



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

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

**“REACTIVIDAD DE DIAZINAS FRENTE A ACETALES
DE BIS(TRIMETILSILIL)CETENA”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

AZUCENA GARDUÑO ALVA



TUTOR: DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO

AÑO: 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

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

Parte de los resultados aquí descritos fueron presentados en las siguientes reuniones científicas, han generado una publicación (1) y forman parte de otra (2):

Reuniones científicas

- ◆ 2° Simposio Iberoamericano de Química Orgánica (SIBEAQO-II), Santiago de Compostela, España, septiembre 2010 (presentación en póster).
- ◆ 44° Congreso Mexicano de Química, Puebla, México, septiembre 2009 (presentación oral).
- ◆ Simposio Interno del Instituto de Química, D.F., México, 2011 (presentación oral), 2009 (presentación en póster), 2008 (presentación en póster).
- ◆ Actividad académica Quimi-UNAM, D.F. México, noviembre 2011 (presentación oral).

Publicaciones

- 1) **Garduño-Alva, A.**; Ortega-Alfaro, C.; López-Cortés, J.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, A.; Álvarez-Toledano, Cecilio. "Synthesis of new γ -lactones from pre-activated monosubstituted pyrazines and TMS-ketene acetals", *Can. J. Chem.*, **2012**.
- 2) **Garduño-Alva, A.**; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M.C.; Álvarez-Toledano, C.; Toscano, R.A., "Synthesis of new polycyclic γ - and δ -lactones upon activation of, and nucleophilic additions to, diazines: influence of the activating agents", *Eur. J. Org. Chem.*, 3714-3723, **2008**.

H. JURADO

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff
Vocal	Dr. Armando Daniel Cabrera Ortíz
Vocal	Dr. Henri Rudler
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez
Secretario	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de obtener los conocimientos necesarios para un mejor desarrollo profesional.

Al CONACYT por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de registro 177413) y al proyecto No. 127796.

A DGPA-PAPIIT-UNAM por el apoyo otorgado al proyecto IN201211.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano por todo el apoyo brindado durante mi formación académica, por brindarme su confianza y amistad.

A mi comité tutelar, Dr. Armando Cabrera Ortíz y Dr. René Miranda Ruvalcaba por sus sugerencias y comentarios en las evaluaciones semestrales.

A los Doctores Carmen Ortega Alfaro y José G. López Cortés por las ideas y sugerencias aportadas durante la realización del proyecto.

A los miembros del H. Jurado por sus valiosos comentarios para este trabajo.

Al Dr. Joaquín Barroso Flores, quien efectuó los cálculos teóricos de las lactonas obtenidas a partir de las pirazinas 2-sustituidas.

A la M. en C. María Teresa Ramírez Apan por su colaboración en los ensayos farmacológicos.

A la Dra. Isabel Chávez por su apoyo en los experimentos de RMN.

Al Dr. Alfredo Toscano por la resolución de las estructuras de rayos X presentadas en este trabajo.

Dedicatorias

A Mario, gracias por estar siempre sin importar la distancia, TE AMO.

A mis padres por su infinito amor y apoyo incondicional.

A mis hermanos, Karen, Ernesto y Rebeca.

Índice de contenido

Lista de figuras.....	i
Lista de tablas.....	v
Abreviaturas y símbolos	vii
Resumen	ix
Abstract.....	xi
Nuevos compuestos sintetizados	xiii
Capítulo 1 - Generalidades	
Lactonas	1
Métodos generales de síntesis de lactonas.....	6
Diazinas y sus benzoderivados	9
Reactividad de las diazinas.....	11
Anhídrido tríflico	16
Reactividad típica del anhídrido tríflico.....	16
Compuestos de organosilicio	22
Reactividad de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena.....	25
Capítulo 2 – Hipótesis y objetivos	
Hipótesis.....	39
Objetivos	40
Capítulo 2 – Discusión de resultados	
Reactividad de la piridazina	41
Conclusiones	48
Reactividad de las benzodiazinas	49
Quinoxalina	49
Quinazolina	54
Ftalazina.....	58

Conclusiones	64
Reactividad de pirazinas y pirimidinas monosustituidas.....	65
Reactividad de pirazinas monosustituidas	65
Pirazinas monosustituidas por grupos electroattractores	65
Pirazinas monosustituidas por grupos electrodonadores	83
Comprobación del mecanismo de reacción	98
Cálculos teóricos	104
Conclusiones	107
Reactividad de pirimidinas monosustituidas.....	108
Pirimidinas 4-sustituidas	108
Pirimidinas 5-sustituidas	120
Conclusiones	124
Pruebas de actividad citotóxica	125
Conclusiones	135
CONCLUSIONES GENERALES.....	137
Capítulo 3 – Sección experimental	
Equipos, reactivos y disolventes utilizados.....	139
Datos computacionales.....	140
Determinación estructural por cristalografía de rayos X.....	140
Síntesis de lactonas a partir de diazinas y benzodiazinas.....	141
Síntesis de ácidos carboxílicos a partir de la ftalazina.....	142
Caracterización espectroscópica	143
Determinación del porcentaje de inhibición celular	165
Determinación de los valores de CI_{50}.....	167
ANEXOS	
Anexo 1: Información cristalográfica	169
Anexo 2: Publicaciones	199

Lista de figuras

Capítulo 1 - Generalidades

Figura 1.1: Lactonas con propiedades organolépticas.....	2
Figura 1.2: Lactonas sesquiterpénicas con propiedades biológicas	3
Figura 1.3: Lactonas sesquiterpénicas con propiedades tóxicas	3
Figura 1.4: Espirolactonas con propiedades biológicas	4
Figura 1.5: Lactonas macrocíclicas con propiedades biológicas	4
Figura 1.6: Lactonas con propiedades biológicas.....	5
Figura 1.7: Análisis retrosintético de prostaglandinas y compuestos análogos	6
Figura 1.8: Diazinas y benzodiazinas	9
Figura 1.9: Ejemplos de diazinas presentes en la naturaleza	10
Figura 1.10: Diazinas y benzodiazinas con actividad farmacológica.....	10
Figura 1.11: Estructura general del sililenol éter y del acetal de sililcetena.....	22
Figura 1.12: Bis(sililenol éteres)	23
Figura 1.13: Acetales de bis(OTMS)cetena 10 , cetena 11	24
Figura 1.14: Acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena.....	27
Figura 1.15: Posición de la 1ª adición nucleofílica sobre complejos arentricarbonilcromo	31

Capítulo 3 – Discusión de resultados

Figura 3.1: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 20a	44
Figura 3.2: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 20a	44
Figura 3.3: Proyección tipo ORTEP de 20a y 20b	45
Figura 3.4: Acercamiento del nucleófilo en una reacción de anillación de un sistema trigonal .	46
Figura 3.5: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 21a	50
Figura 3.6: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 21a	51
Figura 3.7: Proyección tipo ORTEP de 21a	52
Figura 3.8: Posibles estereoisómeros formados a partir de la quinoxalina.....	53
Figura 3.9: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 22a	55
Figura 3.10: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 22a	56

Figura 3.11: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 23a	60
Figura 3.12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 23a	61
Figura 3.13: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 24a	63
Figura 3.14: Pirazinas monosustituidas por GEAs y GEDs.....	65
Figura 3.15: Posibles regioisómeros formados con la pirazincarbonitrilo.....	67
Figura 3.16: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a	67
Figura 3.17: Espectro COSY (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a	68
Figura 3.18: Espectro NOESY (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a	68
Figura 3.19: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a	69
Figura 3.20: Espectro HMBC (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a	70
Figura 3.21: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) de 26a	72
Figura 3.22: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 27a	74
Figura 3.23: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 27a	75
Figura 3.24: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 28a	77
Figura 3.25: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 28a	77
Figura 3.26: Espectro HMBC (500 MHz, CDCl_3) de 28a	78
Figura 3.27: Proyección tipo ORTEP de 28a	79
Figura 3.28: Primera adición nucleofílica en el intermediario pirazinio con GEAs	80
Figura 3.29: Posibles regioisómeros sintetizados a partir de la 2-metilpirazina	84
Figura 3.30: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 29a y 30a	85
Figura 3.31: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 29a y 30a	86
Figura 3.32: Espectro HMBC (500 MHz, CDCl_3) de 29a y 30a	87
Figura 3.33: Rutas de la primera adición nucleofílica sobre el intermediario 2-metilpirazinio...88	
Figura 3.34: Ejemplificación de la doble adición del nucleófilo 1,3-C,O-bidentado sobre la 2-metoxipirazina	89
Figura 3.35: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 31a	90
Figura 3.36: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 31a	91
Figura 3.37: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 32a	92
Figura 3.38: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 32a	93
Figura 3.39: Proyección tipo ORTEP de 32a	94
Figura 3.40: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 33a	95

Figura 3.41: Proyección tipo ORTEP de 33b	96
Figura 3.42: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 34d	99
Figura 3.43: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 34d	100
Figura 3.44: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 35d	101
Figura 3.45: Proyección tipo ORTEP de 35d	102
Figura 3.46: Índices de Fukui calculados.....	105
Figura 3.47: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 36a	109
Figura 3.48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 36a	110
Figura 3.49: Proyección tipo ORTEP de 36b	111
Figura 3.50: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 37b	112
Figura 3.51: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 37b	113
Figura 3.52: Proyección tipo ORTEP de 37b	114
Figura 3.53: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 38b	116
Figura 3.54: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 38b	116
Figura 3.55: Proyección tipo ORTEP de 38b	117
Figura 3.56: Ejemplificación del ataque nucleofílico sobre el intermediario iminio.....	118
Figura 3.57: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 40a	121
Figura 3.58: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 40a	122
Figura 3.59: Ejemplificación de la adición nucleofílica sobre la pirimidina 5-sustituida.....	123
Capítulo 4 – Sección experimental	
Figura 4.1: Sulfurodamina B.....	166

Lista de tablas

Capítulo 3 – Discusión de resultados

Tabla 3.1: Productos obtenidos a partir de la cloropirazina.....	83
Tabla 3.2: Desplazamientos químicos ^1H (ppm) de los heterotrienos.....	117
Tabla 3.3: Desplazamientos químicos ^{13}C (ppm) de los heterotrienos.....	118
Tabla 3.4: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 20a-b	126
Tabla 3.5: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 22, 23, 24	127
Tabla 3.6: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 25, 26, 27, 28a, 30a, 31a, 35d	129
Tabla 3.7: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 36, 40, 41	131
Tabla 3.8: Valores calculados de ClogP.....	132
Tabla 3.9: Valores de ClogP para los compuestos más activos.....	133

Anexos

Tabla A1: Datos cristalográficos de 20a y 20b	169
Tabla A2: Distancias de enlace (Å) de 20a	170
Tabla A3: Ángulos de enlace (°) de 20a	171
Tabla A4: Distancias de enlace (Å) de 20b	172
Tabla A5: Ángulos de enlace (°) de 20b	173
Tabla A6: Datos cristalográficos de 21a	174
Tabla A7: Distancias de enlace (Å) de 21b	175
Tabla A8: Ángulos de enlace (°) de 21a	176
Tabla A9: Datos cristalográficos de 28a	177
Tabla A10: Distancias de enlace (Å) de 28a	178
Tabla A11: Ángulos de enlace (°) de 28a	179
Tabla A12: Datos cristalográficos de 32a	180
Tabla A13: Distancias de enlace (Å) de 32a	181
Tabla A14: Ángulos de enlace (°) de 32a	182
Tabla A15: Datos cristalográficos de 33b	183

Tabla A16: Distancias de enlace (Å) de 33b	184
Tabla A17: Ángulos de enlace (°) de 33b	185
Tabla A18: Datos cristalográficos de 35d	186
Tabla A19: Distancias de enlace (Å) de 35d	187
Tabla A20: Ángulos de enlace (°) de 35d	188
Tabla A21: Datos cristalográficos de 36b	189
Tabla A22: Distancias de enlace (Å) de 36b	190
Tabla A23: Ángulos de enlace (°) de 36b	191
Tabla A24: Datos cristalográficos de 37b	192
Tabla A25: Distancias de enlace (Å) de 37b	193
Tabla A26: Ángulos de enlace (°) de 37b	194
Tabla A27: Datos cristalográficos de 38b	195
Tabla A28: Distancias de enlace (Å) de 38b	196
Tabla A29: Ángulos de enlace (°) de 38b	197

Abreviaturas y símbolos

Ac	Acetilo
AL	Ácido de Lewis
AMCPB	Ácido metacloroperbenzoico
Ar	Arilo
AR	Alta resolución
B:	Base
c	Señal cuádruple
C _{arom}	Carbonos aromáticos
COSY	Espectroscopia de Correlación (en inglés Correlation Spectroscopy)
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
dil.	Diluido(a)
DEPT	Aumento sin Distorsión por Transferencia de Polarización (en inglés Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
EM	Espectrometría de masas
Et	Etilo
ϕ	Fenilo
FAB ⁺	Bombardeo con Átomos Acelerados (en inglés Fast Atom Bombardment)
GEA	Grupo electroattractor
GEAs	Grupos electroattractores
GED	Grupo electrodonador
GEDs	Grupos electrodonadores
h	Señal héptuple
H _{arom}	Protones aromáticos
Hal	Halógeno
HMBC	Correlaciones Heteronucleares a Varios Enlaces (en inglés Heteronuclear Multiple Bond Correlations)
HSQC	Correlación Heteronuclear Cuántica Sencilla (en inglés Heteronuclear Single-Quantum Correlation)
Hz	Hercios
IE ⁺	Impacto electrónico
IQ ⁺	Ionización química
IR	Infrarrojo

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
m	Señal múltiple
M ⁺	Ión molecular
Me	Metilo
MHz	Megahercio
min	Minutos
mmol	Milimoles
mL	Mililitros
MTO	Metiltrioxorenio
m/z	Unidades de masa/carga
NOESY	Espectroscopia de Efecto Nuclear de Overhauser (en inglés Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
p.f.	Punto de fusión
PM	Peso molecular
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
R _f	Relación de frentes (factor de retención en cromatografía de capa fina)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal sencilla
t	Señal triple
td	Señal doble de triple
Tf	Triflilo (trifluorometansulfonilo)
TfO	Triflato (trifluorometansulfonato)
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropiranilo
TMS	Trimetilsililo
TPA	13-Acetato de 12- <i>O</i> -tetradecanoilforbol

Resumen

Las lactonas son un grupo importante de compuestos, ampliamente distribuidos en la naturaleza, que poseen una gran variedad de propiedades biológicas y son de gran utilidad sintética como intermediarios en la síntesis de productos naturales y compuestos con actividad farmacológica. Por tal motivo, resulta de interés, tanto desde el punto de vista químico como biológico, desarrollar métodos de síntesis que involucren menor número de pasos y con buenos rendimientos.

En los últimos años, los acetales de bis(trimetilsilil)cetena han atraído considerablemente la atención como un método útil en la formación de lactonas a través de adiciones nucleofílicas hacia dobles enlaces activados, ya que pueden verse como dianiones enmascarados de ácidos y representan novedosos nucleófilos 1,3-C,O-bidentados, en reacciones de anillación creando nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno.

En nuestro grupo de investigación se ha realizado la síntesis de nuevas lactonas funcionalizadas utilizando a los acetales de sililcetena y complejos tricarbonilcromo y compuestos heterocíclicos con uno y dos átomos de nitrógeno. Mientras que en el primer caso la activación del sustrato se debe a la coordinación de sus dobles enlaces a un metal de transición, en el segundo caso, la activación de la azina y diazina ocurre a través de los átomos de nitrógeno que reaccionan con un agente electrofílico. En presencia de azinas, una vez activadas al ataque nucleofílico, se obtiene el ácido carboxílico correspondiente que se hace reaccionar con yodo para formar la yodolactona. Sin embargo, cuando se activa la diazina, ésta reacciona con el acetal de sililcetena formando directamente la lactona.

En este trabajo se realizó la síntesis de nuevas lactonas policíclicas utilizando diazinas (piridazina, benzodiazinas, pirazinas monosustituidas y pirimidinas monosustituidas), mediante la activación de los enlaces N=C con un agente electrofílico. Lo anterior con la finalidad de estudiar el alcance de la reacción, extendiendo estudios previos realizados en el grupo y estudiar la regioquímica de la doble adición nucleofílica de los acetales de cetena. Asimismo, se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de la prueba de actividad citotóxica en células cancerosas humanas para los nuevos compuestos obtenidos, algunos de ellos mostraron resultados prometedores.

Abstract

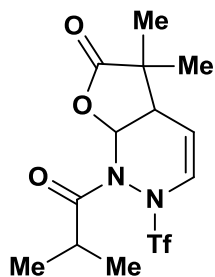
Lactones are an important group of compounds which exhibit a broad spectrum of biological properties and are a synthetic tool for the formation of natural products or compounds with pharmacological activity. For this reason, it is interesting, from the chemical and biological point of view, to develop new synthetic methods for preparing this type of substances in good yields and in a few steps.

In recent years, a special interest has been attached to bis(trimethylsilyl)ketene acetals as a very powerful method for the synthesis of lactones through the nucleophilic addition reactions towards doubly activated bonds, because they can be regarded as masked carboxylic acids dianions and represents useful 1,3-C,O-dinucleophiles building blocks in cyclization reactions, in order to create new carbon-carbon and carbon-oxygen bonds.

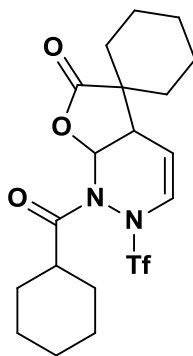
Our research group has been working in the preparation of new functionalized lactones using silyl ketene acetals and aromatic compounds and heterocyclic compounds with one or two nitrogen atoms. In the first case the activation of aromatic substrate is the result of the coordination of their double bonds to a transition metal, for the second case, the activation of azaaromatic and diazaaromatic substrates occurs through the nitrogen atoms which react with an electrophilic agent. Whereas, in the presence of azines the lactone is obtained after a halolactonization reaction, with dazines lactones are obtained directly.

In the current work, we described the synthesis of new polycyclic lactones starting from diazines (pyridazine, benzodiazines, monosubstituted pyrazines and monosubstituted pyrimidines), through the activation of N=C double bond using an electrophilic agent, with the aim to study the generality and scope of the reaction, continuing previous studies carried out in our group and to obtain insight into the factors governing the regionchemistry of the cyclization reaction with silyl ketene acetals. Furthermore, some of these new compounds were evaluated in cytotoxic activity using human cancer cell lines, some of them showed promising results.

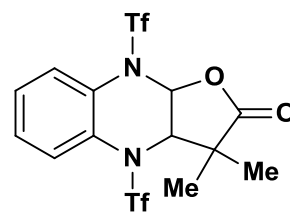
Nuevos compuestos sintetizados



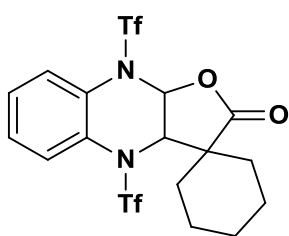
20a



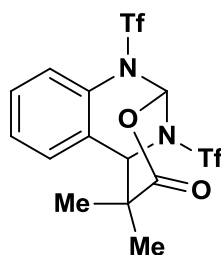
20b



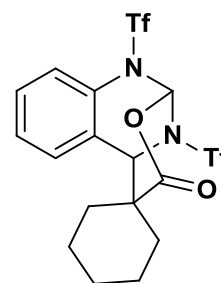
21a



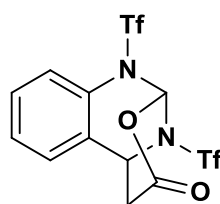
21b



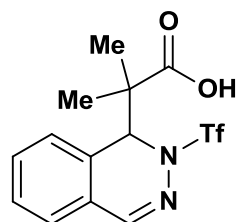
22a



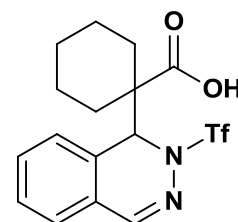
22b



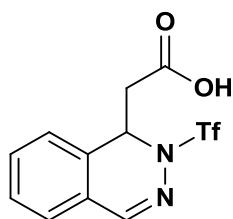
22b



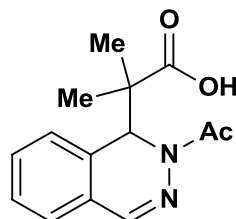
23a



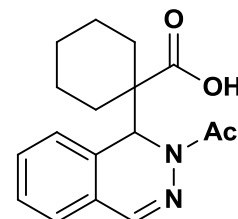
23b



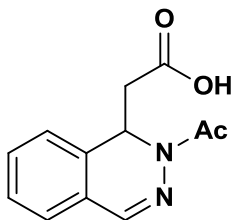
23c



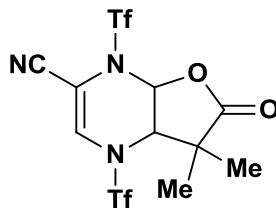
24a



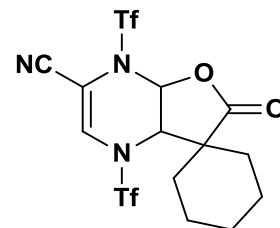
24b



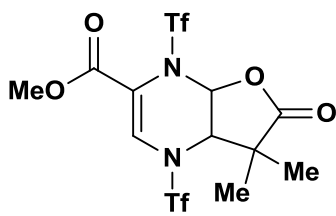
24c



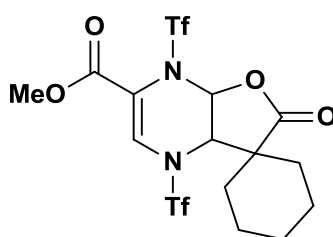
25a



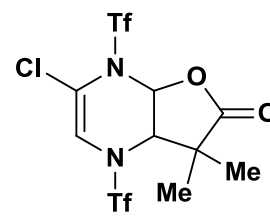
25b



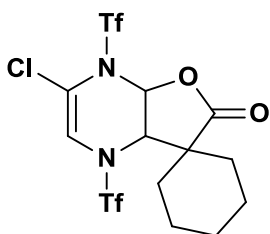
26a



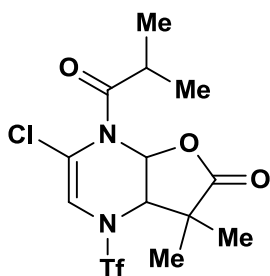
26b



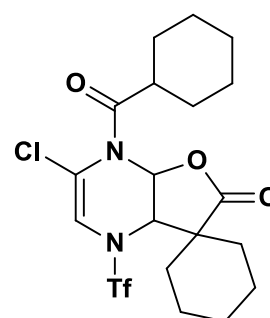
27a



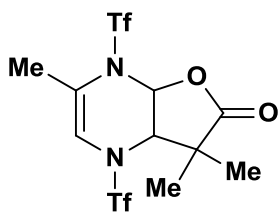
27b



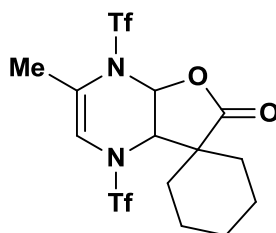
28a



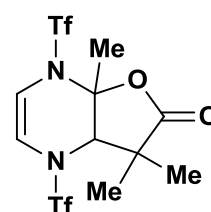
28b



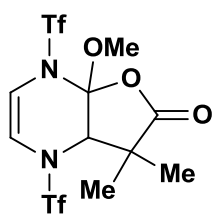
29a



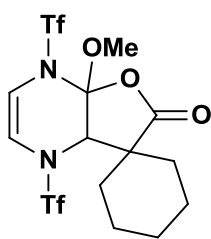
29b



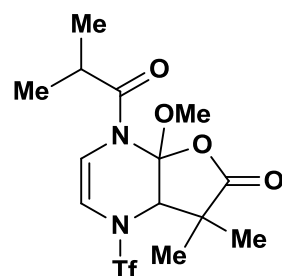
30a



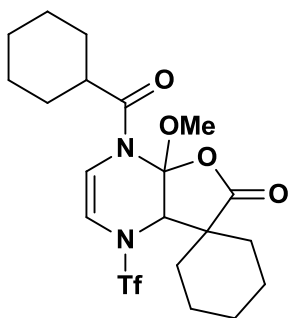
31a



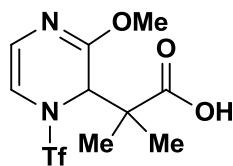
31b



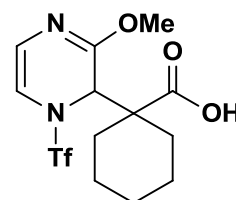
32a



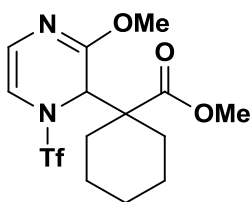
32b



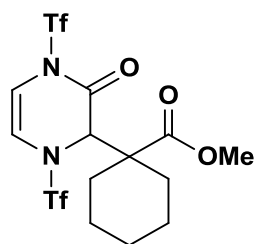
33a



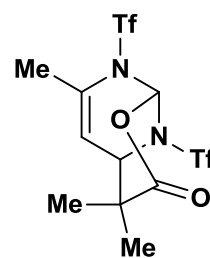
33b



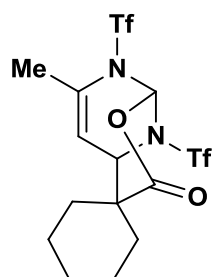
34d



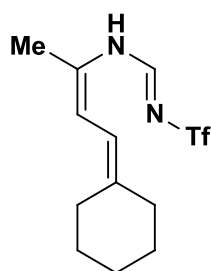
35d



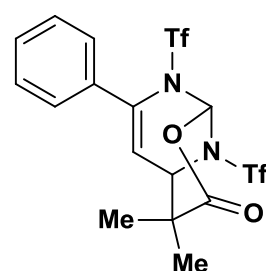
36a



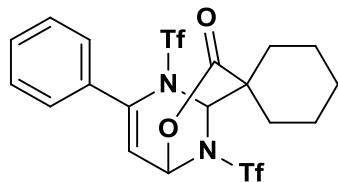
36b



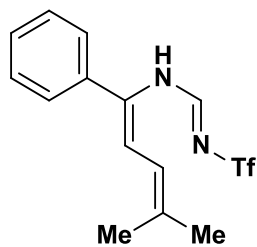
37b



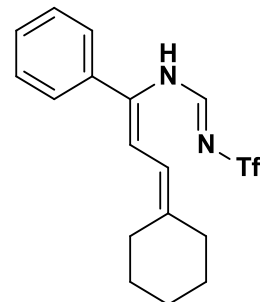
38a



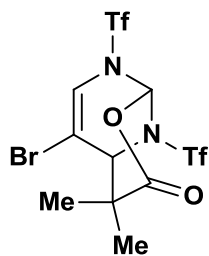
38b



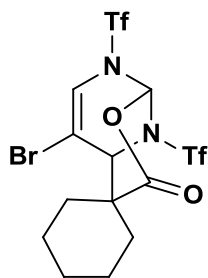
39a



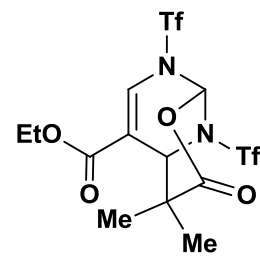
39b



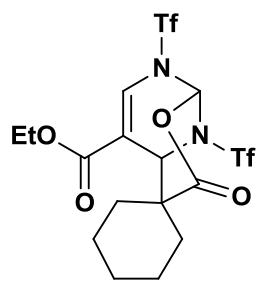
40a



40b



41a



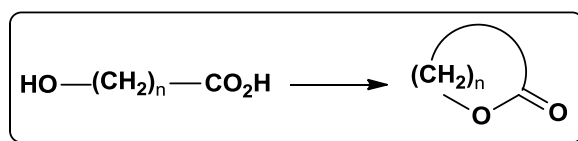
41b

Capítulo 1

Generalidades

LACTONAS

La función lactona, considerada como el producto de la condensación de un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo presentes en la misma molécula para formar un éster cíclico (Esquema 1.1), representa un elemento estructural común en una gran variedad de productos naturales. Se nombran con base al número de átomos de carbono del ciclo añadiendo el término “-ólido”, es decir, 4-butanólido ($n = 3$) o 5-pentanólido ($n = 4$). También son utilizados sinónimos derivados de nombres triviales; por ejemplo, γ -butirolactona ($n = 3$) y δ -valerolactona ($n = 4$). Aunque se conocen lactonas desde cuatro átomos hasta más de 20 átomos, las más comunes y estables corresponden a las γ - y δ -lactonas, de cinco y seis miembros, respectivamente.¹



Esquema 1.1

Es conocido que algunas lactonas confieren propiedades organolépticas, es decir, como fragancias o saborizantes, y juegan un papel muy importante en la industria alimentaria y de la perfumería; como ejemplos podemos mencionar a la γ -butirolactona (aroma a caramelo), la γ -nonalactona (aroma a coco), la δ -decalactona (aroma a durazno),

¹ (a) Patai, S., *Suplement B: The chemistry of acid derivatives, Part 1*, John Wiley & Sons, London, **1979**, Chapter 10. (b) Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725-2737.

la lactona de Massoia (sabor a coco), la lactona del Whisky (aroma a nuez), la lactona del Cognac, la tuberolactona y la lactona del jazmín (Figura 1.1). Principalmente, las γ - y δ -lactonas son las estructuras comúnmente identificadas en la composición de aromas y la longitud de la cadena alifática influye en sus propiedades sensoriales.²

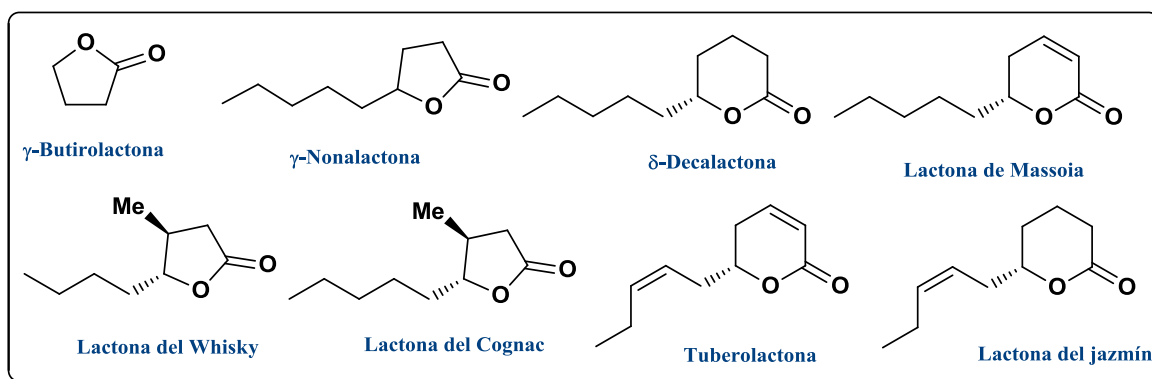


Figura 1.1: Lactonas con propiedades organolépticas.

Asimismo, las lactonas resultan de gran importancia desde el punto de vista farmacológico, ya que muestran un amplio perfil biológico; como es el caso de las lactonas sesquiterpénicas, un conjunto importante y amplio de lactonas encontradas en la naturaleza primordialmente en plantas herbáceas de la familia de las Angiospermas.³

^a Una característica estructural importante de las lactonas sesquiterpénicas es la presencia de un anillo de γ -lactona que contiene, en muchos casos, un grupo α -metileno. Este tipo de lactonas han despertado el interés de un número considerable de grupos de investigación debido a que muchas de ellas presentan propiedades biológicas importantes, entre las que podemos mencionar (Figura 1.2): *actividad citotóxica* (eupatoriopirina, partenólida, cinaropicrina); *antitumoral* (vernolepina); *antibacterial* (xantatina, micanólida, eremantina); *antifúngica* (alantolactona, isovalantolactona) y *antihelmíntica* (helenalina, α -santonina).³

² Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8179-8181.

³ (a) Picman, A.K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 255-281. (b) Gertsch, J.; Sticher, O.; Schmidt, T.; Heilmann, J. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2141-2153. (c) Rivero, A.; Quintana, J.; Eiroa, L.; López, M.; Bermejo, J.; Estévez, F. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *482*, 77-84. (d) Cho, J. C.; Kim, A. R.; Jung, J. H.; Chun, T.; Rhee, M. H.; Yoo, E. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *492*, 85-94.

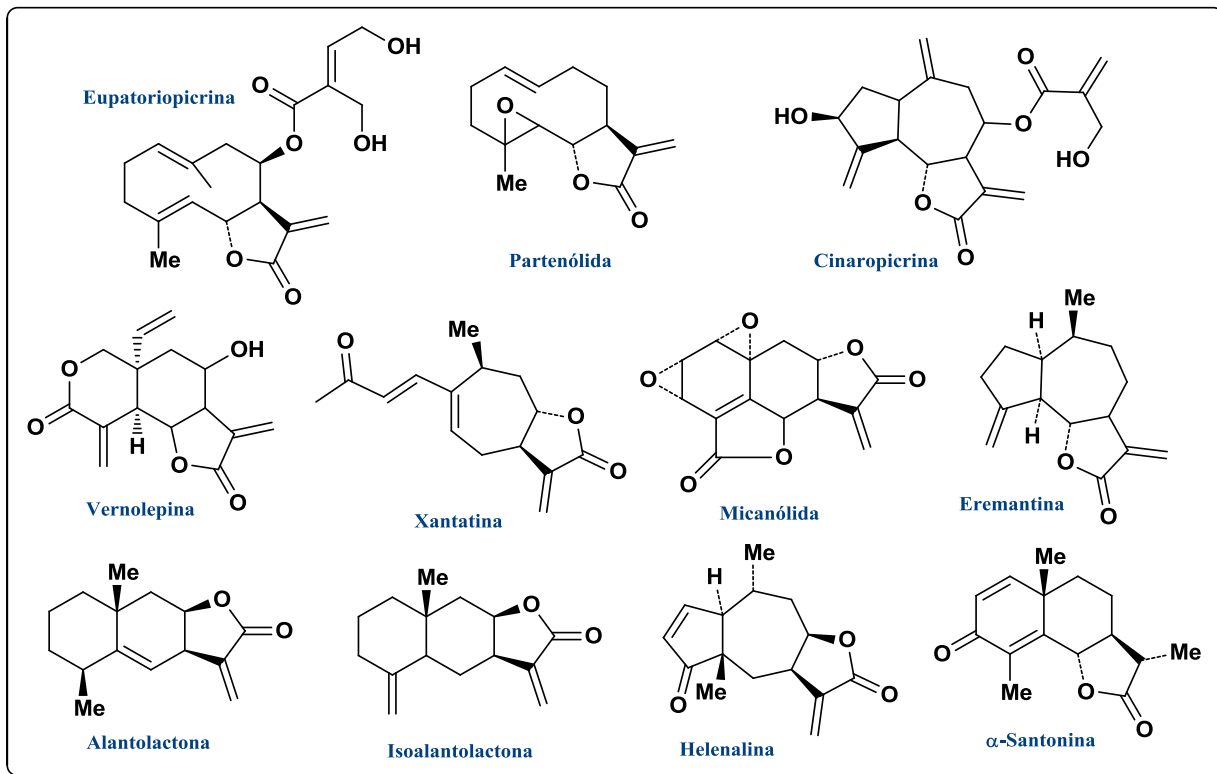


Figura 1.2: Lactonas sesquiterpénicas con propiedades biológicas.

También existen reportes de que varias lactonas sesquiterpénicas pueden resultar tóxicas para insectos, animales y los seres humanos.⁴ La mexicanina-E es tóxica para los ratones, la glaucólida-A actúa contra algunos insectos y la coronopilina causa dermatitis por contacto (Figura 1.3).

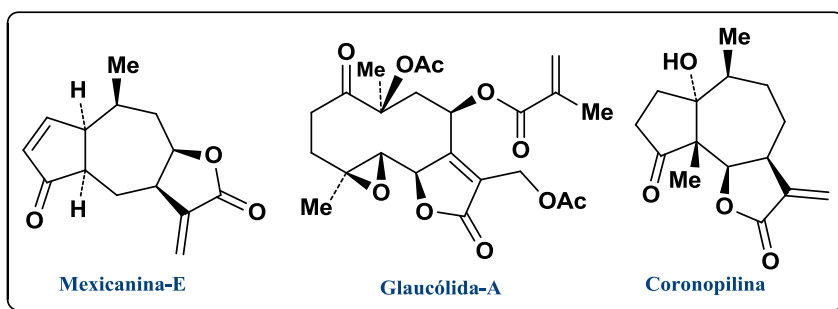


Figura 1.3: Lactonas sesquiterpénicas con propiedades tóxicas.

⁴ Ducombs, G. *Rev. Fr. Allergol.* **1999**, 39, 295-298.

Otro grupo interesante son las espirolactonas, muchas de ellas biológicamente activas.⁵ La plumericina es un agente antitumoral y antimicrobial y la alamandina es antileucémica. Además, algunas espirolactonas esteroidales tienen actividad antitumoral y antialdosterona, como la espirolactona⁶ y la espirorenona⁷ (Figura 1.4).

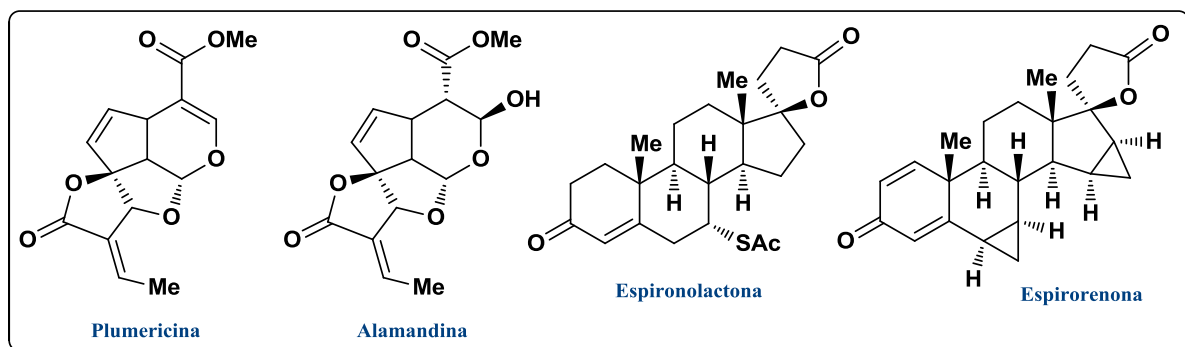


Figura 1.4: Espirolactonas con propiedades biológicas.

Existe otro grupo de lactonas denominadas como lactonas macrocíclicas o macrólidos que frecuentemente tienen anillos de 12 a 22 miembros (Figura 1.5), este tipo de compuestos igualmente han mostrado tener propiedades biológicas interesantes, como la aspergilida-A (actividad citotóxica), la dictiostatina (actividad antitumoral) y la eritromicina-A (actividad antibiótica).⁸

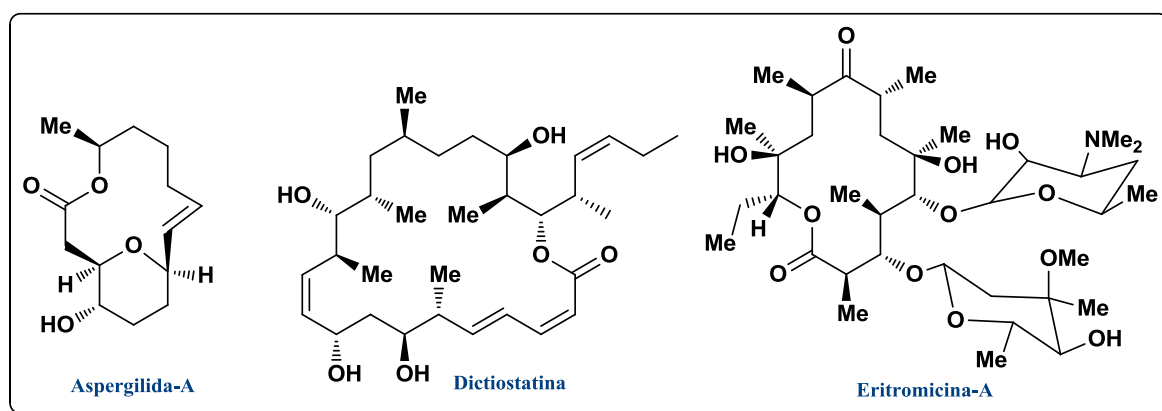


Figura 1.5: Lactonas macrocíclicas con propiedades biológicas.

⁵ (a) Kano, K.; Hayashi, K.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1198-1203. (b) Taylor, S. K.; Chmiel, N. H.; Mann, E. E.; Silver, M. E.; Vyvyan, J. R. *Synthesis* **1998**, 1009-1014.

⁶ (a) Paryzek, Z.; Blaszczyk, K. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 229-233. (b) Weier, R. M.; Hofmann, L. M. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 817-821.

⁷ Bittler, D. Hofmeister, H.; Laurent, H.; Nickisch, Nickolson, R.; Petzoldt, K.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 696-701.

⁸ (a) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683-686. (b) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041-3059.

Aparte de los grupos de lactonas antes mencionadas, existen muchas otras estructuralmente diferentes que tienen propiedades interesantes desde el punto de vista farmacológico (Figura 1.6), por ejemplo: acetomicina (actividad antitumoral), mevalolactona (actividad citotóxica), gentianina (actividad antibacterial), gonitalamina (actividad citotóxica), cleistenólida (actividad antibacterial y antifúngica), rosmadial (anticancerígeno), crusatina (antiespasmódico, sedante y antitumoral).⁹

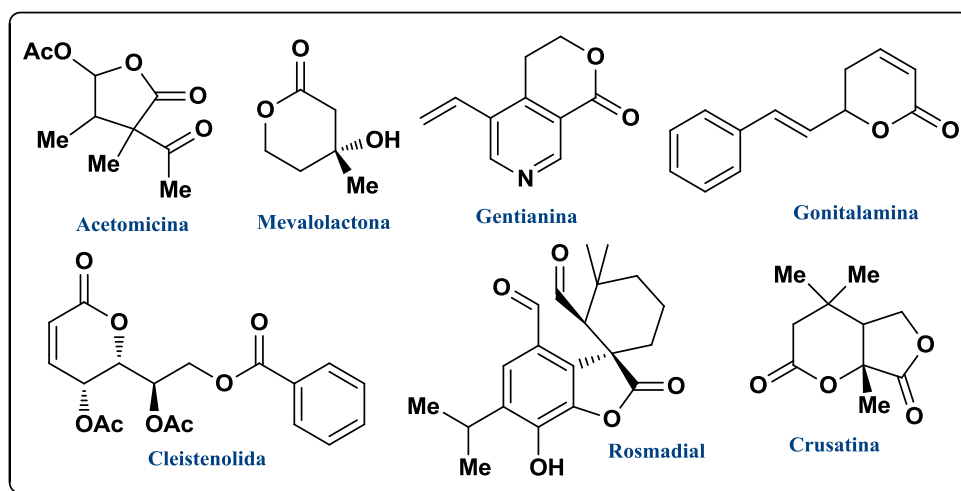


Figura 1.6: Lactonas con propiedades biológicas.

Debido al amplio espectro de actividad biológica de las lactonas y de sus aplicaciones industriales, han sido extensamente investigadas con la finalidad de desarrollar métodos de síntesis que involucren menor número de pasos con buenos rendimientos y al mismo tiempo que se puedan obtener este tipo de compuestos polifuncionalizados.¹⁰

Desde un punto de vista químico las lactonas también son de gran utilidad sintética ya que son susceptibles de experimentar reacciones nucleofílicas y electrofílicas lo que las hace ser intermediarios versátiles en la obtención tanto de productos naturales (antibióticos, feromonas, alcaloides, etc.), como de otros compuestos que puedan presentar

⁹ (a) Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 181-186. (b) Schmidt, B.; Kunz, O.; Biernat, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2389-2394. (c) Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, A. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 1775-1778. (d) Yadav, J. S.; Rajender, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2148-2156. (e) Cassani, C.; Tian, X.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 233-235.

¹⁰ (a) Ohfuné, Y.; Hori, K.; Sakaitani, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6079-6082. (b) Chamberlin, A. R.; Dezube, H.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247-6256. (c) Virgemon, J. P.; Méric, R.; Larcheveque, M.; Debal, A.; Lallemand, J. Y.; Kunesch, G.; Zagatti, P.; Gallois, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3521-3529. (d) Mori, K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3107-3109.

alguna actividad farmacológica.¹¹ A modo de ejemplo, podemos mencionar una ingeniosa estrategia desarrollada por Corey, reportada por primera vez en 1969, para sintetizar prostaglandinas a partir de un precursor en común que contiene los grupos funcionales adecuados en una lactona bicíclica, denominada como lactona de Corey (Figura 1.7).¹² Usando esta metodología se ha descrito la preparación de prostaglandinas y compuestos análogos que han mostrado tener propiedades farmacológicas importantes.¹³

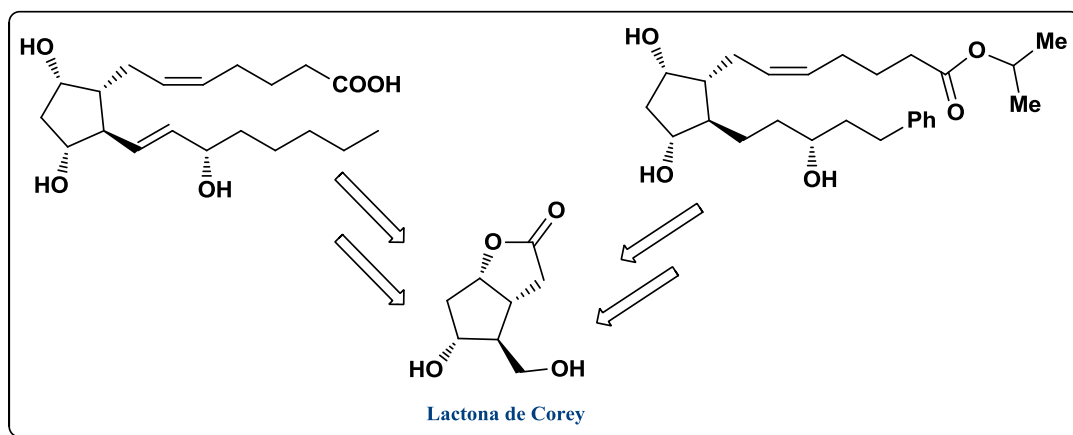


Figura 1.7: Análisis retrosintético de la síntesis de prostaglandinas y compuestos análogos.

Métodos generales de síntesis de lactonas

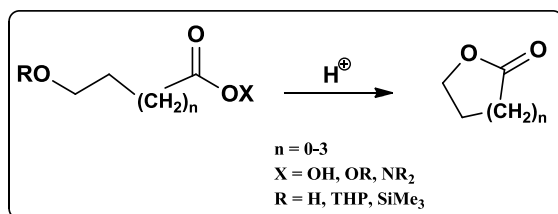
Por mucho tiempo, se ha prestado gran atención en la síntesis de lactonas y en años recientes se han desarrollado nuevas metodologías para la síntesis de estos compuestos de forma efectiva y selectiva. La síntesis de las lactonas puede lograrse empleando diferentes sustratos. A continuación se describen los métodos más comunes para preparar este heterociclo.

¹¹ (a) Allevi, P.; Lomgo, A.; Anastacia, M. *Chem. Phys. Lipids* **1999**, *103*, 117-123. (b) Filippi, J.-J.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6267-6270. (c) Decker, M.; Nguyen, T. T. H.; Lehmann, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4567-4578. (d) Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, *64*, 605-658.

¹² (a) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677. (b) Corey, E. J.; Shirahama, H.; Yamamoto, H.; Terashima, S.; Venkateswarlu, A.; Schaaf, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491-1493. (c) Augustyns, B.; Maulide, N.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3895-3899.

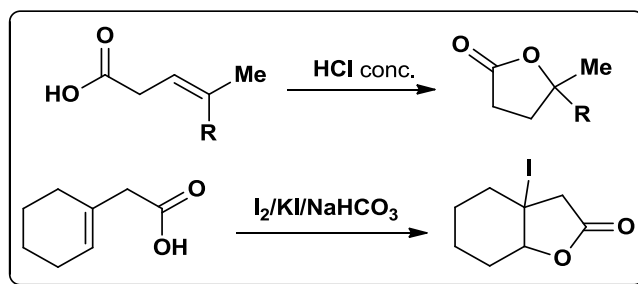
¹³ (a) Martynow, J. G.; Józwiak, J.; Szelejewski, W.; Achmatowicz, O.; Kutner, A.; Wisniewski, K.; Winiarski, J.; Zegrocka-Stendel, O.; Golebiewski, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689-703. (b) Elsner, P.; Jetter, P.; Brödner, K.; Helmschen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2551-2563.

(a) Anillación intramolecular de hidroxiácidos y derivados de hidroxiácidos (Esquema 1.2). La reacción involucra la reacción de un hidroxiácido o un derivado de un hidroxiácido (éster, amida) con un grupo hidroxilo libre o protegido como tetrahidropiraniilo (THP) o un silil éter (SiR₃), utilizando un ácido mineral como catalizador.¹⁴



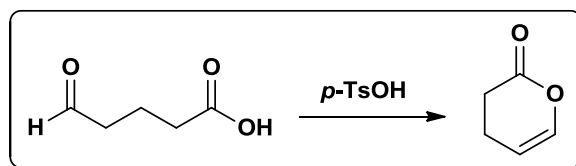
Esquema 1.2

(b) Anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados (Esquema 1.3). La reacción ocurre en presencia de un ácido o por adición de bromo o yodo (halolactonización).¹⁵



Esquema 1.3

(c) Anillación de ácidos carboxílicos conteniendo aldehídos o cetonas. Por medio de este método se pueden obtener γ - ó δ -lactonas insaturadas en presencia de un ácido como catalizador (Esquema 1.4).¹⁶



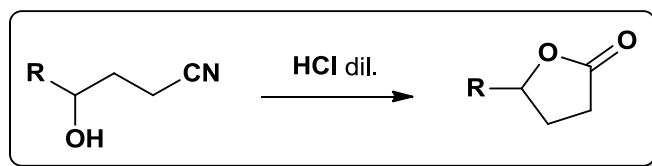
Esquema 1.4

¹⁴ (a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226-5234. (b) Regen, S.L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064-2065. (c) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hameli, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313-15325.

¹⁵ Hofman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

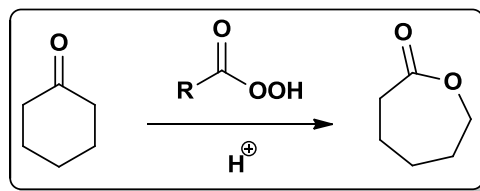
¹⁶ Pettit, G. R.; Fessler, D. C.; Paull, K. D.; Hofer, P.; Knight, J. C. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1398-1404.

(d) Anillación de hidroxinitrilos. Los nitrilos en una posición adecuada con respecto al grupo hidroxilo son sustratos potenciales para preparar lactonas bajo condiciones ácidas (Esquema 1.5).¹⁷



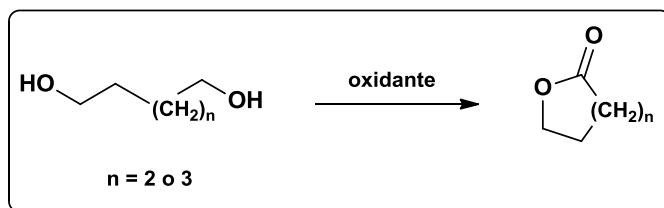
Esquema 1.5

(e) A partir de cetonas cíclicas (oxidación de Baeyer-Villiger, Esquema 1.6). La reacción involucra la transformación de una cetona cíclica en una lactona utilizando un peroxiácido.¹⁸



Esquema 1.6

(f) Oxidación de dioles (Esquema 1.7). Una gran variedad de dioles pueden oxidarse a lactonas utilizando permanganato de potasio, dióxido de maganeso o ácido crómico.¹⁹



Esquema 1.7

¹⁷ Kula, J.; Sikora, M.; Sadowska, H.; Piwowarski, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11321-11324.

