pruebas preliminares se utilizaron micro placas de plástico con 96 pozos, en cada placa se inocularon dos líneas celulares por triplicado como sigue; primero se preinocularon las células durante 24 horas a 37°C bajo atmósfera de CO₂ al 5% y 100% de humedad relativa, una vez que las células se encuentren en fase exponencial de crecimiento se adicionaron las soluciones de los compuestos problema (Tablas 56 y 57) en concentración de 50 μ M en 100 μ L de DMSO teniendo un volumen final de 200 μ L; finalmente se incubaron las células durante 48 horas bajo las mismas condiciones de incubación. Al finalizar el periodo de incubación se fijaron las células *in situ*, añadiendo 50 μ L de ácido tricloroacético al 50% y al 80%, para las células adheridas y en suspensión, respectivamente dejándolas incubar durante 60 minutos a 4°C. Posteriormente el sobrenadante se desechó y las placas se lavaron cinco veces con

agua desionizada dejándolas secar al ambiente. Las células se tiñeron con 100 μ L de sulforodamina B al 0.4% (SRB) e incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se lavó 3 veces con ácido acético al 1% para eliminar restos de SRB y dejó secar al ambiente. Se adicionaron 100 μ L de solución *buffer tris* y agitaron durante 10 minutos para favorecer la solubilización del complejo, finalmente se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas con una longitud de onda de 515 nm.

Tabla 56 Ácidos carboxílicos

Muestra	R ₁	R ₂	R ₃
5-florouracilo			
3a	-(CH ₂) ₅ -		-H
3b	-CH ₃	-CH ₃	
3c	-CH ₃	-H	
3d	-H	-H	
4a	-(CH ₂) ₅ -		-Cl
4b	-CH ₃	-CH ₃	
4d	-H	-H	
5a	-(CH ₂) ₅ -		-Fenilo
7a	-(CH ₂) ₅ -		Benzoderivado
7b	-CH ₃	-CH ₃	
7d	-H	-H	



5-florouracilo

Tabla 57 Halolactonas

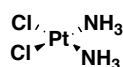
Muestra	R ₁	R ₂	R ₃	X
5-florouracilo				
3e	-(CH ₂) ₅ -		-H	I
3f				Br
3g	-CH ₃	-CH ₃		I
3h	-CH ₃	-CH ₃		Br
4e	-(CH ₂) ₅ -		-Cl	I
4f				Br
4g	-CH ₃	-CH ₃		I
4h	-CH ₃	-CH ₃		Br
6e	-(CH ₂) ₅ -		-Fenilo	I
7e	-(CH ₂) ₅ -		Benzoderivado	I
7f				Br
7g	-CH ₃	-CH ₃		I
7h	-CH ₃	-CH ₃		Br

☞ Ensayo de citotoxicidad IC₅₀.

Los resultados de tazas elevadas de inhibición celular (>50%), llevan a determinar la concentración de compuesto que inhibe el crecimiento del 50% de las células cancerosas, parámetro que es llamado CI₅₀; para lo cual se realizaron las curvas de concentración de los compuestos problema (Tabla 58) contra la respuesta para las líneas celulares de cáncer humano (Tabla 59); llevando a cabo el procedimiento citado en el ensayo preliminar, para cada uno de los puntos de las curvas.

Tabla 58 Compuestos problema CI₅₀

Muestra	R ₁	R ₂	R ₃	X
<i>cis-platino</i>				
7b	-CH ₃	-CH ₃	Benzoderivado	
7g				I
7h				Br
7e	-(CH ₂) ₅ -	-Cl		I
7f			Br	
4f			Br	



144

cis-platino

Tabla 59 Líneas cancerosas IC₅₀

Línea celular	Tipo de cáncer
MCF7	Glándula mamaria
SKLU-1	Pulmón
U251	Sistema Nervioso Central

Una vez obtenidos los resultados, se trazaron las gráficas de *log* de concentración contra porcentaje de inhibición; diseñando al menos tres gráficas con resultados estadísticamente significativos. Los datos se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) seguida de la prueba de *Dunnett* con la finalidad de aislar los grupos que presentaron diferencia significativa, respecto del control (concentración 0) a un nivel de significancia $p \leq 0.05$ o $p \leq 0.01$.

A cada gráfica se le aplicó una regresión lineal, obteniendo su ecuación lineal y de ésta se despejó el valor de concentración a la cual se obtenía el 50% de inhibición de la siguiente forma:

$$CI_{50}=(50-b)/m$$

Se calculó el promedio y la desviación estándar (σ) de los valores de las distintas graficas y posteriormente se calculó el error estándar (ES) con la siguiente fórmula:

$$ES=\sigma\sqrt{n}$$

Dónde: σ es la desviación estándar de los valores obtenidos de CI_{50} .
 n es el número total de datos.