¹⁸ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

¹⁹ Cardillo, G.; Orena, M., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408.

DIAZINAS Y SUS BENZODERIVADOS

Las diazinas son compuestos aromáticos cuyo anillo de seis miembros contiene dos átomos de nitrógeno. Comúnmente se conocen por sus nombres triviales, *piridazina*, *pirimidina* y *pirazina*.²⁰ Las tres diazinas son estables, incoloras, solubles en agua y se comportan como bases débiles. Hay cuatro formas en el que el anillo de benceno se encuentra fusionado a una diazina: *cinnolina*, *ftalazina*, *quinazolina* y *quinoxalina* (Figura 1.8).

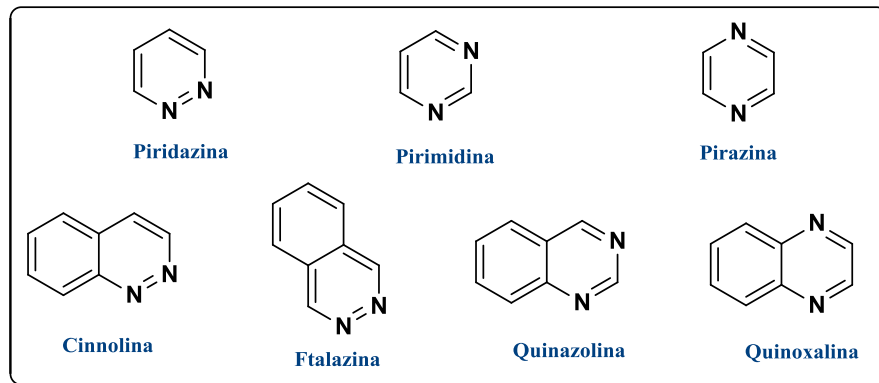


Figura 1.8: Diazinas y benzodiazinas.

Existen en la naturaleza compuestos que contienen diazinas en su estructura: la pirimidina se encuentra presente en el uracilo, timina y citosina de los ácidos nucleicos, en la tiamina, en la divicina (un glucósido presente en algunas plantas); la pirazina se encuentra en el ácido aspergílico en feromonas de insectos; la piridazina forma parte de metabolitos de hongos de la especie *Streptomyces*, (Figura 1.9).

²⁰ Palmer, M. H.; Aenold, E. *The structure and reactions of heterocyclic Compounds*, Publishers Ltd., London, **1967**, Chapter 3.

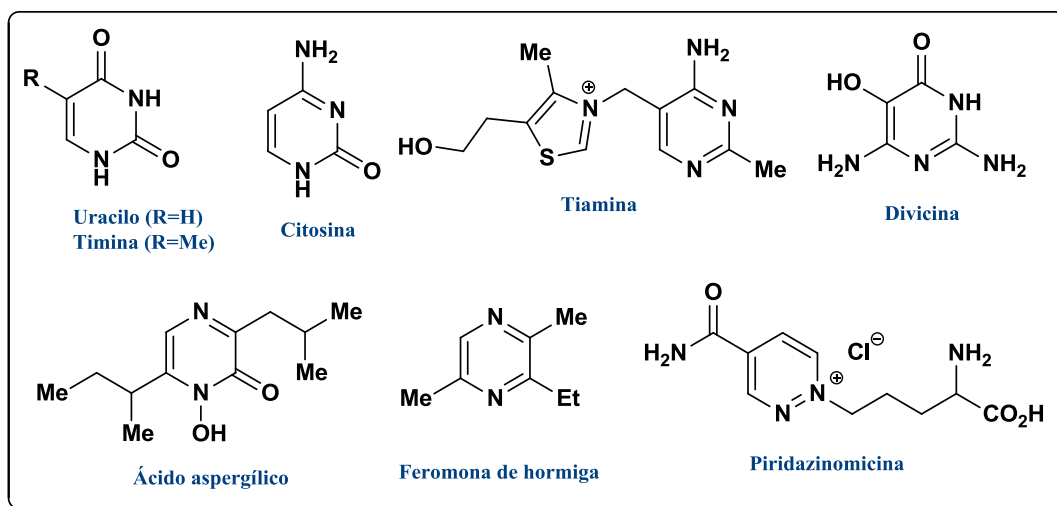


Figura 1.9: Ejemplos de diazinas presentes en la naturaleza.

Además, se han investigado derivados de diazinas y benzodiazinas para su uso como fármacos, algunos de estos compuestos ya son utilizados en el tratamiento médico y muchos otros se encuentran en fases experimentales; yodoxuridina (herpes), trimethoprim (antibacterial), pirimetamina (agente hipertensivo), vatalanib (cáncer colorectal), 5*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalina (antiviral) y procuazona (antiinflamatorio) (Figura 1.10).

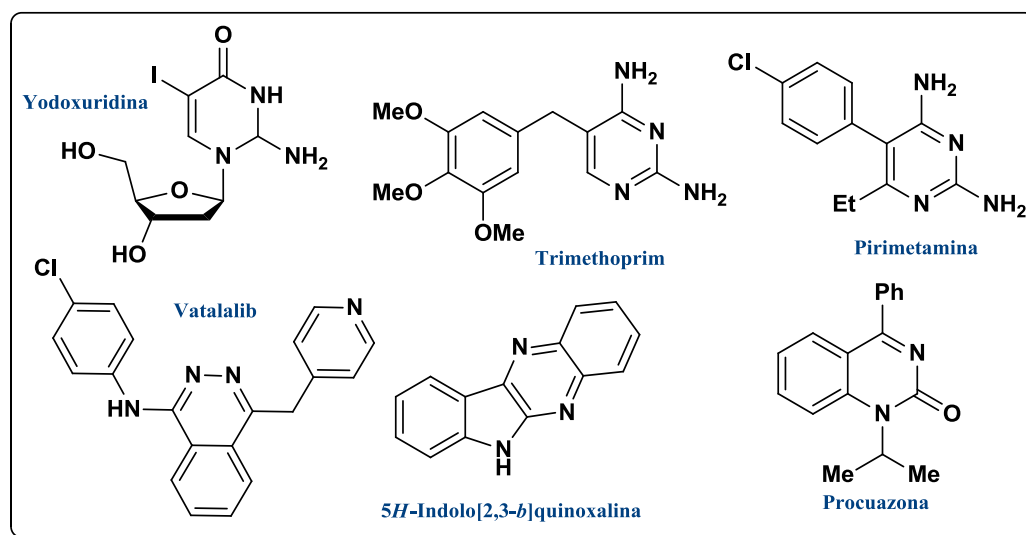


Figura 1.10: Diazinas y benzodiazinas con actividad farmacológica.

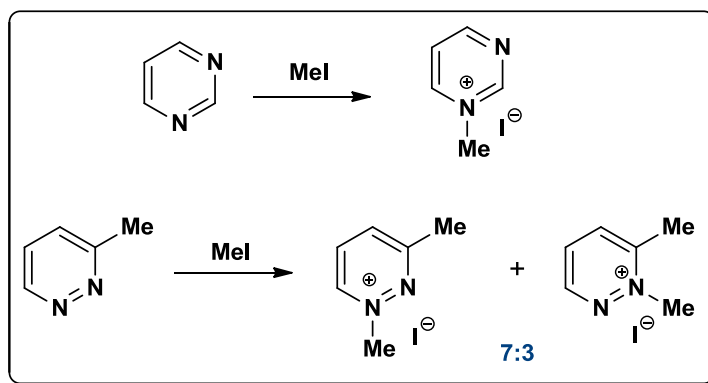
Reactividad típica de las diazinas

Los dos átomos de nitrógeno en las diazinas retiran más densidad electrónica en el anillo aromático que el átomo de nitrógeno en la piridina, por ello las diazinas no sustituidas son más resistentes a las reacciones de sustitución electrofílica que la piridina. Esta deficiencia de densidad electrónica en los átomos de carbono hace a las diazinas más susceptibles de ataques nucleofílicos que las piridinas.

Reacciones con electrófilos

Las diazinas son bases más débiles que la piridina y son esencialmente monobásicas. La disminución del carácter básico se considera consecuencia de la desestabilización del catión iminio debido al efecto electrotractor del segundo átomo de nitrógeno.

Generalmente, la adición electrofílica tiene lugar únicamente en uno de los átomos de nitrógeno, debido a que la presencia de una carga positiva en los productos hace al segundo átomo de nitrógeno extremadamente no reactivo hacia la adición de un segundo electrófilo. Las diazinas pueden experimentar principalmente reacciones electrofílicas en el átomo de nitrógeno en presencia de un ácido de Brønsted (protonación), con haluros de alquilo (alquilación) o un haluro de ácido (acilación). Por ejemplo, la pirimidina y la 3-metilpiridazina experimentan monoalquilación con halogenuros de alquilo (Esquema 1.8).²¹

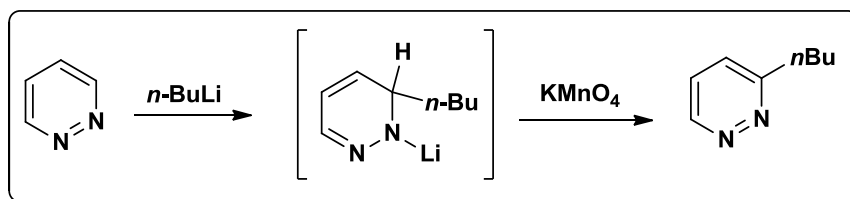


Esquema 1.8

²¹ Grimmett, M. R., Keene, B. R. T. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, 43, 127-171.

Reacciones con nucleófilos

Las diazinas son susceptibles de sufrir adiciones nucleofílicas, con compuestos alquil-litio, arillitio, reactivos de Grignard, para formar dihidrocompuestos los cuales pueden experimentar rearomatización con reactivos como permanganato de potasio ó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (Esquema 1.9).²²



Esquema 1.9

La reacción de Chichibabin puede ocurrir en pocos casos, pero es menos general que para las piridinas. Esto puede ser consecuencia de la menor aromaticidad de las diazinas, a pesar de que la adición es fácil, la subsecuente pérdida de hidruro para la rearomatización es difícil.²³

Adiciones nucleofílicas a sales de diazinio y benzodiazinio

La introducción de sustituyentes a azinas π -electrodeficientes mediante reacciones de adición nucleofílica es un campo muy importante dentro de la química heterocíclica.²⁴ En particular, la formación de especies de nitrógeno tetrasustituido es un método útil y ampliamente utilizado para llevar a cabo este tipo de reacciones a compuestos azaaromáticos. A pesar de que se han descrito un gran número de reacciones con varios nucleófilos y piridinas²⁵ como las sales cuaternarias *N*-alcoxicarbonilo o *N*-alquilo, son pocos los ejemplos de reacciones de sales cuaternarias de nitrógeno de otras azinas debido a que muchas veces son inestables y no se pueden separar, por lo que se recurre a atraparlas *in situ* por nucleófilos. Utilizando este método, se ha descrito la introducción de

²² Brederick, H.; Gompper, R.; Herlinger, H. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2832-2849.

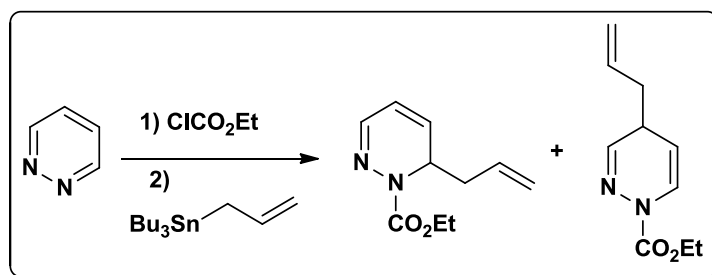
²³ Hara, H.; van der Plas, H. C. J. *Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1285-1287.

²⁴ Joule, J.A.; Mille, K., *Heterocyclic Chemistry*, 4a ed., Blackwell Science, London, **2000**, 190-198.

²⁵ *Comprehensive heterocyclic chemistry III: Six-membered rings with one heteroatom, and their fused carbocyclic derivatives*, Alan R. Katritzky, Volume 7, United Kingdom, Elsevier, **2008**.

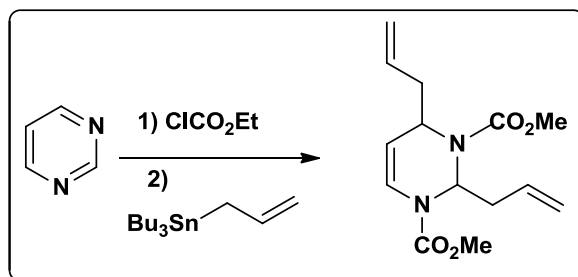
grupos alilo, etinilo y bencilo en una gran variedad de compuestos azaaromáticos, usando como nucleófilos organoestanoanos.²⁶

Con base en nuestro conocimiento, son escasos los ejemplos descritos en la literatura de reacciones de adición nucleofílica sobre diazinas mediante la activación del enlace doble N=C empleando un agente electrofílico, es decir, formando sales *N*-alcoxicarbonil-, *N*-alilo o *N*-alquildiazinio. El grupo de Ohsawa reportó la reacción de diazinas en presencia de cloroformiato de etilo y como nucleófilo un grupo alilo proveniente del compuesto aliltributilestanano. Cuando se realizó la reacción utilizando a la piridazina se obtuvieron como productos de adición derivados de 1,6-dihidropiridazina y 1,4-dihidropiridazina con rendimientos de 68% y 14%, respectivamente (Esquema 1.10).²⁷



Esquema 1.10

La pirimidina reaccionó con el aliltributilestanano y el cloroformiato de etilo para dar la 1,3-dialcoxicarbonil-2,4-dialil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina con un rendimiento de 87% (Esquema 1.11).

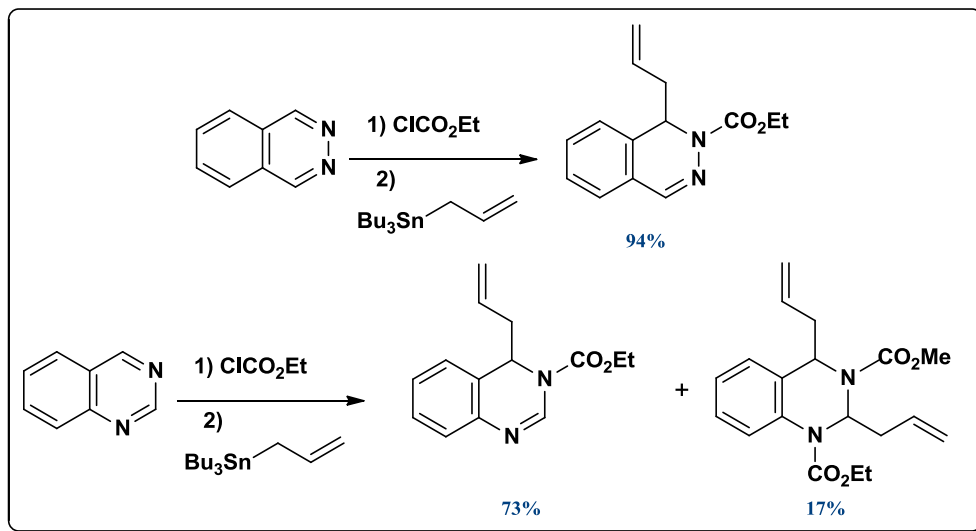


Esquema 1.11

²⁶ (a) Zhou, J.-Y.; Chen, Z.-G.; Wu, S.-H. *Synlett* **1995**, 1117-1118. (b) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Kawanishi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 211-214.

²⁷ (a) Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Matsuya, Y.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **1994**, 37, 709-712. (b) Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Matsuya, Y.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1768-1773.

La reacción anterior se aplicó a diazinas benzofusionadas bajo las mismas condiciones; la ftalazina formó el aducto 1,2-dihidro, mientras que al utilizar como sustrato a la quinazolina se obtuvieron dos compuestos derivados de la monoación (1,2-dihidroquinazolina) y la doble adición del nucleófilo (1,2,3,4-tetrehidroquinazolina) (Esquema 1.12).

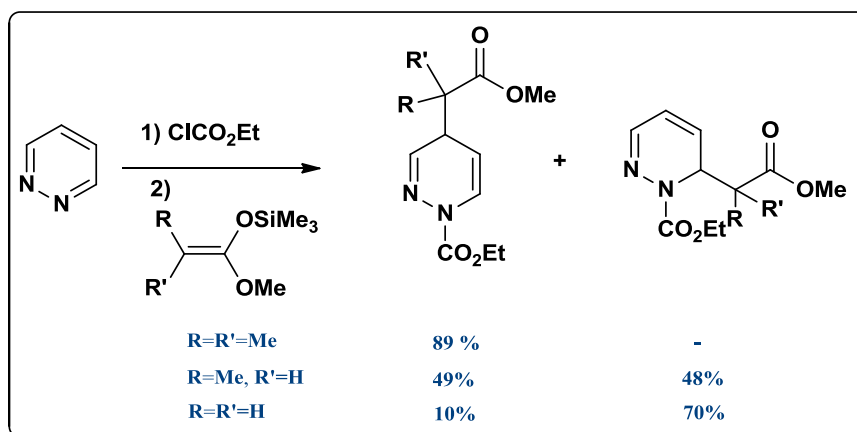


Esquema 1.12

En estudios subsecuentes, se observó que al hacer reaccionar la piridazina con silileno éteres (acetales de sililcetena o acetales de mono(trimetilsilil)cetena) y cloroformiato de etilo, se llega a la formación de 1-etoxicarbonildihidropiridazinas 4- y 6-sustituidas, en buenos rendimientos.

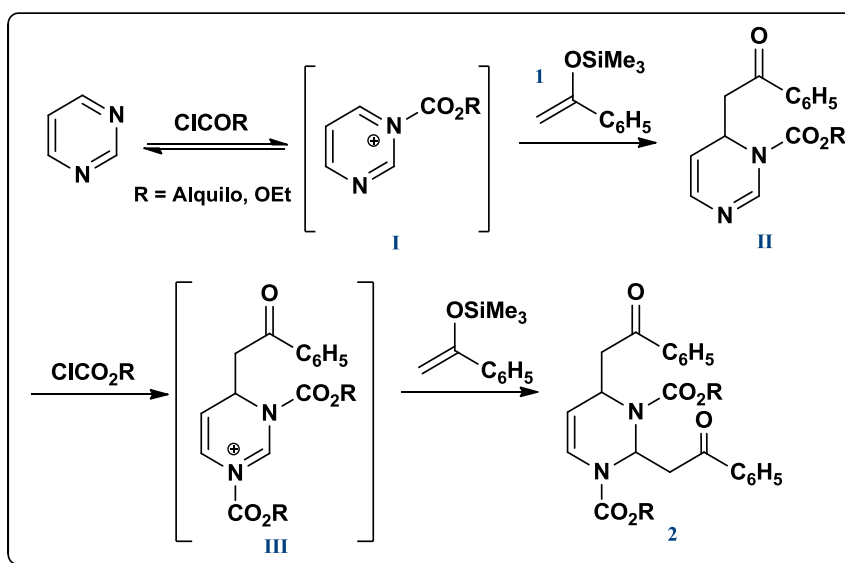
Asimismo, se determinó que el grado de sustitución del silileno éter afecta la regioselectividad de la reacción. Utilizando acetales de cetena con dos sustituyentes en la posición geminal se forman exclusivamente los 1,4-aductos, cuando la sustitución del acetal disminuye se obtienen los compuestos 1,4- y 1,6- en rendimientos similares, mientras que con el acetal no sustituido el sitio de reacción cambia a la posición α , es decir, la selectividad se favorece hacia la obtención del 1,6-aducto (Esquema 1.13).²⁸

²⁸ Itoh, T.; Miyazaki, M.; Kazuhiro, N.; Ohsawa A. *Heterocycles* **1997**, *46*, 83-86.



Esquema 1.13

De manera análoga, el grupo de Akiba y colaboradores publicaron que al hacer reaccionar las sales de *N*-acilpirimidinio o *N*-alcoxycarbonilpirimidinio **I** (1 equiv) con el silileno éter **1** (1 equiv) se obtiene la 1,2,3,4-tetrahidropirimidina **2** con dos grupos fenacilo. La reacción de **I** y el enolato genera la 1,6-dihidropirimidina **II**, que una vez formada vuelve a activarse con el agente electrofílico restante en el medio para dar la sal de dihidropirimidinio **III** que es más reactiva que **I** hacia el silileno éter derivando en la obtención del producto de doble adición (Esquema 1.14).²⁹



Esquema 1.14

²⁹ Yamamoto, Y.; Sakaguchi, A.; Yoshida, H.; Akiba, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 725-732.

ANHÍDRIDO TRÍFLICO

El anhídrido trifluorometansulfónico (tríflico) ha mostrado tener un gran número de aplicaciones en síntesis orgánica, principalmente como un reactivo para llevar a cabo la conversión de varios compuestos a triflatos.³⁰ Además el grupo triflato es un buen grupo saliente, comparándose con la molécula de nitrógeno en las sales de diazonio, considerada como excelente nucleófilo. Igualmente, la unidad TfO es un grupo electroattractor fuerte semejante a $N(Me)_3^+$. Por todo lo anterior, el anhídrido tríflico representa un reactivo de gran utilidad en química orgánica y a pesar de que son numerosos los trabajos publicados en relación a la reactividad del anhídrido tríflico, todavía su química se considera en progreso.

Por otra parte, en algunos casos la incorporación de un grupo triflato resulta en la generación de un nuevo compuesto farmacológicamente activo.³¹

Reactividad del anhídrido tríflico

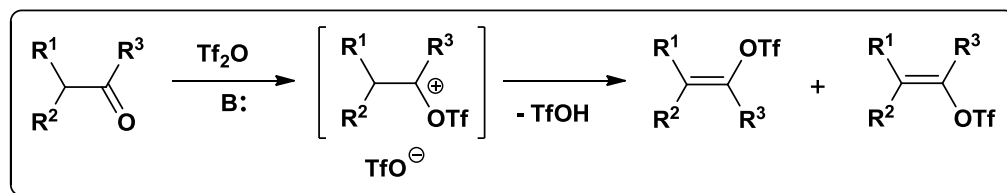
Reacciones con grupos carbonilo

En la reacción del anhídrido tríflico con compuestos carbonilo se lleva a cabo un ataque electrofílico del anhídrido sobre el átomo de oxígeno del carbonilo, resultando en la formación del ión trifloxocarbenio. Dependiendo de la naturaleza del compuesto carbonílico y de las condiciones de reacción, este catión puede experimentar varias transformaciones sintéticas: (i) abstracción de protón para dar triflatos de vinilo (cetonas), (ii) secuestro por el contraión triflato (aldehídos), (iii) reacción con un nucleófilo externo (amidas, ácidos y ésteres).

³⁰(a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L.R. *Synthesis* **1982**, 85-126. (b) Ritter, K. *Synthesis* **1993**, 735-762.

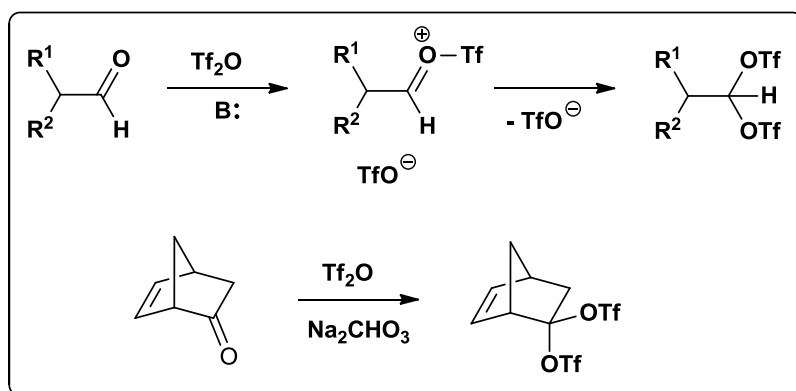
³¹ Boyfield, I.; Coldwell, M. C.; Hadley, M. S.; Johnson, C. N.; Riley, G. J.; Scott, E. E.; Stacey, R.; Stemp, G.; Thewlis, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1995-1998.

La reacción del anhídrido triflico con cetonas en presencia de diferentes bases como piridina, lutidina, trietilamina y carbonato de sodio o potasio dan los respectivos triflatos de vinilo (Esquema 1.15).³² Una de las aplicaciones más extendida de los triflatos de vinilo y arilo es en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de metales de transición.



Esquema 1.15

En contraste con lo anterior, la reacción con aldehídos alifáticos y cetonas cíclicas con anhídrido triflico y una base forma *gem*-bistriflatos.³³ Sin embargo, en muchos casos compite la reacción tipo aldólica con la formación del *gem*-bistriflato. Existen pocos ejemplos de aplicaciones sintéticas de los *gem*-bistriflatos, ya que son inestables y rápidamente experimentan descomposición para formar los correspondientes triflatos vinílicos. Sin embargo, pueden utilizarse para desplazar el oxígeno del aldehído por algún nucleófilo.³⁴ Se pueden obtener *gem*-bistriflatos estables utilizando cetonas que sean difícilmente enolizables (Esquema 1.16).³⁵



Esquema 1.16

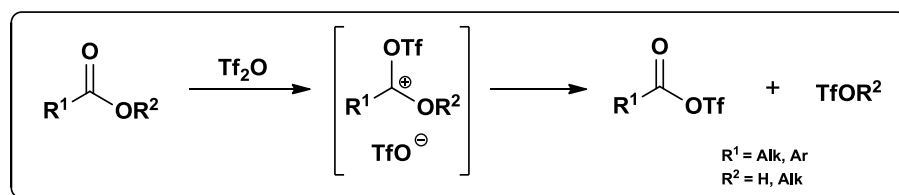
³² (a) Wright, M. E.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2886-2889. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5642-5644.

³³ Martínez, A. G.; Álvarez, R. M.; Fraile, A. G.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *Synthesis* **1987**, 49-51.

³⁴ Martínez, A. G.; Fernández, A. H.; Álvarez, R. M.; Fraile, A. G.; Calderon, J. B.; Barcina, J. O. *Synthesis* **1986**, 1076-1078.

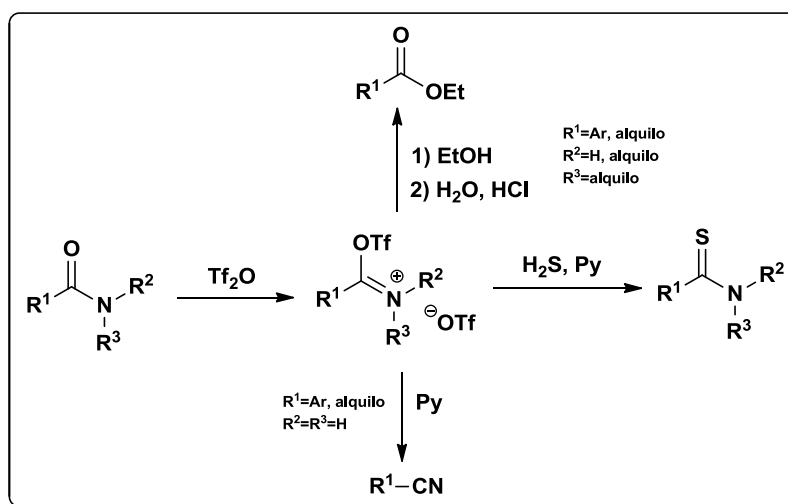
³⁵ Martínez, A. G.; Ríos, I. E.; Vilar, E. T. *Synthesis* **1979**, 382-383.

La reacción de los ácidos carboxílicos y ésteres con anhídrido trifílico también procede a través de la formación del catión trifloxicarbenio el cual posteriormente pierde ácido trifílico o triflato de alquilo dando el anhídrido (Esquema 1.17).³⁶ Estos compuestos pueden utilizarse como agentes acilantes, los cuales inclusive reaccionan con compuestos aromáticos poco o no activados (tolueno, benceno), sin catalizadores de Friedel-Crafts para dar arilcetonas.³⁷



Esquema 1.17

El tratamiento de amidas terciarias y secundarias con anhídrido trifílico forma triflatos de iminio. Estas sales son reactivos versátiles que pueden reaccionar con átomos de N, O y S como nucleófilos para transformar la amida en otro grupo carbonilo.³⁸ La reacción en presencia de amidas primarias bajo estas condiciones forma nitrilos³⁹ (Esquema 1.18).



Esquema 1.18

³⁶ Martínez, A. G.; Fernández, H. A.; Vilches, M. D.; Gutierrez, L. L.; Subramanian, L. R. *Synlett* **1993**, 229-230.

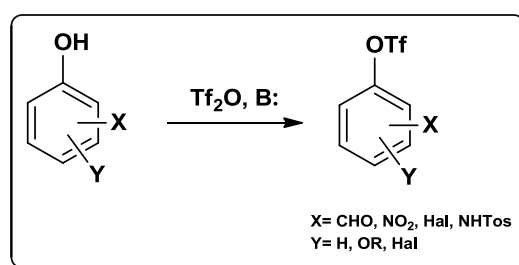
³⁷ Effenberger, F.; Sohn, E.; Epple, G. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1195-1208.

³⁸ (a) Sforza, S.; Dossena, A.; Corradini, R.; Virgili, E.; Marchelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 711-714. (b) Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.

³⁹ Charette, A. B.; Chus, P. *Synlett* **1998**, 163-165.

Síntesis de triflatos de arilo

El método más conveniente para la preparación de los triflatos de arilo involucra el tratamiento de fenoles con anhídrido trifílico en presencia de una base como una amina terciaria o carbonato de sodio. Los compuestos *N*-heterocíclicos aromáticos (piridina, indoles, quinolinas, isoquinolinas y carbazoles) que contengan un grupo hidroxilo pueden ser convertidos a los correspondientes triflatos por medio de este método (Esquema 1.19).



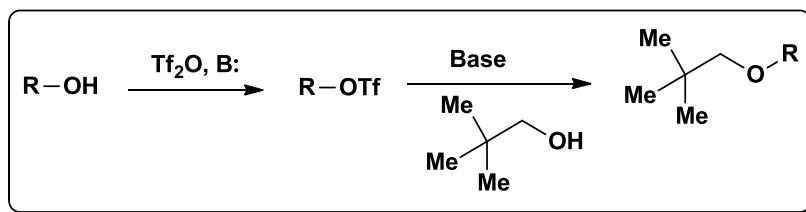
Estos triflatos son muy estables y no reactivos. La química de estos compuestos en reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado ha atraído la atención, de tal manera que en los últimos años se ha demostrado la gran utilidad que tiene esta reacción.

Reacciones con alcoholes

La utilización de los triflatos de alquilo ha aumentado considerablemente en los últimos años, demostrando ser buenos agentes alquilantes capaces de alquilar no solo átomos de carbono sino también oxígeno y azufre.⁴⁰ Generalmente, los triflatos de alquilo pueden prepararse a partir de un alcohol con anhídrido trifílico y una base (Esquema 1.20). Otro método involucra la interacción de un haluro de alquilo con triflato de plata.⁴¹

⁴⁰ Kevill, D. N.; Lin, G. M. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 949-952.

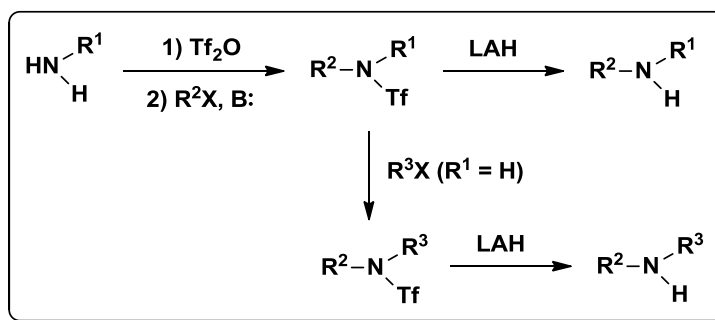
⁴¹ (a) Eaton, P. E.; Zhou, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3118-3120. (b) Spitz, U. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10174-10182. (c) Yoshida, M.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2566-2572.



Esquema 1.20

Reacciones con aminas

Las triflamidas son usualmente preparadas a partir de las correspondientes aminas mediante el tratamiento con anhídrido trifílico en presencia de una base.⁴² Debido a que el grupo trifluorometansulfonilo es electroatractor y buen grupo saliente, tiene aplicaciones útiles en química orgánica; por ejemplo, pueden utilizarse en la síntesis de aminas y triflatos de vinilo a partir de enolatos. Los aniones triflamida se forman fácilmente y experimentan alquilación o acilación. La *N*-alquilación y subsecuente eliminación del grupo triflilo por reducción permite llevar a cabo la protección o alquilación de las aminas (Esquema 1.21).⁴³

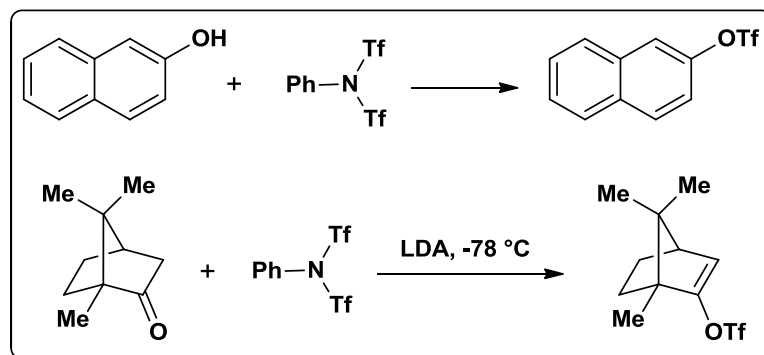


Esquema 1.21

⁴² Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3839-3842.

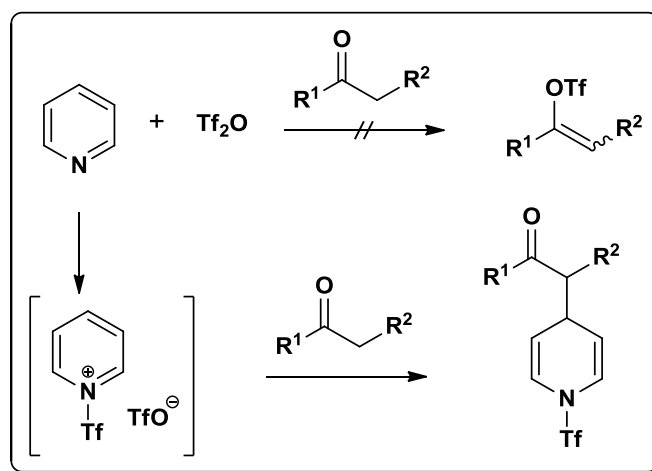
⁴³ Hendrickson, J. B.; Bergeron, R.; Sternbach, D. D. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2517-2521.

La *N*-feniltriflimida se ha utilizado extensamente como agente triflante en reacciones con fenoles⁴⁴ y enolatos⁴⁵ (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

Aunque la piridina es una de las bases comúnmente utilizadas para la preparación de triflatos vinílicos o ésteres de triflato, la interacción del *N*-heterociclo con anhídrido triflico forma la respectiva sal como producto principal, la cual puede actuar como electrófilo. Por ejemplo, el tratamiento de cetonas con piridina (4 equiv) y anhídrido triflico (3 equiv) dio como producto 1,4-dihidropiridinas en lugar de los triflatos vinílicos (Esquema 1.23). Como se verá posteriormente, el uso de anhídrido triflico como agente activante de compuestos aza- y diazaaromáticos permite obtener productos de mono y doble adición de los acetales de sililcetena para la generación de lactonas funcionalizadas.

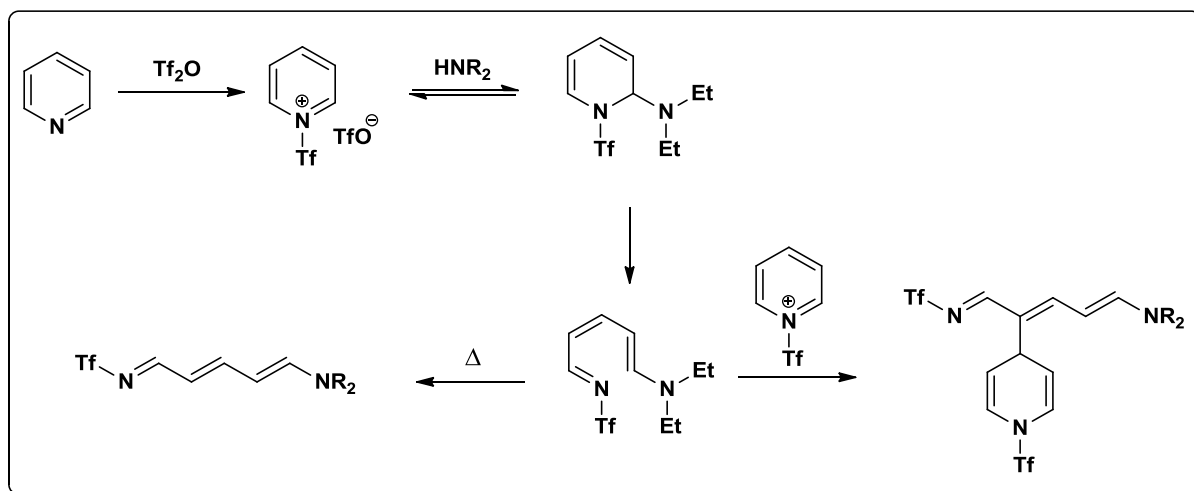


Esquema 1.23

⁴⁴ Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4607-4610.

⁴⁵ McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979-982.

Nuestro grupo de trabajo describió que la reacción del trifluorometansulfonato de 1-trifluorometansulfonilpiridinio con aminas secundarias forma 1-azahexatrienos y 1,4-dihidropiridinas, estas últimas como resultado de la alquilación del 1-trifluorometansulfonilpiridinio con un compuesto auto-producido (Esquema 1.24).⁴⁶



Esquema 1.24

COMPUESTOS DE ORGANOSILICIO

Los sililenol éteres **3** y los acetales de sililcetena **4** (Figura 1.11) han sido extensamente estudiados en reacciones de adiciones nucleofílica a grupos carbonilo y es conocida como reacción aldólica tipo Mukaiyama,⁴⁷ herramienta sintética de gran utilidad para la generación de un nuevo enlace carbono-carbono y la formación de uno o dos nuevos centros estereogénicos.⁴⁸

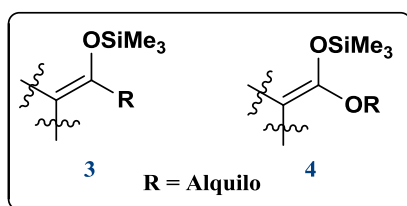


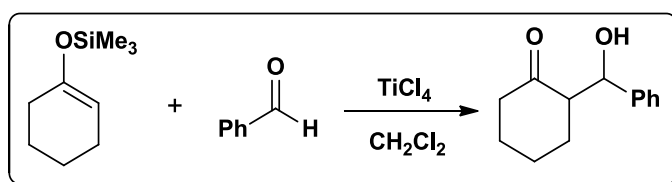
Figura 1.11: Estructura general del sililenol éter y del acetal de sililcetena.

⁴⁶ Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; García-Medallo, O.; Del Río Portilla, F.; Amábile-Cuevas, C.; Álvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 957-961.

⁴⁷ Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929-1972.

⁴⁸ Bellassoued, M.; Roboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5631-5634.

Los compuestos de organosilicio son los reactivos de elección para realizar condensaciones aldólicas, debido a que las reacciones ocurren de tal forma que el producto aldólico formado es atrapado como un sililo neutro y de esta forma es protegido evitando reacciones laterales. Normalmente estas reacciones son catalizadas por ácidos de Lewis como trifluoruro de boro o cloruro de titanio (Esquema 1.25).⁴⁹ Igualmente, se han realizado esfuerzos por desarrollar la versión enantioselectiva de esta reacción.⁵⁰



Esquema 1.25

Dentro de los compuestos de organosilicio se encuentran los bis(sililenol éteres) que pueden considerarse como equivalentes electrónicamente neutros de dianiones (dianiones enmascarados) y representan un grupo importante de bloques constructores en reacciones de anillación one-pot. Podemos mencionar cinco tipos principales de compuestos dentro de este grupo: acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena **5**, 1,3-bis(trimetilsilil)-1,3-butadieno **6**, 2,3-bis(trimetilsilil)-1,3-butadieno **7**, 1,4-bis(trimetilsilil)-1,3-butadieno **8** y 1,5-(trimetilsilil)-1,4-pentadieno **9**, considerados como equivalentes de los dianiones del ácido acético, acetoacetato de metilo, butan-2,3-diona, succinato de dimetilo y adipato de dimetilo, respectivamente (Figura 1.12).

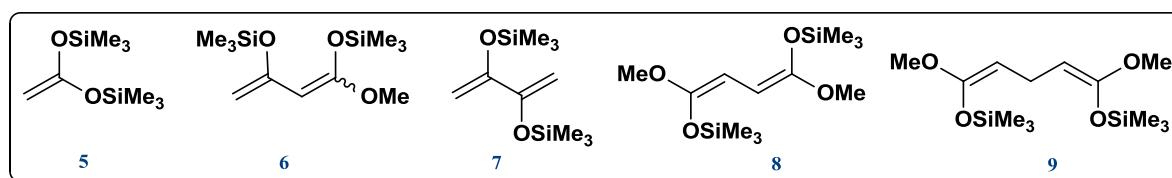


Figura 1.12: Bis(sililenol éteres).

⁴⁹ (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509. (b) Nishiyama, Y.; Kaiba, K.; Umeda, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 793-795. (c) Borg, T.; Danielsson, J.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1281-1283. (d) Lenze, M.; Sedinkin, S. L.; Rath, N.; Bauer, E. B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2855-2858.

⁵⁰ (a) Rian, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888. (b) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233-4234. (c) Moreau, X.; Tejada, B.; Champagne, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7288-7289.

En nuestro grupo de trabajo nos hemos interesado en estudiar la reactividad de los acetales de 1,1-bis(*O*-silil) cetena frente a diferentes sustratos, por lo que a continuación trataremos un poco más a detalle la química relacionada con este tipo de compuestos.

Los acetales de 1,1-bis(*O*-silil) cetena tienen la estructura general **10**, su nombre se deriva del hecho de que pueden ser considerados como el equivalente de un acetal de cetena **11** (Figura 1.13).

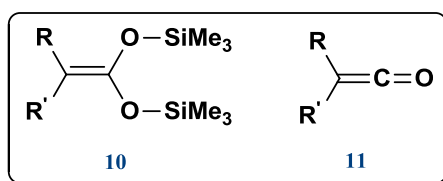
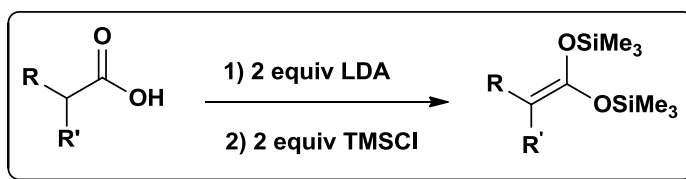


Figura 1.13: Acetales de bis(OTMS) cetena **10**, cetena **11**.

Este tipo de acetales pueden prepararse mediante dos métodos, reacciones que involucran uno o dos pasos partiendo de los correspondientes ácidos carboxílicos, descritos por primera vez por Ainsworth en 1972.⁵¹ En el primer método se adicionan dos equivalentes de LDA para formar el dianión del ácido carboxílico que enseguida reacciona con 2 equivalentes de clorotrimetilsilano (Esquema 1.26).

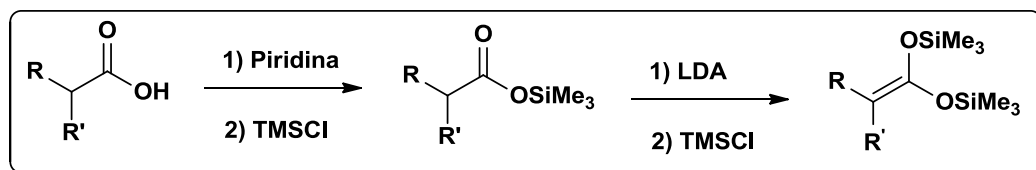


Esquema 1.26

En el segundo método, el ácido carboxílico se hace reaccionar en presencia de piridina y posteriormente con clorotrimetilsilano para dar el éster de trimetilsililo, el cual una vez aislado se trata con LDA y clorotrimetilsilano para de esta forma generar el acetal de bis(trimetilsilil) cetena (Esquema 1.27). De acuerdo a nuestra experiencia experimental,

⁵¹ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73-87.

hemos comprobado que con este método se obtienen generalmente mejores rendimientos, por lo cual, usualmente es el método elegido para preparar los acetales de bis(trimetilsilil)cetena deseados.

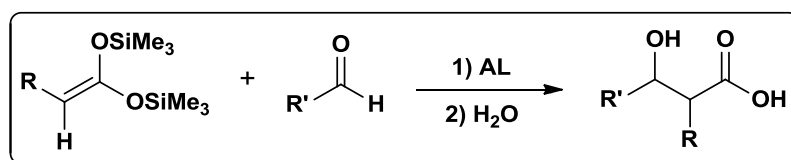


Esquema 1.27

Reactividad de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena

Síntesis de β -hidroxiácidos

Los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena forman β -hidroxiácidos al reaccionar con aldehídos en presencia de un ácido de Lewis (reacción aldólica tipo Mukaiyama) como se muestra en el Esquema 1.28.

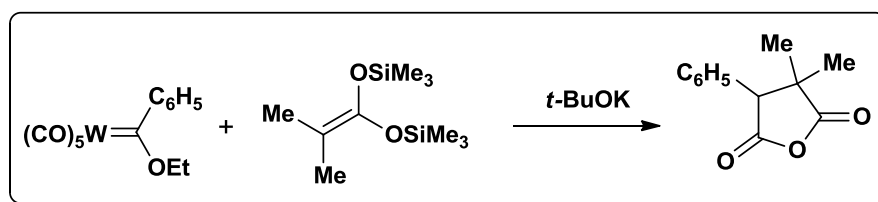


Esquema 1.28

Síntesis de anhídridos

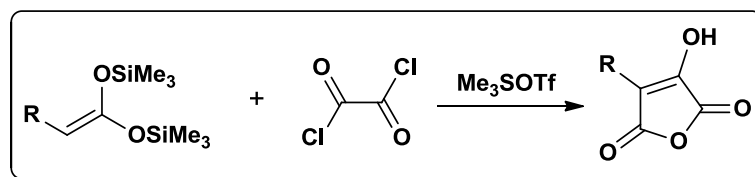
Este tipo de acetales de cetena se adicionan a carbenos de Fischer para formar un anhídrido (Esquema 1.29), la reacción procede utilizando cantidades equimolares de *t*-BuOK en cantidades equimolares, muy probablemente para favorecer la formación del correspondiente enolato.⁵²

⁵² Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Vaissermann, J. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4087-4089.



Esquema 1.29

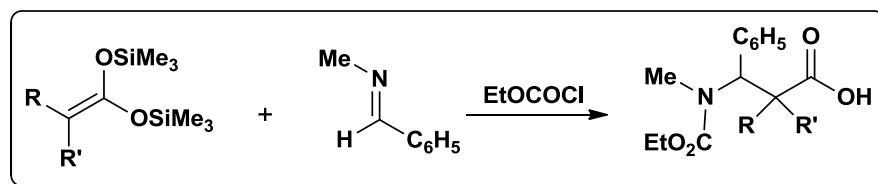
La reacción de ciclación de los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena con cloruro de oxalilo lleva a la formación de anhídridos 3-hidroximaleicos (Esquema 1.30). La obtención del anhídrido funcionalizado se explica por el ataque del átomo de carbono del acetal de cetena hacia el cloruro de oxalilo, debido a la interacción de éste con el ácido de Lewis (Me_3SiOTf).⁵³



Esquema 1.30

Síntesis de β -aminoácidos

La reacción de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena frente a iones iminio formados por la interacción de cloroformiato de etilo con el átomo de nitrógeno de la aldimina, representa una estrategia eficiente para la síntesis de β -aminoácidos (Esquema 1.31).⁵⁴



Esquema 1.31

⁵³ (a) Rotzoll, S.; Ullah, E.; Görls, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2647-2656. (b) Ullah, E.; Langer, P. *Synlett* **2004**, *15*, 2782-2784.

⁵⁴ Moumné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8277-8280.

Síntesis de γ - y δ -lactonas

Los sililenol éteres han sido muy utilizados en síntesis orgánica principalmente en reacciones de condensación aldólica tipo Mukaiyama.⁵⁵ Otros compuestos de organosilicio de gran interés son los acetales de sililcetena debido a que tienen enlaces dobles ricos en electrones y son capaces de reaccionar fácilmente con varios tipos de electrófilos.⁵⁶ Los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena pueden comportarse como nucleófilos bidentados 1,3-carbono,oxígeno (Figura 1.14).

En años recientes, se han utilizado como un método muy importante para la síntesis de lactonas, por medio de reacciones de ciclación llevándose a cabo la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno a través de rupturas sucesivas de los enlaces oxígeno-silicio. Los acetales 1,1-bis(trimetilsilil)cetena se pueden preparar partiendo de los correspondientes ácidos carboxílicos, por medio de reacciones de un paso o de dos pasos (*vide supra*).⁵¹

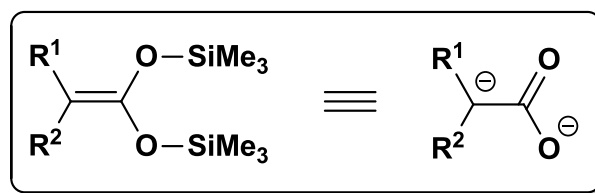


Figura 1.14: Acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena

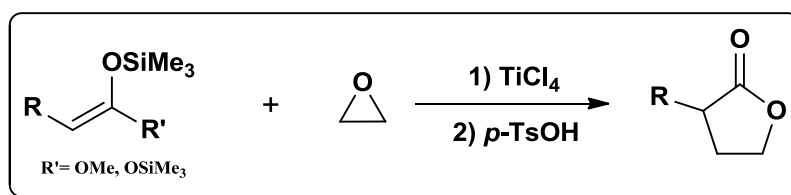
⁵⁵ (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K., *Chemistry Lett.* **1973**, 1011-1014. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 7503-7509. (c) Attanasi, O.; Gianfranco, F.; Filippone, P.; Lillini, S.; Mantellini, F.; Spinelle, D.; Stenta, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 907-915.

⁵⁶ (a) Wissner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4617-4622.

En la literatura se ha descrito la preparación tanto de γ -lactonas como δ -lactonas, empleando como nucleófilos a los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena frente a diferentes sustratos activados con metales de transición o agentes electrofílicos. En el primer caso, los metales de transición están involucrados en cantidades estequiométricas con complejos tricarbonilcromo⁵⁷ y en cantidades catalíticas frente a acetatos alílicos.⁵⁸ En el segundo caso, la activación del heterociclo de seis miembros con uno o dos átomos de nitrógeno ocurre a través de la formación de un intermediario iminio.⁵⁹ A continuación se describirá con mayor detalle cada una de estas reacciones.

(a) Reacciones con epóxidos

Los sililenol éteres reaccionan con epóxidos bajo las condiciones de la reacción de Mukaiyama para dar productos de tipo homoaldol.⁶⁰ Con base en lo anterior, el grupo de Saicic⁶¹ extendió el alcance de esta reacción hacia la preparación de γ -butanólidos utilizando acetales de sililcetena o acetales de bis(trimetilsilil)cetena. La reacción es promovida por el tetracloruro de titanio y, después del tratamiento en medio ácido, conduce a la formación de las lactonas de cinco miembros (Esquema 1.32).



⁵⁷ (a) Bellassoued, M.; Chelain, E.; Collot, J.; Rudler, H.; Vaissermann, J. *Chem. Commun.* **1999**, 187-188. (b) Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 9053-9056.

⁵⁸ (a) Rudler, H.; Comte, V.; Garrier, E.; Bellassoued, M.; Chelain, E.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 284-298.

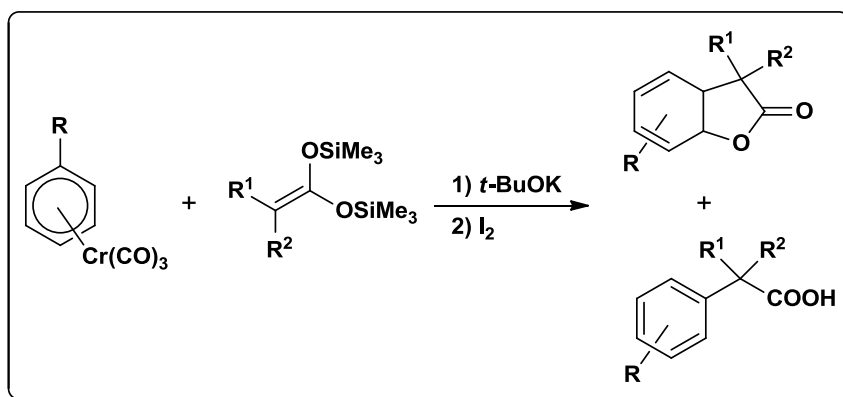
⁵⁹ Langer, P.; Rotzoll, S.; Ullah, E.; Fisher, C.; Michaelik, D.; Spannenberg, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12084-12091.

⁶⁰ (a) Lalic, G.; Petrovski, Z.; Galonic, D.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 763-766. (b) Langer, P.; Eckardt, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4343-4346.

⁶¹ Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8957-8966.

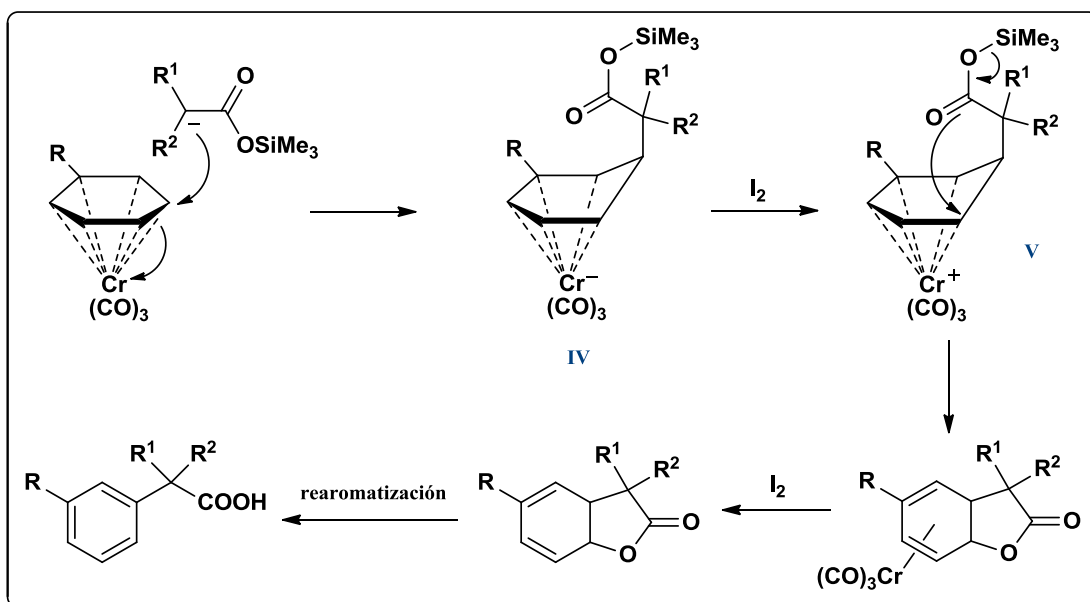
(b) Reacciones con complejos tricarbonilcromo

La activación de los sustratos aromáticos hacia el ataque nucleofílico de los acetales de bis(trimetilsilil) cetena se logra mediante la formación de los correspondientes complejos arentricarbonilcromo. Estos complejos al interactuar con los enolatos de potasio, generados a partir del acetal de cetena y *t*-BuOK, generan γ -lactonas y ácidos arilcarboxílicos tal como se muestra en el Esquema 1.33.



Esquema 1.33

Se ha establecido un posible un mecanismo para la adición [3+2] que lleva a la obtención de la γ -lactona: (i) en el primer paso, la formación del enlace carbono-carbono, involucra el ataque nucleofílico del enolato del acetal de sililcetena hacia el anillo aromático activado, debido al efecto electroattractor que ejerce el $\text{Cr}(\text{CO})_3$, dando un complejo ciclohexadienilo de cromo **IV**; (ii) en el segundo paso, la formación del enlace carbono-oxígeno, el intermediario cromato de potasio es probablemente oxidado a $\text{Cr}(\text{II})$ **V** en presencia del yodo, lo que activa al átomo de carbono hacia la adición nucleofílica intramolecular del oxígeno del éster de trimetilsililo, dando la γ -lactona diénica coordinada que sufre una descoordinación del fragmento metálico en presencia de yodo. En términos generales, este procedimiento de dos pasos puede considerarse como una doble adición nucleofílica del dianión del ácido carboxílico a un enlace doble carbono-carbono del anillo aromático. En algunos casos, dependiendo de la naturaleza del sustituyente R, se ha podido detectar la generación del ácido α -arilcarboxílico como producto de rearomatización de la lactona diénica (Esquema 1.34).⁵⁸



Esquema 1.34

Inicialmente, la formación de la γ -lactona se observó al utilizar ariléteres, estableciendo que era indispensable el grupo OR en el anillo aromático para favorecer la generación de la lactona. Sin embargo, un estudio sistematizado realizado por nuestro grupo de investigación concluyó que tanto para el complejo bencentricarbonilcromo como para los complejos arentricarbonilcromo sustituidos por grupos electroattractores y electrodonadores el producto mayoritario corresponde a la γ -lactona, con excepción del complejo bencentricarbonilcromo y el acetal de cetena sustituido por grupos metilo, donde la lactona se obtuvo en 15% de rendimiento y el ácido carboxílico en 31% de rendimiento. En todos los casos se determinó la formación de las lactonas correspondientes por medio de experimentos de RMN de los crudos de reacción, y en algunos casos no fue posible su purificación por medio de cromatografía de gel de sílice, ya que generalmente durante este procedimiento ocurre la reacción de rearomatización de la lactona llevando a la obtención del ácido arilcarboxílico.⁶²

⁶² Aldeco-Perez, E.J. Tesis de Doctorado. "Síntesis de lactonas policíclicas vía complejos de tricarbonilcromo y acetales de bis(trimetilsilil)cetena", UNAM, México, 2006.

Además, se ha podido determinar que el primer ataque nucleofílico depende del sustituyente R en el anillo aromático, de tal forma que en presencia de grupos electroattractores ocurre en posición *orto*, con grupos electrodonadores en posición *meta* y con sustituyentes voluminosos en posición *para*. Estas observaciones corresponden con lo descrito en la literatura involucrando otro tipo de nucleófilos (Figura 1.15).⁶³

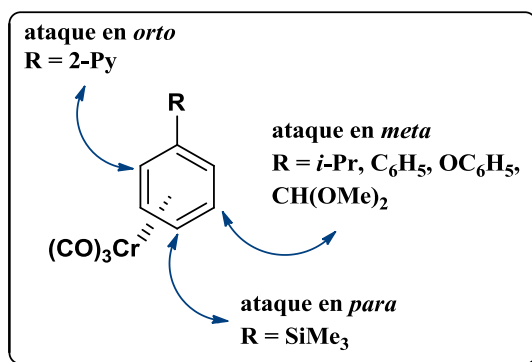
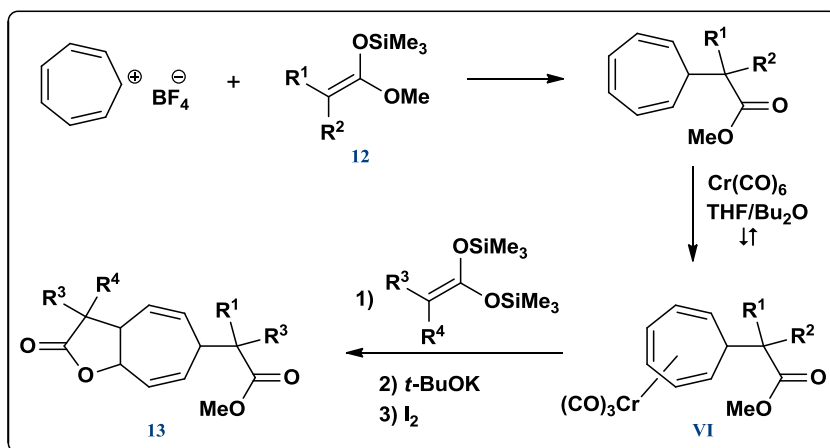


Figura 1.15: Posición de la 1ª adición nucleofílica sobre complejos aren-tricarbonilcromo.

Bajo las mismas condiciones de reacción, se pueden preparar γ -lactonas partiendo del anillo de cicloheptatrieno activado con tricarbonilcromo (Esquema 1.35). La γ -lactona **13** se obtiene por una triple adición nucleofílica de acetales de sililcetena. La primera adición se realiza empleando el tetrafluoroborato de tropilio y el acetal de cetena **12**, posteriormente se lleva a cabo la coordinación del trieno del anillo de siete miembros, empleando hexacarbonilo de cromo a reflujo de una mezcla de disolventes THF/Bu₂O. Una vez formado el complejo de cromo **VI** se adiciona un segundo acetal de cetena dándose la segunda y tercera adición nucleofílica que forman los enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno de la γ -lactona del sistema 5,7-fusionado.⁶⁴

⁶³ Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917-2940.

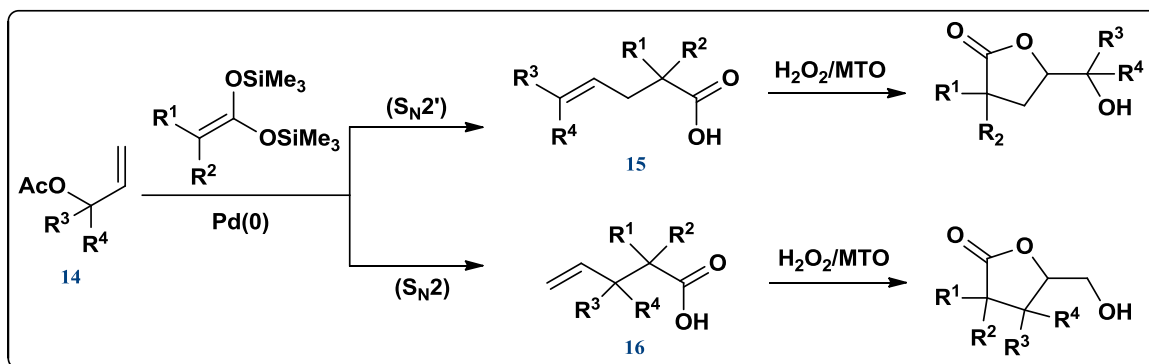
⁶⁴ Rudler, H.; Álvarez, C.; Parlier, A.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2409-2411.



Esquema 1.35

(c) Reacciones con complejos π alilo de paladio

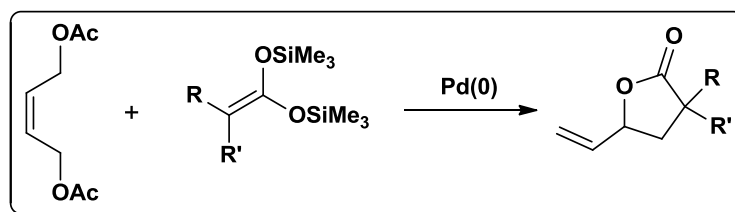
La reacción entre los acetatos de bis(trimetilsilil)cetena y los acetatos alílicos **14** permite obtener ácidos carboxílicos γ -insaturados utilizando complejos de Pd(0) en cantidades catalíticas, mediante la formación de complejos de paladio η^3 -alilo generados por la adición oxidativa del compuesto alílico al Pd(0). En un segundo paso, los ácidos carboxílicos insaturados **15** y **16**, resultado de las reacciones S_N2 y S_N2' , se transforman a sus correspondientes γ -lactonas a través de un proceso catalítico empleando el sistema H_2O_2 /MTO, a través de un proceso de oxidación-anillación, el intermediario epóxido generado experimenta una apertura intramolecular que lleva a la obtención del enlace carbono-oxígeno para formar de esta manera una δ -hidroxi- γ -lactona (Esquema 1.36).⁶⁵



Esquema 1.36

⁶⁵ Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Denise, B.; Bellassoued, M.; Vaissermann, J. J. *Organomet. Chem.* **2001**, 624, 186-202.

La reacción anterior representa una síntesis de dos pasos catalizada por dos metales de transición y, recientemente, se describió que es posible llegar a la generación de γ -lactonas mediante la doble adición nucleofílica de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena empleando únicamente paladio como catalizador. Lo anterior se logra por el tratamiento de diacetatos insaturados con paladio(0) y el nucleófilo 1,3-C,O-bidentado vía la formación sucesiva de dos complejos π -alílicos (Esquema 1.37).⁶⁶



Esquema 1.37

(d) Reacciones con compuestos azaaromáticos

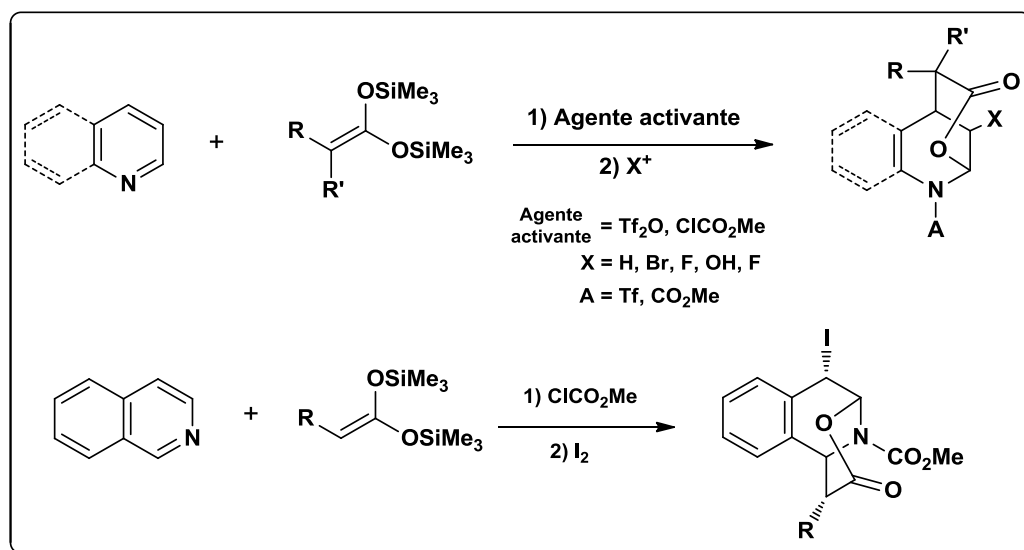
Los enlaces dobles de los *N*-heterociclos pueden ser activados fácilmente a la adición nucleofílica sin el empleo de algún metal, por medio de intermediarios iminio generados por alquilación, acilación o triflación, utilizando en cantidades equimolares un agente electrofílico. Las sales de iminio formadas reaccionan con una gran variedad de nucleófilos, por ejemplo, con reactivos de Grignard, cianuro (reacción de Reissert), trimetilsililacetónitrilo, alilsilanos, sililenol éteres o diazoésteres, entre otros. De esta forma se obtienen compuestos disustituidos o tetrasustituidos que contienen en su estructura nitrógeno.⁶⁷

En el caso de compuestos azaaromáticos como la piridina, quinolina e isoquinolina es posible sintetizar δ -lactonas mediante una reacción de ciclocondensación en dos pasos de los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena. Primero se hace reaccionar el acetal de sililcetena con la sal de iminio formada con el compuesto azaaromático y un agente electrofílico obteniendo como productos ácidos carboxílicos γ - y δ -insaturados. Estos dihidro

⁶⁶ Sandoval-Chavez, C.; Rudler, H.; Parlier, A.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5843-5846.

⁶⁷ Lavilla, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141-1156.

compuestos pueden reactivarse a través de la generación de un segundo intermediario que experimente una segunda reacción de adición nucleofílica del acetal de sililcetena para formar γ -lactonas β -sustituidas; lo anterior se puede lograr por la interacción de uno de los dos enlaces dobles con un electrófilo tal como HCl, un perácido o un halógeno (yodo, bromo, flúor).^{68,69} A partir de la isoquinolina, las δ -lactonas se prepararon por condensación regio- y diastereoselectivamente de los acetales de cetena 2-monosustituidos (R = Me, Et, *n*Pr, *n*Bu, *n*Oct, ϕ , 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-(MeO)C₆H₄, OC₆H₅), con las sales de isoquinolinio y la subsecuente yodolactonización regioselectiva y *trans*-estereoespecífica (Esquema 1.38).⁶⁹



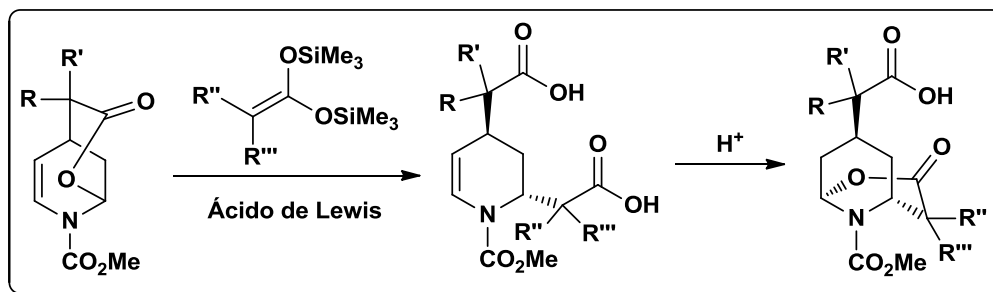
Esquema 1.38

Recientemente fue descrita en la literatura una interesante transformación de las tetrahidropiridinas del esquema anterior a nuevas δ -lactonas fusionadas a un anillo de piperidina. La reacción consiste en la apertura de la lactona mediada por un ácido de Lewis (BF₃), que interactúa con el grupo carbonilo, generando una sal de iminio que permite el ataque nucleofílico del acetal de 1,1-bis(TMS)cetena en C-2 dando como producto un ácido dicarboxílico. Además, como se encuentra presente un enlace doble en el anillo

⁶⁸ (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) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Chem. Commun.* **2008**, 4150-4152.

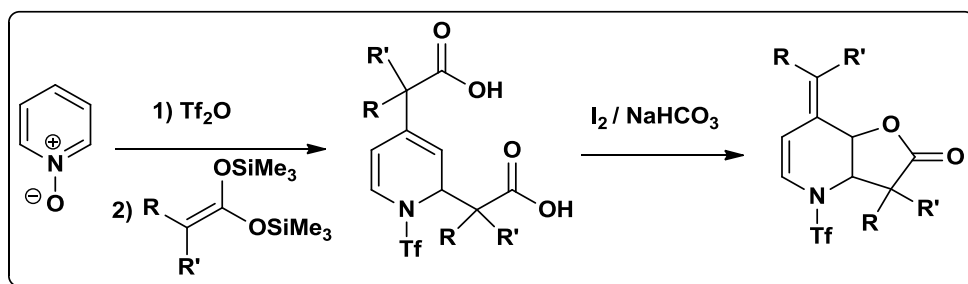
⁶⁹ Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8997-8999. (b) Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2233-2238.

heterocíclico que puede activarse a una adición nucleofílica a través de la interacción con un electrófilo es posible llegar a la síntesis de estos interesantes compuestos funcionalizados de forma estereoselectiva (Esquema 1.39).⁷⁰



Esquema 1.39

Por otra parte, nuestro grupo de trabajo describió la síntesis de γ -lactonas a partir del *N*-óxido de piridina y los acetales de bis(trimetilsilil)cetena por medio de una reacción de dos pasos, obteniendo compuestos *N*-heterocíclicos funcionalizados. El tratamiento inicial con anhídrido trifílico permite llevar a cabo de manera consecutiva una doble activación que posteriormente sufre una doble adición nucleofílica para dar un ácido dicarboxílico. La subsecuente reacción de este ácido bajo condiciones de yodolactonización genera la correspondiente lactona, la cual contiene en su estructura un enlace doble exocíclico (Esquema 1.40).⁷¹

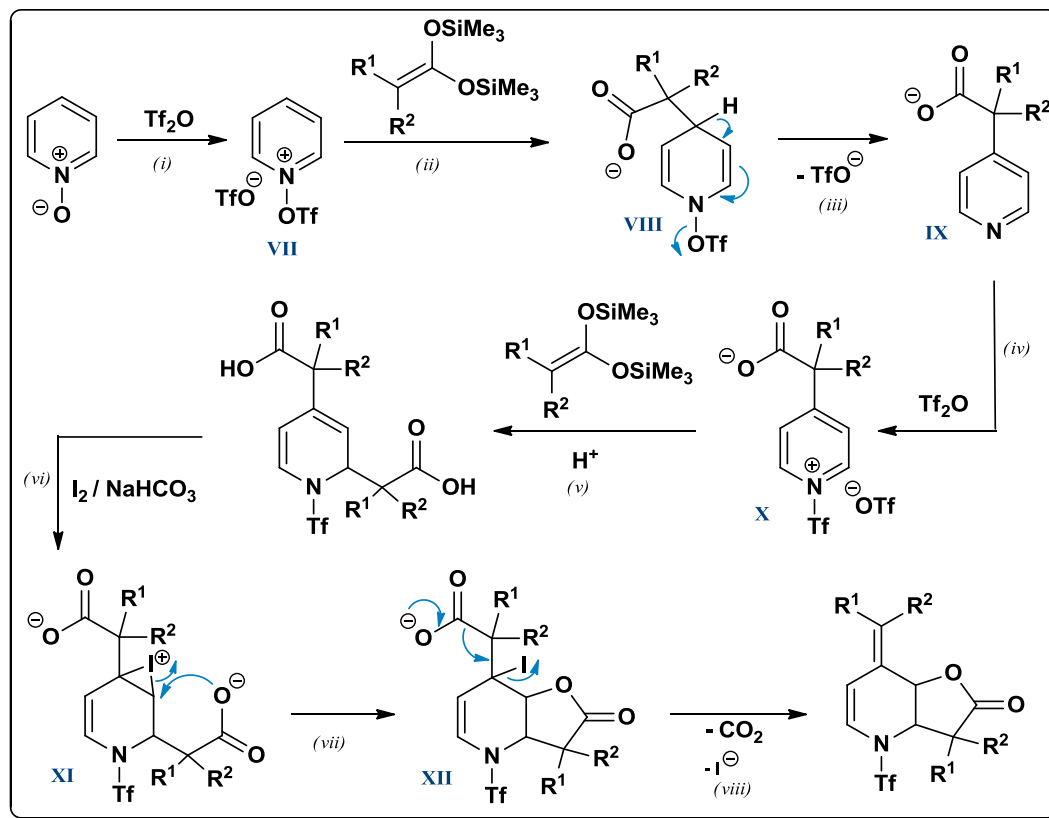


Esquema 1.40

⁷⁰ (a) Xu, Y.; Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Chaquin, P.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4541-4544. (b) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Chaquin, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5552-5562.

⁷¹ 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.

Se ha establecido un posible mecanismo para explicar la obtención de la γ -lactona (Esquema 1.41): (i) el *N*-óxido de piridina reacciona con el anhídrido triflico generando el intermediario iminio **VII**; (ii) el acetal de cetena se adiciona regioselectivamente en la posición 4 del anillo para dar la especie **VIII**; (iii) ocurre una reacción de rearomatización formando la piridina sustituida **IX**; (iv) la piridina **IX** reacciona con otra molécula de anhídrido triflico presente en el medio dando el segundo intermediario iminio **X**; (v) se da una segunda adición nucleofílica de otra unidad de acetal de cetena en la posición 2 y después del paso de hidrólisis se forma el ácido *N*-[(trifluorometan)sulfonil]-1,2-dihidropiridin-2,4-dicarboxílico; (vi) bajo las condiciones de halolactonización ($I_2/NaHCO_3$) podría estar involucrada la formación de un intermediario halonio **XI**; (vii) se da una apertura intramolecular del intermediario yodonio para obtener la yodolactona de 5 miembros **XII**; (viii) por último, la especie **XII** experimenta una descarboxilación, probablemente favorecida por la pérdida del ion yoduro, formándose el enlace doble exocíclico.



Esquema 1.41

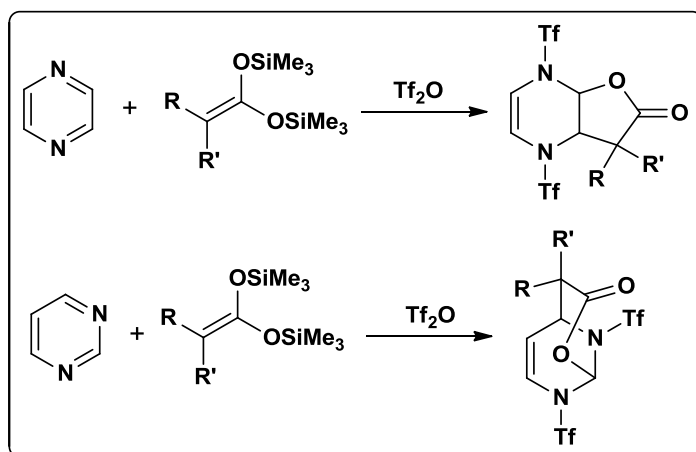
(e) Reacciones con compuestos diazaaromáticos

Por otra parte, extrapolando los resultados obtenidos con compuestos azaaromáticos, en el caso de los compuestos diazaaromáticos, por ejemplo, la pirazina y la pirimidina, se podría esperar que al poseer dos átomos de nitrógeno en su estructura podrían experimentar una doble activación después de interactuar con un agente electrofílico y en presencia de los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena conducirían a la formación directa de una γ -lactona. Efectivamente ocurre de esta forma, el tratamiento del compuesto heterocíclico con dos equivalentes del agente activante (ClCO₂Me) y los respectivos acetales de cetena permiten obtener en un solo paso γ -lactonas policíclicas funcionalizadas, esto se da por la formación de dos intermediarios iminio que permiten la formación de los nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno.⁷²

En años recientes, nuestro grupo de investigación se ha interesado en estudiar la reactividad de diferentes sustratos (*e.g.* compuestos diazaaromáticos) frente a los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena para la obtención de lactonas, ya que este tipo de ciclaciones one-pot representan una herramienta muy interesante y útil en la construcción de moléculas más complejas partiendo de materias primas sencillas. Además, en trabajos anteriores habíamos observado que la incorporación del grupo trifluorometansulfonilo había contribuido significativamente al aumento de actividad biológica de aminas frente a bacterias *gram* positivo, por lo que decidimos efectuar la activación de los enlaces dobles nitrógeno-carbono del *N*-heterocíclico con anhídrido tríflico, ya que la incorporación de este grupo puede influir en la actividad biológica de los nuevos compuestos sintetizados. Con base en lo anterior, durante un estudio previo, se prepararon nuevas lactonas bicíclicas empleando heterociclos con dos átomos de nitrógeno activadas hacia el ataque nucleofílico con anhídrido tríflico (Esquema 1.42), con la finalidad de incorporar en la estructura de estos compuestos el grupo trifluorometansulfonilo y evaluar sus propiedades biológicas.⁷³

⁷² (a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3449-3451. (b) Schmidt, A.; Gütlein, J.-P.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2067-2069.

⁷³ Garduño, A. A., *Doble adición nucleofílica de acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena a sales de pirazina y pirimidina*, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México, **2008**.



Esquema 1.42

Los nuevos compuestos obtenidos se sometieron a pruebas de actividad citotóxica y actividad anti-inflamatoria. Los resultados obtenidos de las lactonas formadas a partir de la pirazina no muestran actividad significativa. Sin embargo, las lactonas sintetizadas con la pirimidina mostraron una promisoriosa actividad citotóxica contra líneas celulares cancerosas humanas (glía de sistema nervioso central, células de adenocarcinoma de próstata, células de leucemia mieloblástica crónica, células de adenocarcinoma de colon, células de adenocarcinoma de glándulas mamarias y células de adenocarcinoma de pulmón). En cuanto a las pruebas de actividad anti-inflamatoria en el edema inducido con TPA (13-Acetato de 12-O-tetradecanoilforbol) en la oreja de ratones machos, las lactonas evaluadas no revelaron valores significativos en su actividad.

Con base a lo anterior, este proyecto se desarrolló como continuación lógica de los trabajos previos con la finalidad de extender el estudio a otros compuestos diazaaromáticos.

Capítulo 2

Hipótesis y objetivos

HIPÓTESIS

Se ha observado la formación de lactonas a partir de compuestos diazaaromáticos activados por un agente electrofílico y acetales de bis(trimetilsilil)cetena, vía una reacción de doble adición nucleofílica que genera dos nuevos enlaces, carbono-carbono y carbono-oxígeno:

Bajo las mismas condiciones utilizando diazinas sustituidas, es probable que la regioselectividad se vea influida por factores estéricos y electrónicos.

OBJETIVOS

Como continuación de los trabajos previos y con la idea de extender este estudio a otros compuestos diazaaromáticos y estudiar su reactividad frente a los acetales de sililcetena, este proyecto se planteó con los siguientes objetivos de estudio:

Objetivo general

Estudiar la reactividad de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena como nucleófilos bidentados frente a diferentes diazinas preactivadas.

Objetivos particulares

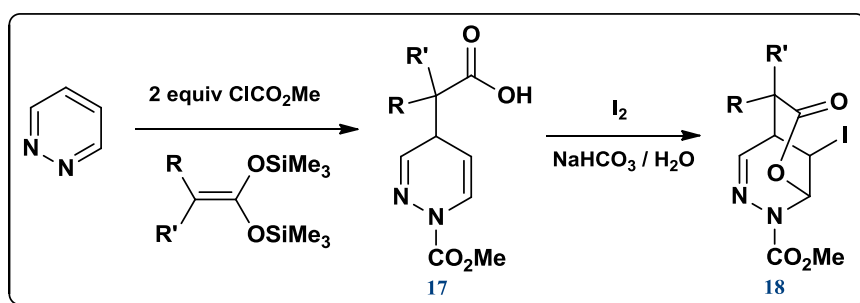
- Preparar diferentes acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena a partir de sus correspondientes ácidos carboxílicos.
- Evaluar la reacción de la piridazina preactivada con anhídrido tríflico frente a los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena.
- Evaluar la reacción de benzodiazinas preactivadas con anhídrido tríflico (quinoxalina, quinazolina y ftalazina) frente a los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena.
- Evaluar la reacción de pirazinas monosustituidas preactivadas con anhídrido tríflico frente a los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena.
- Evaluar la reacción de pirimidinas monosustituidas preactivadas con anhídrido tríflico frente a los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena.
- Determinar la regioquímica de la doble adición nucleofílica de los acetales de sililcetena al reaccionar con las diazinas monosustituidas preactivadas.

Capítulo 3

Discusión de resultados

REACTIVIDAD DE LA PIRIDAZINA

En un trabajo reciente, el grupo de Rudler⁷⁴ encontró en la piridazina una reactividad similar a la observada por Ohsawa y colaboradores (*vide supra*), al utilizar el acetal de (trimetilsilil)cetena y el cloroformiato de metilo como agente activante. Por otro lado, con el acetal de bis(trimetilsilil)cetena obtuvo el correspondiente ácido carboxílico **17**, resultado de la monoación en la posición C4. Esta nueva 1,4-dihidropiridazina posee en su estructura un ácido carboxílico γ,δ -insaturado y al ser tratada bajo condiciones de yodolactonización, generó la δ -yodolactona **18** (Esquema 3.1).

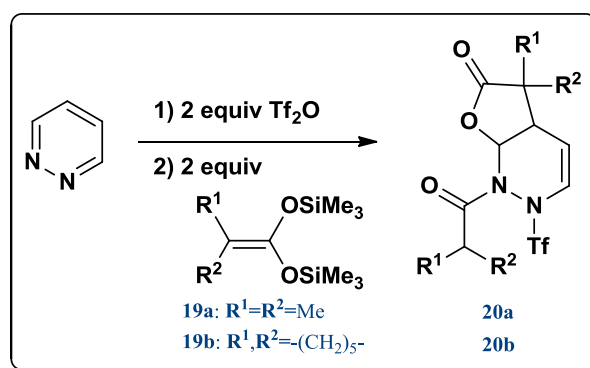


Esquema 3.1

En nuestro grupo de investigación, al emplear anhídrido tríflico como agente activante de la piridazina se encontró un comportamiento diferente al obtenido con cloroformiato de alquilo.

⁷⁴ Xu, Y. Tesis de doctorado, "Additions nucleophiles en cascade: synthese de lactones a partir de derives azaaromatiques", Université Pierre et Marie Curie, Francia, 2006.

Así, en este trabajo, al adicionar 2 equivalentes de Tf_2O a una solución de la piridazina en diclorometano anhidro a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y la subsecuente adición de 2 equivalentes del acetal de bis(trimetilsilil)cetena **19a-b**, después de purificar el crudo de reacción en una columna de gel de sílice, en ambos casos se obtuvo un nuevo producto como sólido blanco cristalino que contrario a los ácidos carboxílicos esperados, corresponde a una nueva lactona de 5 miembros cuyos átomos de nitrógeno se encuentran sustituidos por un grupo acilo y un grupo trifluorometansulfonilo (Esquema 3.2). El rendimiento obtenido para el compuesto **20a** fue de 20% y para el compuesto **20b** de 31%.



Esquema 3.2

Esta reacción representa el primer ejemplo en que la reactividad de la piridazina depende de la naturaleza del agente activante. En nuestro caso se logró la formación directa de una γ -lactona debido a la inesperada activación del segundo átomo de nitrógeno que permite la doble adición nucleofílica.

En el espectro de RMN de ^{13}C para **20a** (Figura 3.2) se confirmó la incorporación del grupo triflilo en la estructura del nuevo compuesto con la señal cuádruple en 119.9 ppm ($J_{\text{C,F}} = 325$ Hz) para el grupo CF_3 . La señal para el grupo carbonilo de la γ -lactona se encontró en 179.9 ppm, esta información se comprobó en el espectro de IR con la banda en 1786 cm^{-1} y la ausencia de la banda de vibración del enlace O-H para un ácido carboxílico. El grupo carbonilo de la amida se encuentra en 176.9 ppm y corresponde a la banda de absorción en el infrarrojo en 1720 cm^{-1} , sugiriendo la incorporación de otra molécula del acetal. Lo anterior se probó por medio del espectro de RMN ^1H (Figura 3.1) al presentar cuatro señales de grupos metilo; dos de ellas como señales sencillas en 1.44 ppm y 1.27 ppm y las otras dos aparecen como señales dobles en 1.22 ppm ($^3J = 7$ Hz) y en 1.08 ppm ($^3J = 7$ Hz), advirtiendo la existencia de un protón del grupo isopropilo, que pertenece a la señal héptuple en 3.19 ppm con integración para un protón. Además, se encontraron a campos bajos dos señales para el protón vinílico (H5) en 6.93 ppm y para el protón N-CH-O (H7a) en 6.89 ppm; la señal en 5.43 ppm para el protón vinílico vecino al átomo de nitrógeno (H4), mientras que en el espectro de RMN de ^{13}C la señal característica en 80.8 ppm del cierre de la lactona para el carbono base de oxígeno (C7a). De manera semejante, se determinó la estructura para del compuesto análogo **20b**, cuyos datos espectroscópicos pueden encontrarse en el capítulo 4 de la sección experimental. Los espectros de masas confirmaron la masa molecular esperada para cada una de las estructuras propuestas con los valores para el ion molecular de 370 m/z para **20a** y de 450 m/z para **20b**, que corresponden a las fórmulas moleculares de $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ y $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, respectivamente.

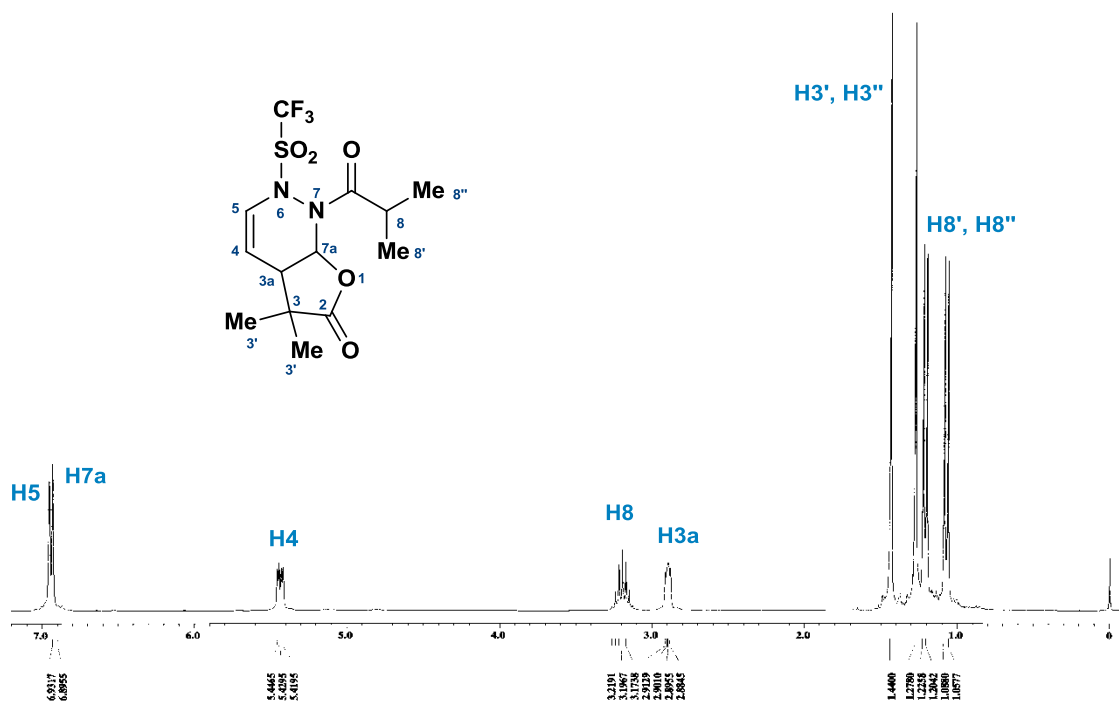


Figura 3.1: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 20a.

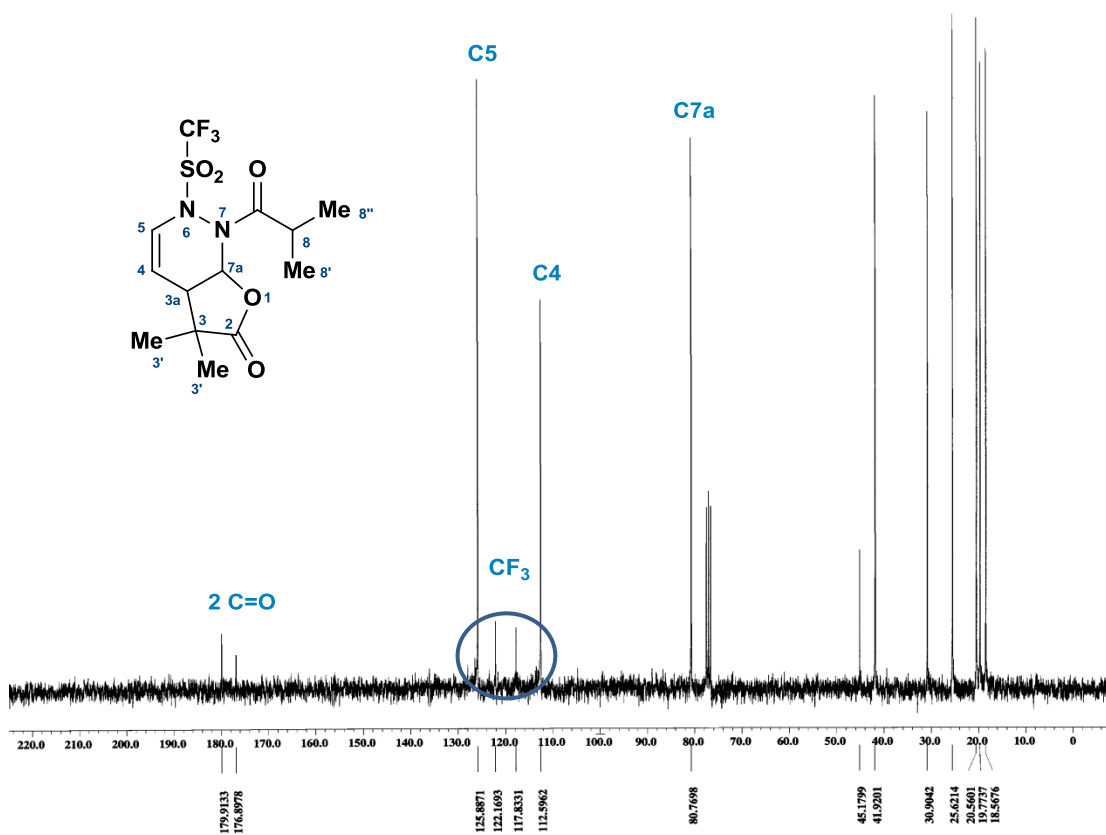


Figura 3.2: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de 20a.

Para ambos compuestos fue posible obtener un monocristal adecuado para realizar estudios de difracción de rayos X, lo que permitió corroborar las estructuras asignadas. En la Figura 3.3 se muestran las proyecciones tipo ORTEP de **20a-b** y es posible apreciar que la fusión de la lactona se da de forma *cis*; un átomo de nitrógeno se encuentra unido a un grupo triflilo y el otro a un grupo acilo. La suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno tiene valores cercanos a los 360°, lo cual revela que ambos heteroátomos adoptan una geometría trigonal plana como consecuencia de la deslocalización del par de electrones libre hacia los átomos de azufre del grupo trifluorometansulfonilo y el carbono del grupo amida.

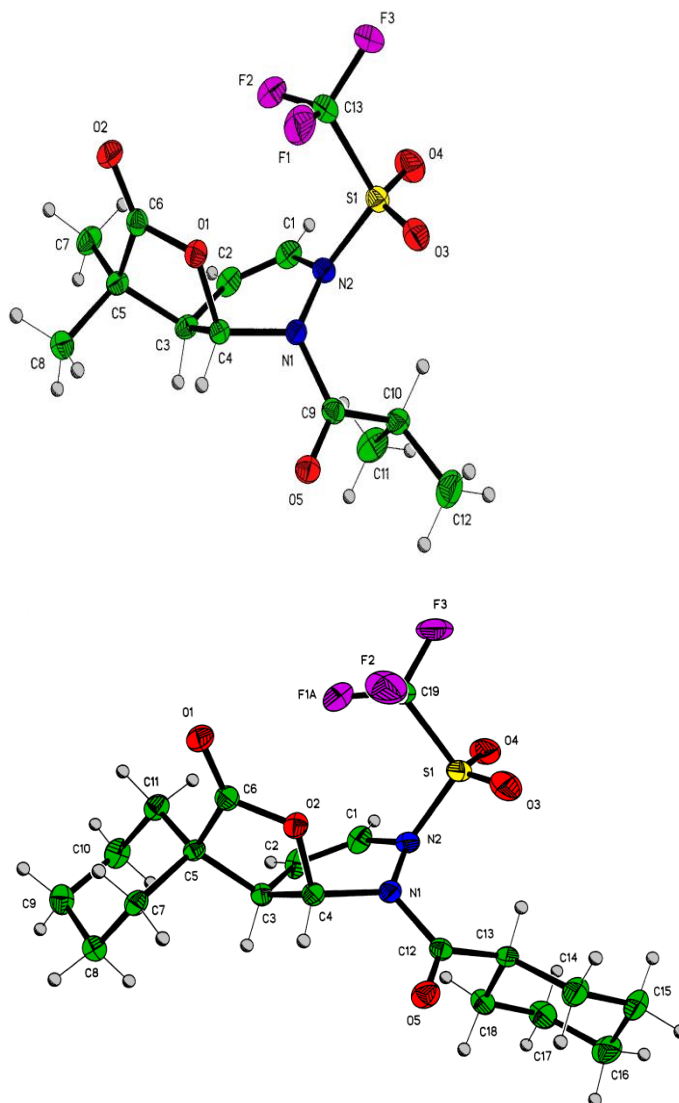


Figura 3.3: Proyección tipo ORTEP de **20a** y **20b**.

Así, al ocurrir la doble adición nucleofílica de los acetales de sililcetena **19**, se crean dos centros estereogénicos, sugiriendo la posible formación de 4 estereoisómeros; sin embargo, los resultados experimentales revelan que se obtiene únicamente la mezcla racémica de las *cis*- γ -lactonas, por lo tanto, solo se forman dos estereoisómeros.

Lo anterior se puede explicar con base a lo descrito por Baldwin en relación a los requerimientos en ángulos y distancias de enlace para favorecer el cierre de un anillo, de tal forma que en un sistema trigonal el nucleófilo debe adicionarse con un ángulo de 109° (Figura 3.4). Por lo cual, cuando se utilizan nucleófilos 1,3-C,O-bidentados la formación de las *trans*- γ -lactonas está desfavorecida por el hecho de que se requiere de una distorsión severa de los ángulos y distancias de enlace para lograr tal trayectoria.⁷⁵

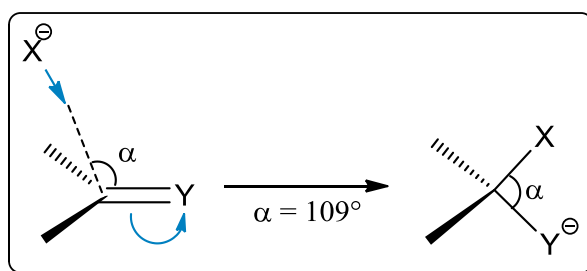
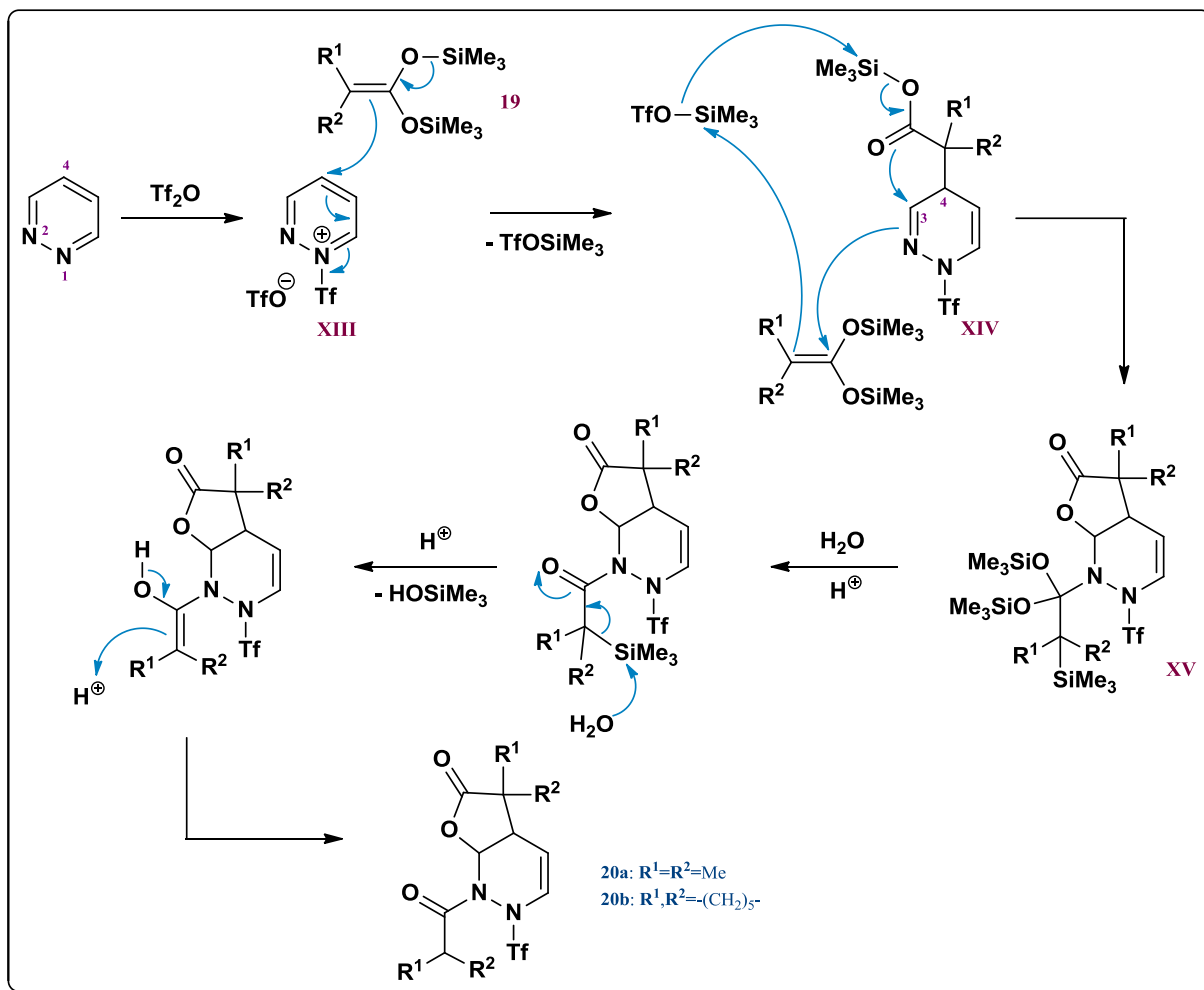


Figura 3.4: Acercamiento del nucleófilo en una reacción de anillación de un sistema trigonal.

El mecanismo sugerido para explicar la formación de los compuestos **20a** y **20b** (Esquema 3.3) involucra como primer paso la generación del intermediario piridazinio **XIII** al reaccionar la piridazina con el anhídrido tríflico, una vez activado el heterociclo se da la primera adición nucleofílica del acetal de cetena **19** regioselectivamente en el átomo de carbono de la posición 4 para generar la 1,4-dihidropiridazina **XIV**, la cual puede experimentar una reacción de anillación favorecida por la formación del trifluorometansulfonato de trimetilsililo (Me_3SiOTf) en el medio de reacción,^{53b} permitiendo la interacción del segundo átomo de nitrógeno con otra molécula del acetal de sililcetena para dar el aducto **XV**, el cual en un siguiente paso es hidrolizado bajo condiciones ácidas

⁷⁵ Baldwin, J. E. *J.C.S. Chem. Comm.* **1976**, 734-736.

permitiendo la formación del grupo carbonilo de la amida y la pérdida del grupo TMS en la posición α . La transformación del intermediario **XV** a la lactona no se da cuando se promueve la activación de la piridazina con el cloroformiato de metilo.



Esquema 3.3

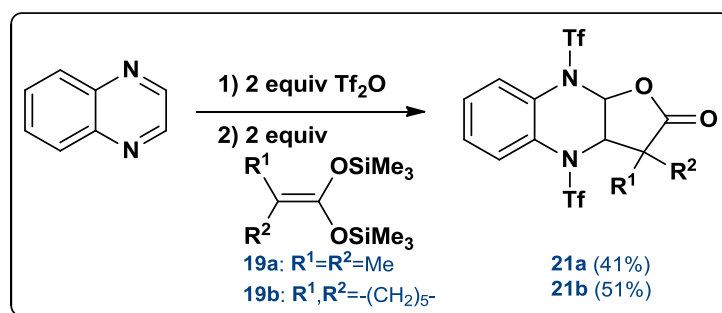
Conclusiones

- Se realizó la síntesis de nuevas γ -lactonas utilizando a la piridazina como sustrato de partida.
- Se determinó un comportamiento inesperado en la reactividad al activar la piridazina con anhídrido triflico. Al utilizar cloroformiato de alquilo se obtiene el correspondiente éster o ácido carboxílico, dependiendo del acetal de cetena utilizado. Sin embargo, con el anhídrido triflico no fue observado el compuesto análogo; la interacción del segundo átomo de nitrógeno con otra molécula de acetal de cetena activado promueve la reacción intramolecular directa del oxígeno terminal del éster de trimetilsililo con el carbono electrofílico de la imina, dando la *cis*- γ -lactona.
- La activación del segundo átomo de nitrógeno se ve favorecida por la formación del trifluorometansulfonato de trimetilsililo.

REACTIVIDAD DE LAS BENZODIAZINAS

Quinoxalina

La reacción de la quinoxalina con 2 equivalentes de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena **19a-b** y 2 equivalentes de anhídrido triflico como agente activante siguió el mismo curso que la pirazina (*vide supra*), es decir, la formación de una γ -lactona resultado de la doble adición nucleofílica del acetal de cetena, generando los compuestos **21a** (41% de rendimiento) y el compuesto **21b** (51% de rendimiento), respectivamente, como se puede observar en el Esquema 3.4.



Esquema 3.4

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto preparado a partir del acetal de cetena **19a**, sustituido por dos grupos metilo, podemos observar una señal múltiple en la zona de aromáticos que integra para cuatro protones del anillo bencénico fusionado; además, de dos señales dobles, una para el protón H9a base de oxígeno en 6.66 ppm y otra para el protón H3a en 5.09 ppm ambas con un valor de constante de acoplamiento de 8 Hz, característico de la fusión *cis* de la γ -lactona, lo que demuestra la formación en cantidades equimolares de solo dos de los cuatro estereoisómeros probables. Por último, en la zona de alifáticos se encuentran dos señales sencillas para los protones de los grupos metilo en 1.33 ppm y 1.43 ppm (Figura 3.5).

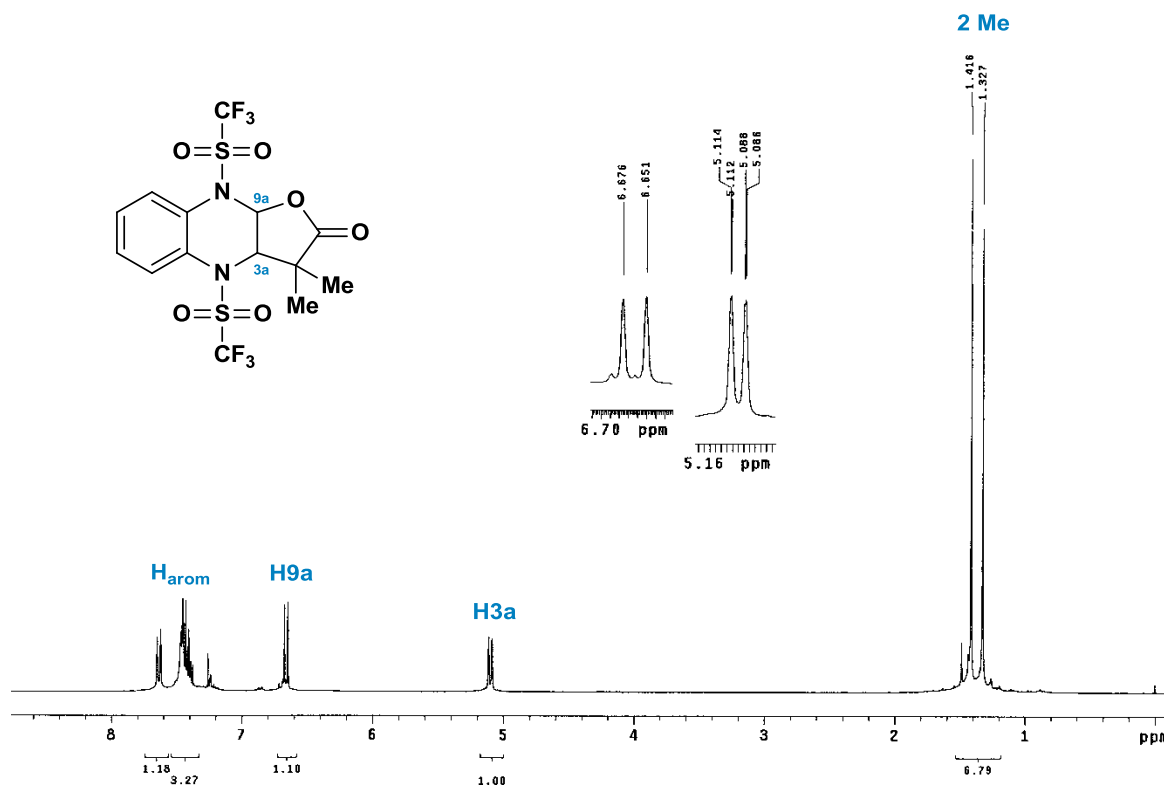
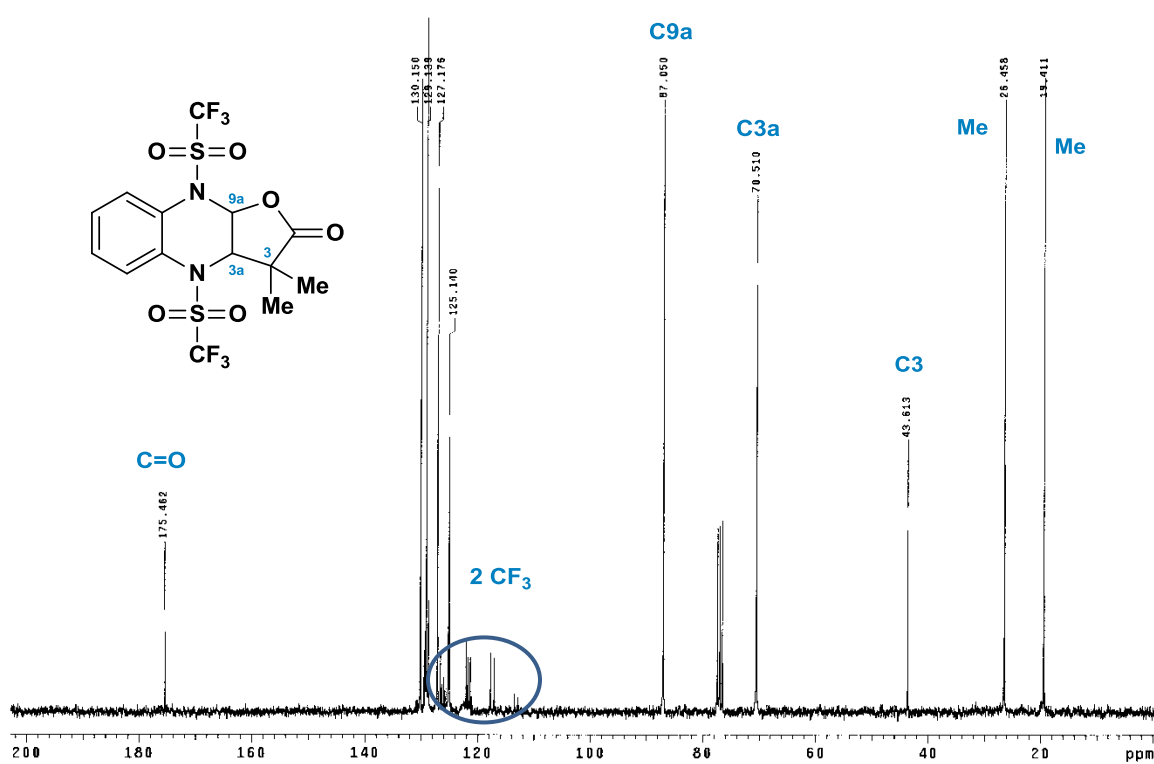


Figura 3.5: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **21a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 175.4 ppm asignada al carbonilo de la lactona y las señales correspondientes a los dos ataques nucleofílicos: la formación del enlace C(3a)-C en 70.5 ppm y del enlace C(9a)-O en 87.0 ppm. Las dos señales cuádruples alrededor de 119 ppm con valores de constante de acoplamiento de 319 Hz y 322 Hz, que corresponden a los grupos CF_3 de los sustituyentes trifilo unidos a los átomos de nitrógeno (Figura 3.6). El espectro de masas mostró el pico del ión molecular en m/z 482 correspondiendo con la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$.



La adición del nucleófilo 1,3-bidentado a la quinoxalina preactivada para formar la γ -lactona se corroboró por medio del análisis de difracción de rayos X de monocristal del compuesto **21a** (Figura 3.7), mostrando que la lactona se encuentra fusionada de forma *cis*, lo que evidencia que los dos ataques nucleofílicos ocurren en la misma cara. Los dos grupos trifluorometansulfonilo se encuentran unidos a los átomos de nitrógeno, cuya suma de los ángulos de enlace tiene valores cercanos a los 360° para una geometría trigonal plana en el nitrógeno debido a la deslocalización del par de electrones libre de este átomo hacia los átomos de oxígeno del grupo trifluorometansulfonilo (SO_2CF_3).

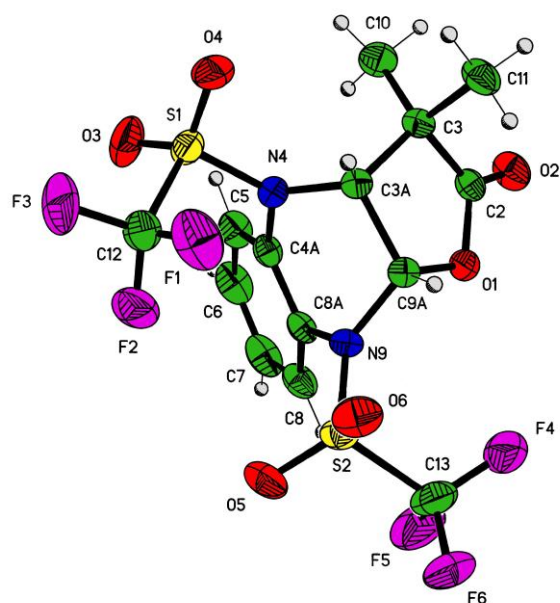


Figura 3.7: Proyección tipo ORTEP de **21a**.

En cuanto a la estereoquímica de la reacción, cuando se adiciona el nucleófilo bidentado **19** se forman dos carbonos estereogénicos (C3a y C9a), por lo tanto, podrían obtenerse cuatro estereoisómeros que corresponden a dos lactonas con fusión *cis* y dos lactonas con fusión *trans* (2^n donde n representa el número de centros de quiralidad generados). Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente las lactonas sintetizadas tienen una fusión *cis* por consiguiente únicamente se obtiene de forma racémica dos estereoisómeros con configuración 3a(R)-9a(S) y 3a(S)-9a(R) (Figura 3.8).

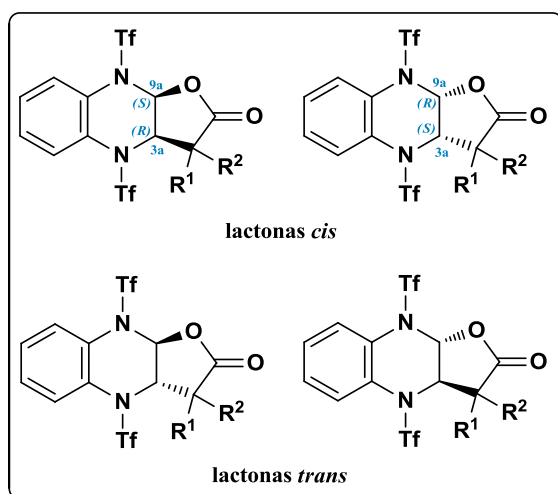
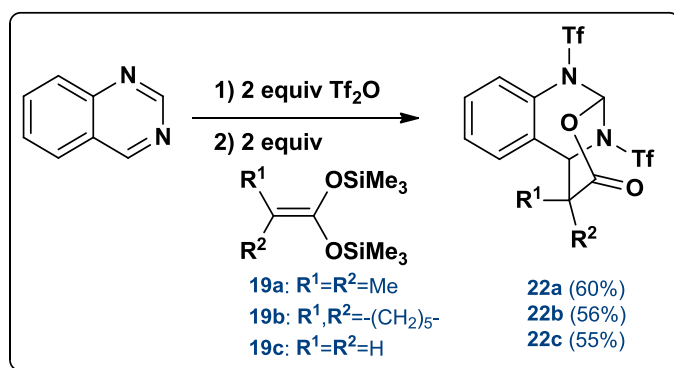


Figura 3.8: Posible estereoisómeros formados a partir de la quinoxalina.

Quinazolina

La quinazolina reacciona con dos equivalentes de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena **19a-c** formando directamente δ -lactonas, por medio de la activación sucesiva de manera regioselectiva de los átomos de nitrógeno, semejante que para las lactonas empleando como materia prima a la pirimidina (Esquema 3.5).⁷⁹



Esquema 3.5

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **22a** observamos las señales características de la síntesis de la δ -lactona en 7.53 ppm para H1 y en 4.82 para H5 correspondientes a la formación de los nuevos enlaces C-O y C-C, respectivamente. Las señales para los cuatro protones aromáticos se localizan alrededor 7.50 ppm y las señales encillas en 1.63 ppm y 1.28 ppm se asignan a los protones de los grupos metilo (Figura 3.9).

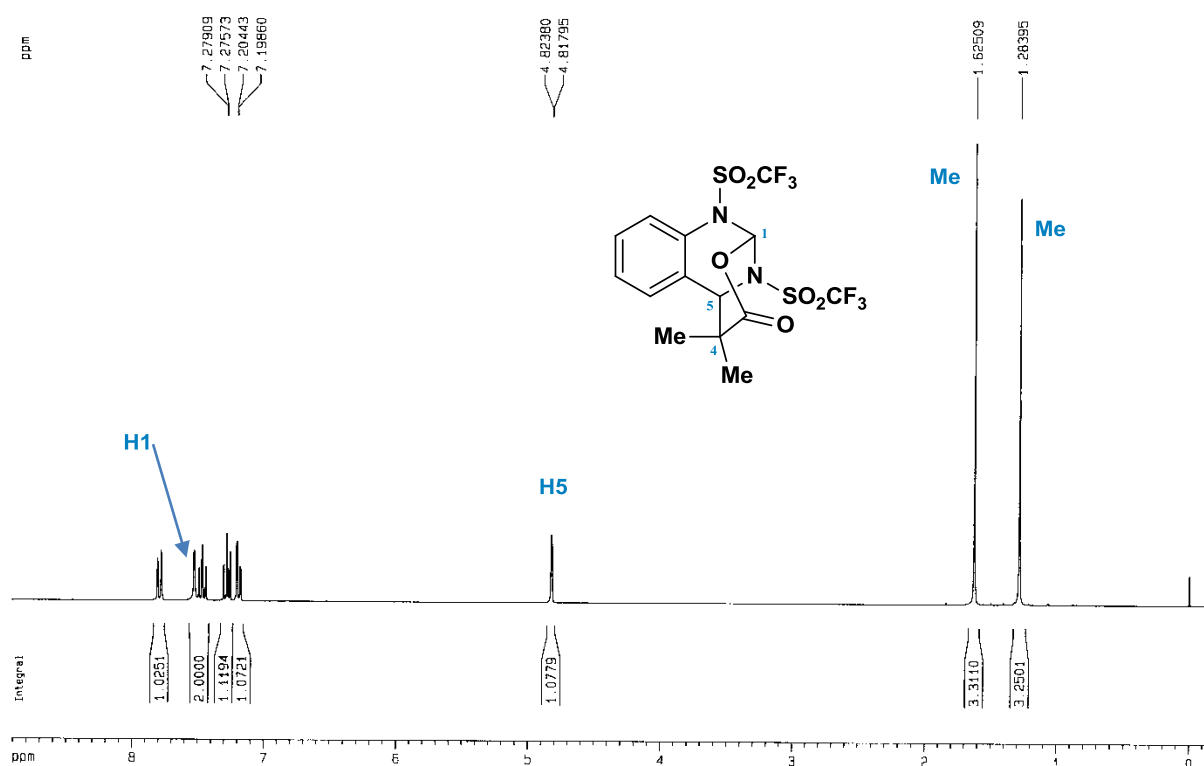


Figura 3.9: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **22a**.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **22a** muestra la señal del carbono carbonílico en 169.0 ppm, y las señales de los carbonos de la fusión de la lactona en 88.4 ppm (C1) y en 60.9 ppm (C5). También es posible distinguir los dos cuartetos correspondientes de los átomos de carbono de los grupos trifluorometansulfonilo alrededor de 119 ppm (Figura 3.10). El espectro de masas mostró el pico del ión molecular en m/z 482 correspondiendo con la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$.

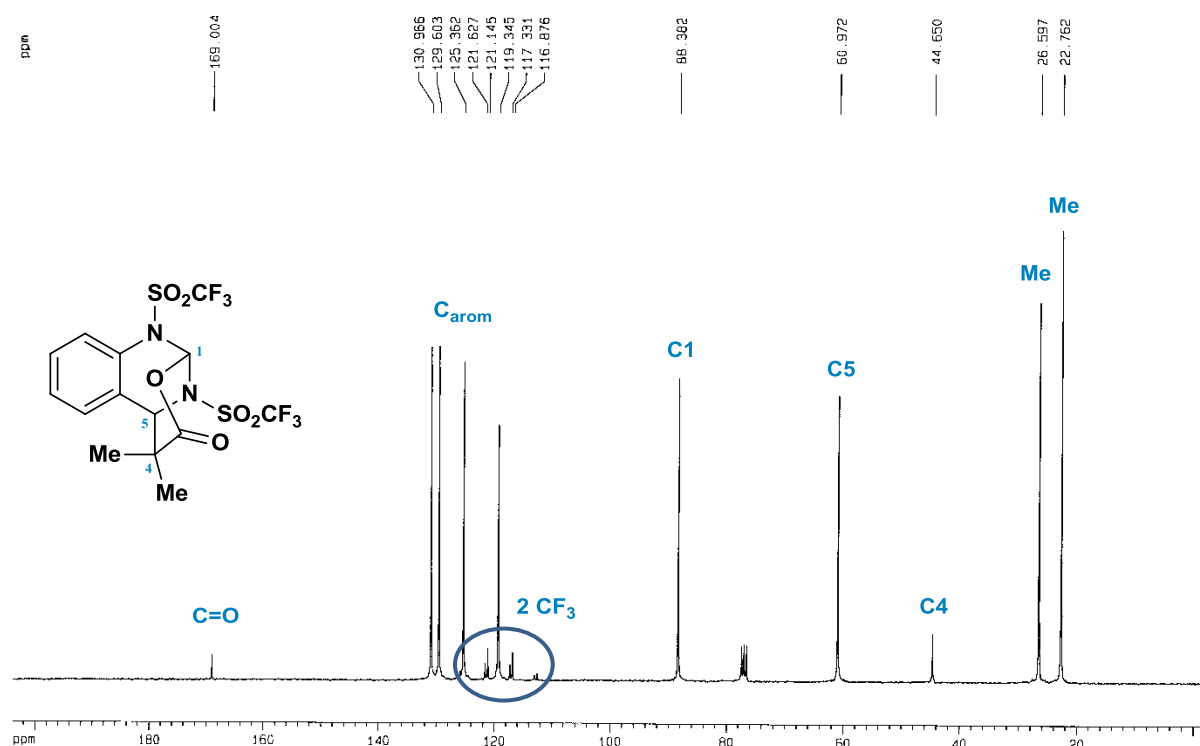
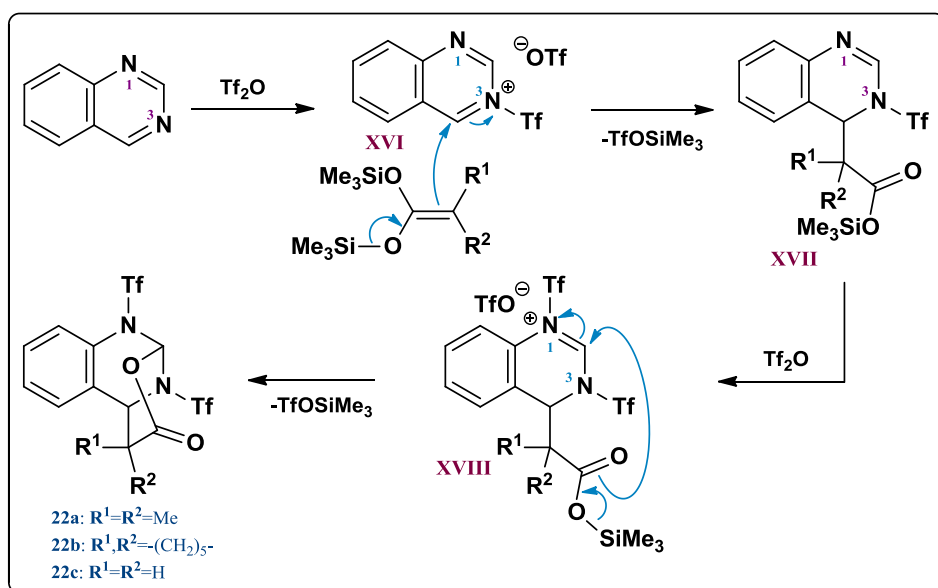


Figura 3.10: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **22a**.

De acuerdo con los resultados experimentales podemos hacer los siguientes comentarios. En relación a la regioquímica y al mecanismo de la reacción: en primer lugar en presencia del anhídrido triflico se da la primera activación de la quinazolina en el átomo de nitrógeno 3, generando el intermediario quinazolínico **XVI**; en un siguiente paso, se da la primera adición nucleofílica del acetal de cetena formando el éster de trimetilsililo **XVII** el cual forma el intermediario iminio **XVIII** al reaccionar con otra molécula del anhídrido triflico; por último, ocurre la adición nucleofílica intramolecular para formar el enlace C-O de la lactona de seis miembros (Esquema 3.6).

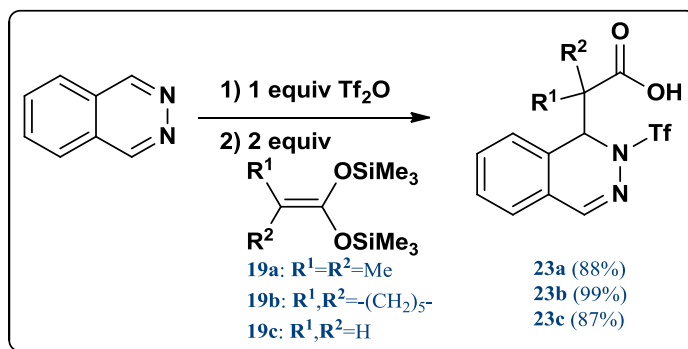


Esquema 3.6

Ftalazina

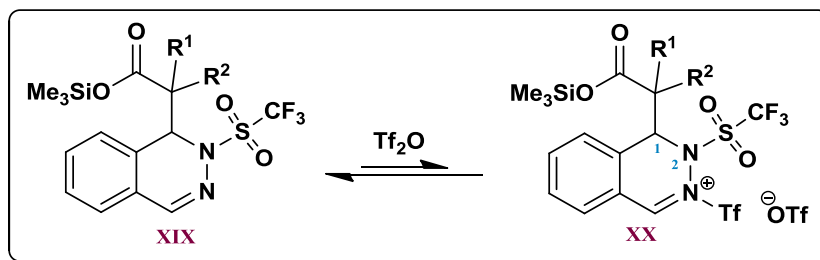
Con la finalidad de promover la doble adición nucleofílica de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena **19a-c** sobre la ftalazina, en un experimento inicial se adicionaron dos equivalentes del agente activante (Tf₂O) y después de trabajar la reacción se observó por medio de cromatografía en capa fina la formación de un solo compuesto de mayor polaridad a lo esperado. Esta observación nos sugería la obtención de un ácido carboxílico, confirmándose al realizar la RMN de ¹H del crudo de reacción. Desafortunadamente, no fue posible llevar a cabo la purificación del compuesto por cromatografía en columna de gel de sílice y dado que se trataba de un ácido carboxílico, decidimos probar como método alternativo la extracción ácido-base, la cual mostró ser un procedimiento muy eficiente para la purificación.

A modo de comparación, efectuamos la reacción cambiando la estequiometría; se adicionó 1 equivalente del anhídrido triflico para poder determinar si había una diferencia en los rendimientos. Sin embargo, tanto en presencia de 1 equivalente y como de 2 equivalentes del agente activante no observamos diferencia significativa en el rendimiento obtenido (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

La obtención de un solo producto de adición **23** probablemente se debe a la al equilibrio entre el intermediario **XIX** y la sal de iminio **XX**, impidiendo la segunda adición nucleofílica del átomo de oxígeno del éster de trimetilsililo (Esquema 3.8)



Esquema 3.8

Una prueba inequívoca de la presencia del ácido carboxílico se pudo observar en el espectro de infrarrojo del compuesto **23a** con las bandas de vibración para el grupo carboxilo (COOH): para el enlace O-H una banda ancha aproximadamente de 3300 a 2900 cm^{-1} y para el doble enlace C=O la banda de vibración en 1713 cm^{-1} . También es posible distinguir por medio de esta técnica las bandas de vibración para SO_2 (1409 cm^{-1} y 1229 cm^{-1}) y CF_3 (1197 cm^{-1}) del grupo triflilo.

En el espectro de RMN de ^1H se aprecian las señales que confirman la formación del compuesto **23a** (Figura 3.11). La señal del protón del ácido carboxílico en 11.14 ppm, en el área de aromáticos aparece en ~ 7.50 ppm una señal múltiple con integración para 4 protones que corresponde a los protones del anillo bencénico fusionado y una señal sencilla a campo bajo para el protón imínico (H4).

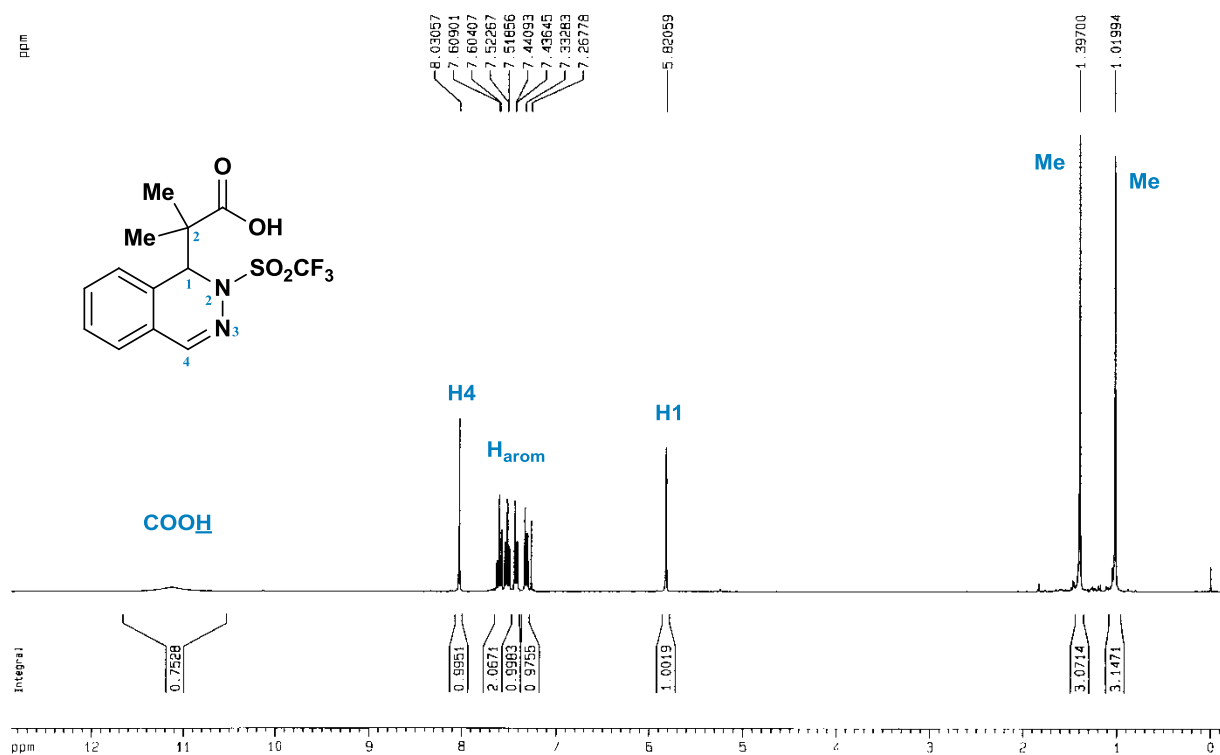


Figura 3.11: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **23a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C para **23a** (Figura 3.12) observamos la señal para el átomo de carbono del grupo carboxilo en 181.0 ppm, una señal cuádruple en 119.6 ppm con una constante de acoplamiento de 323 Hz para el carbono del grupo CF_3 , la señal del carbono imínico C4 en 151.2 ppm y a frecuencias menores la señal para C1 en 61.1 ppm, indicando la formación del enlace C-C al adicionarse nucleofílicamente el acetal de cetena. El espectro de masas mostró el pico del ión molecular $(\text{M}+1)^+$ en m/z 351 correspondiendo con la fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

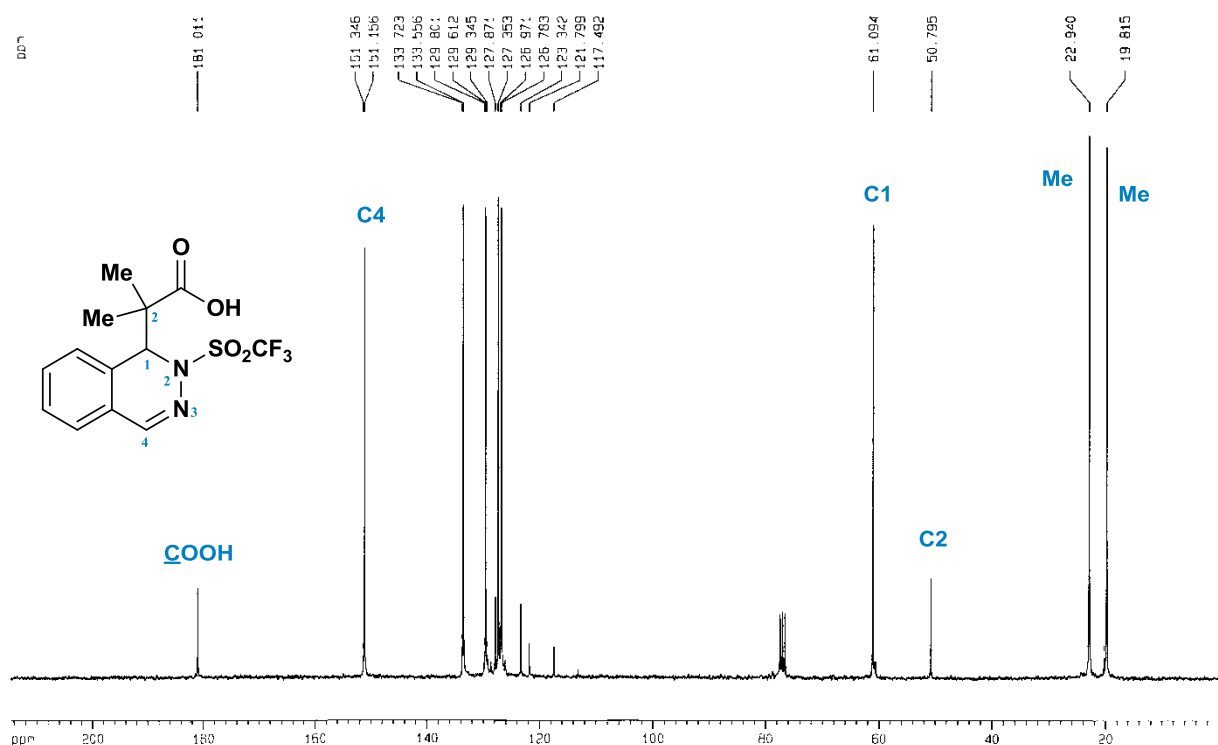
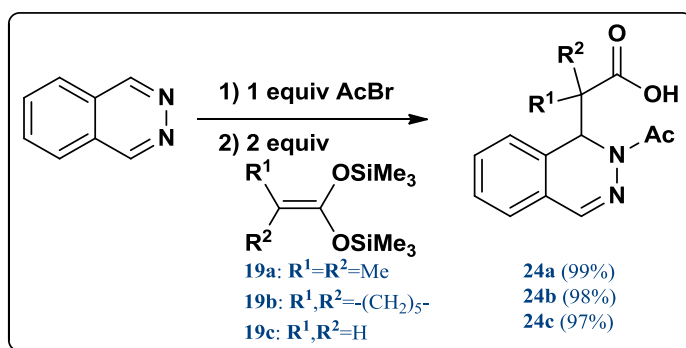


Figura 3.12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **23a**.

Con la idea de corroborar si era posible llevar a cabo la doble adición nucleofílica evaluamos otro agente activante, el bromuro de acetilo. Sin embargo, no fue posible llegar a la formación de la lactona en presencia de dos equivalentes del bromuro de acetilo. De igual manera que cuando empleamos Tf_2O no hubo diferencia en el rendimiento al modificar la estequiometría de la reacción, ya que en presencia tanto de uno y dos equivalentes del bromuro de acetilo se obtuvieron resultados similares (Esquema 3.9).



Esquema 3.9

El espectro de RMN de ^1H (Figura 3.13) para el compuesto **24a** muestra una señal sencilla en 10.98 ppm para el protón del ácido carboxílico que presenta en IR una banda de absorción característica para la vibración de alargamiento del enlace O-H de 3300 a 2900 cm^{-1} ; la señal sencilla en 6.39 ppm para H1 indicativo de que se llevó a cabo la adición nucleofílica del acetal, dos señales sencillas para los grupos metilo en 1.03 ppm y 1.18 ppm. Por otra parte, en el espectro de RMN de ^{13}C para el átomo de carbono del grupo COOH corresponde a la señal en 180.1 ppm (1730 cm^{-1} para la vibración de alargamiento del enlace C=O en IR), y para el carbonilo del grupo acetilo en 173.5 ppm (1636 cm^{-1} en el infrarrojo para la vibración de alargamiento del enlace C=O de un grupo amida). Finalmente, la señal del átomo de carbono imínico C4 se localiza en 144.4 ppm. Asimismo, el espectro de masas mostró el pico del ión molecular $(\text{M}+1)^+$ en m/z 261 correspondiendo con la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$.

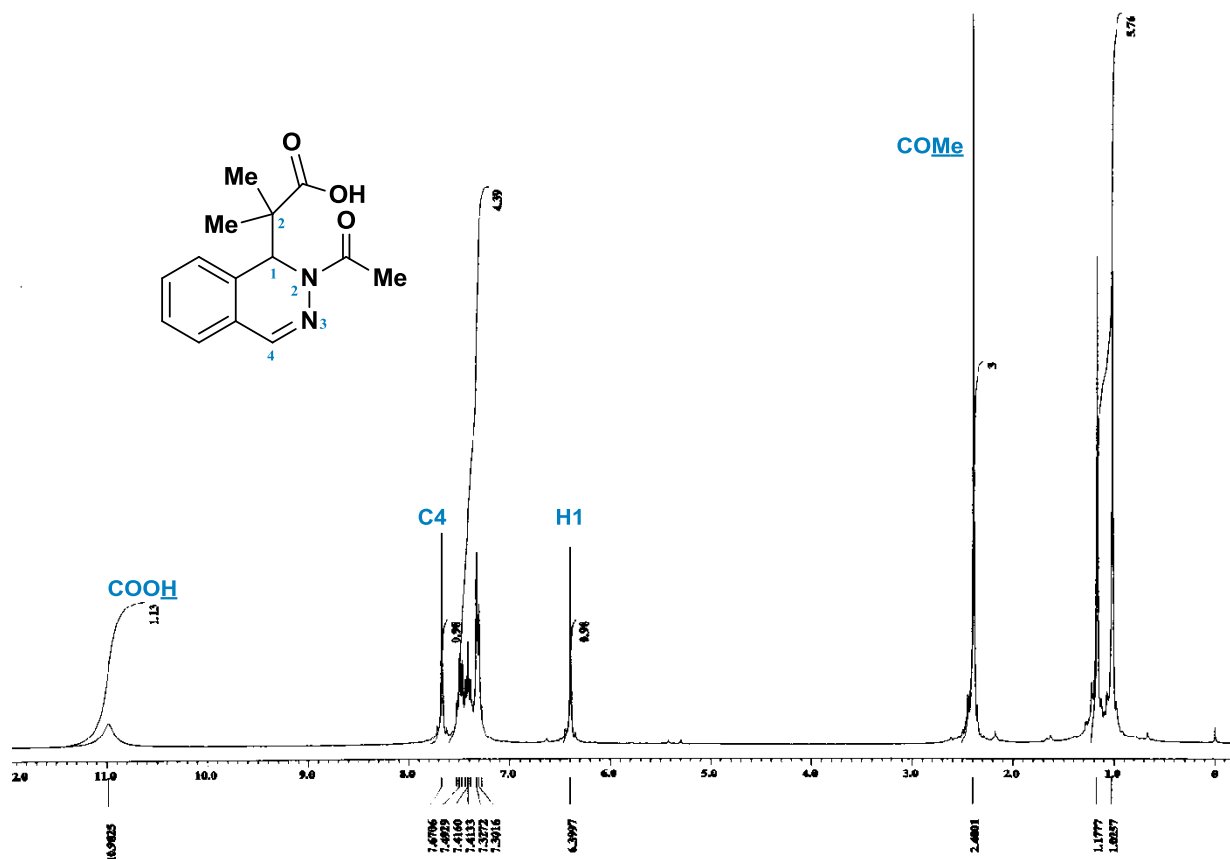
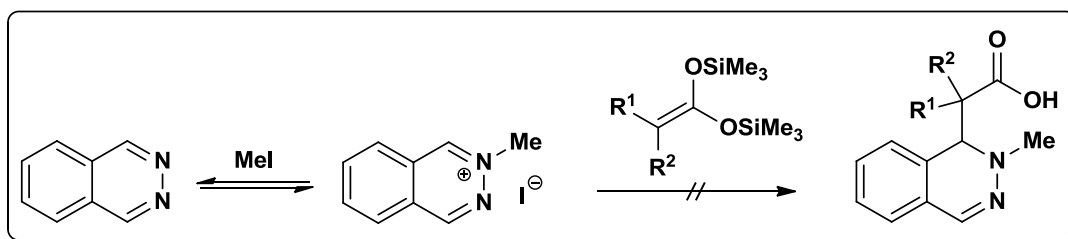


Figura 3.13: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 24a.

Por último, probamos la reacción utilizando como agente activante MeI, sin obtener buenos resultados, ya que en este caso obtuvimos sólo trazas de un compuesto sólido de alta polaridad que desafortunadamente no pudo ser caracterizado. La falta de reactividad de la ftalazina frente a los acetales de bis(trimetilsilil)cetena en presencia de MeI lo atribuimos al hecho de que hay un equilibrio entre el sustrato de partida y la sal de iminio, impidiendo el paso de activación (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

Desde un punto de vista mecanístico, para ambos casos, los resultados obtenidos establecen que ocurre la formación de un intermediario ftalazinio al reaccionar un átomo de nitrógeno de la ftalazina con una molécula del agente activante, posteriormente ocurre el ataque nucleofílico del acetal de cetena sobre el doble enlace activado C=N generando, el correspondiente éster de trimetilsililo **XIX** y después del paso de hidrólisis tiene lugar la formación del grupo carboxilo.

Conclusiones

- Se lograron preparar nuevas lactonas siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de investigación a través de la doble activación de la quinoxalina y la quinazolina en presencia de anhídrido triflico.
- La quinoxalina y la quinazolina preactivadas reaccionaron de forma análoga a la pirazina y pirimidina permitiendo obtener γ - y δ -lactonas, respectivamente.
- A partir de la ftalazina, se obtienen los productos de monoación que corresponden a los ácidos carboxílicos, ya que únicamente se ve favorecida la monoactivación del sustrato.

REACTIVIDAD DE PIRAZINAS Y PIRIMIDINAS MONOSUSTITUIDAS

Reactividad de pirazinas monosustituidas

Con la finalidad de obtener información sobre la regioquímica de la reacción de doble adición nucleofílica de los acetales de sililcetena en pirazinas monosustituidas, previamente activadas con anhídrido trifílico, llevamos a cabo un estudio sistematizado utilizando pirazinas monosustituidas por grupos electroattractores (GEA = CN, COOMe, Cl) y grupos electrodonadores (GED = Me, MeO) (Figura 3.14).

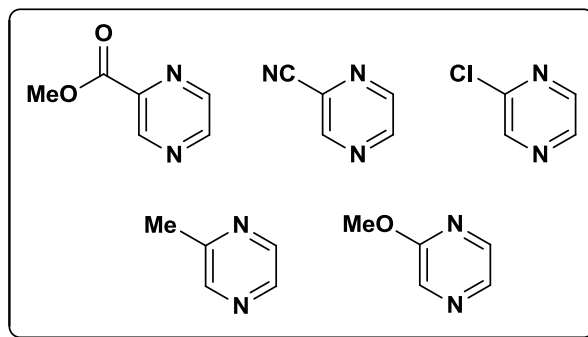
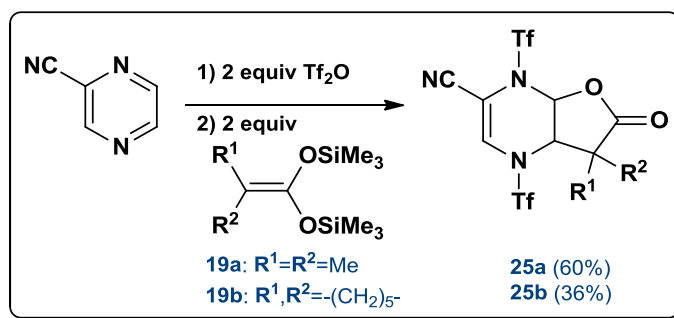


Figura 3.14: Pirazinas monosustituidas por GEAs y GEDs.

Pirazinas monosustituidas por grupos electroattractores

Comenzamos nuestro estudio con la pirazincarbonitrilo; se adicionaron 2 equivalentes de anhídrido trifílico y 2 equivalentes del acetal de cetena. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose un solo compuesto en presencia de cada uno de los acetales **19a** y **19b**. Una vez caracterizados los compuestos **25a-b**, se comprobó que se trataba de los productos de doble adición nucleofílica de los acetales de sililcetena, los cuales correspondían a de *cis*- γ -lactonas bicíclicas mostradas en el Esquema 3.11, generadas de forma regioselectiva; la lactona se encuentra del lado opuesto al sustituyente como resultado de la primera adición nucleofílica en C5 y posteriormente ocurre la segunda adición nucleofílica en C6 quedando posicionados los sustituyentes R¹ y R² en el lado más alejado al grupo nitrilo.



Esquema 3.11

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 3.16) para el compuesto **25a** podemos destacar dos señales características, indicativas de que ocurre la doble adición nucleofílica, dichas señales corresponden a los protones H5 (5.20 ppm) y H6 (6.70 ppm), ambas como dobletes. El valor de la constante de acoplamiento para estos protones es 8 Hz, representativo de la fusión *cis* de la lactona, esta observación se corroboró por medio del experimento de dos dimensiones COSY (Figura 3.17) con la correlación de H5 y H6. Igualmente, en el experimento NOESY se observa la interacción en el espacio de H5 y H6 y además se distingue la interacción de los protones de un grupo metilo y H5 (Figura 3.18).

Por lo anterior, podemos inferir que únicamente se obtiene la mezcla racémica de dos estereoisómeros de los cuatro posibles, ya que quedan descartados los estereoisómeros provenientes de la fusión *trans*. De igual manera, podemos confirmar que la formación de la lactona se da del lado opuesto al sustituyente ya que si ocurriera el caso contrario habría dos señales para un sistema AB para los protones vinílicos con una constante de acoplamiento de aproximadamente 5 Hz en el área de dobles ligaduras. Sin embargo, únicamente aparece una señal sencilla para el protón vinílico H3 en 7.67 ppm. De tal manera que podría darse la formación de dos tipos de regioisómeros mostrados en la Figura 3.15, con ayuda de experimentos de RMN de dos dimensiones, se concluyó que corresponde al regioisómero A. Más adelante se discutirán los datos espectroscópicos que permitieron llegar a esta aseveración.

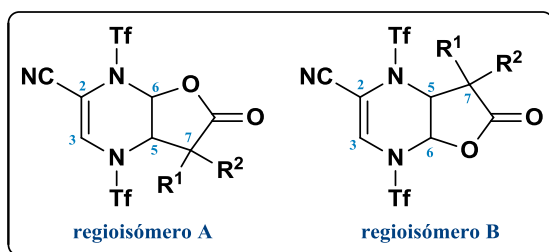


Figura 3.15: Posibles regioisómeros formados con la pirazincarbonitrilo.

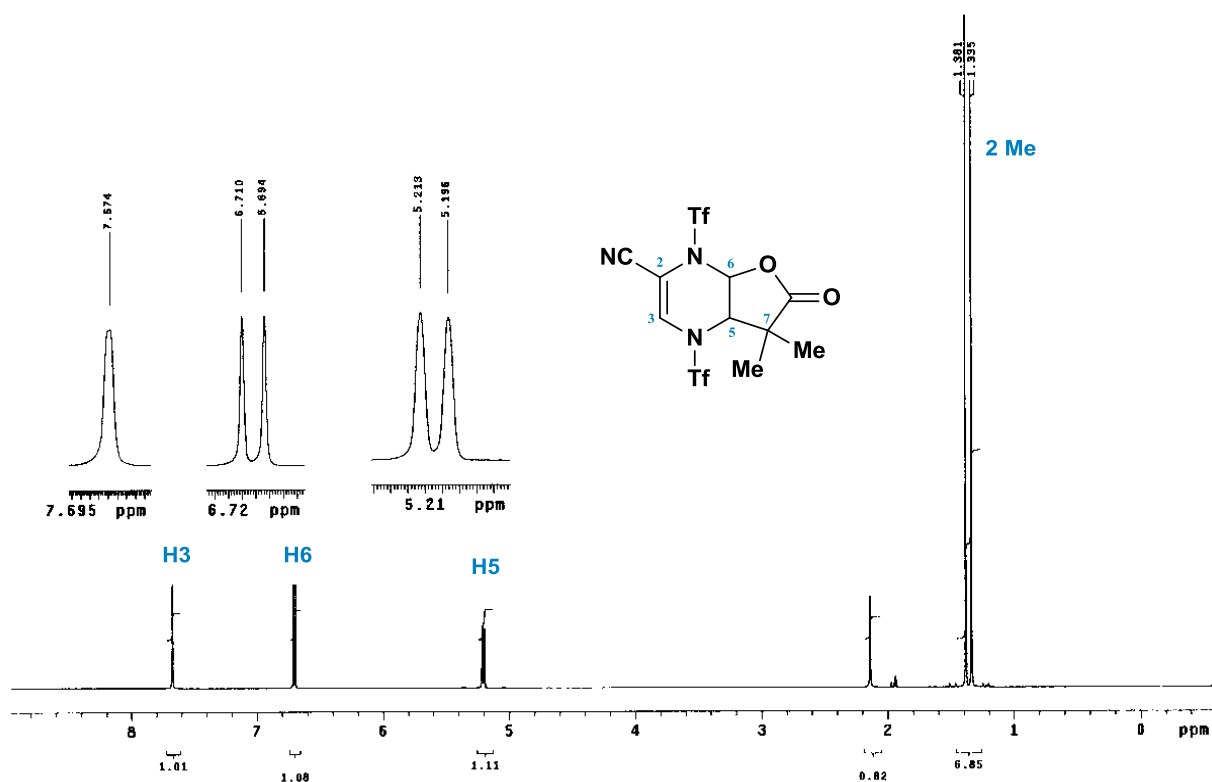


Figura 3.16: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a.

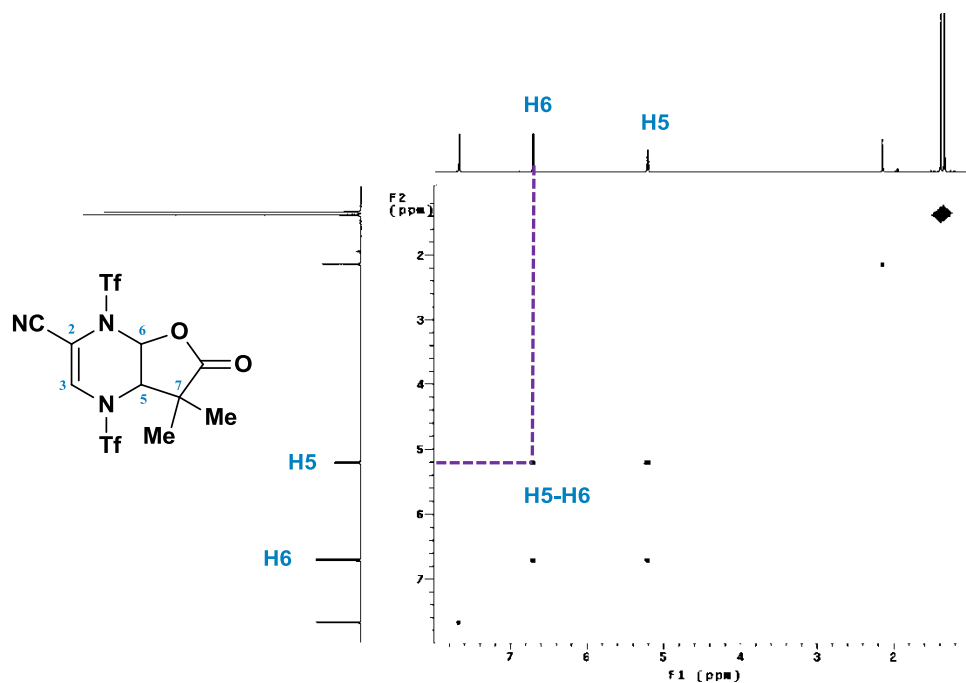


Figura 3.17: Espectro COSY (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a.

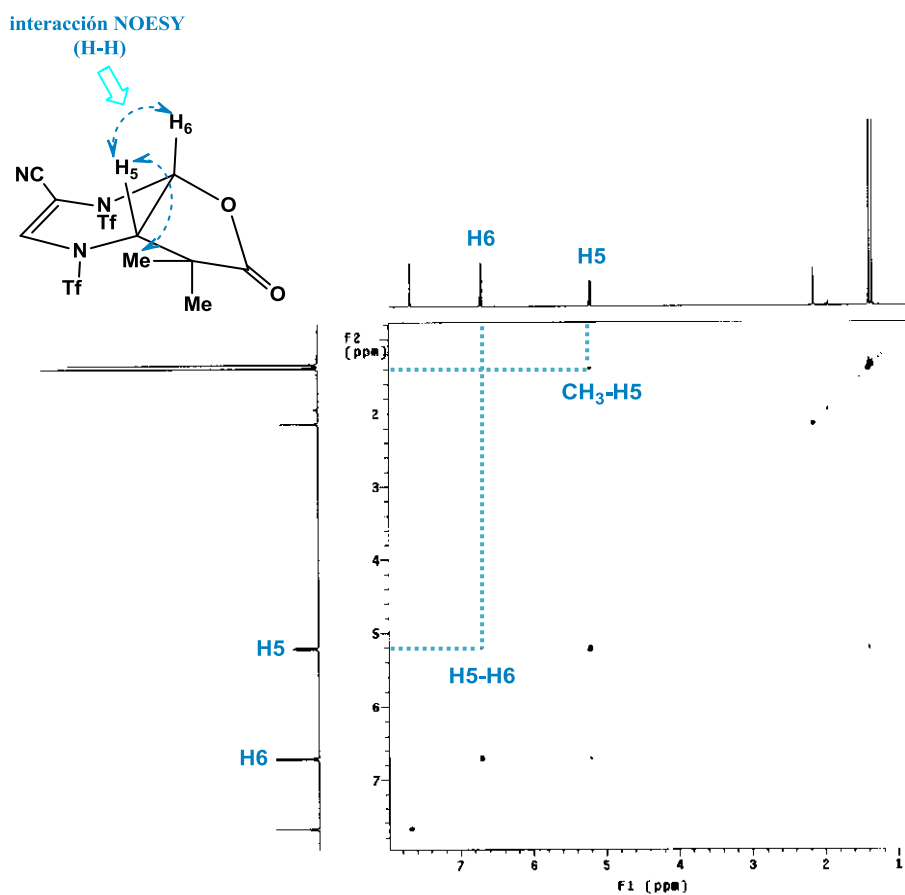


Figura 3.18: Espectro NOESY (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a.

En relación al análisis de RMN de ^{13}C del compuesto **25a** (Figura 3.19), la señal del grupo carbonilo aparece en 176.3 ppm evidenciando la presencia de la lactona de cinco miembros, siendo el valor descrito en la literatura para la γ -butirolactona de 177.9 ppm. La señal para el grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ se ubica en 111.7 ppm. Las señales referentes a la formación de los enlaces carbono-carbono (C5) y carbono-oxígeno (C6) aparecen en 70.3 ppm y 87.7 ppm, respectivamente. Por último, se esperan dos señales cuádruples para los átomos de carbono del grupo trifluorometansulfonylo, las cuales se localizan alrededor de 120 ppm con la constante de acoplamiento característica para el acoplamiento ^{13}C - ^{19}F ($J_{\text{C,F}}$) aproximada de 320 Hz. El espectro de masas mostró el pico del ión molecular en m/z 457 correspondiendo con la fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$.

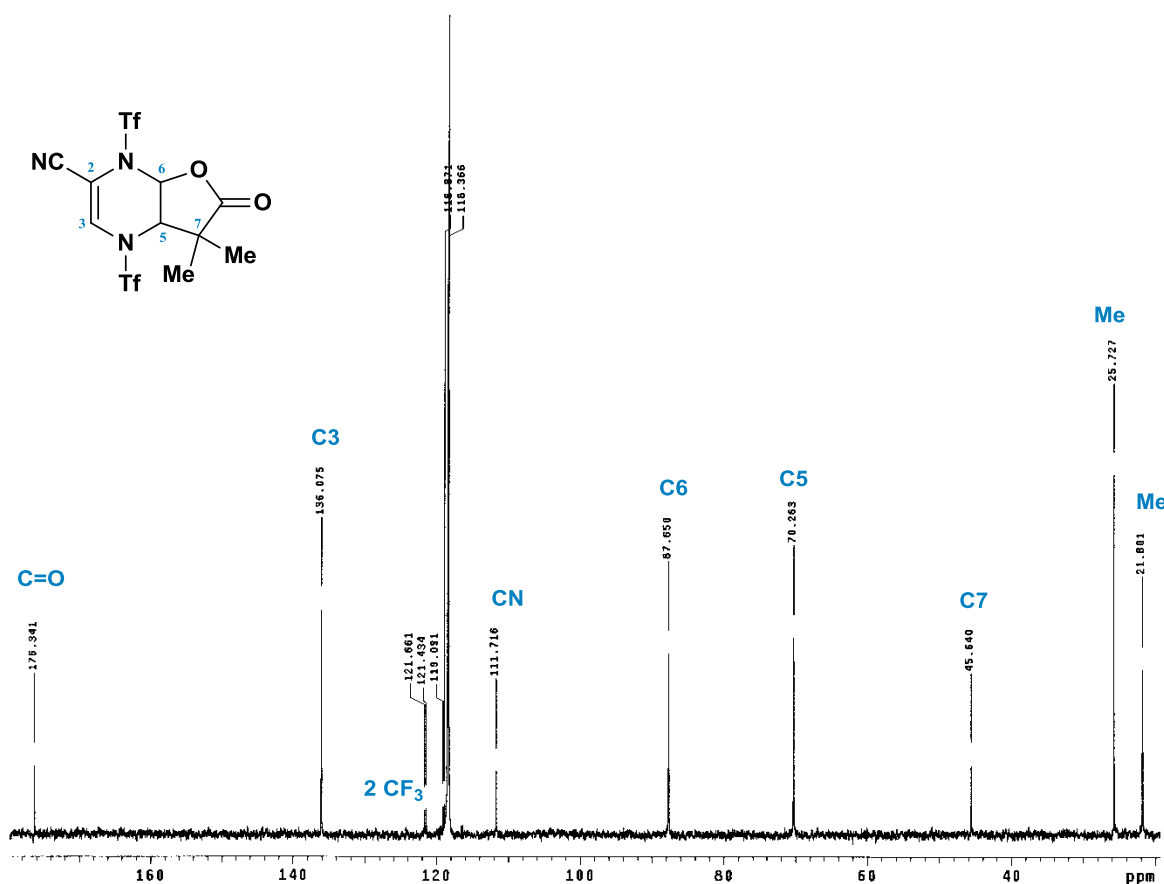


Figura 3.19: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetonitrilo- d_3) de **25a**.

La posición del sustituyente nitrilo, con respecto a la lactona y en particular la ubicación de los enlaces C5-C7 y C6-O, en la estructura de estos compuestos se determinó con ayuda de experimentos de dos dimensiones de resonancia magnética nuclear de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a dos y tres enlaces de distancia (HMBC). A través de este experimento se estableció que se trataba del regioisómero A (*vide supra*); debido a que H5 correlaciona a dos enlaces de distancia con los átomos de carbono cuaternarios C6 y C7 y a tres enlaces de distancia con el carbono carbonílico, con el carbono olefínico C3 y con el carbono de uno de los grupos metilo (Figura 3.20). Como resultado de este análisis se resolvió que el sustituyente $\text{C}\equiv\text{N}$ se encuentra ubicado en la misma dirección que se encuentran el enlace C-O y por lo tanto los sustituyentes metilo se ubican en la misma dirección que el carbono olefínico no sustituido (C3). Por otra parte, si se tratara del regioisómero B existiría la correlación de H6 con el carbono vinílico C3.

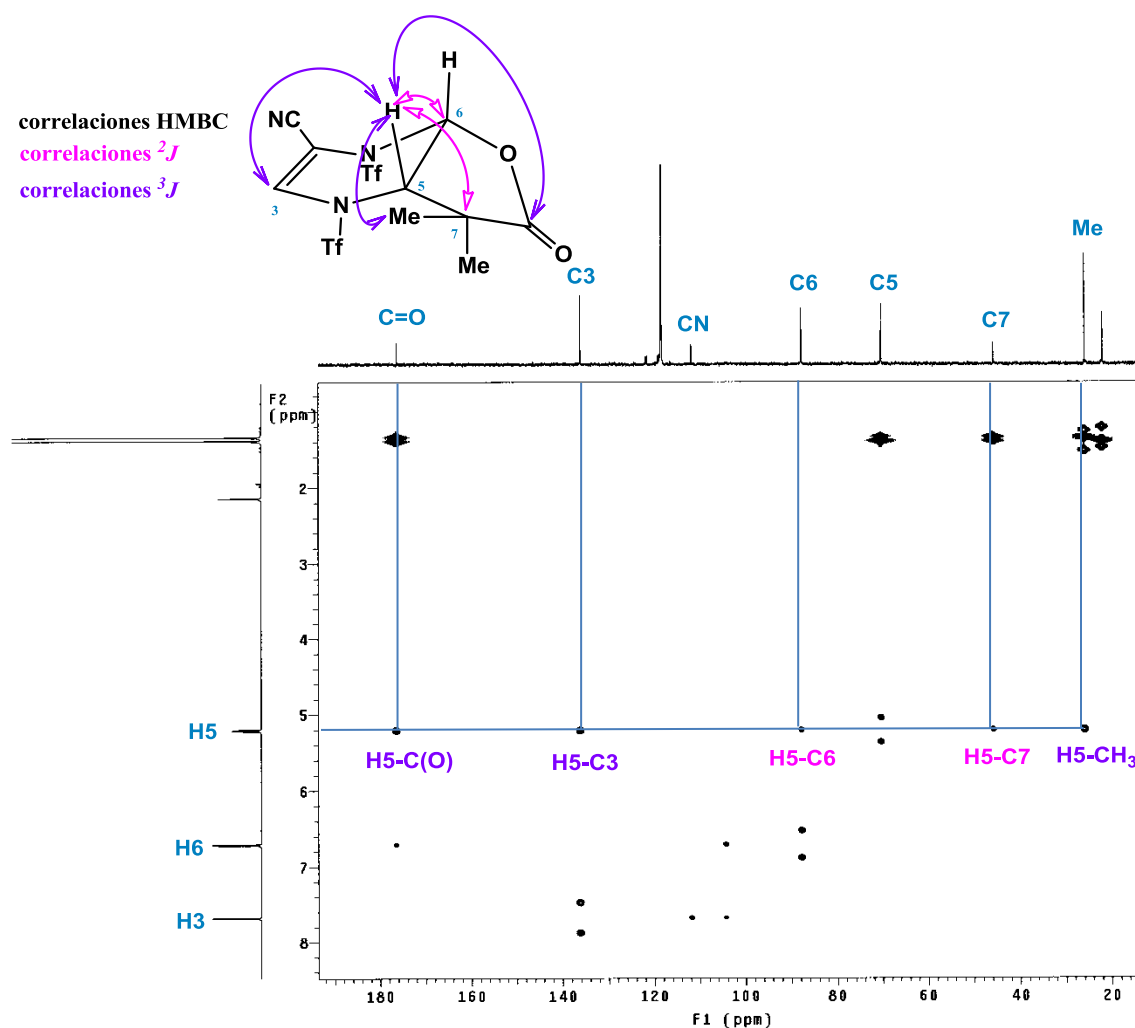
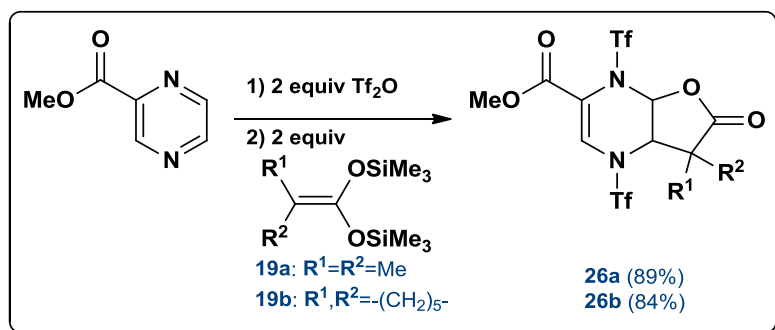


Figura 3.20: Espectro HMBC (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 25a.

Al someter a la 2-pirazincarboxilato de metilo bajo las mismas condiciones de reacción se obtuvo el mismo comportamiento y se aisló en cada caso un solo producto resultado de la doble adición nucleofílica de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena **19a-b** (Esquema 3.12). Los compuestos sintetizados corresponden a las lactonas **26a** y **26b** generadas al adicionarse nucleófilo 1,3-C,O-bidentado en el lado opuesto al sustituyente (posiciones 5 y 6) para dar regioselectivamente el isómero A (*vide supra*), donde el grupo metoxicarbonilo y los sustituyentes de la γ -lactona (R^1 y R^2) se encuentran en dirección opuesta.



Esquema 3.12

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **26a** (Figura 3.21) se observaron las señales dobles de H5 y H6 en 4.82 ppm y 6.59 ppm, respectivamente, con un valor de la constante de acoplamiento de 8 Hz revelando la fusión *cis* de la lactona, además de una señal sencilla con integral para tres protones para MeOC(O) en 3.87 ppm y en 7.56 ppm la señal del protón vinílico H3. En el espectro de RMN de ^{13}C se observó la señal del carbonilo de la lactona en 175.3 ppm y el carbonilo del grupo éster en 159.6 ppm, las señales representativas en 70.5 ppm para C5 y en 87.7 para C6 indicando la formación de los enlaces C-C y C-O, respectivamente. El espectro de masas presentó el pico del ión molecular en m/z 490 correspondiendo con la fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$.

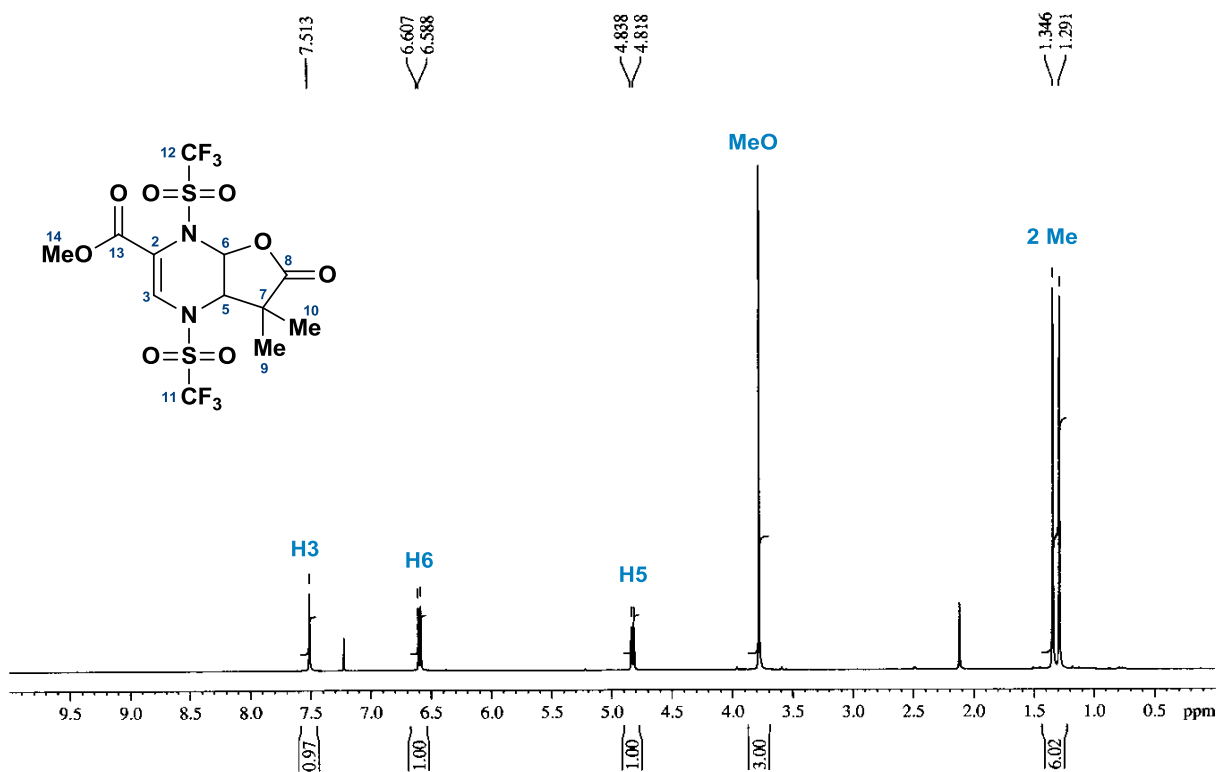
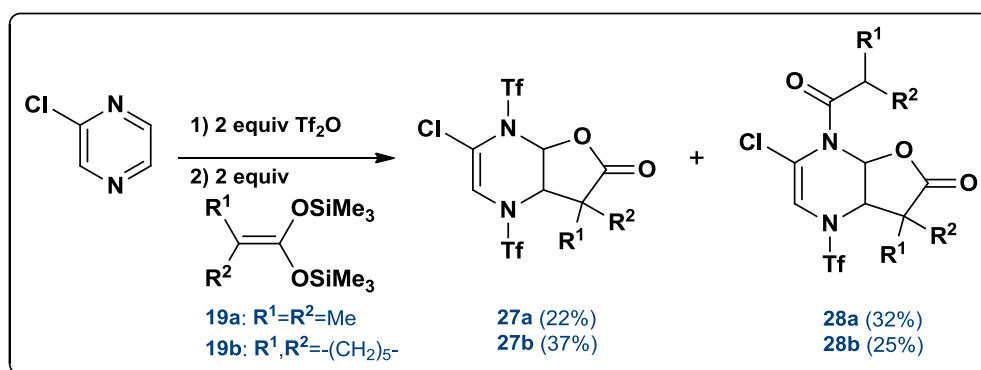


Figura 3.21: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) de **26a**.

A través de correlaciones a larga distancia H-C (2J y 3J) se determinó la posición del sustituyente con respecto a los nuevos enlaces C-C y C-O que forman el anillo de cinco miembros. En los espectros de HMBC de los compuestos **26a** y **26b** pudimos determinar que se forma exclusivamente el regioisómero A, tal como ocurrió con la pirazincarbonitrilo.

Por otra parte, al utilizar como sustituyente al cloro en la pirazina el comportamiento fue diferente. En este caso se obtuvo una mezcla de dos compuestos, después de analizar la información espectroscópica para cada uno de ellos se determinó que ambos compuestos correspondían a lactonas de cinco miembros generadas como producto de la doble adición regioselectiva de los acetales de cetena. Las tetrahidropirazinas **27a-b** están sustituidas por grupos trifluorometansulfonilo en ambos átomos de nitrógeno. Por el contrario, las tetrahidropirazinas **28a-b** incorporan en su estructura dos unidades del acetal, una de para formar la lactona y otra se adiciona al átomo de nitrógeno vecino al grupo cloro formando un grupo amida (Esquema 3.13). Previamente, determinamos una reactividad semejante con la piridazina utilizando como agente activante al anhídrido triflico (*vide supra*).



Esquema 3.13

El espectro de IR para el compuesto **27a** presenta una banda intensa en 1795 cm^{-1} para la vibración C=O, característica del carbonilo de una γ -lactona. En el espectro de masas aparece el pico del ión molecular en m/z 466 lo que concuerda con la fórmula esperada ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$).

El espectro de RMN de ^1H (Figura 3.22) indica la incorporación del nucleófilo bidentado del lado opuesto al grupo cloro con las señales dobles para los protones H5 en 4.81 ppm y H6 en 6.59 ppm, así como también una señal sencilla para el protón olefínico H3 en 6.71 ppm. Los sustituyentes metilo de la γ -lactona se ubican alrededor de 1.40 ppm como dos señales sencillas. La constante de acoplamiento entre los protones H5 y H6 de 8 Hz indicó una fusión *cis*, corroborado con experimento NOESY de correlación homonuclear a través del espacio.

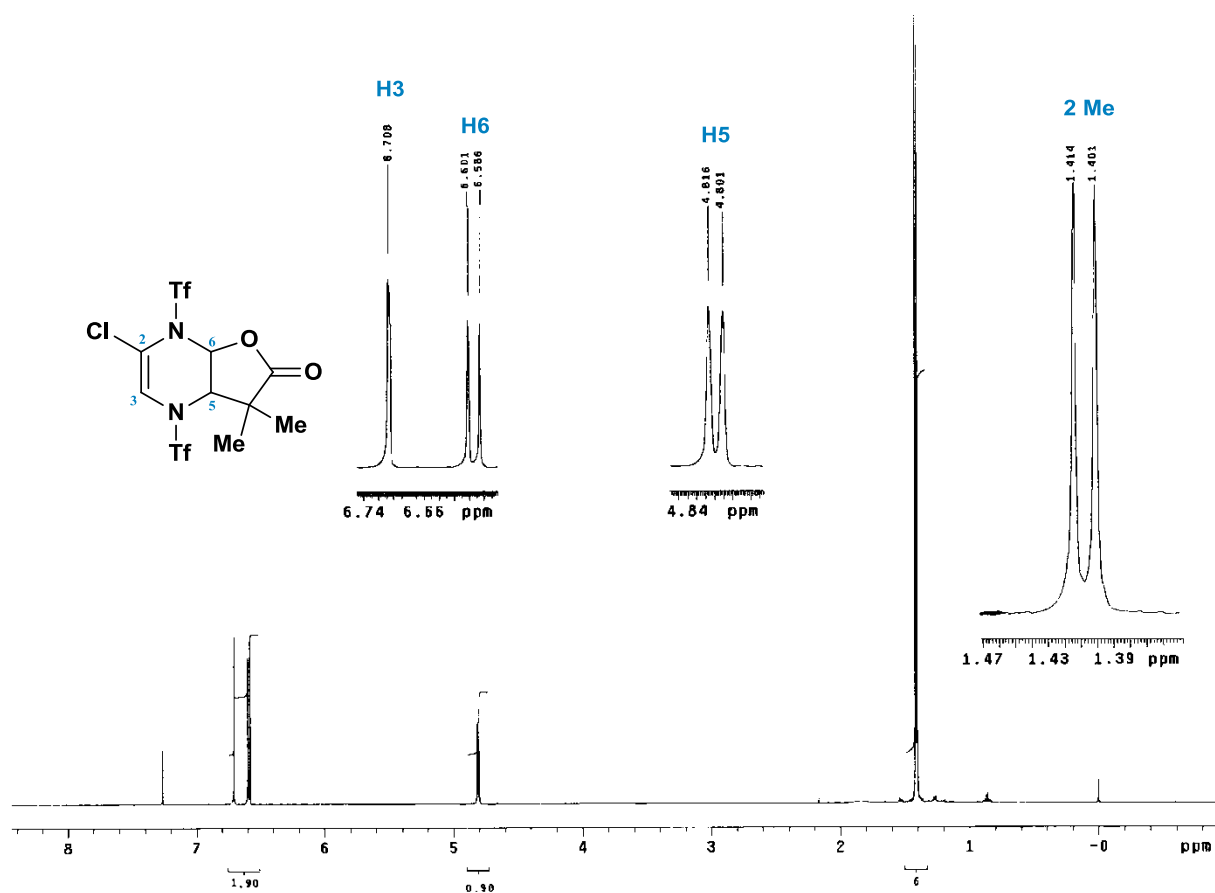


Figura 3.22: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **27a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **27a** (Figura 3.23) se observó la señal para el carbonilo de la lactona en 174.9 ppm; las señales para los carbonos olefínicos en 124.8 ppm (C2) y 120.3 ppm (C3). Las señales representativas de la formación de la γ -lactona se ubican en 89.6 ppm (C6) y 71.3 ppm (C5). La presencia de los grupos trifluorometansulfonilo se manifiesta con las señales alrededor de 119 ppm como cuartetos con valores de la constante de acoplamiento característica de 320 Hz.

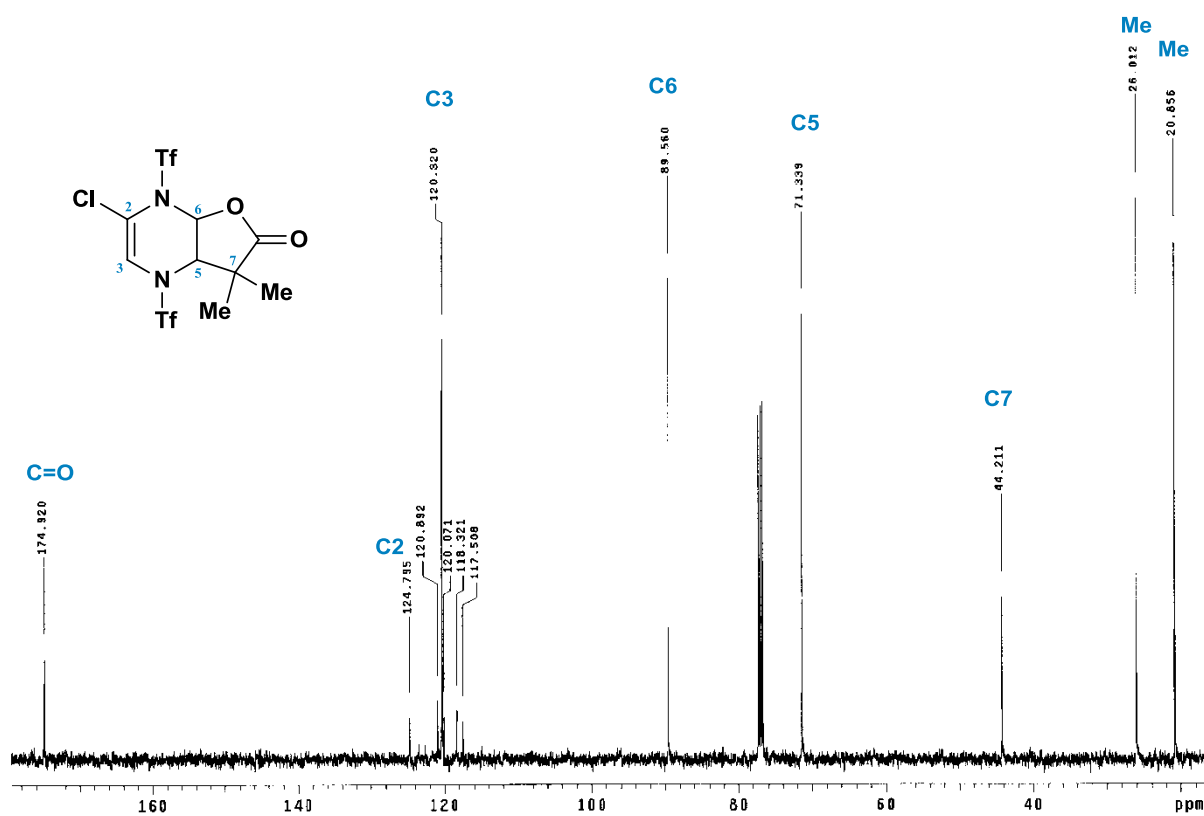


Figura 3.23: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **27a**.

Al analizar el espectro IR del segundo compuesto aislado de la reacción del acetal **19a** y la cloropirazina preactivada, se observó la presencia de dos bandas intensas para grupos carbonilo en 1791 cm^{-1} y 1705 cm^{-1} , sugiriendo la incorporación de dos unidades del acetal de cetena. Lo anterior lo pudimos confirmar con el espectro de RMN de ^1H (Figura 3.24) de **28a** que presenta las señales características de la formación de la *cis*- γ -lactona, para H5 en 4.65 ppm y H6 en 7.23 ppm ($^3J = 7\text{ Hz}$). Además, inesperadamente a campo bajo se encontraron cuatro señales para grupos metilo; dos de ellas como señales sencillas en 1.38 ppm y 1.40 ppm; las otras dos se encuentran en 1.17 ppm y 1.28 ppm ($^3J = 7\text{ Hz}$) y aparecen como señales dobles debido a la interacción con un protón, lo cual indica la presencia de un grupo isopropilo en la estructura de este compuesto. Lo anterior se confirmó por la señal héptuple en 2.91 ppm ($^3J = 7\text{ Hz}$) con integración para un protón (H13), de esta forma pudimos establecer la presencia del segundo equivalente que genera el grupo acilo unido al átomo de nitrógeno vecino al grupo cloro.

De igual forma, las señales en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.25) permitieron corroborar las aseveraciones realizadas. Se encuentran presentes cuatro señales para los grupos metilo (25.9, 20.7, 19.6 y 19.5 ppm); las señales de la fusión de la lactona (C5 en 71.8 ppm y C6 en 85.6 ppm); dos señales de grupos carbonilo (lactona en 176.3 ppm, amida en 176.0 ppm); y las señales para los carbonos del doble enlace (C2 en 127.5 ppm y C3 en 117.4 ppm). Por último, el espectro de masas mostró el pico del ión molecular en m/z 404 lo que coincide con la fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, que corresponde al compuesto **28a**.

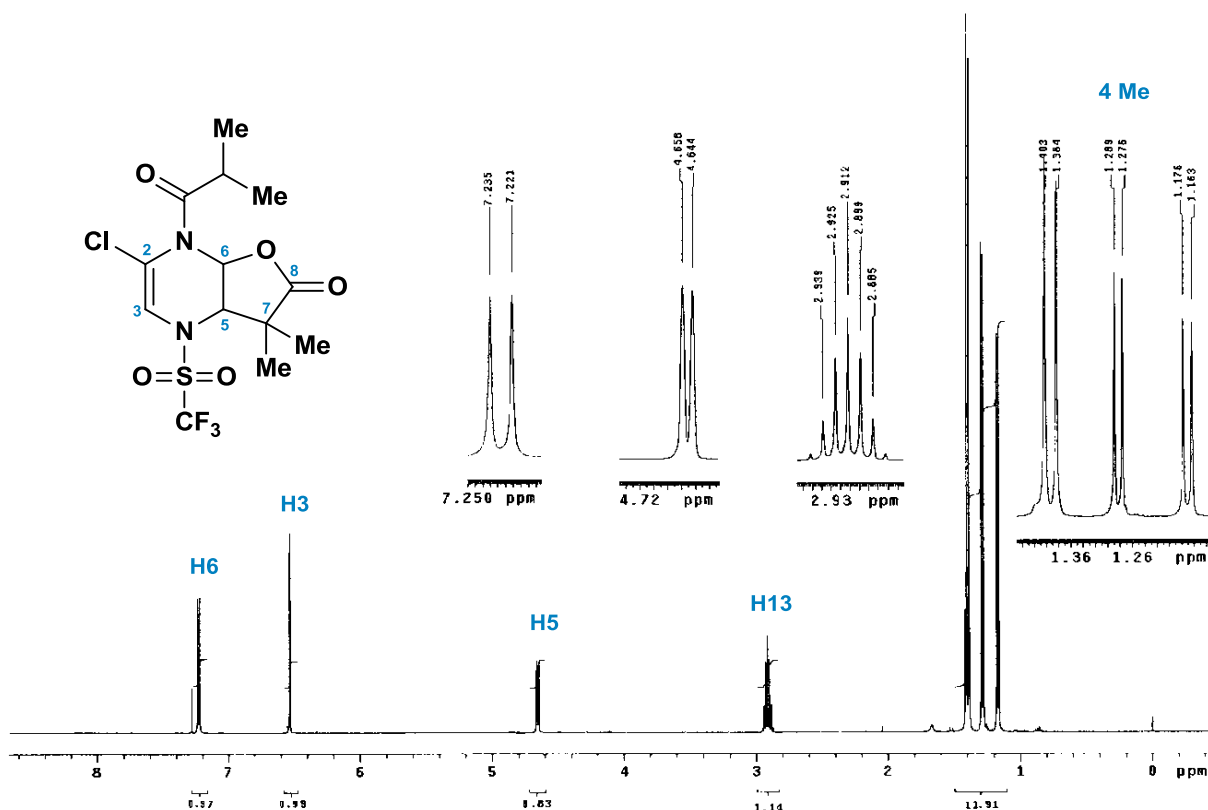


Figura 3.24: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de 28a.

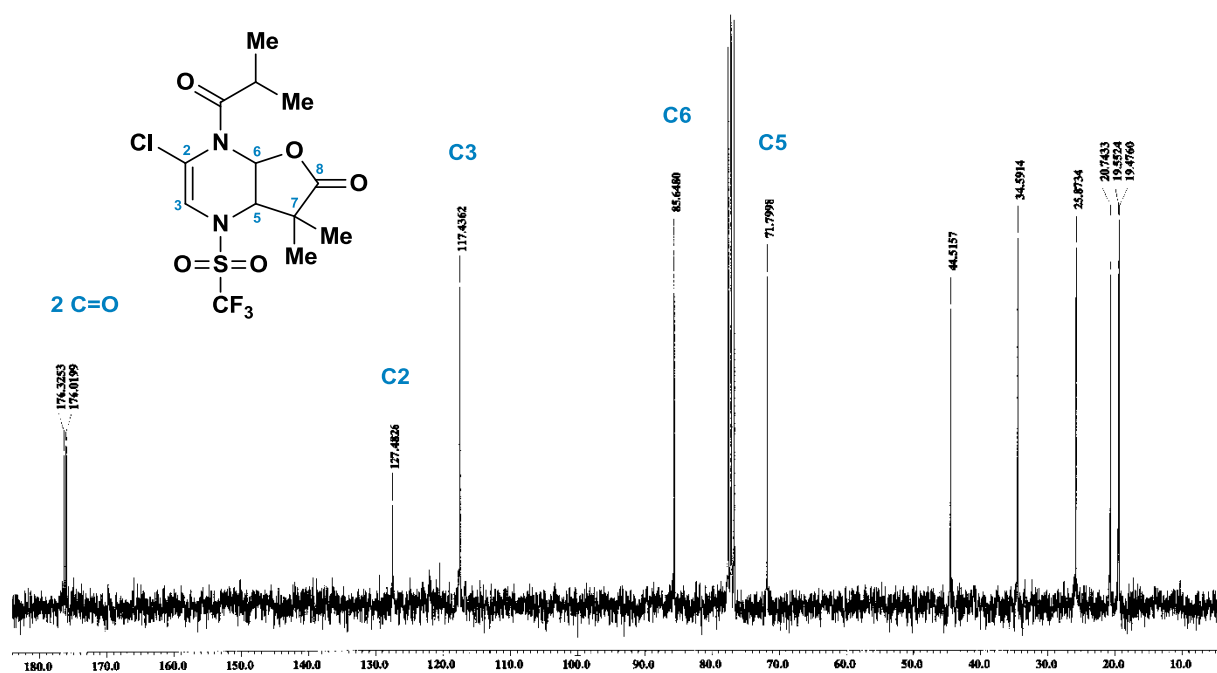


Figura 3.25: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de 28a.

Por medio del espectro de correlación heteronuclear HMBC establecimos la posición de grupo cloro en las tetrahidropirazinas **28**. Por ejemplo, para el compuesto **25a** (página 70) observamos correlaciones importantes de los protones de la fusión de la lactona; H5 correlaciona a tres enlaces de distancia con el carbono vinílico no sustituido C3 y a dos enlaces de distancia con el carbono cuaternario C7; por otra parte, H6 correlaciona a tres enlaces de distancia con el átomo de carbono vinílico sustituido por el grupo cloro C2 y éste a dos enlaces de distancia con H3 (Figura 3.26).

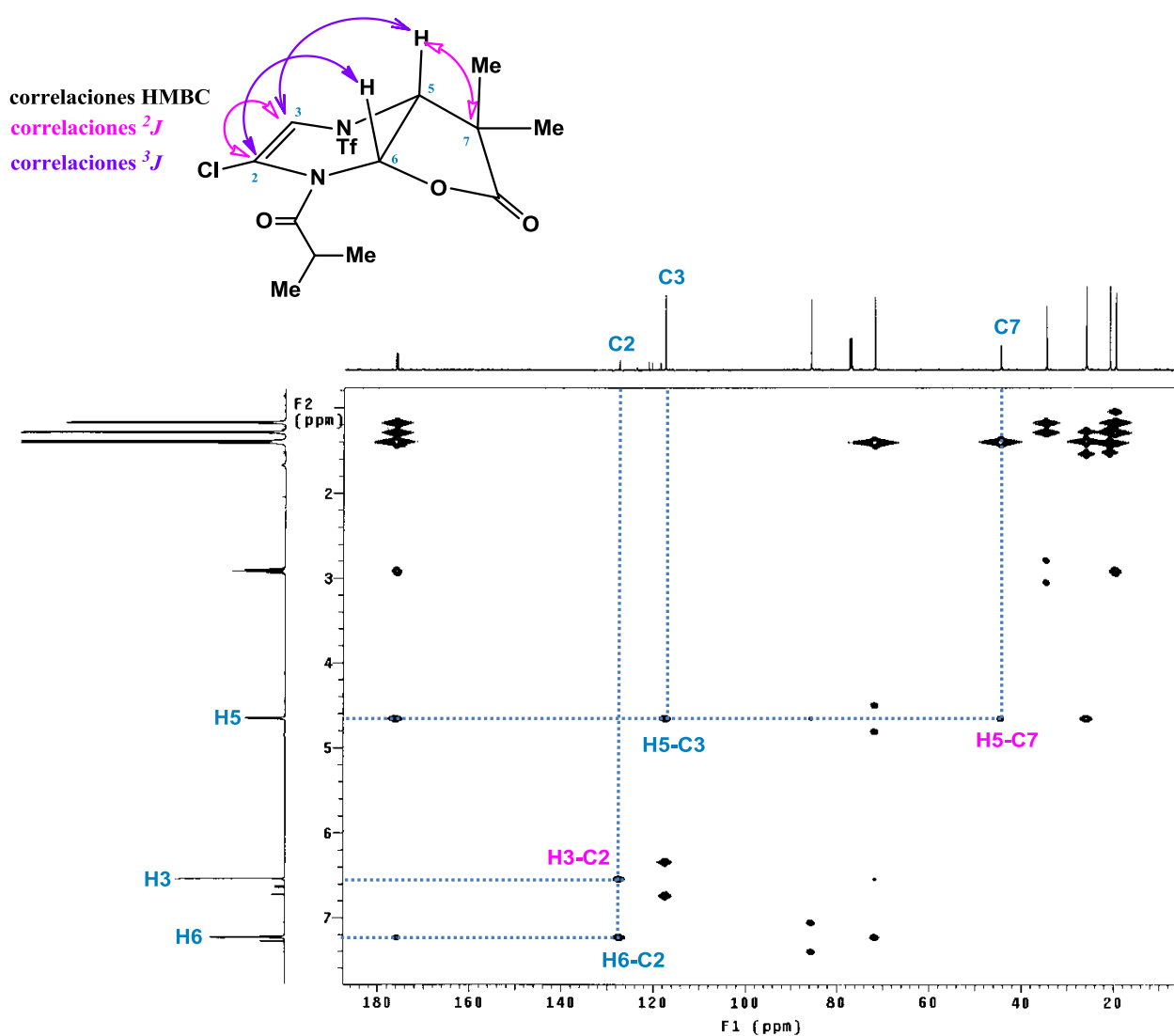


Figura 3.26: Espectro HMBC (500 MHz, CDCl_3) de **28a**.

La estructura de **28a** fue confirmada con ayuda del análisis de difracción de rayos X (Figura 3.27) verificando la síntesis de la γ -lactona con fusión *cis* a la tetrahidropirazina; un átomo de nitrógeno unido a un grupo trifluorometansulfonylo y el otro átomo unido a un grupo acilo, tal como se determinó a través de los datos espectroscópicos obtenidos principalmente a partir de los estudio de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones.

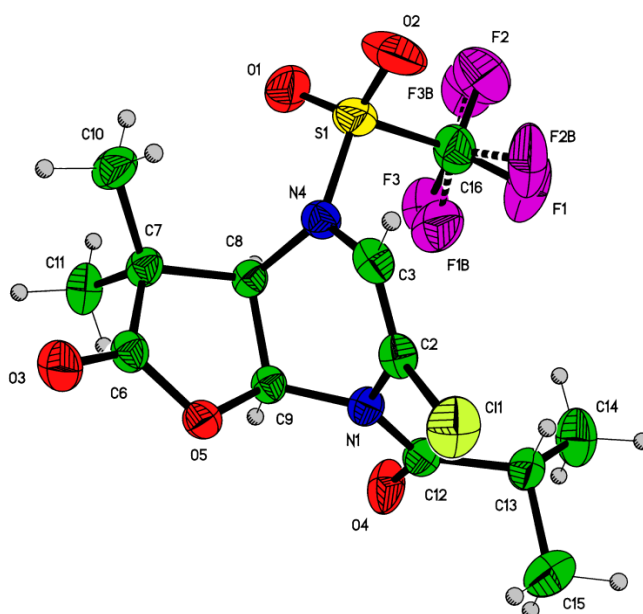
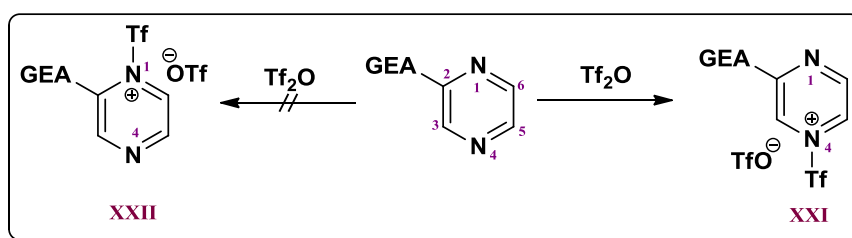


Figura 3.27: Proyección tipo ORTEP del compuesto **28a**.

Con base a la información experimental, podemos establecer un posible mecanismo para explicar la formación de estas nuevas lactonas al encontrarse sustituidas por un grupo electroatractor (GEA). El primer paso, la activación del sustrato, ocurre de forma regioespecífica en el átomo N4 dando lugar a la obtención del intermediario pirazinio **XXI** (Esquema 3.14). La activación regioespecífica de N4 puede ser consecuencia de dos factores: (i) al encontrarse N1 vecino al sustituyente electroatractor ocasiona que sea un átomo de menor carácter básico en comparación con N4, (ii) la primera activación puede deberse a factores estéricos ya que N4 está más alejado al sustituyente en la posición 2.



Esquema 3.14

Una vez formado el intermediario **XXI** el primer ataque nucleofílico del dianión enmascarado podría darse en la posición 3 y/o en la posición 5; sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos en ninguno de los casos se generó el producto de adición en C3, por lo tanto podemos asegurar que cuando la pirazina está sustituida con grupos electroattractores (CN, COOMe y Cl), el primer ataque nucleofílico ocurre en el átomo C5 (Figura 3.28).

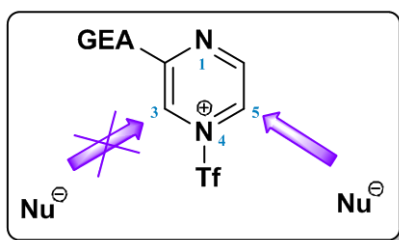
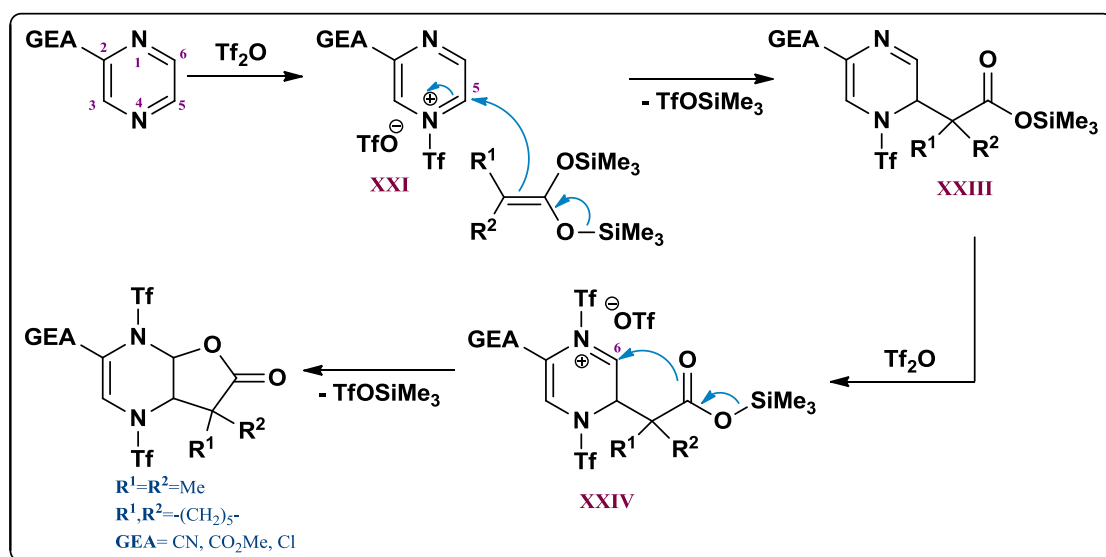


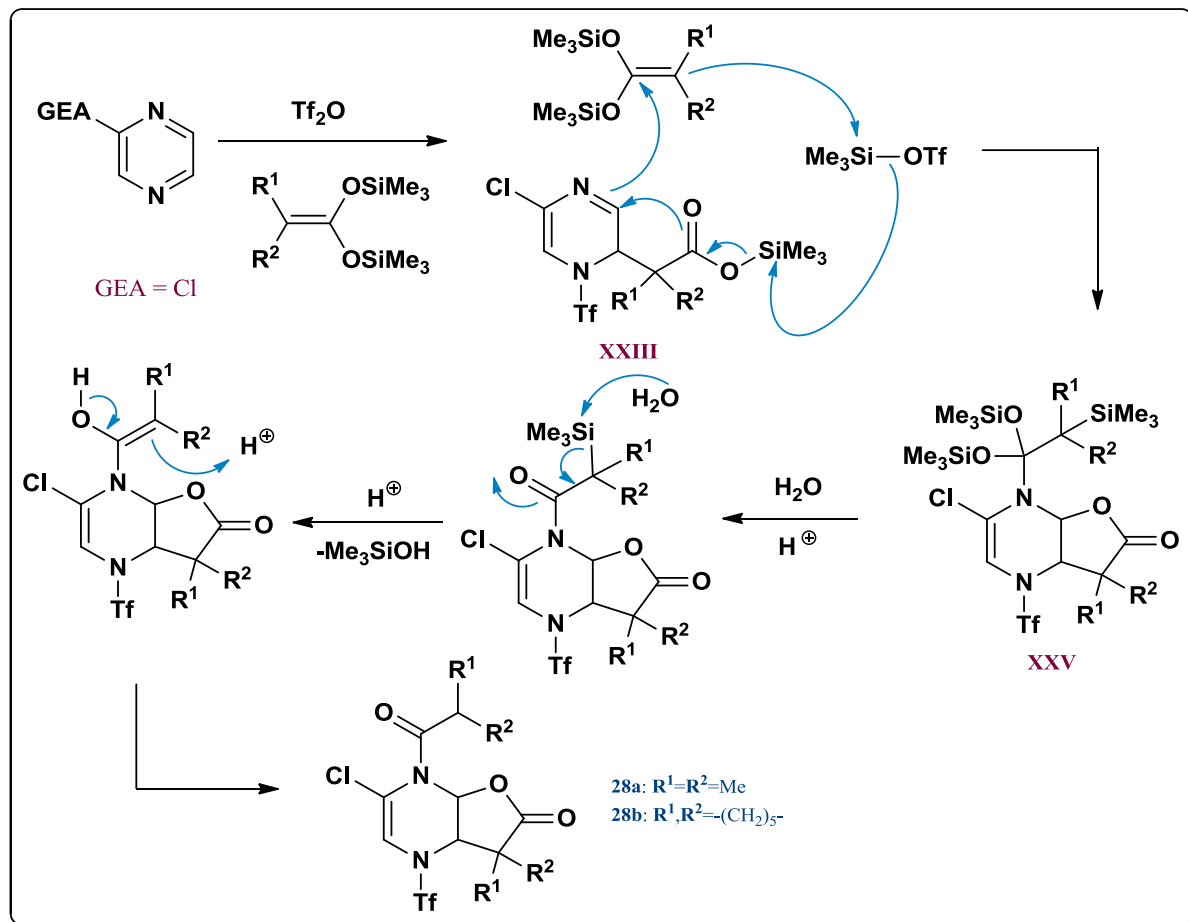
Figura 3.28: Primera adición nucleofílica en el intermediario pirazinio con GEAs.

Entonces de manera concreta, desde un punto de vista mecanístico, la transformación de las pirazinas sustituidas con grupos electroattractores se da de la siguiente manera: la pirazina se activa con el anhídrido trifílico dando el intermediario iminio **XXI**, el primer ataque nucleofílico se da en la posición 5 para dar la dihidropirazina **XXIII**, en un siguiente paso otra molécula de Tf_2O promueve una segunda activación, la especie **XXIII** forma el intermediario dihidropirazinio **XXIV** el cual favorece la reacción de anillación intramolecular para dar la *cis*- γ -lactona (Esquema 3.15).



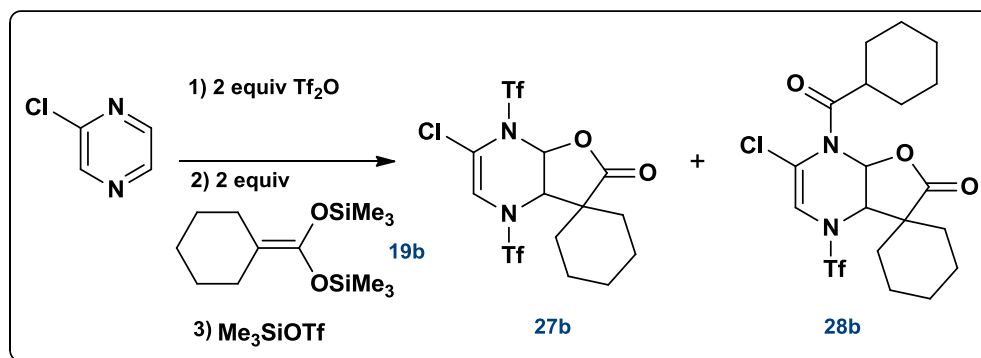
Como ya se mencionó, cuando el sustituyente de la pirazina es cloro, se obtuvo una mezcla de dos compuestos, la formación de **27a** y **27b** (página 73) se explica de acuerdo con el mecanismo anterior. No obstante, **28a** y **28b** (página 73) podrían seguir un mecanismo semejante al descrito en el Esquema 3.3 para la piridazina; de tal manera que una vez que se forma el intermediario **XXIII** (GEA = Cl) ocurre una anillación mediada por el trifluorometansulfonato de trimetilsilicio (Me_3SiOTf) generado en el medio de reacción. Es factible que la segunda activación no ocurra tan rápido dando una reacción secundaria entre el acetal de cetena **19** y el Me_3SiOTf formando el aducto **XXV** que después del paso

de hidrólisis lleva a la formación de las lactonas conteniendo el grupo amida **28a-b** (Esquema 3.16).



Con la finalidad de corroborar el mecanismo y determinar si el exceso del triflato de trimetilsilicio favorece la formación de **28** sobre **27** (Esquema 3.13), se realizó un experimento en donde se adiciono Me_3SiOTf (Esquema 3.17). Debido a que ambos compuestos tienen R_f muy cercanos se determinó la relación por medio del experimento de RMN de ^1H . La relación de los productos **27b** y **28b** de la reacción llevada a cabo sin adicionar el triflato de trimetilsilicio fue de 1:1 (Tabla 3.1). Por otra parte, cuando se adicionó 1 equivalente de Me_3SiOTf la mezcla de compuestos se obtuvo con una relación 1:2 (**27b**:**28b**), este resultado apoya la aseveración de que la activación del acetal de cetona se ve favorecida por el Me_3SiOTf generado en el medio, lo que permite que se lleve a cabo

una reacción secundaria entre el acetal de cetena y la especie **XXIII** permitiendo que ocurra la anillación para obtener las γ -lactonas **28**.



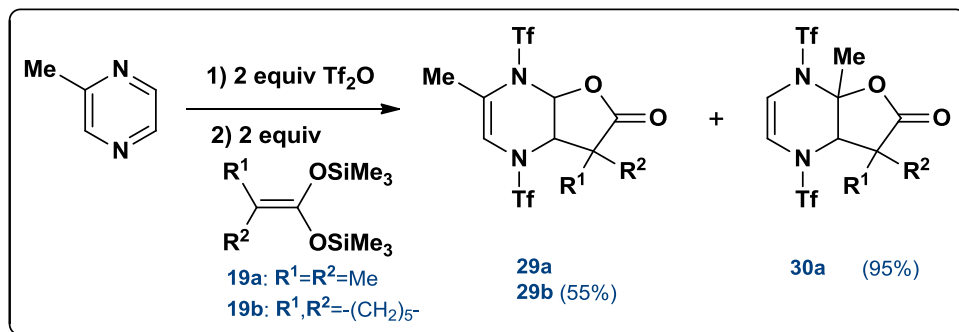
Esquema 3.17

Tabla 3.1: Productos obtenidos a partir de la cloropirazina.

Entrada 1	Me ₃ SiOTf (equiv)	27b:28b
1	-	1:1
2	1	1:2

Pirazinas monosustituidas con grupos electrodonadores

Para tener mayor información sobre el factor que controla la regioselectividad de la doble adición nucleofílica en pirazinas monosustituidas, continuamos nuestro estudio evaluando la influencia de grupos electrodonadores. Comenzamos con la 2-metilpirazina y el acetal de sililcetena **19a**. En este caso obtuvimos una mezcla de dos compuestos a los cuales se les asignó las estructuras **29a** y **30a** (Esquema 3.18). Desafortunadamente no fue posible separarlos por tener polaridades muy semejantes aun utilizando diferentes sistemas de disolventes. Con ayuda de la resonancia magnética nuclear de protón se determinó la relación de los compuestos como 5:1. El compuesto mayoritario **29a** corresponde a una γ -lactona formada del lado opuesto al sustituyente metilo y el compuesto minoritario **30a** es la lactona formada del mismo lado donde se ubica el grupo metilo. Posteriormente, al utilizar el acetal **19b** solo se aisló un solo producto **29b** resultando ser el compuesto análogo a **29a**.



Esquema 3.18

Como se discutirá a detalle más adelante, por medio de experimentos de resonancia magnética nuclear de dos dimensiones que nos permiten hacer correlaciones heteronucleares ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia (HSQC) o a dos y tres enlaces de distancia (HMBC) se pudo diferenciar entre los probables regioisómeros, de tal manera que con **19a** se obtiene regioselectivamente una mezcla de isómeros **C** y **E**, cuando se utilizamos el acetal **19b** obtuvimos regioespecíficamente el regioisómero **C** (Figura 3.29).

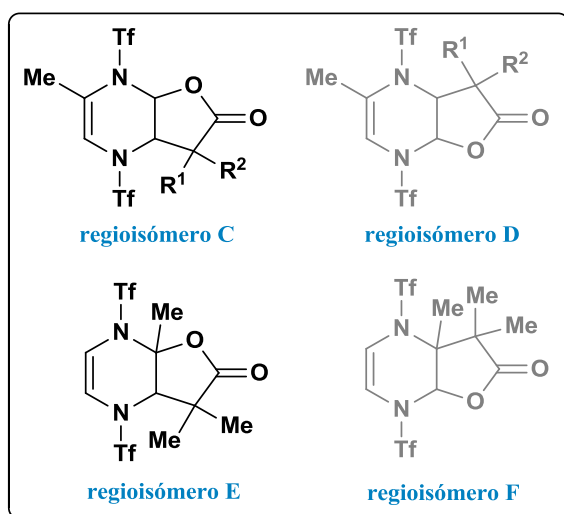


Figura 3.29: Posibles regioisómeros sintetizados a partir de la 2-metilpirazina.

El espectro de IR de la mezcla de productos **29a** y **30a** presenta una banda intensa en 1792 cm^{-1} característica para la vibración del enlace $\text{C}=\text{O}$ de la γ -lactona. En el espectro de masas el pico del ión molecular se encuentra en m/z 446 concordando con la fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ para ambos regioisómeros.

El espectro de RMN de ^1H (Figura 3.30) muestra un conjunto de dos señales, las señales de mayor intensidad corresponden al compuesto **29a** y las de menor intensidad a **30a**. Para la lactona **29a** observamos las señales en 6.53 ppm para H6 y en 4.79 ppm para H5 con un valor de la constante de acoplamiento ($^3J_{5,6}$) de 8 Hz indicativo de la fusión *cis*, la señal para el protón olefínico H3 se encuentra en 6.34 ppm. Para el regioisómero **30a** identificamos un sistema AB con una señal doble en 6.26 ppm y otra en 6.25 ppm ($^3J_{5,6} = 7$ Hz) para los protones H5 y H6 del doble enlace del anillo de seis miembros, la señal en 4.31 ppm para el protón H3. Para ambos compuestos se observan tres señales diferenciadas para los tres grupos metilo.

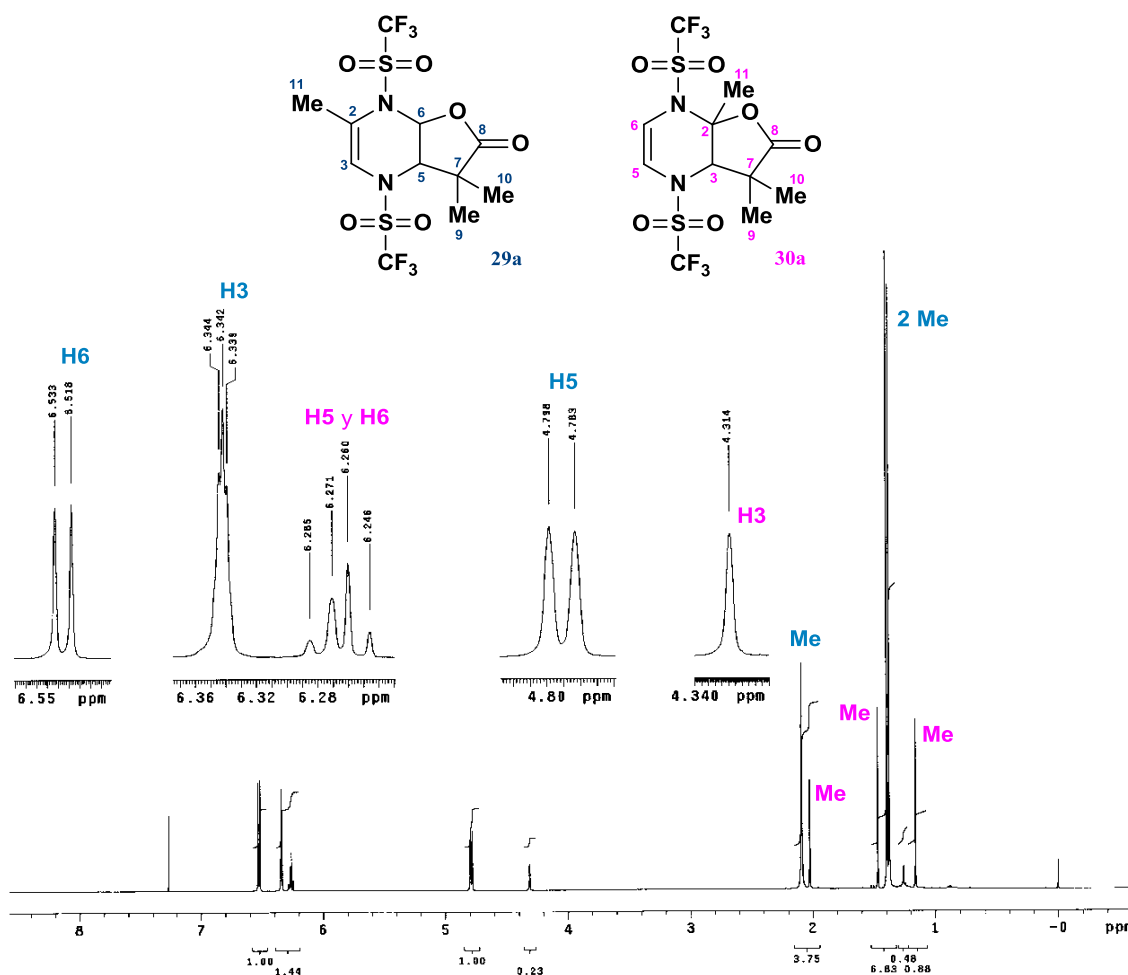


Figura 3.30: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **29a** y **30a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla de compuestos (Figura 3.31) se aprecian las señales que nos indican la formación de ambos regioisómeros, con las señales para el carbono del grupo carbonilo en 175.6 ppm para **29a** y en 175.1 ppm para **30a**. Además, las señales de los carbonos de la fusión de la lactona para el compuesto **29a** corresponden a las ubicadas en 88.0 ppm (C6) y en 70.5 ppm (C5) y para el compuesto **30a** en 87.1 ppm (C2) y en 68.7 ppm (C3).

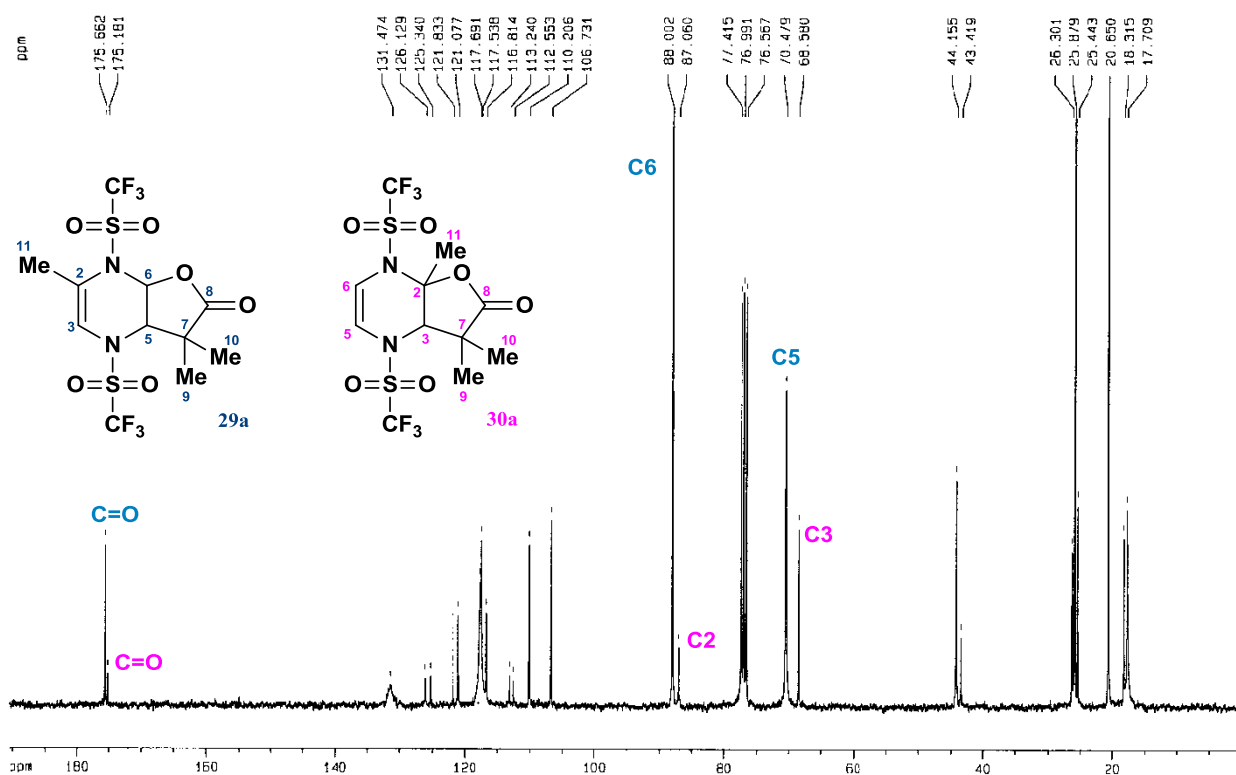


Figura 3.31: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **29a** y **30a**.

En la Figura 3.32 se muestra el espectro de HMBC para la mezcla de compuestos, por medio de este experimento se determinó la posición de los sustituyentes en el biciclo. La formación de la lactona **29a** donde los sustituyentes de la lactona se encuentran en la dirección opuesta al grupo metilo del anillo de seis miembros se comprobó con las correlaciones a dos enlaces de distancia H5-C6 y H5-C7 y a través de tres enlaces de distancia H6-C2 y H5-C3. Las principales correlaciones que permiten corroborar la estructura propuesta para **30a** corresponden a las siguientes: a dos enlaces de distancia H3-C2 y a tres enlaces de distancia H5-C3, H6-C2, así como también la correlación de H3 con el grupo metilo unido al carbono cuaternario C2.

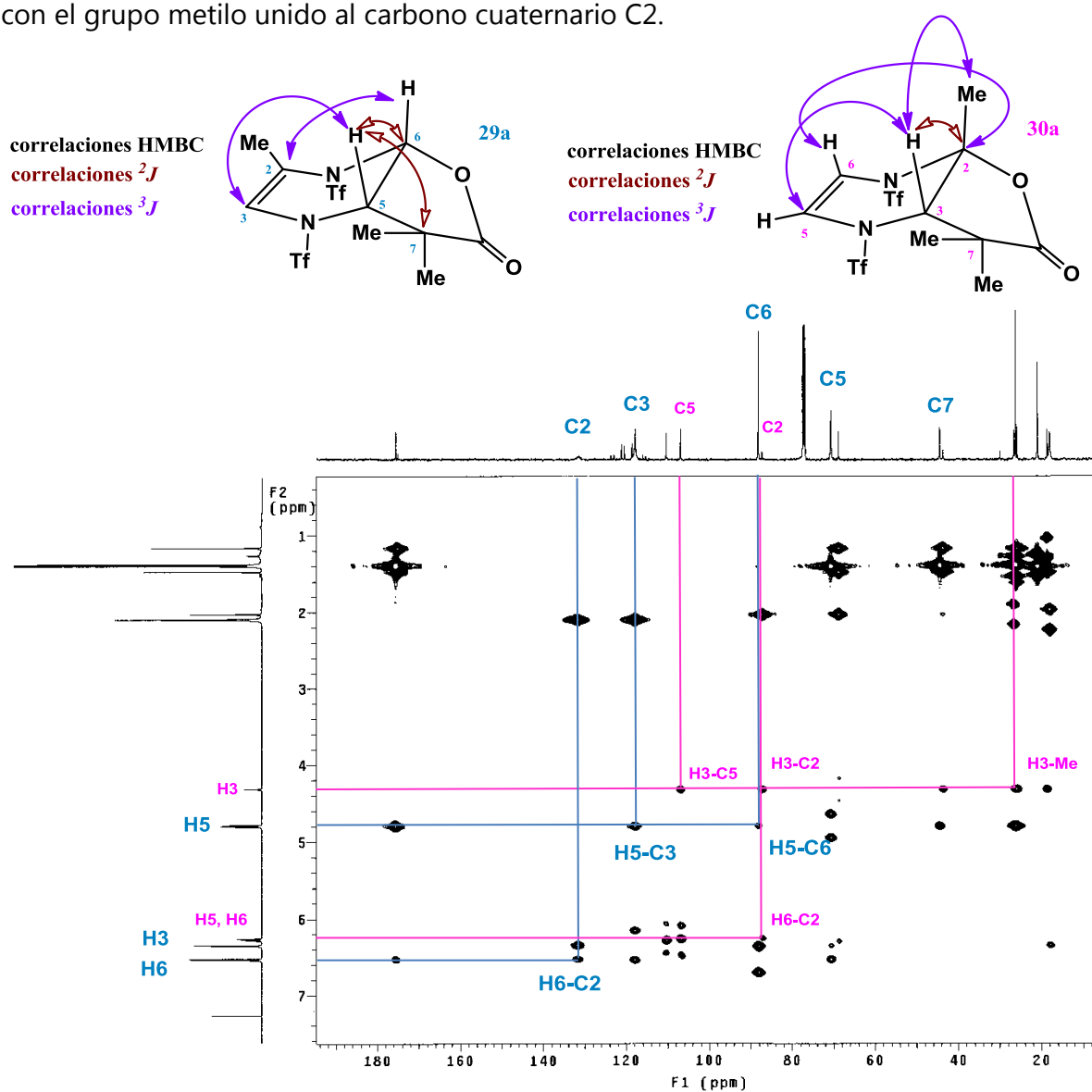


Figura 3.32: Espectro HMBC (500 MHz, CDCl_3) de **29a** y **30a**.

De manera semejante a lo observado con los grupos electroattractores, la primera activación ocurre en el átomo de nitrógeno 4, a pesar del ligero aumento en el carácter básico de N1, formando el respectivo intermediario 2-metilpirazinio. Cuando utilizamos el acetal **19a** hay una pérdida de la regioselectividad de la adición nucleofílica obteniendo dos compuestos; **29a** (producto mayoritario) como consecuencia de la primera adición nucleofílica del enolato del éster de trimetilsilicio siguiendo la ruta *a* (C5) y **30a** (producto minoritario) al llevarse a cabo la primera adición nucleofílica siguiendo la ruta *b* (C3). Sin embargo, en presencia de un acetal de mayor volumen molecular como es el caso de **19b** se obtiene un solo producto siguiendo la ruta *a*. Estos resultados nos sugieren que el factor estérico juega un papel muy importante en la regioselectividad tanto de la primera activación como de la primera adición nucleofílica; y en esta última cuando se encuentra un nucleófilo más voluminoso la posición preferida es aquella que se encuentra alejada al sustituyente metilo, es decir, C5 (Figura 3.33).

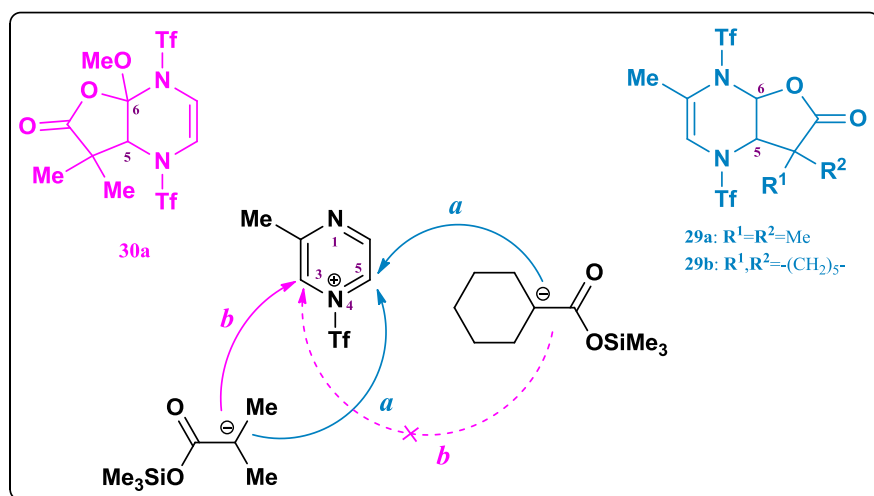
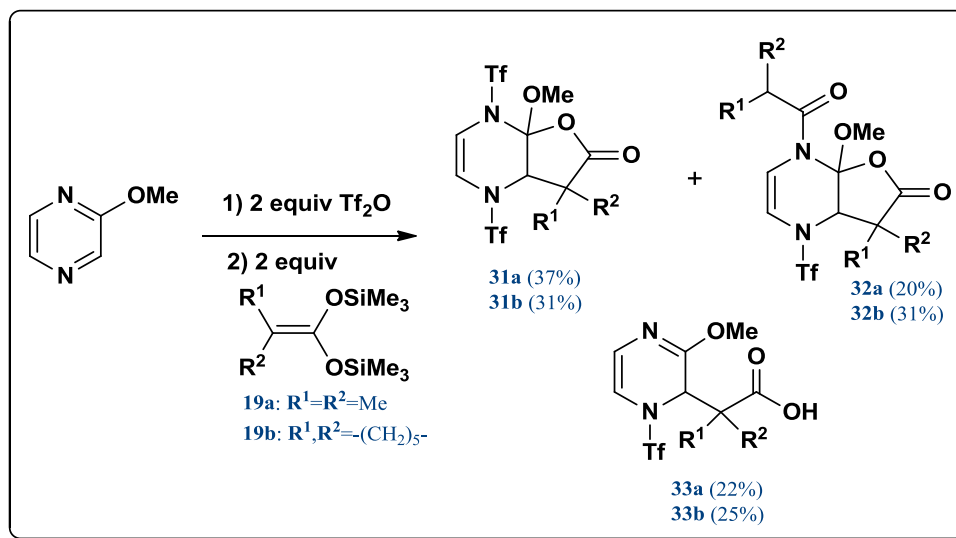


Figura 3.33: Rutas de la primera adición nucleofílica sobre el intermediario 2-metilpirazino.

Finalmente, para tener una idea más clara sobre la regioquímica de la reacción utilizamos una pirazina sustituida por un grupo de mayor carácter electrodonador. La 2-metoxipirazina activada con anhídrido trifílico lleva a la formación de tres compuestos: dos de ellos identificados como lactonas **31** y **32**, el otro es un ácido carboxílico **33** (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

Los tres productos se formaron por la adición regioselectiva del acetal de cetena en C3; los compuestos **31** y **32** se obtienen debido a la posterior adición nucleofílica intramolecular del nucleófilo bidentado enmascarado para dar la anillación en el carbono sustituido por el grupo metoxilo (C2), y por último, **33** constituye el producto de monoaddición nucleofílica sobre el sustrato (Figura 3.34).

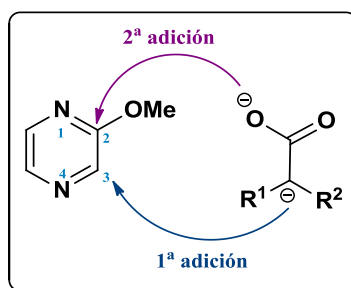


Figura 3.34: Ejemplificación de la doble adición del nucleófilo 1,3-C,O-bidentado sobre la 2-metoxipirazina

En el espectro de RMN de ^1H de la lactona **31a** (Figura 3.35) se observa un sistema AB alrededor de 6.20 ppm ($^3J = 7\text{Hz}$) para los protones del doble enlace (H5 y H6), además una señal sencilla en 4.53 ppm para H3, la señal de los protones del grupo metoxilo aparecen en 3.52 ppm y finalmente se aprecian como dos señales sencillas a campos altos para los protones de los grupos metilo.

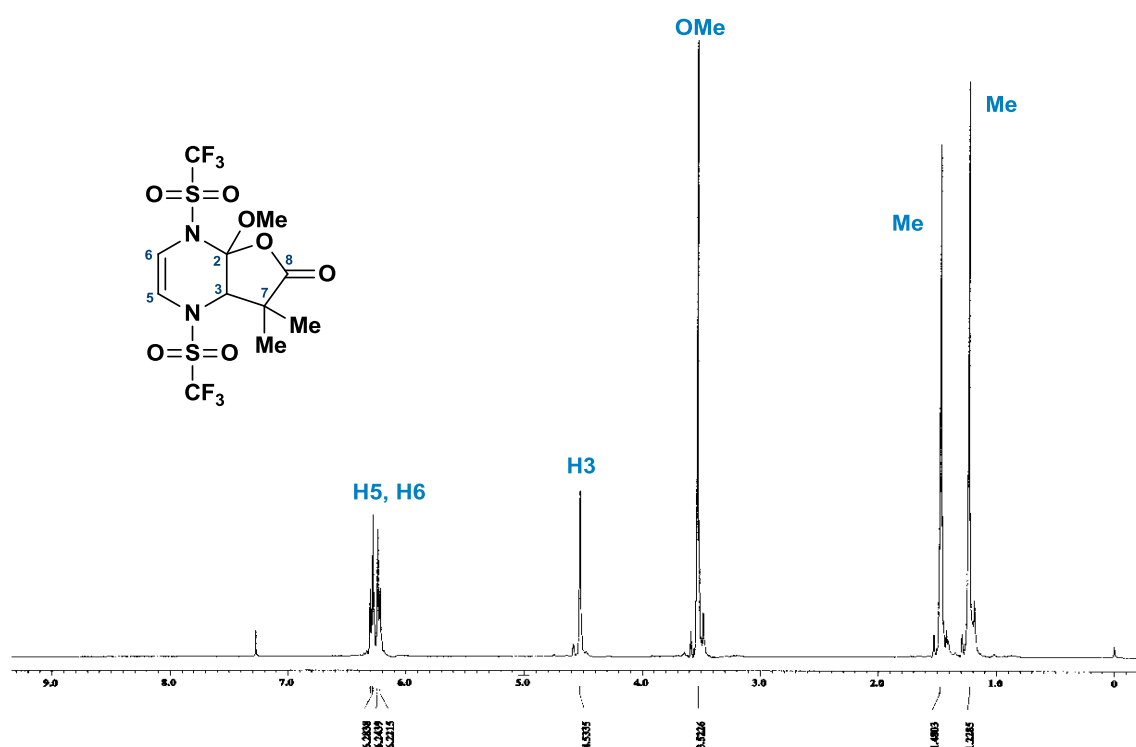


Figura 3.35: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **31a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C para esta misma lactona (Figura 3.36) la señal del carbono del grupo carbonilo se encuentra en 172.4 ppm, en la zona de dobles ligaduras aparecen las señales de los átomos de carbono C5 y C6 en 111.9 ppm y en 107.2 ppm, respectivamente. También en esta misma zona se aprecia claramente dos señales cuádruples con una constante de acoplamiento ~ 320 Hz lo que manifiesta la incorporación de dos grupos trifluorometansulfonilo en la estructura del compuesto. Las señales características de la formación de la lactona, es decir C2 y C3, se ubican en 105.1 ppm y 63.8 ppm. A diferencia de la mayoría de lactonas obtenidas con las pirazinas monosustituidas, en este compuesto la señal del átomo de carbono (C2) que muestra la formación del enlace C-O aparece a campo más bajo en 105.1 ppm (regularmente entre 80 y 90 ppm), por consiguiente el desplazamiento de esta señal nos permite asegurar que la segunda adición nucleofílica se da en el átomo de carbono sustituido por el grupo metoxilo.

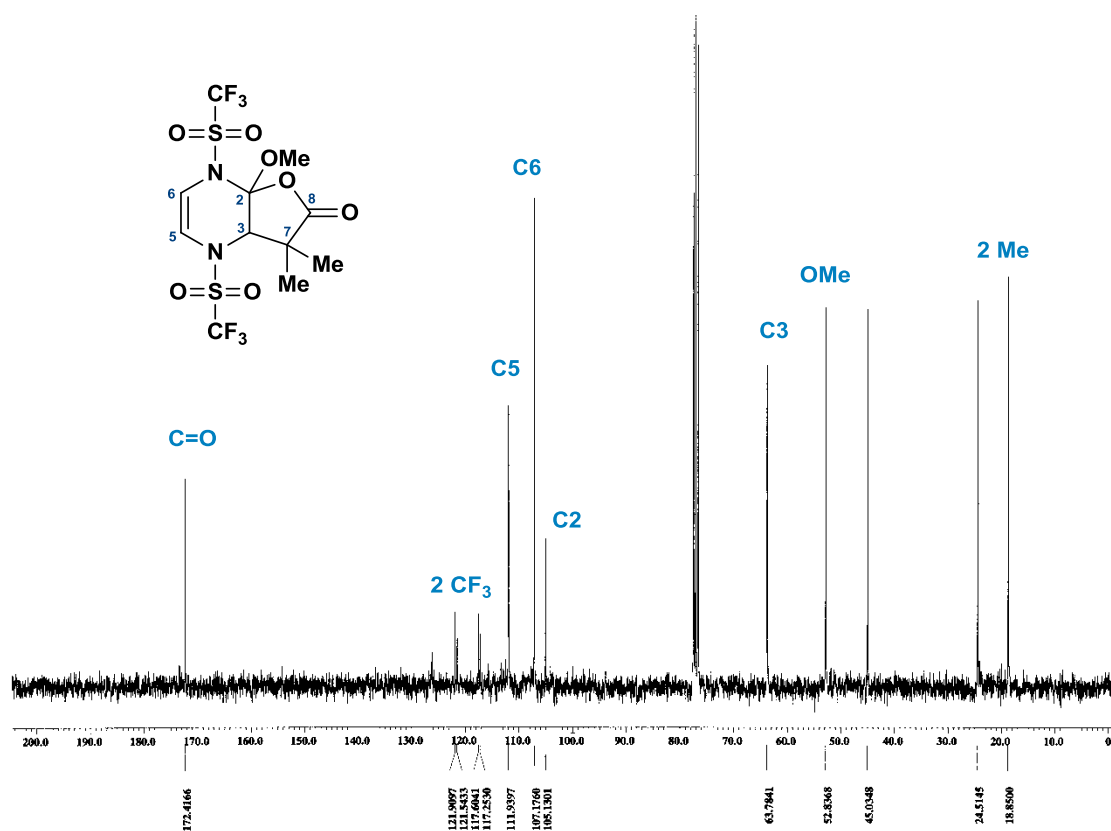


Figura 3.36: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 31a.

Con respecto a la lactona **32a** en el espectro de IR se observan dos bandas intensas para los grupos carbonilo en 1813 cm^{-1} para la lactona y en 1680 cm^{-1} para el grupo amida. En el espectro de RMN ^1H de la lactona **32a** (Figura 3.37) se observa la presencia de un grupo acilo semejante al observado para el compuesto **20a** por la señal héptuple en 4.58 ppm ($^3J = 7\text{ Hz}$) y dos señales dobles en 1.20 ppm y 1.21 ppm para los grupos metilo, evidenciando la existencia de un grupo isopropilo alfa al grupo carbonilo en N1. Las señales que corresponden a la formación de la lactona del lado del sustituyente son dos señales dobles ($^3J = 7\text{ Hz}$) de los protones del doble enlace en 6.97 ppm (H5) y 6.06 ppm (H6), la diferencia en desplazamiento de las señales es indicativo de la presencia de sustituyentes diferentes en los átomos de nitrógeno vecinos.

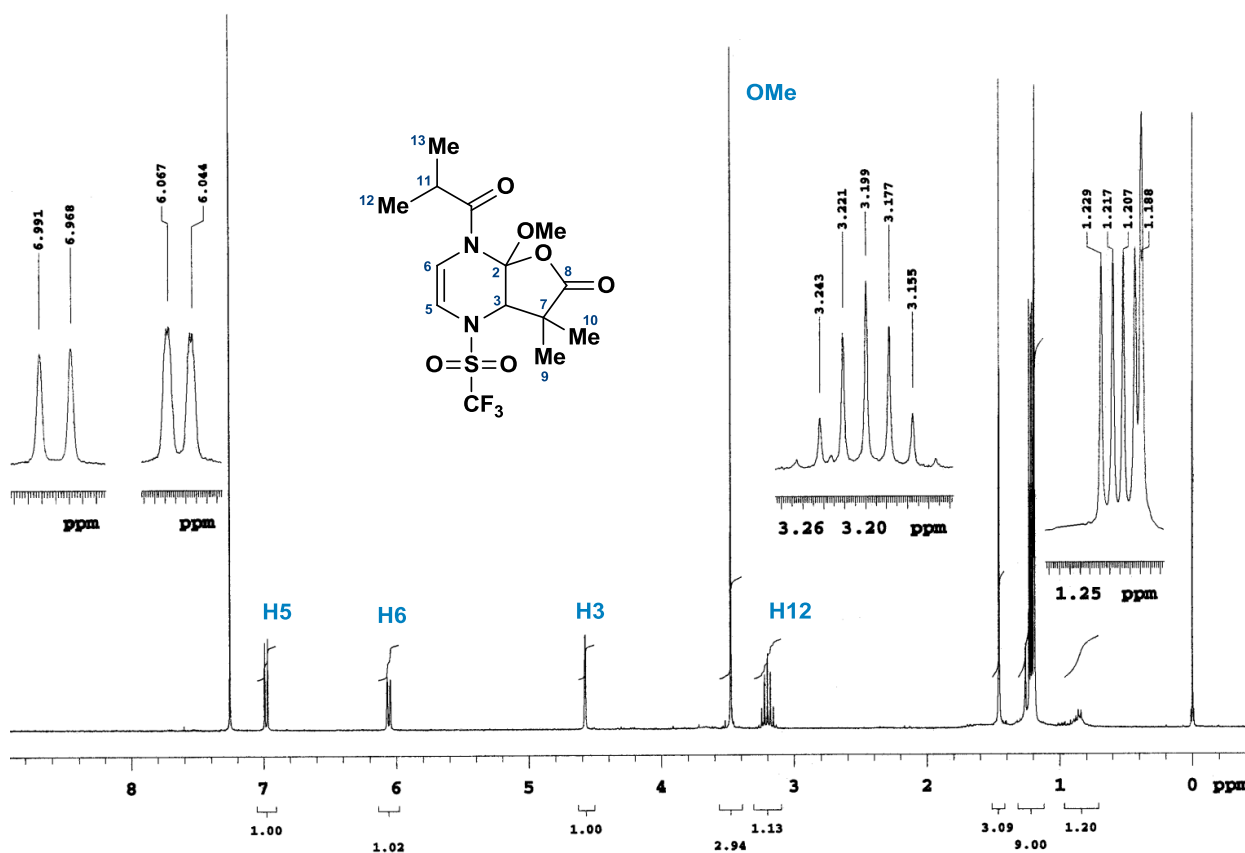


Figura 3.37: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **32a**.

En el espectro de ^{13}C de **32a** (Figura 3.38) se confirmó que el número de señales corresponde a las esperadas para la estructura propuesta. Se observan dos señales para los grupos carbonilo revelando la existencia de la lactona y el grupo amida, la señal de la formación del enlace carbono-oxígeno de la lactona en el carbono inicialmente sustituido se encuentra en 104.8 ppm (C2), en el espectro DEPT también se comprobó que dicha señal pertenece a un carbono cuaternario. En el espectro no es posible apreciar la señal cuádruple para el grupo trifluorometilo, no obstante, el espectro de masas mostró el ion molecular en m/z 400 lo que coincide con la fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ esperada para el compuesto sustituido en N4 por un grupo trifilo y en N1 por un grupo acilo $\text{C}(\text{O})\text{CHMe}_2$.

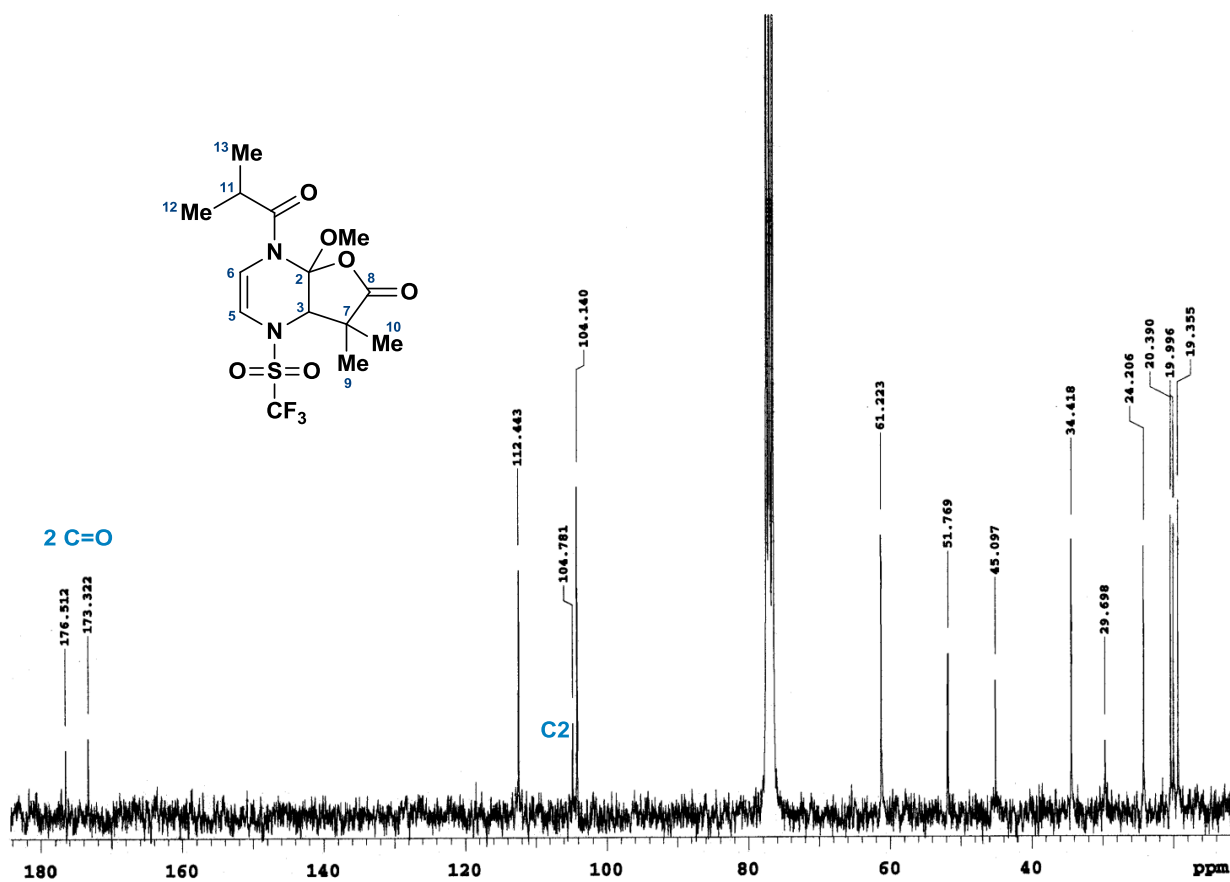


Figura 3.38: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **32a**.

La estructura para la lactona **32a** fue plenamente confirmada por medio del estudio de difracción de rayos X de monocristal. En la Figura 3.39, se puede apreciar que la fusión de la lactona se da de forma *cis*, así como también la sustitución en los átomos de nitrógeno N1-C(O)Me₂ y N4-Tf. De acuerdo con los resultados obtenidos en la difracción de rayos X, la suma de los ángulos de enlace de ambos átomos de nitrógeno cercana a los 360° muestran que tienen una geometría trigonal plana advirtiendo una deslocalización del par de electrones libres hacia los átomos de azufre y carbono de los grupos triflilo y acilo, respectivamente.

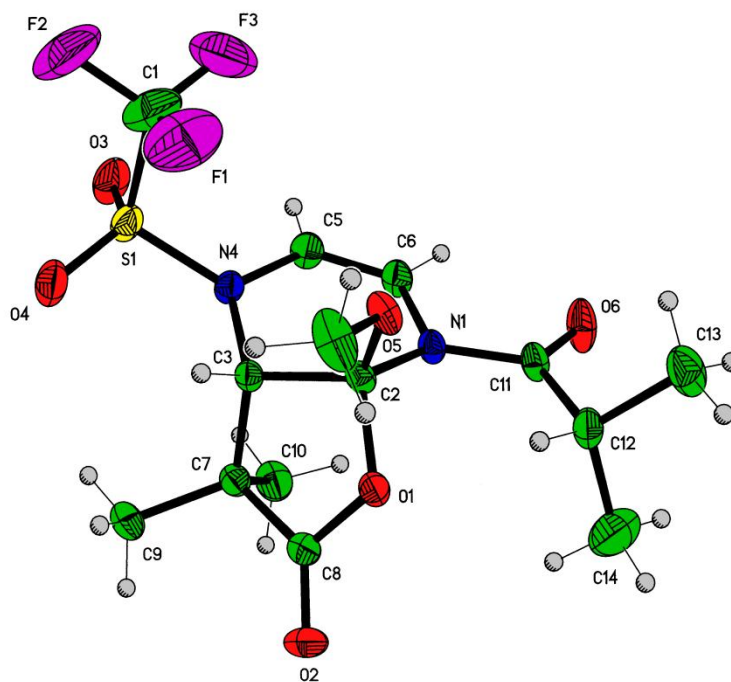


Figura 3.39: Proyección tipo ORTEP de **32a**.

Finalmente, al tercer compuesto, que corresponde al de mayor polaridad, aislado en la reacción con la 2-metoxipirazina, se le asignó la estructura **33**. El espectro de IR para el compuesto **33a** exhibe las bandas características del grupo carboxílico, la banda ancha entre 3300 y 2800 cm⁻¹ de vibración del enlace O-H y la banda de vibración del enlace C=O en 1726 cm⁻¹. Lo anterior se comprobó con el espectro de RMN de ¹H (Figura 3.40) con la señal en 10.70 ppm, también se observan las señales para los protones del doble enlace en 6.36 ppm y 6.17 ppm (H5 y H6, respectivamente) y para el protón H3 en 4.79 ppm.

Asimismo, las señales representativas del espectro de RMN de ^{13}C que confirman la presencia de la dihidropirazina son: la señal del carbono para el grupo COOH en 179.8 ppm, el carbono imínico base de oxígeno en 158.0 ppm, las señales de los carbonos del doble enlace en (C5 en 126.4 ppm y C6 en 110.6 ppm) y la señal cuádruple para el grupo CF_3 en 120 ppm ($J_{\text{C,F}} = 323$ Hz). Adicionalmente, el espectro de masas presentó el ión molecular m/z 330 para la fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ correspondiendo a la del producto de monoactivación **33a**.

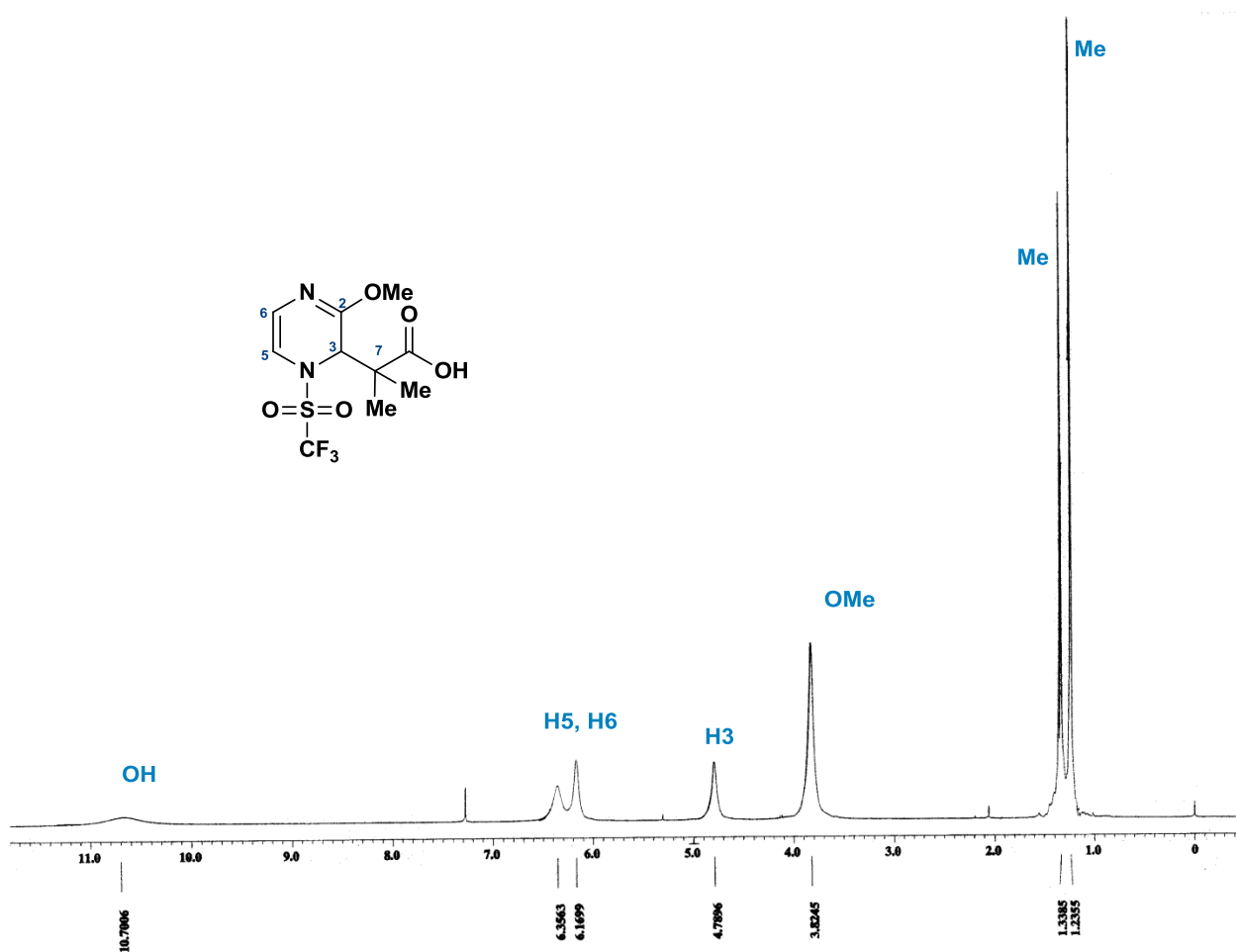


Figura 3.40: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **33a**.

La estructura para **33** fue confirmada por medio del estudio de difracción de rayos X de monocristal del compuesto **33b** (Figura 3.41), la cual revela que la primera activación ocurre en N4 de la pirazina, seguido por el ataque nucleofílico del acetal de cetena en C3. Como se puede apreciar el ciclohexilo en la molécula tiene una conformación de silla cuyas longitudes de enlace y ángulos de enlace internos corresponden a los descritos en la literatura para esta conformación.⁷⁶

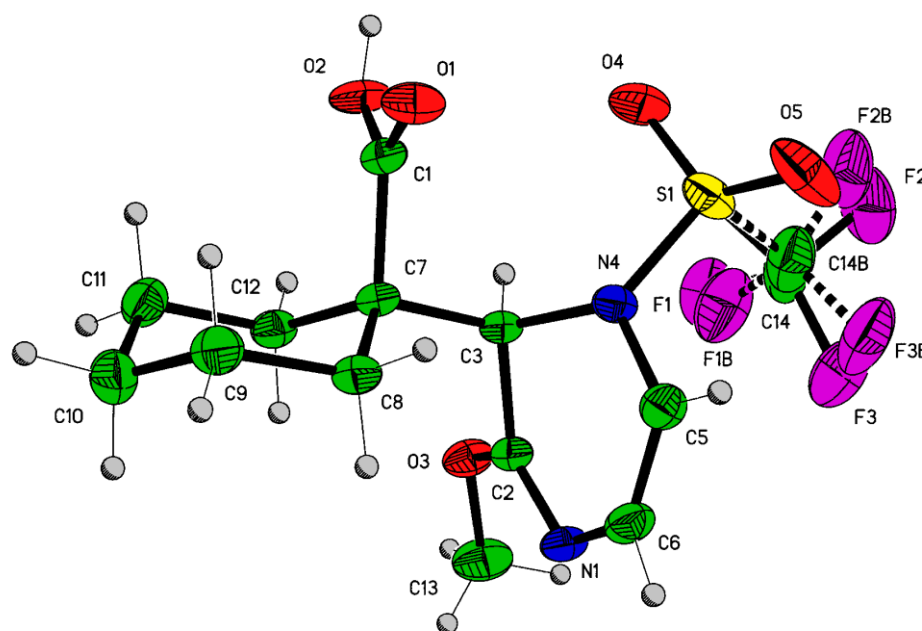
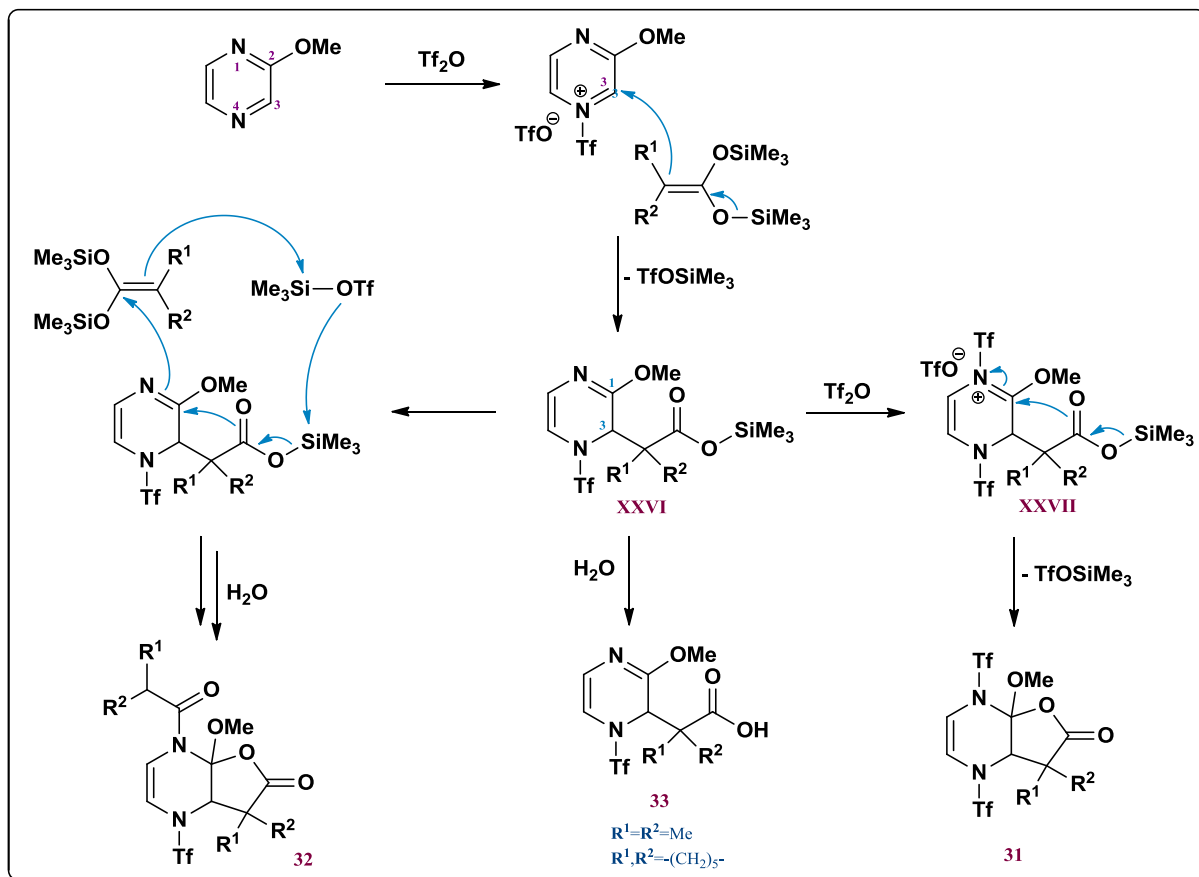


Figura 3.41: Proyección tipo ORTEP de **33b**.

Con base a los resultados experimentales proponemos un mecanismo de reacción para la obtención de **31**, **32** y **33** (Esquema 3.20); de igual manera a lo observado con grupos electroattractores (GEAs), la primera activación ocurre en forma regioselectiva en el átomo de nitrógeno más alejado del sustituyente (N4), y contrario a lo observado con GEAs el acetal de cetena se adiciona nucleofílicamente en la posición 3 del mismo lado que el sustituyente MeO para formar el intermediario clave **XXVI** que da lugar a la formación de los tres productos. La hidrólisis de **XXVI** forma al ácido carboxílico **33**. Una subsecuente

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

activación del átomo de nitrógeno con un segundo equivalente de anhídrido triflico da el intermediario iminio **XXVII** y se favorece la reacción del cierre del anillo para obtener **31**. Alternativamente, **XXVI** puede reaccionar con un segundo equivalente del acetal de cetena que se encuentra en exceso, y a través de una reacción tándem dar la amida **32**, como previamente se ha observado.

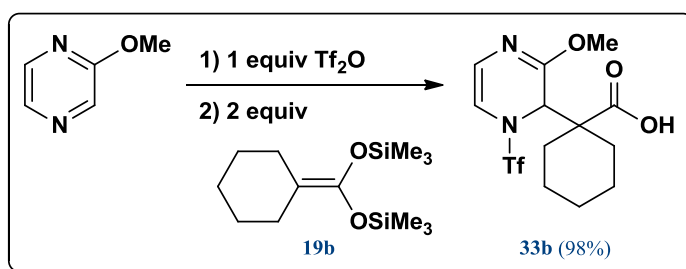


Esquema 3.20

Comprobación del mecanismo de reacción

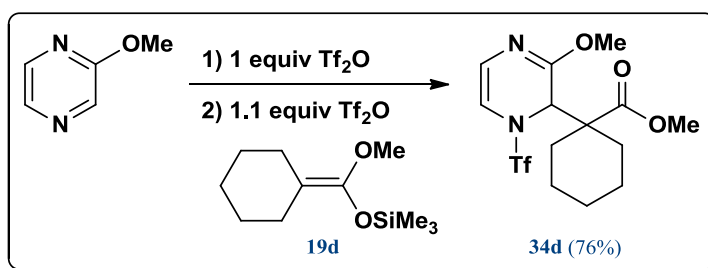
Con la finalidad de comprobar la generación del intermediario **XXVI** propuesto en el Esquema 3.18, que da origen a la obtención de los compuestos **31**, **32** y **33** se llevó a cabo tres experimentos en los cuales se modificó la estequiometría de la reacción y la estructura del acetal de cetena.

En el primer experimento, realizamos la reacción utilizando un equivalente del anhídrido trifílico y dos equivalentes del acetal de cetena **19b** y obtuvimos en un 98% de rendimiento **33b** como único producto (Esquema 3.21). Este resultado nos permite confirmar que **XXVI** es un intermediario crucial en síntesis de **31**, **32** y **33**.



Esquema 3.21

Debido a que el curso de la reacción involucra la formación del intermediario **XXVI** como un paso inicial, modificamos la estructura del acetal de cetena para lo cual seleccionamos el éster *O*-(TMS) **19d**. Cuando se utilizaron cantidades equimolares de Tf_2O y **19d**, el único producto obtenido fue **34d**, el cual se forma mediante la adición nucleofílica en la posición 3 de la pirazina preactivada (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

El espectro de RMN de ^1H de **34d** (Figura 3.42) mostró dos señales dobles ($^3J = 5 \text{ Hz}$) en la zona de dobles ligaduras para los protones H5 (6.37 ppm) y H6 (6.09 ppm), además de dos señales sencillas que integran para tres protones cada una, indicando la presencia de los dos grupos metilo. En RMN de ^{13}C (Figura 3.43) se observó la señal en 172.7 ppm para el grupo carbonilo del éster, las señales para los átomos de carbono de la doble ligadura C5 en 126.4 ppm y C6 110.0 ppm, una señal a campos bajos en 157.8 ppm para el carbono imínico y una señal cuádruple en 119.9 ppm ($J_{\text{CF}} = 323 \text{ Hz}$) para el grupo trifluorometilo. Asimismo, el espectro de masas confirmó la masa molecular esperada con el pico del ion molecular en m/z 384 que concierne a la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

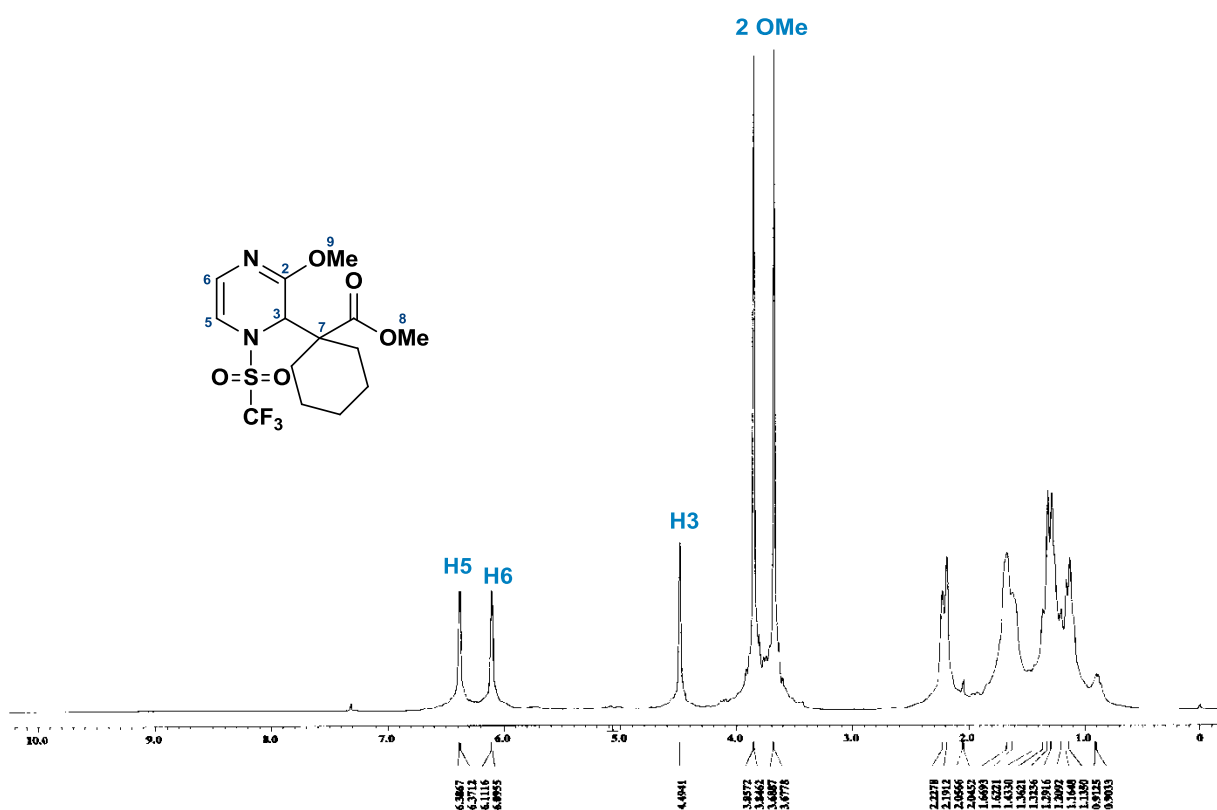


Figura 3.42: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **34d**.

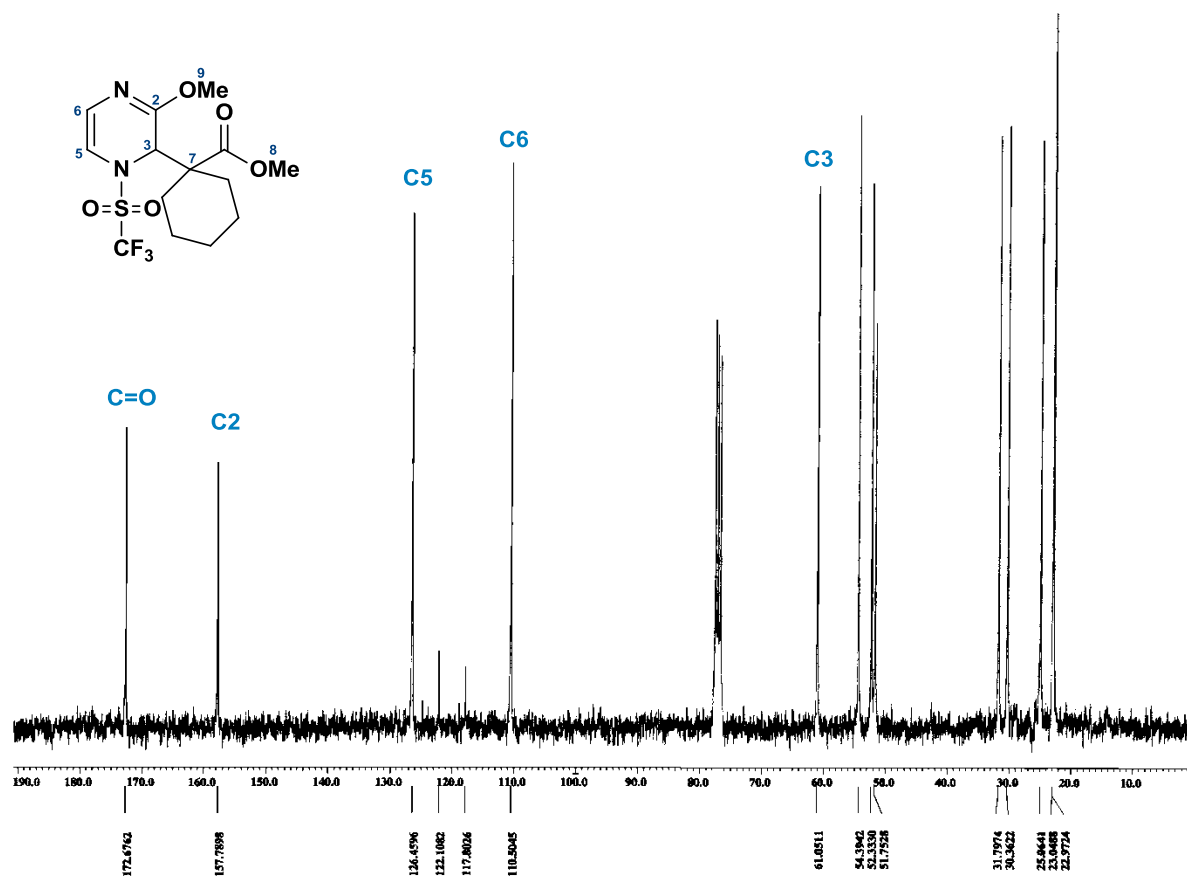
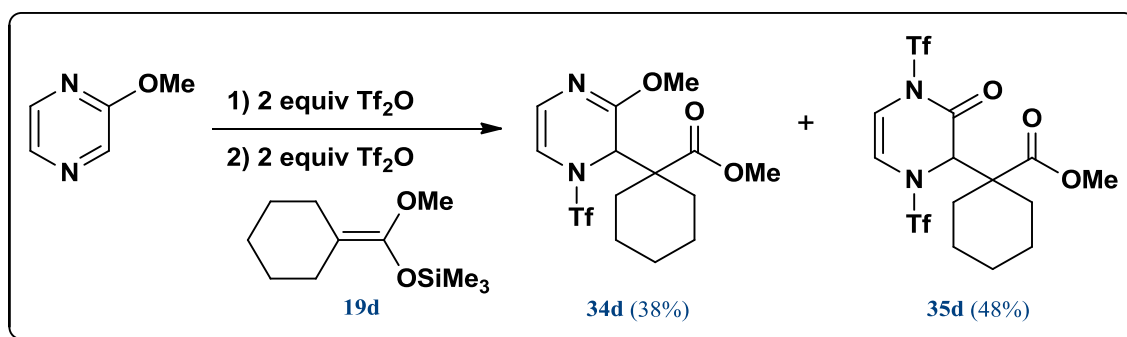


Figura 3.43: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **34d**.

En el tercer experimento, la misma reacción fue llevada a cabo utilizando una relación 2:2, $\text{Tf}_2\text{O}/\mathbf{19d}$, y obtuvimos los compuestos **34d** y **35d** (Esquema 3.23) con rendimientos de 38% y 48%, respectivamente.



Esquema 3.23

En el espectro de RMN de ^1H de **35d** (Figura 3.44) se observó un sistema AB para los protones del doble enlace (C5 en 6.57 ppm y C6 en 6.23 ppm), una señal con una integral de tres protones para el grupo metilo del éster (3.71 ppm) y otra para H3 en 4.57 ppm. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la señal del carbonilo del éster en 171.9 ppm, para el carbonilo de la pirazinona en 159.5 ppm, así como también las señales para dos cuartetos con ($J_{CF} = 323 \text{ Hz}$ y 322 Hz) para los grupos CF_3 que demuestra la presencia de grupos trifluorometansulfonilo como evidencia de que ocurre la segunda activación del heterociclo, lo anterior se comprobó con espectrometría de masas ya que el ión molecular (m/z 502) pertenece a la fórmula molecular esperada $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$.

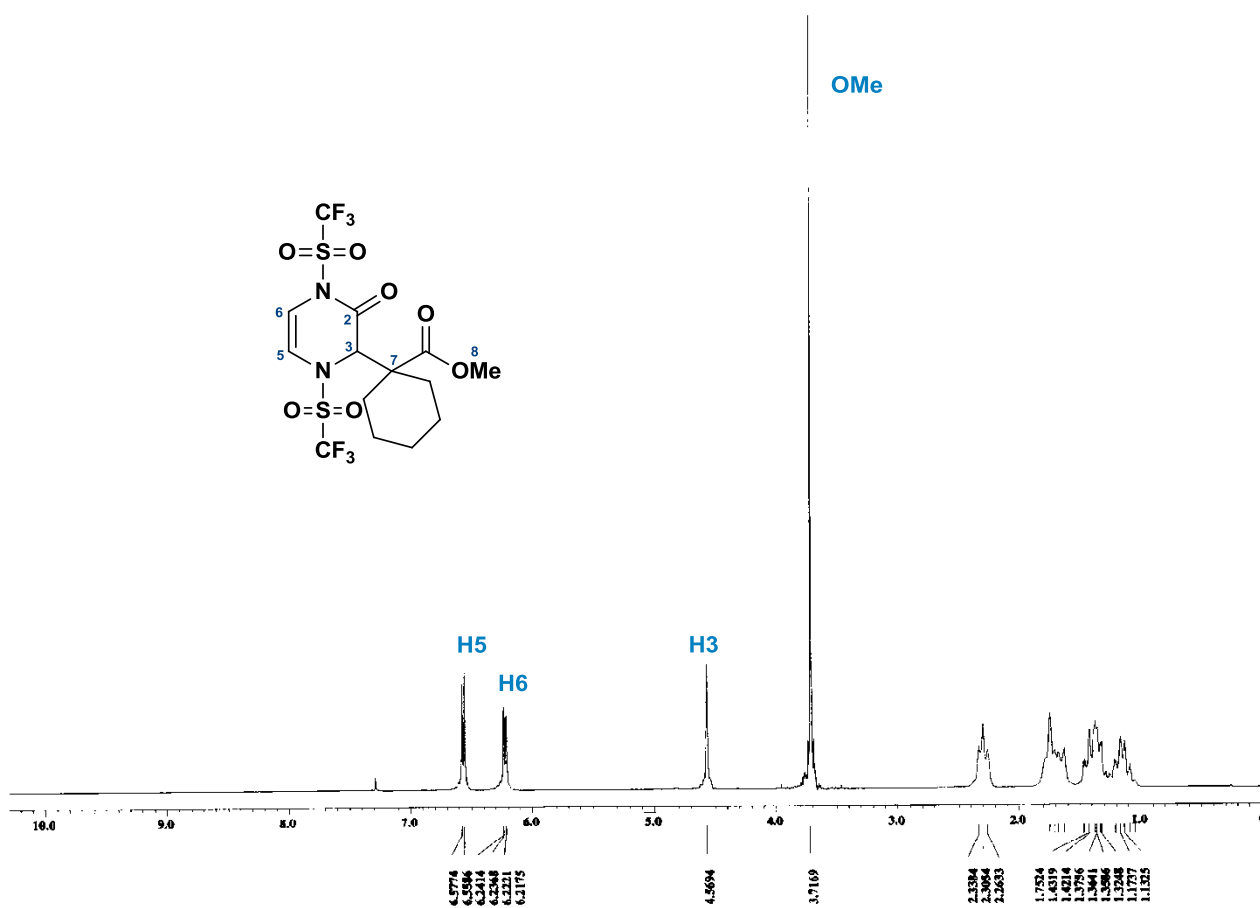


Figura 3.44: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **35d**.

Para el compuesto **35d** fue posible obtener un monocristal adecuado para estudios de difracción de rayos X (Figura 3.45). Podemos observar ambos átomos de nitrógeno sustituidos por grupos triflilo, el sustituyente ciclohexanocarboxilato de metilo en C3 y el grupo carbonilo en C2.

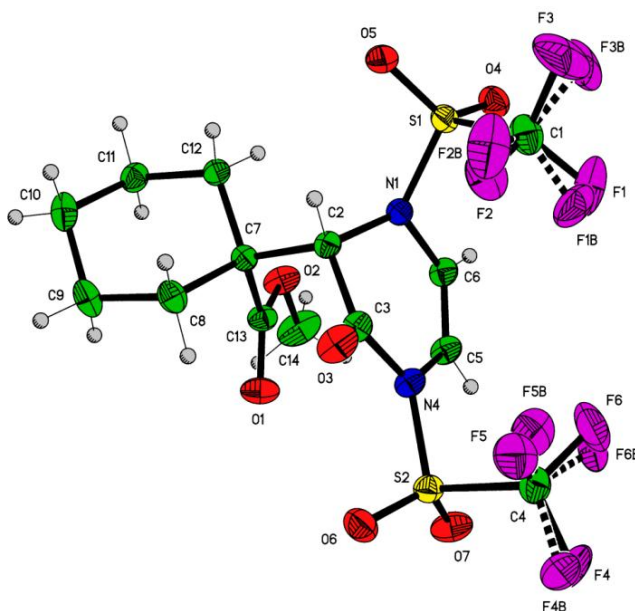
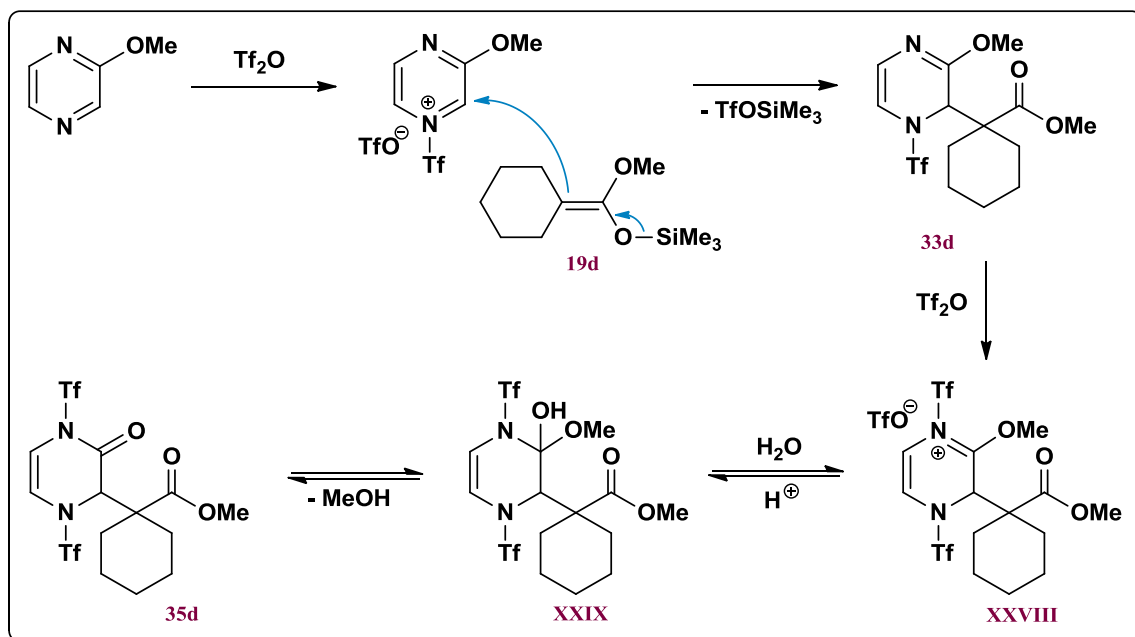


Figura 3.45: Proyección tipo ORTEP de **35d**.

Para el compuesto **35d** se propone el mecanismo del Esquema 3.24. como en ejemplos anteriores, la primera activación ocurre en N4, entonces el acetal de cetena se adiciona nucleofílicamente en la posición 3, formando **35d**, el cual puede reaccionar con una segunda molécula del agente activante dando la sal de iminio **XXVIII**, que al ser hidrolizada forma el hemiacetal **XXIX**, precursor de la pirazinona **35d**.



Esquema 3.24

Estos resultados confirman que la doble activación de la pirazina tiene lugar en etapas, siendo el paso clave de la reacción la formación del intermediario **XXVI**.

Cálculos teóricos

Para una mayor comprensión sobre la regioquímica de la primera adición nucleofílica sobre los iones pirazinio, se calcularon los índices de Fukui o índices de reactividad, los cuales proporcionan información sobre qué átomos en una molécula tienen una mayor tendencia o no a perder o aceptar electrones, es decir, a experimentar un ataque nucleofílico o electrofílico, respectivamente.⁷⁷

Las funciones Fukui son definidas como la derivada funcional del potencial químico respecto al potencial externo en un número constante de electrones. Entonces, el potencial químico está definido como la derivada de la función de densidad respecto a la densidad electrónica. Las funciones Fukui son también definidas como la derivada de la densidad electrónica respecto al número de electrones en un potencial constante, de tal manera que se puede calcular cómo la densidad electrónica cambia en cada punto cuando se adiciona o remueve un electrón mientras mantenemos el potencial constante (en otras palabras manteniendo la geometría molecular). Los puntos de mayor reactividad frente a una perturbación externa son aquellos que tienen los valores más grandes. El nombre función Fukui tiene origen del hecho de que esos electrones adicionados/removidos van hacia la frontera u orbitales Fukui HOMO/LUMO, pero la realidad es que la definición fue concebida por Yang y Parr.⁷⁸

Para poder obtener dicha información se determinaron los índices de Fukui con nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) considerando a tres intermediarios pirazinio. En la Figura 3.47 se muestran los valores de los índices de Fukui para los iones pirazinio CN (XXX), Me (XXXI) y MeO (XXXII). También se llevó a cabo la optimización de geometría para cada uno de los intermediarios.

⁷⁷ Cuevas, G.; Cortés, F. Introducción a la química computacional, D.F., Fondo de Cultura Económica, **2003**.

⁷⁸ Fukui, F.; Fujimoto, H. *Frontier orbitals and reaction paths*, Singapore, World Scientific Series in 20th Century Chemistry Vol. 7, **1997**.

En la Figura 3.46 en la columna del lado izquierdo se señala con flechas los sitios en donde ocurre la primera adición nucleofílica en los diferentes intermediarios propuestos de acuerdo a nuestros resultados experimentales: del lado derecho se presentan los valores calculados de los índices de Fukui para los átomos de carbono α al átomo de nitrógeno sustituido por el grupo triflilo, con ayuda de círculos se trata de ejemplificar la reactividad en cada una de estas posiciones, de tal manera que los círculos pequeños representan los puntos de mayor reactividad frente al nucleófilo.

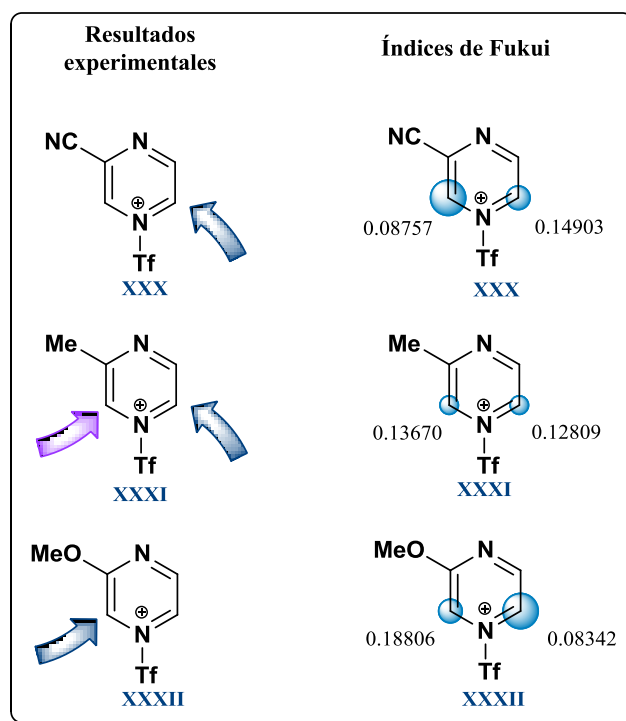


Figura 3.46. Índices de Fukui calculados

De acuerdo con los valores calculados podemos hacer los siguientes comentarios:

- a) Para las especies **XXX** y **XXXII** los valores más altos corresponden a los átomos C5 y C3, respectivamente; lo que indica que son los sitios de mayor reactividad, es decir, aquellos que son más susceptibles a la adición nucleofílica, lo que corrobora los resultados experimentales obtenidos.

- b) En el caso de **XXXI**, los valores obtenidos de los índices de Fukui son muy cercanos para ambos átomos de carbono, indicando una probabilidad semejante del ataque nucleofílico del acetal de cetena, lo que está de acuerdo con los resultados experimentales y permite explicar la pérdida de regioselectividad.

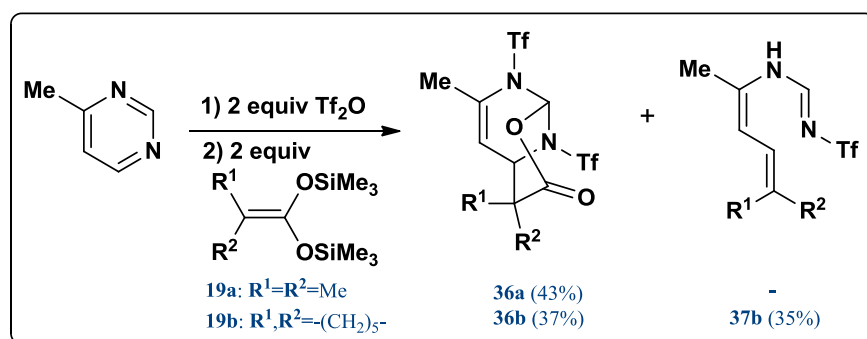
Conclusiones

- En todos los casos estudiados fue posible obtener la γ -lactona a través de una reacción one-pot.
- La primera activación de la 1,4-diazina se da de forma regioespecífica en N4 tanto en presencia de grupos electroattractores como electrodonadores, tal comportamiento se puede atribuir a factores estéricos y electrónicos.
- La primera adición nucleofílica del acetal de bis(trimetilsilil)cetena sobre pirazinas sustituidas con grupos electroattractores ocurre en C5.
- La primera adición nucleofílica sobre pirazinas sustituidas por grupos electrodonadores débiles puede ocurrir en C3 ó C5, la regioselectividad depende del volumen del acetal de cetena.
- En presencia de grupos electrodonadores fuertes la primera adición nucleofílica se da en C3.
- Los valores calculados de los índices de Fukui están de acuerdo y corroboran los resultados experimentales obtenidos.
- El mecanismo de reacción propuesto fue confirmado al atrapar el intermediario clave propuesto.

Reactividad de pirimidinas monosustituidas

Pirimidinas 4-sustituidas

Como en las reacciones anteriores, para activar el ataque nucleofílico de **19a-b** hacia las pirimidinas 4-sustituidas, se adicionaron dos equivalentes de anhídrido triflico para formar las sales de iminio correspondientes. Una vez que se observó la formación de un precipitado, se adicionaron dos equivalentes del acetal de bis(trimetilsilil)cetena. Cuando empleamos como compuestos de partida a la 4-metilpirimidina se obtuvieron las δ -lactonas **36a** y **36b**. Sin embargo, con el acetal **19b** se aisló un segundo compuesto de color amarillo **37b**, el cual es resultado de una inesperada descarboxilación y posterior ruptura del enlace sencillo N-C del heterociclo (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

En el espectro de IR del compuesto **36a** se observa la banda de vibración del enlace C=O de la δ -lactona en 1780 cm⁻¹. Además, el su espectro de masas presentó el ión molecular en m/z 446 que corresponde a la fórmula molecular C₁₁H₁₂F₆N₂O₆S₂.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 3.47) del compuesto **36a** se observa una señal a campo bajo para el protón H1 que se encuentra vecino a los dos átomos de nitrógeno, una señal doble en 5.34 ppm para el protón vinílico, el cual se encuentra acoplado con el protón H5 (4.16 ppm, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), este acoplamiento es muy importante ya que de esta forma podemos establecer que el enlace C-C de la lactona se forma en el átomo de carbono vecino al carbono olefínico no sustituido, es decir C5. También se observan tres señales simples generadas por los grupos metilo, en 2.22 ppm se ubican los protones del grupo metilo unido al doble enlace y alrededor de 1.4 ppm dos señales sencillas para los dos grupos metilo de la lactona.

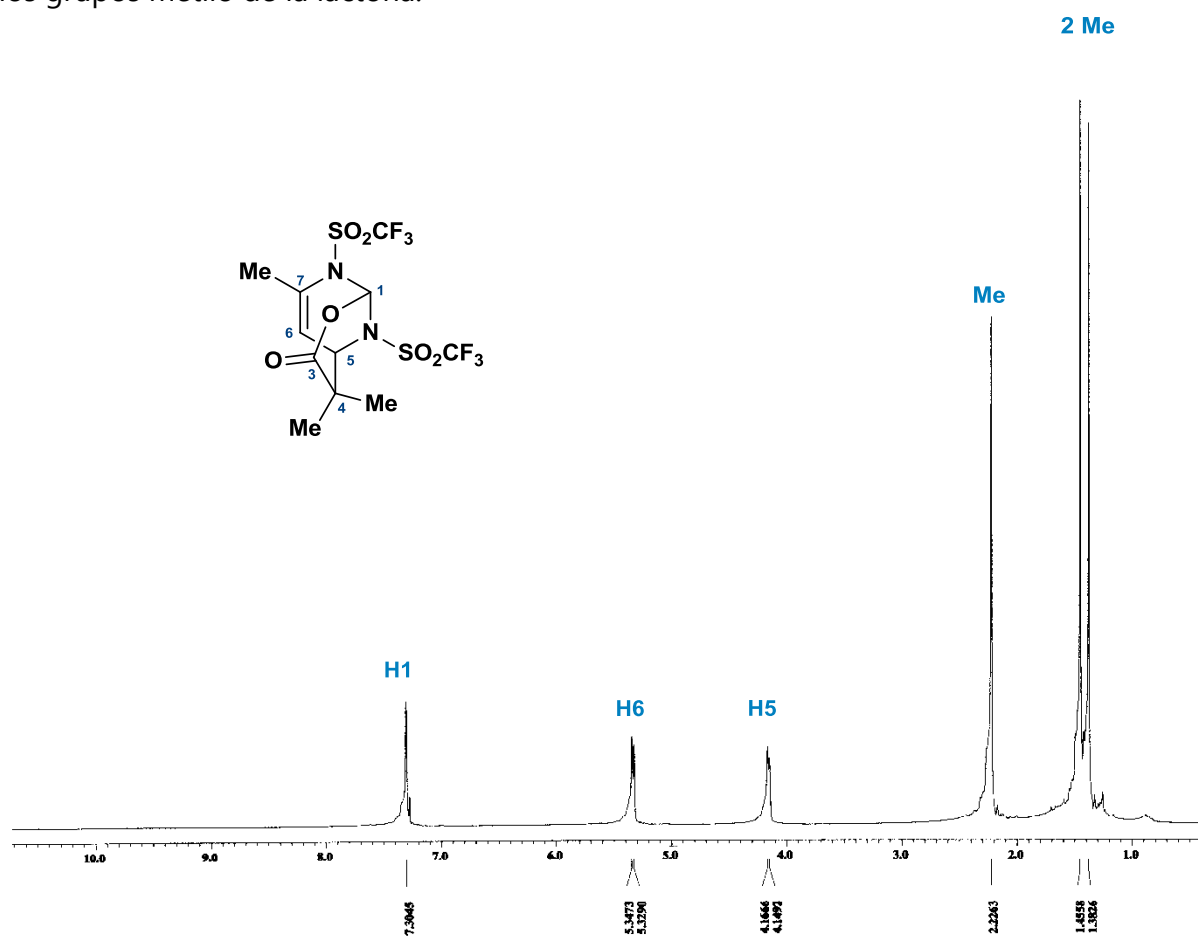


Figura 3.47: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) de **36a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.48) se observa la señal del átomo de carbono del grupo carbonilo en 169.4 ppm, las señales para los carbonos olefínicos se ubican en 131.8 ppm (C7) y 106.3 ppm (C6). Con ayuda del experimento tipo HSQC de correlación heteronuclear pudimos determinar que C7 se encuentra sustituido por el grupo metilo, ya que en este caso no se encontró la señal para un protón unido a dicho átomo. Por último, las señales de los átomos de carbono representativos de la fusión de la lactona se localizan en 88.5 ppm (C1) y 56.7 ppm (C5).

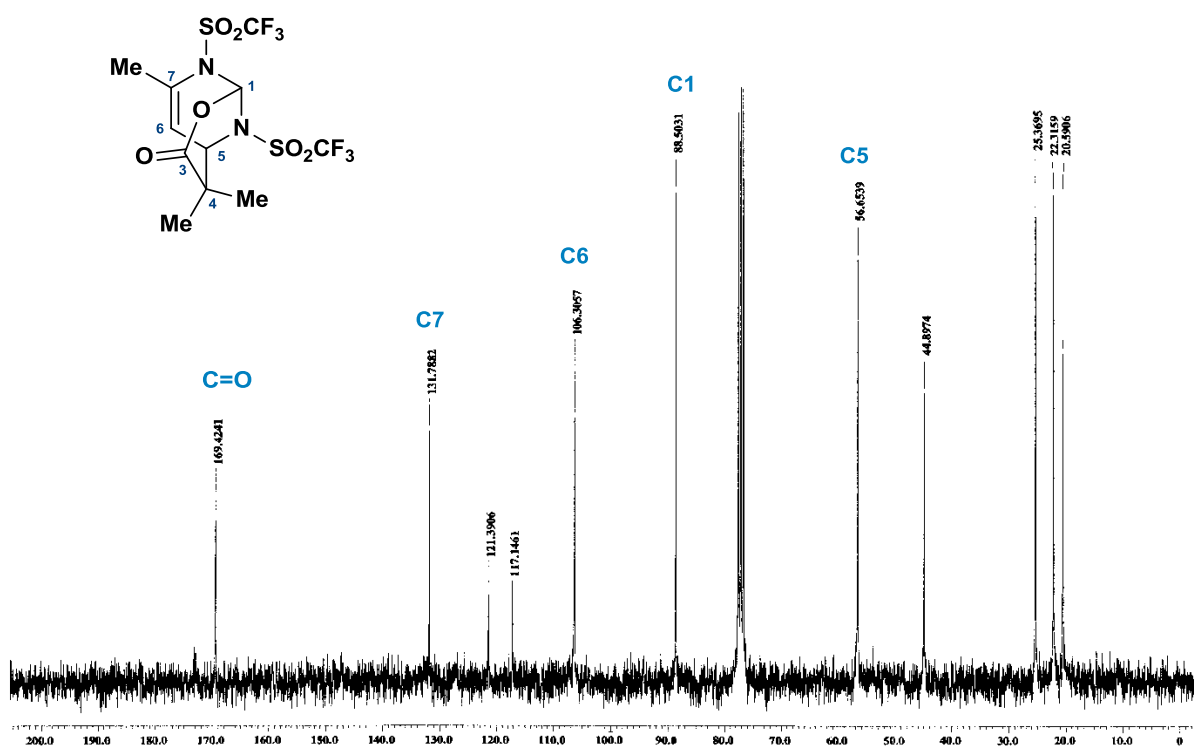


Figura 3.48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 36a.

Para la δ -lactona **36b** se logró obtener un monocristal apropiado para su análisis por difracción de rayos X logrando confirmar plenamente la estructura propuesta (Figura 3.49).

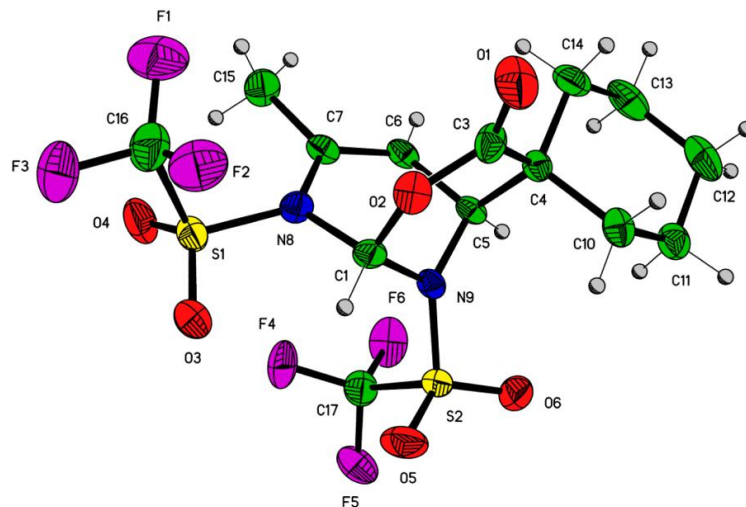


Figura 3.49: Proyección tipo ORTEP de **36b**.

Para el compuesto de apertura del heterociclo **37b** por medio de la técnica de espectrometría de masas pudimos determinar el peso molecular de 310 g/mol, que corresponde a la formula molecular $C_{12}H_{17}F_3N_2O_2S$. En el espectro de RMN de 1H (Figura 3.50), se encuentran a campo bajo una señal sencilla en 13.27 ppm para el protón unido al átomo de nitrógeno (H3) y tres señales dobles 7.88 ppm para el átomo de hidrógeno localizado entre los dos heteroátomos (H2), en 6.25 ppm para H6 y en 5.16 ppm para H5. La señal de los protones del grupo metilo se ubican en 2.24 ppm.

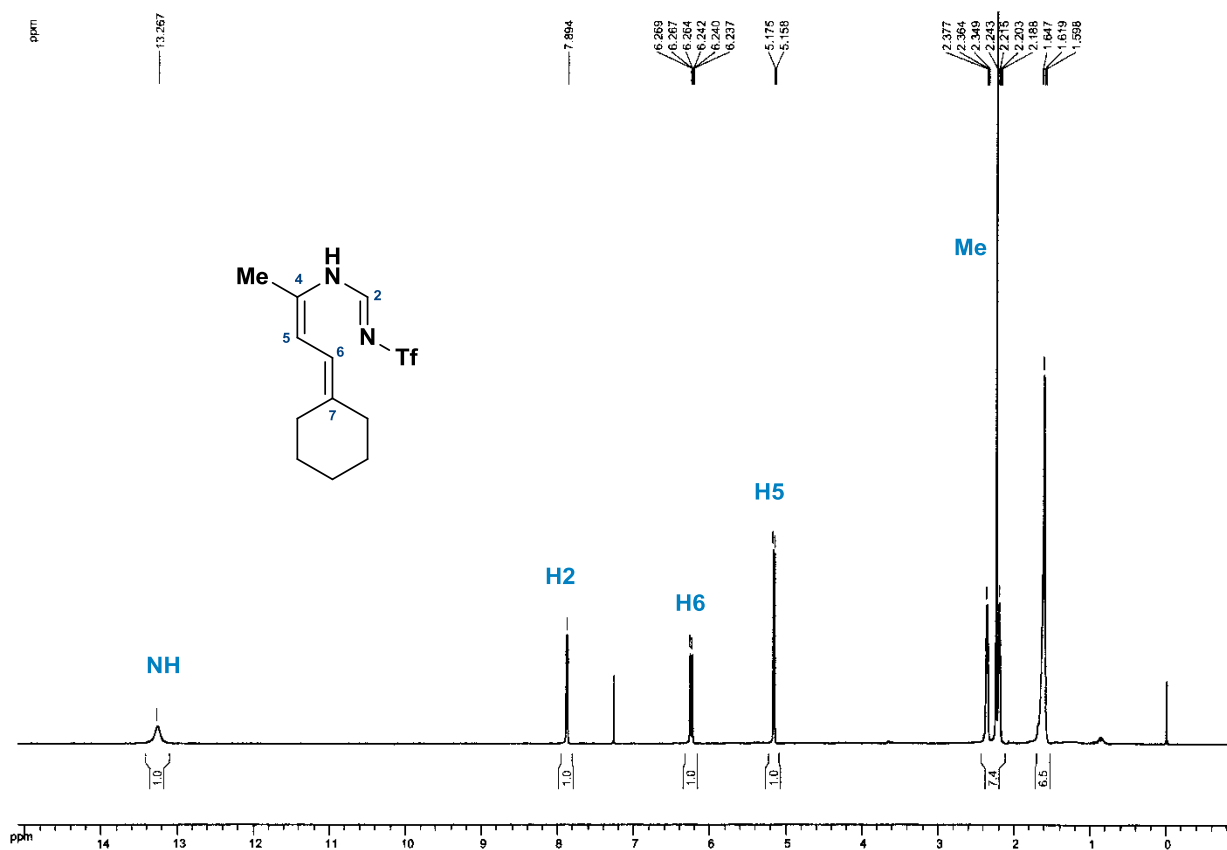


Figura 3.50: Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **37b**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.51) podemos observar las señales para los átomos de carbono con hibridación sp^2 ; para C2 en 164.0 ppm, C7 en 137.1 ppm, C4 en 164.0 ppm, C6 en 115.4 ppm y C5 en 98.8 ppm.

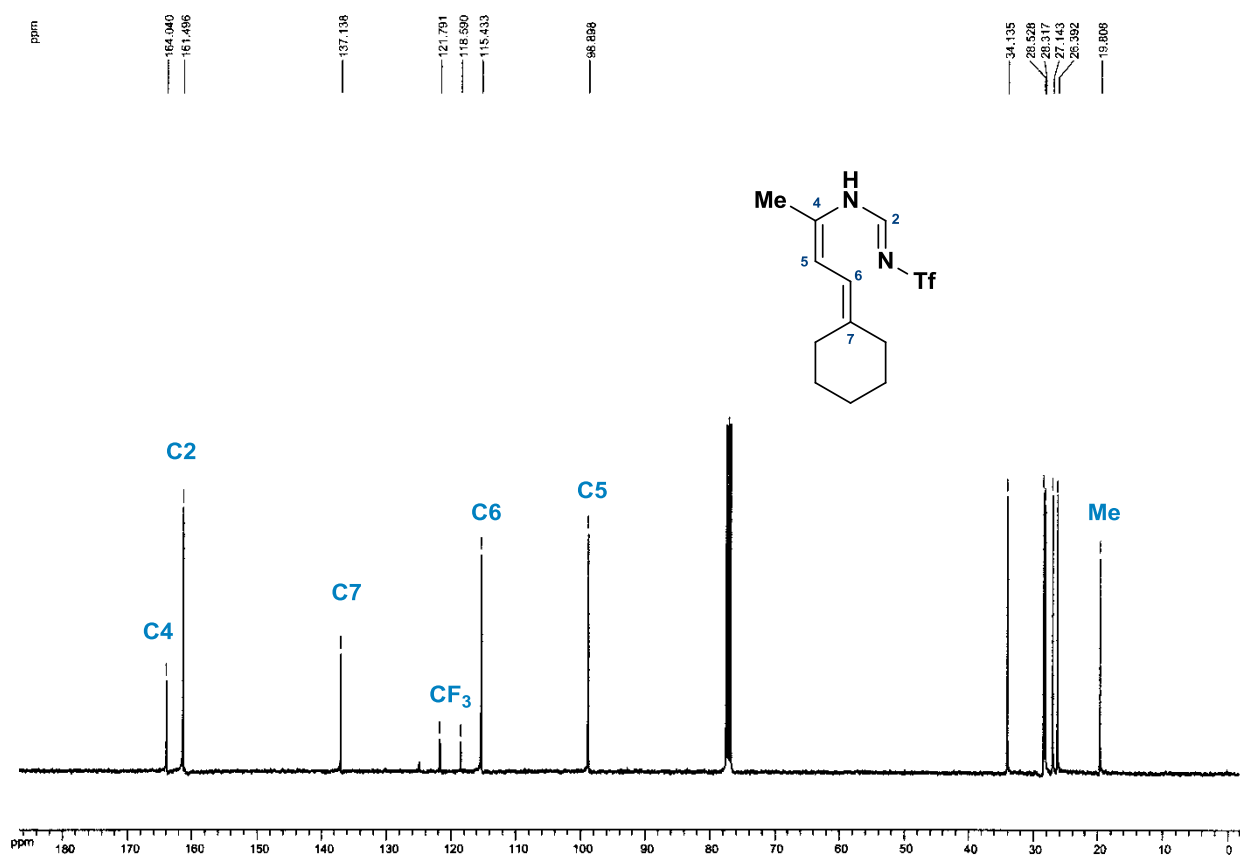


Figura 3.51: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **37b**.

Asimismo, fue posible corroborar la estructura asignada por medio de estudios de difracción de rayos X de monocristal para **37b**. En la Figura 3.52 se muestra la proyección tipo ORTEP para el compuesto, en donde se puede observar que el átomo de nitrógeno N1 está sustituido por un grupo trifluorometansulfonilo, así como también la presencia del heterotrieno no conjugado (C=C-C=C-NH-C=N).

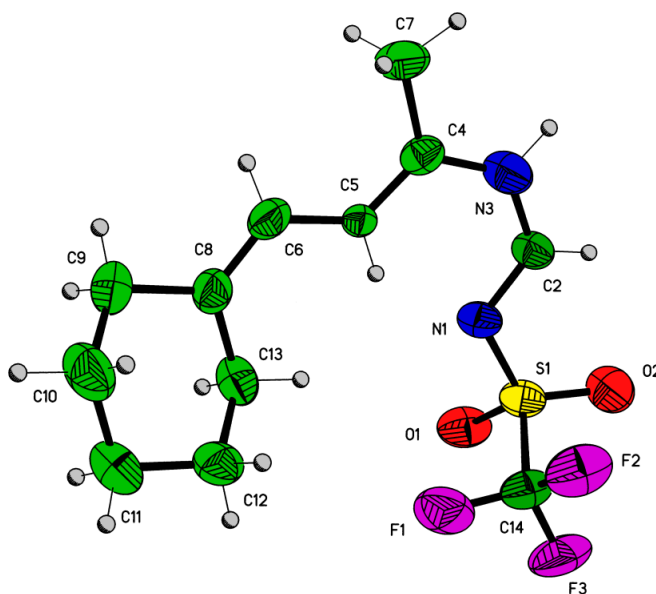
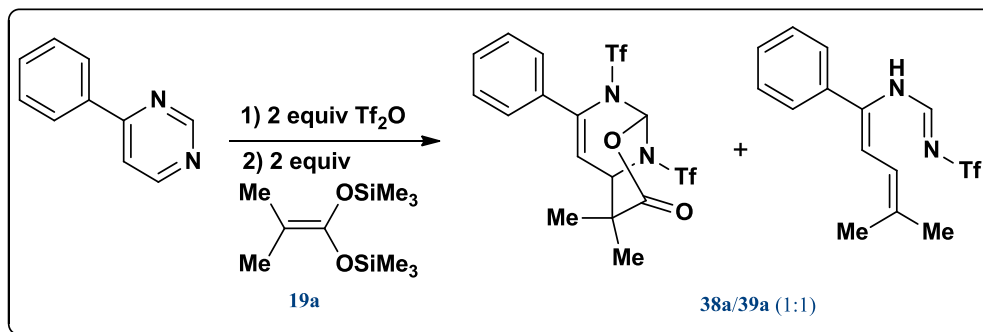


Figura 3.52: Proyección tipo ORTEP de **37b**.

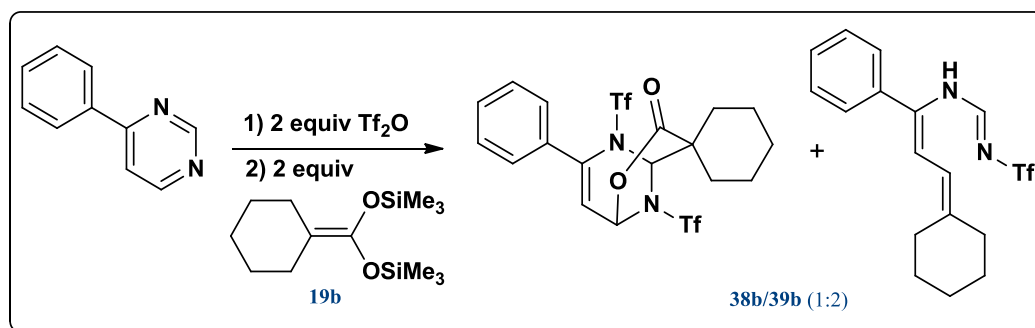
Por otra parte, al efectuar la reacción bajo las mismas condiciones utilizando a la 4-fenilpirimidina y el acetal **19a** obtuvimos una mezcla de dos compuestos (Esquema 3.26), que corresponden a la lactona **38a** y al heterotrieno **39a**. Debido a que ambos compuestos tienen R_f muy cercanos en los diferentes sistemas de disolventes examinados, no fue posible separarlos por lo que se determinó la proporción con ayuda del experimento de RMN de ^1H , la cual fue determinada como una relación 1:1.

Los datos espectroscópicos obtenidos de los espectros de RMN nos permitieron establecer que se trataba de los compuestos señalados, mostrando patrones de desplazamiento semejantes a los compuestos obtenidos de la reacción de la 4-metilpirimidina y el acetal de cetena **19b**.



Esquema 3.26

Al utilizar el acetal de silicetena **19b** se obtuvo una mezcla de productos, la δ -lactona y de apertura del heterociclo (Esquema 3.27). Sin embargo, no se observó el mismo patrón de fusión de la lactona, ya que inesperadamente y contrario a lo esperado, en este caso, y por primera vez, el acetal **19b** se adicionó en el átomo de carbono ubicado entre los dos átomos de nitrógeno, formando el enlace carbono-carbono y en la posición 6 el enlace carbono-oxígeno.



Esquema 3.27

En el espectro de RMN de ^1H para la δ -lactona **38b** (Figura 3.53) se observan diferencias significativas en los desplazamientos químicos de los tres protones del heterociclo en comparación con las lactonas **36** y **38a**; el protón H5' se ubica a campo bajo en 6.48 ppm como una señal sencilla; las señales dobles ($^3J = 4$ Hz) para el protón vinílico H8' y el protón base de oxígeno H1' en 5.76 ppm y 6.00 ppm, respectivamente. Asimismo, en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.54), las señales para los carbonos representativos de la fusión de la lactona se ubican en 77.3 ppm (C1') y 72.4 ppm (C5'). Por medio del espectro de EM corroboramos el peso molecular esperado con el ión molecular en 548 m/z , para la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$.

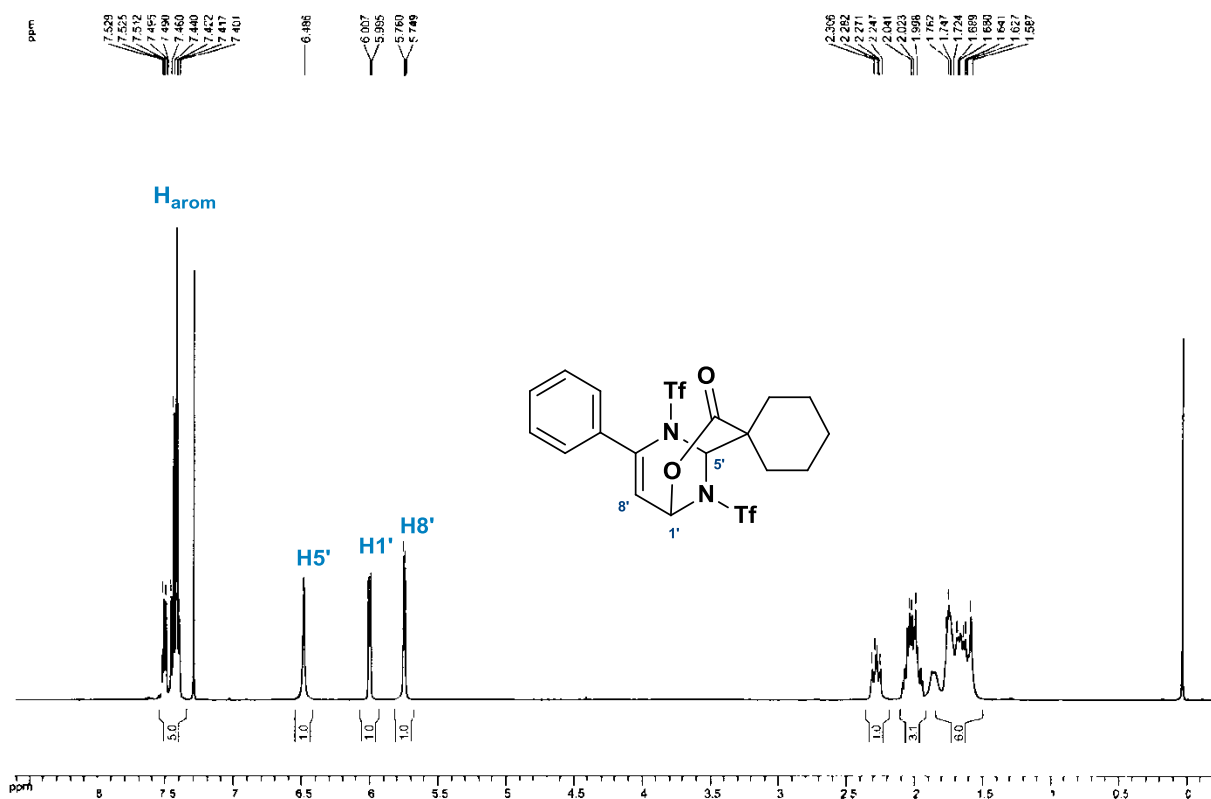


Figura 3.53: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **38b**.

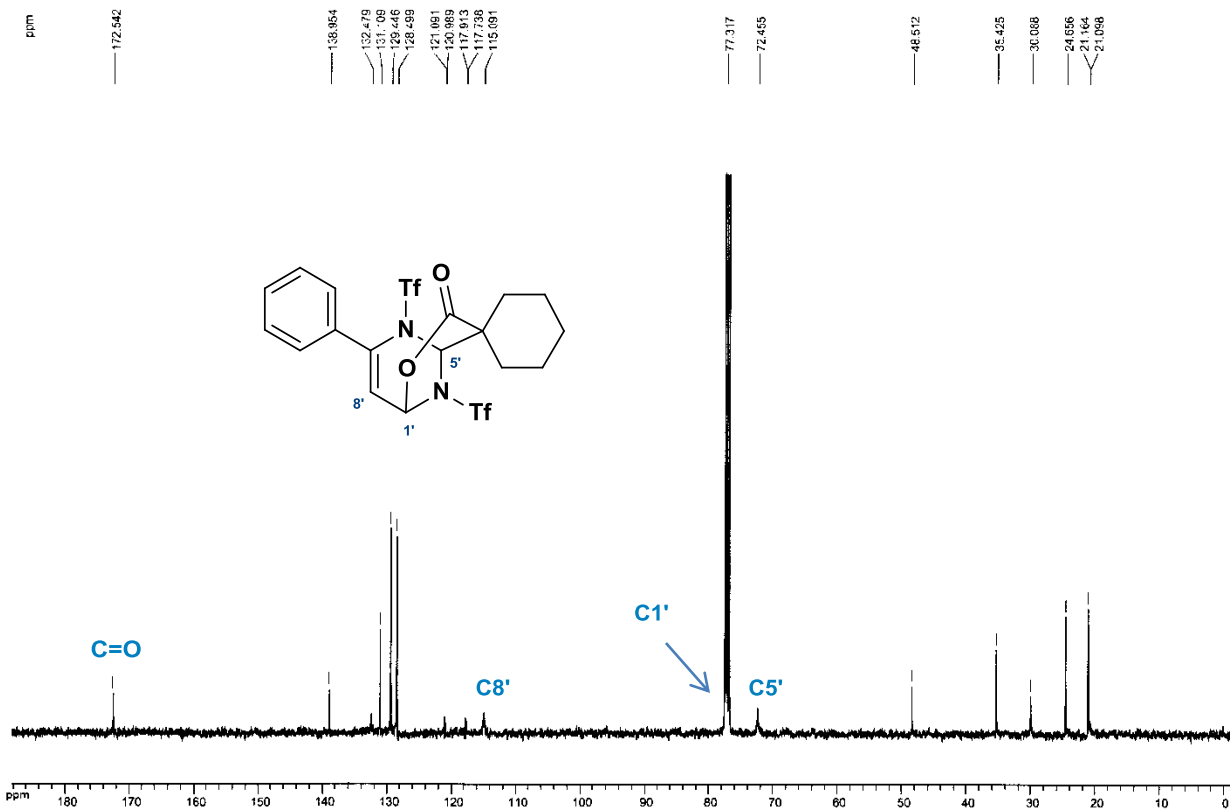


Figura 3.54: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **38b**.

La estructura del compuesto **38b** se corroboró por estudios de difracción de rayos X de monocristal. En la Figura 3.55 se encuentra la proyección tipo ORTEP, en donde ambos átomos de nitrógeno se encuentran sustituidos por grupos Tf y la formación de la lactona con un patrón de adición invertido al observado en todos los casos anteriores.

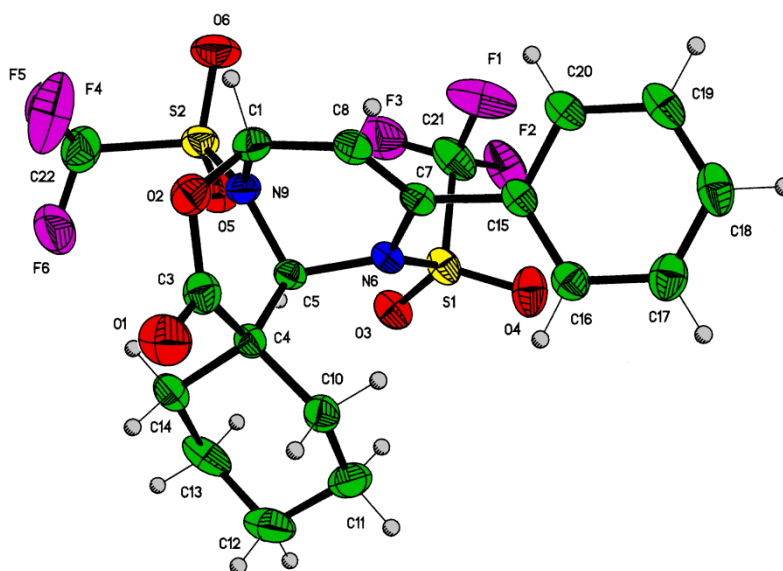
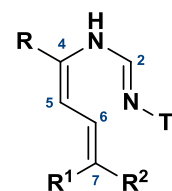


Figura 3.55: Proyección tipo ORTEP de **38b**.

A modo de comparación se muestran en las tablas 3.2 y 3.3 los desplazamientos químicos representativos de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para los compuestos de apertura de las pirimidinas 4-sustituidas.

Tabla 3.2: Desplazamientos químicos ^1H (ppm) de los heterotrienos.

Compuesto	H2	H6	H5	NH
37b	7.88	6.25	5.16	13.27
39a	8.07	6.18	5.25	13.33
39b	8.05	6.20	5.29	13.47

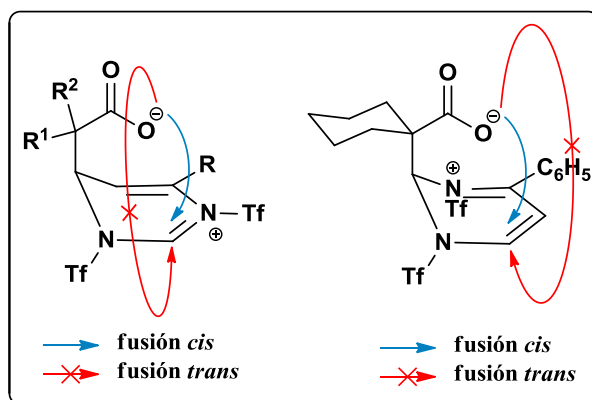


37b: R=Me; $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$
39a: R=C₆H₅; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$
39b: R=C₆H₅; $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$

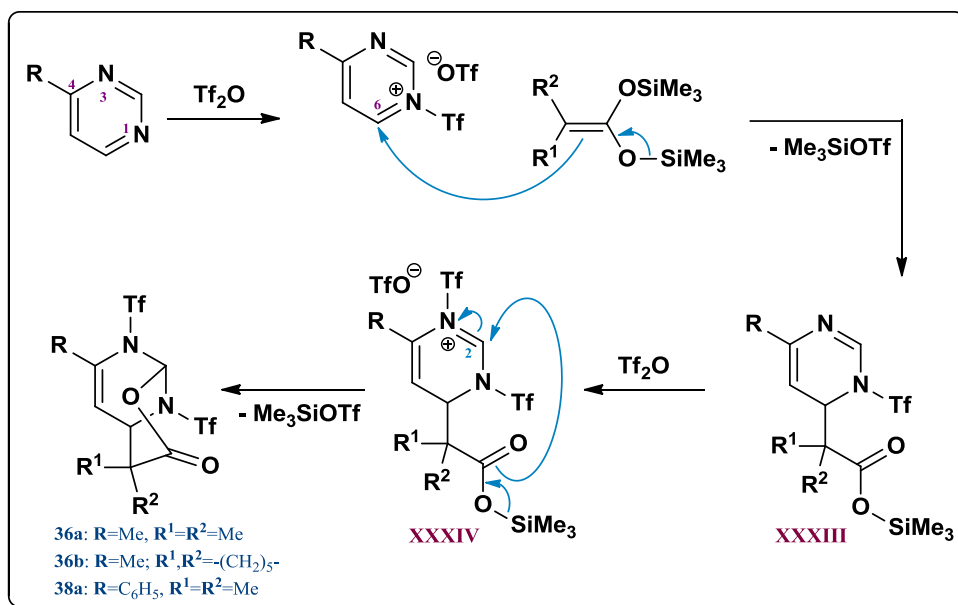
Tabla 3.3: Desplazamientos químicos ^{13}C (ppm) de los heterotrienos.

Compuesto	C2	C4	C5	C6	C7
37b	161.5	164.0	98.8	115.4	137.1
39a	162.8	169.5	98.7	117.1	136.2
39b	162.1	164.1	98.7	116.6	136.2

Debido a que se forman dos centros de quiralidad al adicionarse **17**, podrían existir cuatro estereoisómeros; sin embargo, únicamente se forman 2 en cantidades equimolares, que conciernen a los enantiómeros de las *cis*- δ -lactonas; ya que el ataque del nucleófilo 1,3-C,O-bidentado por caras opuestas, para formar las *trans*-lactonas, no está favorecido por la distorsión en las distancias y los ángulos de enlace (Figura 3.56).

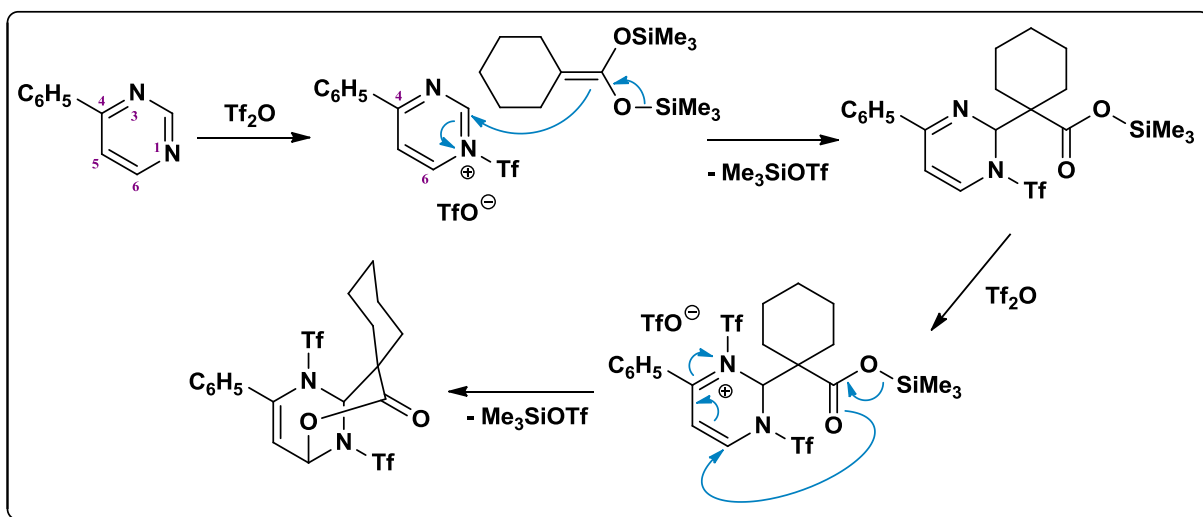

Figura 3.56; Ejemplificación del ataque del nucleófilo sobre el intermediario iminio

Con respecto al mecanismo propuesto, el primer paso comprende la activación del átomo nitrógeno en la posición 1 que se encuentra más alejado del sustituyente R (Me ó ϕ) de la posición 4. Posteriormente, se da la primera adición nucleofílica en el átomo de carbono 6 del intermediario pirimidinio para dar la 1,6-dihidropirimidina **XXXIII**; en presencia de otra molécula de anhídrido triflicado se activa el segundo átomo de nitrógeno generando el intermediario iminio **XXXIV** permitiendo la segunda adición nucleofílica intramolecular en C2 (Esquema 3.28).



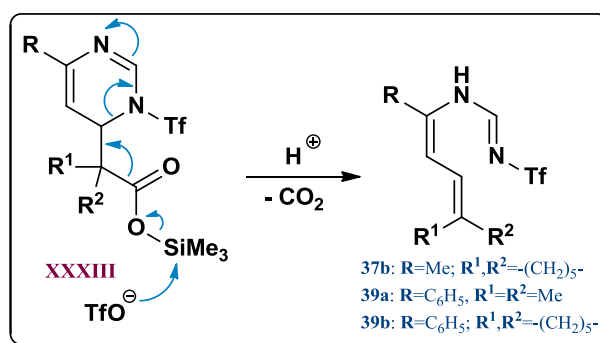
Esquema 3.28

Alternativamente, la lactona **38b** podría formarse mediante la activación N1 y el posterior ataque nucleofílico del acetal en C2 generando el enlace carbono-carbono, esto probablemente debido a la conformación adoptada por el intermediario 4-fenilpirimidinio que favorece el ataque en dicha posición. La subsecuente activación de N3 favorece la obtención de la δ -lactona después de la adición del *O*-nucleófilo en C6 (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

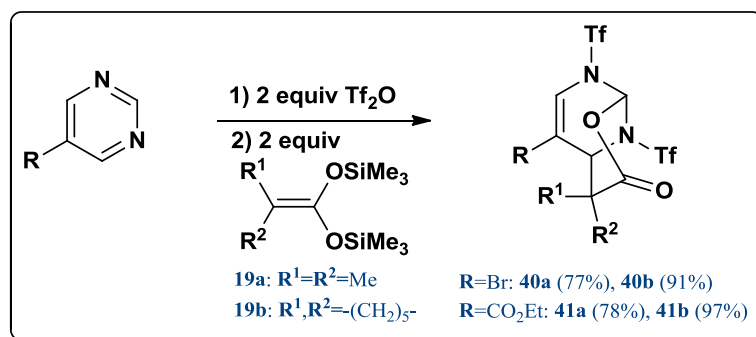
Los compuestos **37b** y **39a-b** podrían formarse a partir de la especie **XXXIII** como consecuencia de una descarboxilación probablemente favorecida por la ruptura del enlace C-N polarizado por la presencia de un fuerte grupo electroatractor como es el grupo trifluorometansulfonylo. Es importante señalar, que es la primera vez que se describe la apertura de diazaheterociclos utilizando como nucleófilos acetales de bis(trimetilsilil)cetena (Esquema 3.30).



Esquema 3.30

Pirimidinas 5-sustituidas

Por otra parte, a partir de la 5-bromopirimidina y el 5-pirimidincarboxilato de etilo utilizando dos equivalentes del agente activante (Tf₂O) y dos equivalentes del nucleófilo bidentado enmascarado **19a-b**, se aisló en cada caso un compuesto que corresponde a las δ-lactonas **40** y **41** (Esquema 3.31).



Esquema 3.31

En el espectro de IR de **40a** se observó la banda característica de vibración del enlace C=O en 1779 cm^{-1} y el espectro de masas mostró el ión molecular en m/z 511 para la fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_6\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}_2$.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **40a** (Figura 3.57) observamos la presencia de cinco señales sencillas mostrando que no hay acoplamiento homonuclear H-H, la señal para el protón del doble enlace (H7) en 7.15 ppm, para el protón vecino a los átomos de nitrógeno (H1) en 6.96 ppm, el protón H5 en 4.41 ppm y los protones de los grupos metilo en 1.59 ppm y 1.52 ppm.

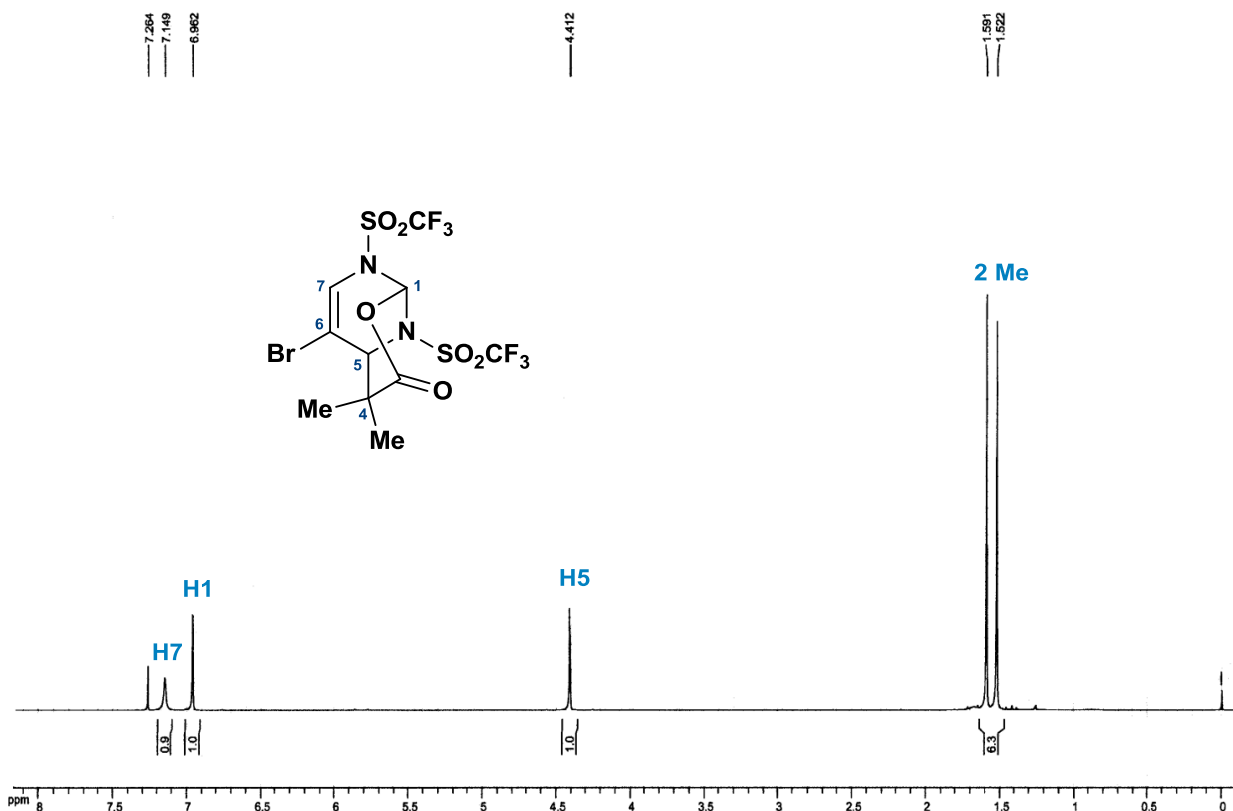


Figura 3.57: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **40a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **40a** (Figura 3.58) las señales representativas de la formación de la tetrahidropirimidina corresponden a la señal del grupo carbonilo de la lactona en 168.3 ppm, las señales cuádruples para los átomos de carbono de los grupos trifluorometilo alrededor de 119 ppm ($J_{\text{C,F}} = 320$ Hz) y las señales localizadas a frecuencias más bajas para C1 en 86.2 ppm y C5 en 62.3 ppm.

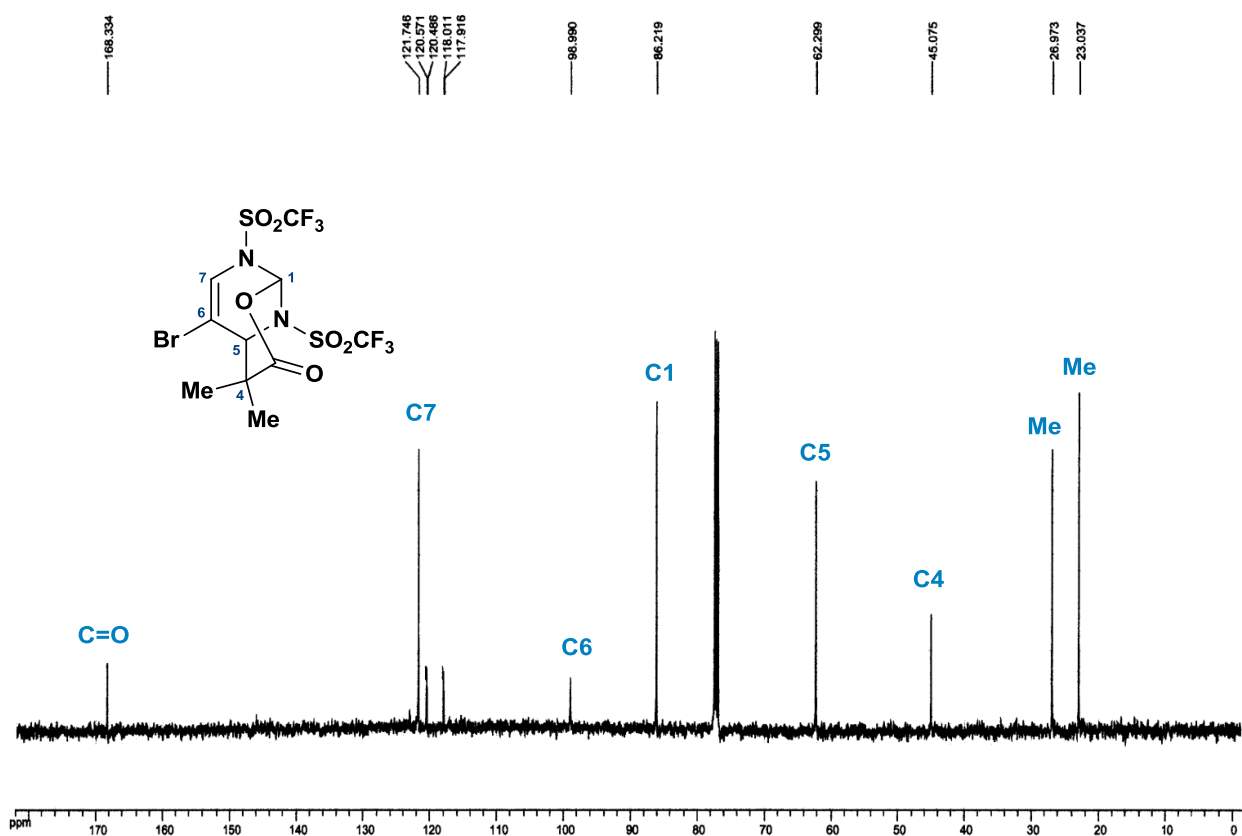


Figura 3.58: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **40a**.

El espectro de IR del compuesto **41a** mostró dos bandas de vibración para grupos carbonilo en 1782 cm^{-1} para el éster y en 1714 cm^{-1} para la lactona. En el espectro de masas se observó el ión molecular en m/z 505, representando la masa molecular esperada +1 que corresponde a la fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Con respecto a los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C éstos presentaron el mismo patrón que el compuesto **41a**, únicamente observamos un ligero desplazamiento de las señales para los protones del sistema heterocíclico a frecuencias altas debido a la influencia del grupo COOEt .

El mecanismo sugerido es semejante al propuesto en el Esquema 3.24, es decir, la generación sucesiva de intermediarios iminio permite que se lleve a cabo la adición del nucleófilo 1,3-C,O-bidentado. Al utilizar como sustrato a las pirimidinas 5-sustituidas, la primera adición nucleofílica ocurre en la posición 6 y la segunda adición nucleofílica para formar el enlace carbono-oxígeno ocurre en la posición 2 (Figura 3.59). A causa de la simetría de la pirimidina de partida la activación de cualquier átomo de nitrógeno es equivalente y se obtiene en ambos casos el mismo patrón de formación de la δ -lactona.

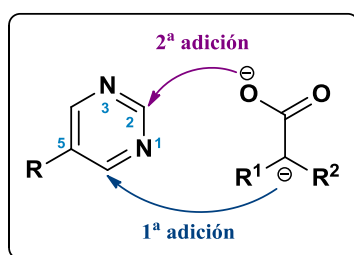


Figura 3.59: Ejemplificación de la adición nucleofílica sobre la pirimidina 5-sustituida

Conclusiones

- En presencia de las pirimidinas 4-sustituidas ocurre la activación regioespecífica de N1 debido principalmente a factores estéricos.
- El sustituyente en la posición 4 de la pirimidina modifica significativamente la reactividad de la diazina. Por primera vez se describe la apertura del heterociclo en presencia de los acetales de cetona como nucleófilos bidentados.
- Al emplear las pirimidinas 5-sustituidas se obtuvieron las lactonas esperadas, donde el primer ataque nucleofílico se da en C4.

PRUEBAS DE ACTIVIDAD CITOTÓXICA

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, por tal motivo resulta de gran importancia el desarrollo de nuevos agentes que nos permitan combatir esta enfermedad. A pesar de que se ha realizado una extensa investigación dentro de esta área, en la actualidad resulta todavía un reto lograr tratamientos exitosos.

Conscientes de esta problemática, en trabajos anteriores realizados por nuestro grupo se evaluó en pruebas de actividad citotóxica una serie de compuestos preparados a partir de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena y diazinas (pirazina y pirimidina), los cuales mostraron resultados prometedores.

Por otra parte, como se vio en el Capítulo 1, tanto las lactonas como las diazinas muestran un amplio espectro de actividad biológica y desde el punto de vista de diseño molecular, es conocido que la combinación de dos moléculas activas o farmacóforos puede permitirnos descubrir compuestos medicinales con gran actividad. De tal forma que la presencia de dos unidades, como son el *N*-heterociclo y la lactona en una sola molécula podría incrementar la actividad biológica.

Decidimos evaluar los nuevos compuestos sintetizados en pruebas de actividad citotóxica debido a los buenos resultados observados con compuestos estructuralmente semejantes. Para llevar a cabo el estudio se seleccionaron aquellos compuestos que mostraron una mayor estabilidad al estar almacenados bajo condiciones normales. Las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas en la prueba fueron: glía de sistema nervioso central (**U251**), células de adenocarcinoma de próstata (**PC-3**), células de leucemia mieloblástica crónica (**K562**), células de adenocarcinoma de colon (**HTC-15**), células de adenocarcinoma de glándulas mamarias (**MCF-7**) y células de adenocarcinoma de pulmón (**SKLU-1**). Las líneas celulares pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute).

En un ensayo preliminar se evaluó la posible actividad citotóxica de los compuestos seleccionados realizándose un cernimiento primario en donde las células se expusieron a las sustancias prueba empleando una concentración de 50 μM (screening primario o ensayo preliminar).

Los resultados obtenidos del porcentaje de inhibición del crecimiento celular para los compuestos analizados se presentan en cuatro grupos, dependiendo del sustrato de partida empleado en su síntesis, con la finalidad de hacer una comparación de la actividad de las moléculas dependiendo de sus sustituyentes dentro de mismo grupo y del N-heterociclo entre los diferentes grupos. Se tomó como referencia al *cis*-platino, un agente quimioterapéutico bastante activo empleado en el tratamiento contra el cáncer.

(a) Grupo 1 - Lactonas preparadas con la piridazina.

Los compuestos **20a** y **20b** no mostraron porcentajes significativos de inhibición del crecimiento celular, en todos los casos fueron inferiores a los determinados para el compuesto usado como referencia. En la Tabla 3.4 se presentan los resultados para cada una de las líneas celulares.

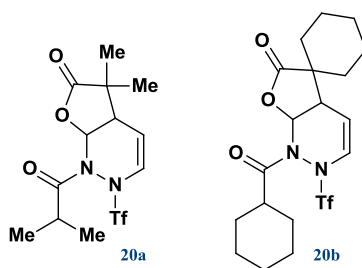
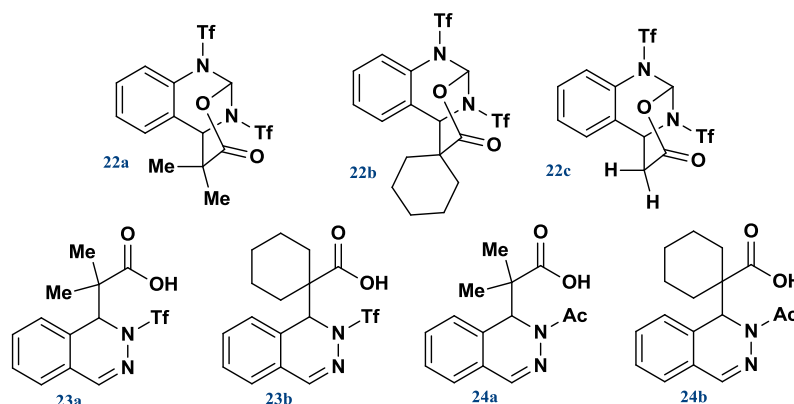


Tabla 3.4: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 20a-b.

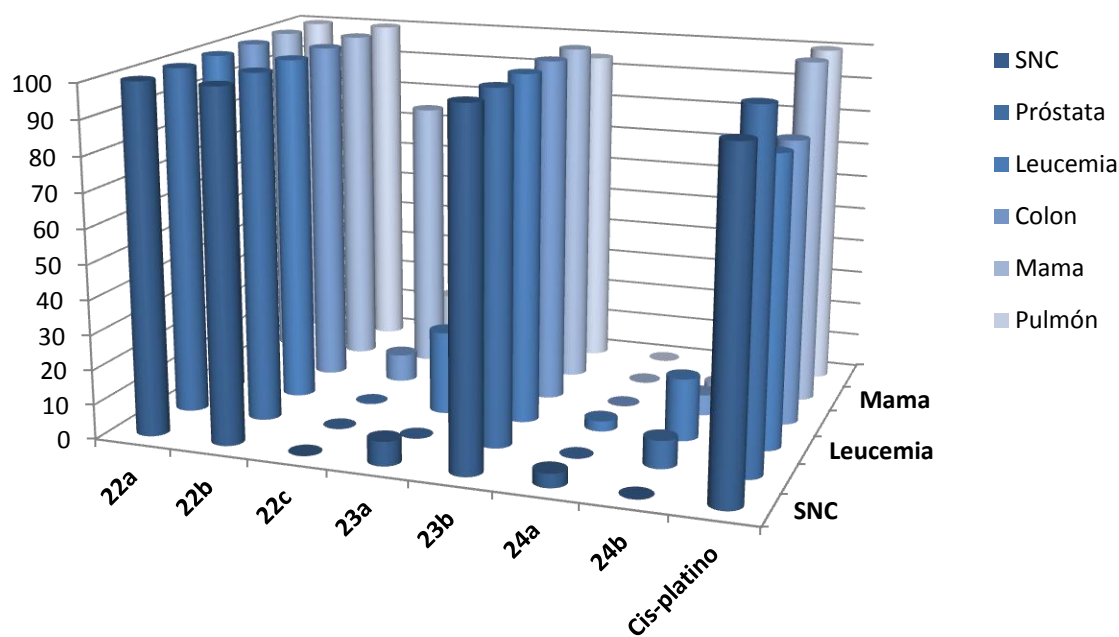
Compuesto (50 μM)	SNC (U251)	Próstata (PC-3)	Leucemia (K562)	Colon (HTC-15)	Mama (MCF-7)	Pulmón (SKLU-1)
20a	12	12	14	16	2	7
20b	16	32	45	9	0	15
<i>Cis</i> -platino	95	100	83	82	100	100

(b) Grupo 2 – Compuestos preparados a partir de las benzodiazinas.

En la Tabla 3.5 y Gráfica 1 se encuentran los resultados obtenidos de los compuestos preparados a partir de las benzodiazinas (**22**, **23** y **24**). De acuerdo con los resultados, podemos decir que las lactonas **22a-b** fueron más activas en comparación con los ácidos carboxílicos **23-24**, con excepción del compuesto **23b**, que mostró valores de 100% de inhibición en la mayoría de las líneas de cáncer humano. Además, la lactona **22c**, sin sustituyentes en la lactona de seis miembros, resultó ser selectiva hacia la línea celular de cáncer de mama con un porcentaje de inhibición de 79%. Lo anterior nos hace suponer que, eventualmente, es posible modular la actividad de los compuestos incorporando diferentes sustituyentes en dicha posición. Por último, ninguno de los ácidos carboxílicos sustituidos por el grupo Ac mostraron actividad, señal importante de que el grupo Tf debe influir en la actividad del compuesto.


 Tabla 3.5: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para **22**, **23**, **24**.

Compuesto (50 μ M)	SNC (U251)	Próstata (PC-3)	Leucemia (K562)	Colon (HTC-15)	Mama (MCF-7)	Pulmón (SKLU-1)
22a	100	100	100	100	100	100
22b	100	100	100	100	100	100
22c	0	0	0	8	79	14
23a	7	0	24	0	0	0
23b	100	100	100	100	100	94
24a	4	0	3	0	0	0
24b	0	8	18	6	2	5
Cis-platino	95	100	83	82	100	100



Gráfica 1

(c) Grupo 3 – Compuestos preparados a partir de pirazinas 2-sustituidas.

En general, los compuestos que fueron sintetizados a partir de las pirazinas monosustituidas no presentaron porcentajes relevantes de inhibición del crecimiento celular, no obstante, hay resultados interesantes (Tabla 3.6 y Gráfica 2). Los compuestos más activos corresponden a las lactonas **25b** y **26a**, con sustituyente nitrilo y carboxilato de metilo, respectivamente. Otros compuestos fueron selectivos a algunas líneas celulares, por ejemplo: la lactona **27b** hacía la línea de cáncer de colon (80%) y la pirazinona **35d** hacía la línea de cáncer de próstata (82%) y cáncer de mama (89%).

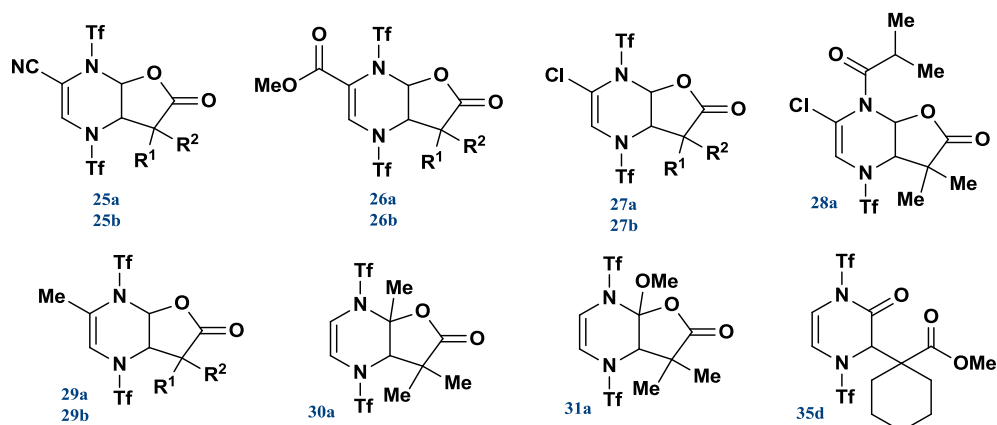
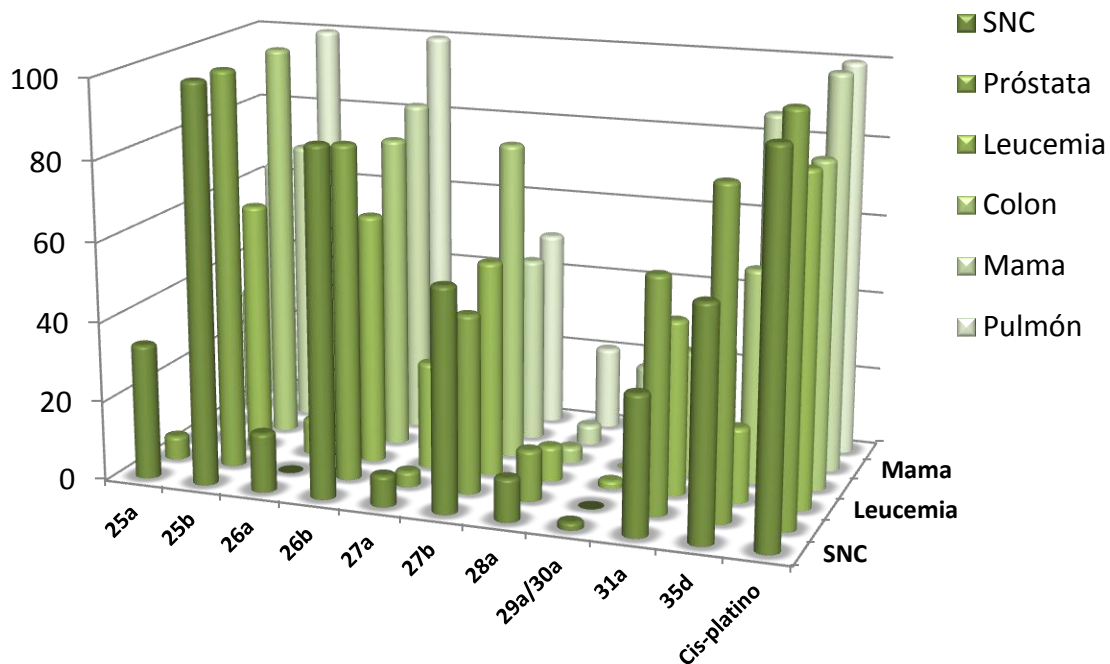


Tabla 3.6: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 25, 26, 27, 28a, 29, 30a, 31a, 35d.

Compuesto (50 μ M)	SNC (U251)	Próstata (PC-3)	Leucemia (K562)	Colon (HTC-15)	Mama (MCF-7)	Pulmón (SKLU-1)
25a	34	6	58	62	32	63
25b	100	100	63	100	72	100
26a	15	0	9	11	0	10
26b	87	84	63	79	85	100
27a	8	4	27	0	9	15
27b	56	45	54	80	47	50
28a	11	13	9	4	5	21
29a/30a	2	0	2	0	22	15
31a	35	59	44	32	31	24
35d	58	82	18	54	89	73
<i>Cis-platino</i>	95	100	83	82	100	100



Gráfica 2

(d) Grupo 4 – Compuestos preparados a partir de pirimidinas monosustituidas.

Las lactonas formadas a partir de las pirimidinas 4- y 5-sustituidas mostraron en la mayoría de los casos porcentajes altos de inhibición del crecimiento celular, con excepción de **40a**. Por otra parte, la lactona **36b** presentó selectividad hacia la línea de cáncer de pulmón (97%). En la Tabla 3.7 se encuentran los porcentajes de inhibición del crecimiento celular y en la Gráfica 3 se puede apreciar con mayor claridad el comportamiento de cada uno de los compuestos analizados frente a cada una de las líneas celulares.

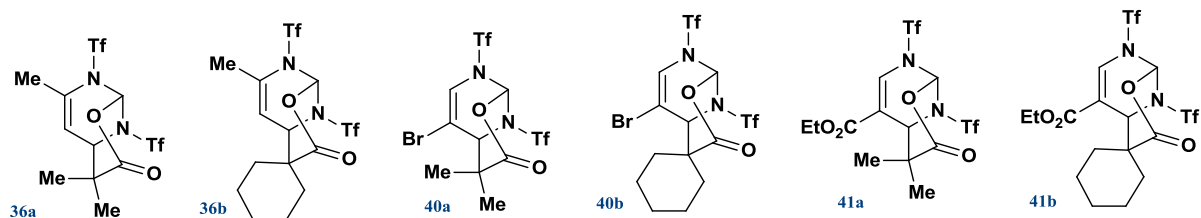
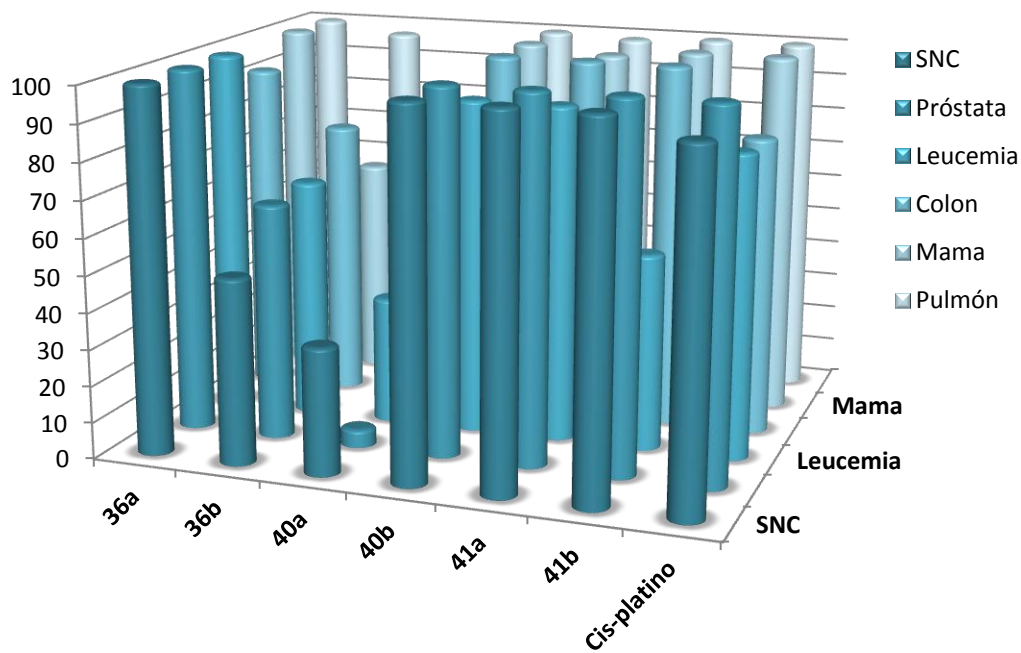


Tabla 3.7: Porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%) para 36, 40, 41.

Compuesto (50 μ M)	SNC (U251)	Próstata (PC-3)	Leucemia (K562)	Colon (HTC-15)	Mama (MCF-7)	Pulmón (SKLU-1)
36a	100	100	100	92	100	100
36b	51	65	66	77	61	97
40a	35	5	35	0	0	8
40b	100	100	92	100	100	100
41a	100	100	92	100	98	99
41b	100	100	54	100	100	100
<i>Cis-platino</i>	95	100	83	82	100	100



Gráfica 3

Es interesante observar que los compuestos evaluados, a pesar de que tienen estructuras muy semejantes, presentan diferencias significativas en las pruebas preliminares de actividad citotóxica. Por ejemplo, haciendo una comparación entre los cuatro grupos, la posición de los átomos de nitrógeno en el heterociclo dirige de manera importante la actividad en el heterociclo; siendo las 1,3-diazinas las que ofrecen los mejores resultados. Al comparar dentro de los grupos resalta que, generalmente, mientras más voluminoso es el sustituyente en la lactona se obtienen mejores resultados de inhibición del crecimiento celular.

Los valores de ClogP, que determinan la capacidad de un compuesto para atravesar la membrana celular, nos permiten explicar el comportamiento de los productos estudiados (Tabla 3.8 y 3.9). En todos los casos los valores calculados más altos de ClogP, corresponden a los compuestos más activos, de acuerdo a lo cual podemos sugerir que la actividad está relacionada con la facilidad que muestran cada una de las sustancias para penetrar la membrana celular.

Tabla 3.8: Valores calculados de ClogP.

<i>Compuestos inactivos</i>	ClogP	<i>Compuestos activos</i>	ClogP
20a	1.30072	22a	3.9667
20b	3.44672	22b	4.9197
22c	1.90159	23b	3.71909
23a	2.49609	25b	3.234
24a	1.847	26a	2.89575
24b	3.07	25b	3.234
25a	2.281	26b	3.84875
26a	2.84875	27b	4.48915
27a	3.53615	35d	5.028
28a	3.62005	36a	3.0389
29a/30a	2.78215	40b	4.4359
31a	2.48073	41a	4.2351
36b	3.9919	41b	5.1881
40a	3.4829		

Tabla 3.9: Valores calculados de ClogP para los compuestos más activos.

Compuesto	ClogP
22a	3.9667
22b	4.9197
23b	3.71909
25b	3.234
36a	3.0389
40b	4.4359
41a	4.2351
41b	5.1881

Posteriormente, una vez que se identificaron a los compuestos más activos, se determinaron los valores de CI_{50} , es decir, la concentración que inhibe el crecimiento del 50% de las células, para lo cual se evalúan los compuestos en distintas concentraciones. Se seleccionaron dos líneas celulares cancerosas humanas para hacer la comparación, células de adenocarcinoma de colon (**HTC-15**) y células de adenocarcinoma de pulmón (**SKLU-1**), y como referencia se utilizó al *cis*-platino.

En la Tabla 3.10 y en la Gráfica 4 se presentan los resultados obtenidos. La mayoría de los compuestos presentaron valores menores a los del *cis*-platino. Los compuestos **22b** y **40b** tienen los valores más bajos de CI_{50} en ambas líneas celulares. Sin embargo, **40b** mostró selectividad hacia las dos líneas celulares evaluadas, con valores de CI_{50} de 3.7 μ M (**SKLU-1**) y 7.6 μ M (**HTC-15**), este compuesto, formado a partir de la 5-bromopirimidina, contiene en la δ -lactona un grupo voluminoso (ciclohexilo)

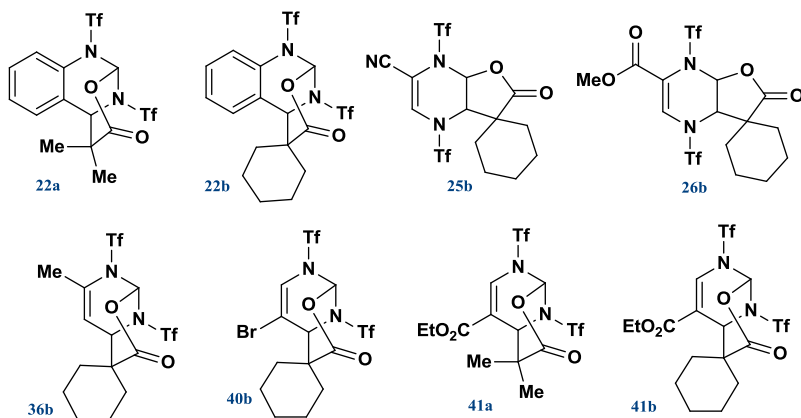
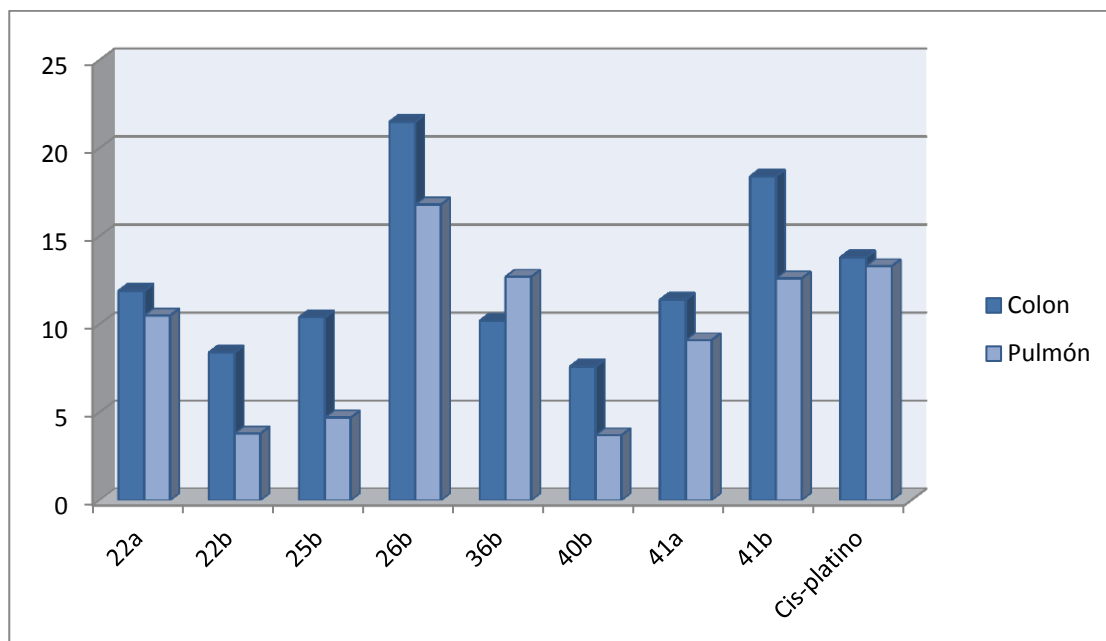


Tabla 3.10: Valores de CI_{50} (μM).

Compuesto	Colon (HTC-15)	Pulmón (SKLU-1)
22a	11.9±0.4	10.5±1.0
22b	8.4±0.8	3.8±0.2
25b	10.4±0.4	4.7±0.3
26b	21.5±2.0	16.8±0.08
36b	10.2±1.0	12.7±0.9
40b	7.6±0.5	3.7±0.9
41a	11.4±0.6	9.1±0.02
41b	18.2±0.9	12.6±0.4
<i>Cis-platino</i>	13.8±0.7	13.3±1.2



Gráfica 4

Conclusiones

Del estudio de actividad citotóxica en las líneas celulares de cáncer humano (sistema nervioso central, próstata, leucemia, colon, mama y pulmón), podemos hacer las siguientes conclusiones:

- Los compuestos que mostraron actividad importante corresponden a aquellos provenientes de 1,3-diazinas (quinazolina y pirimidinas monosustituidas).
- Generalmente, los compuestos que tienen mayor volumen molecular mostraron porcentajes altos de inhibición del crecimiento celular, esto podría estar relacionado con la lipofilicidad de la molécula.
- Principalmente los compuestos sintetizados a partir de la pirazina presentan actividad baja.
- Hay compuestos que mostraron selectividad a una o varias líneas celulares, lo que indica que podría ser factible modificar la actividad de los compuestos cambiando los sustituyentes de los mismos.
- De acuerdo con los resultados de CI_{50} , el compuesto más activo corresponde a 40b contra las células cancerosas de colon y pulmón.

Conclusiones generales

- Se logró una importante contribución a la química orgánica sintética, al desarrollar métodos de síntesis de *cis*-lactonas funcionalizadas de cinco y seis miembros, utilizando compuestos diazaaromáticos y acetales de bis(trimetilsilil)cetena a través de una reacción one-pot.
- Fue posible extender los estudios previos mediante la obtención de *cis* lactonas empleando otras diazinas y diazinas sustituidas.
- Por primera vez se describió que la reactividad de las diazinas depende del agente electrofílico utilizado en el paso de activación.
- En todos los sustratos sustituidos la primera activación del doble enlace N=C se da en el átomo de nitrógeno más alejado del sustituyente, por lo que el primer paso de la reacción está principalmente influido por factores estéricos y electrónicos.
- Fue posible comprobar el mecanismo de reacción de la formación de las *cis* γ -lactonas a partir de las pirazinas monosustituidas, que involucra la activación en etapas de los dos átomos de nitrógeno. La primera adición nucleofílica genera el enlace C-C en la posición 5 con GEAs y en la posición 3 con GEDs.
- Los compuestos que mostraron ser muy estables al ser almacenados a temperatura ambiente, fueron ensayados en pruebas de actividad citotóxica. Se determinó una relación estructura-actividad en la prueba de actividad citotóxica que involucra dos factores importantes: (i) la presencia del heterociclo con átomos de nitrógeno en las posiciones 1,3 (quinazolina y pirimidinas); (ii) el volumen molecular, generalmente, la incorporación del grupo ciclohexilo en la lactona inhibe de manera significativa el crecimiento celular en la mayoría de las líneas celulares cancerosas humanas.

Capítulo 4

Sección experimental

EQUIPOS, REACTIVOS Y DISOLVENTES UTILIZADOS

Todos los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia de IR, utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420, empleando la técnica de pastilla de KBr o película, todos los resultados fueron expresados en números de onda (cm^{-1}).

Para los espectros de RMN se utilizó un equipo JEOL Eclipse +300 y un equipo Varian (500 MHz, 400 MHz o 300 MHz), usando como disolventes deuterados (CDCl_3 , Acetonitrilo-D y $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ), respecto al TMS.

Los espectros de masas se determinaron en un equipo JEOL JMS-SX102A doble sector de geometría inversa, la técnica utilizada fue impacto electrónico (IE^+), ionización química (IQ^+) o bombardeo con átomos acelerados (FAB^+).

Los disolventes anhidros se obtuvieron por medio de destilación bajo atmósfera de nitrógeno. Para el THF anhidro se empleó sodio metálico y como indicador benzofenona; el diclorometano anhidro se obtuvo utilizando como agente secante CaCl_2 . La cromatografía en columna se realizó usando sílice gel de 70-230 mallas. Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos por distribuidores comerciales y utilizados sin previa purificación. Los puntos de fusión se obtuvieron por medio de un aparato Melt-Temp II y se reportan como no corregidos.

DATOS COMPUTACIONALES

Los cálculos computacionales se realizaron con “the Gaussian09 suite of programs”.⁷⁹ Los análisis de población natural se llevaron a cabo con el programa NBO 3.1. El algoritmo de optimización de se utilizó para optimizar la geometría de todos los compuestos. Posteriormente, los índices de Fukui se calcularon para todas las moléculas de acuerdo con el procedimiento regular⁸⁰ utilizando los resultados en el Análisis de Población Natural (por sus siglas en inglés NPA).⁸¹

DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL POR CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS-X

Los monocristales de los diferentes compuestos fueron obtenidos por evaporación de una mezcla de disolventes diclorometano/n-hexano a 5 °C. Los cristales fueron colocados sobre una fibra de vidrio a temperatura ambiente. Entonces, los cristales fueron puestos en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD, equipado con radiación Mo K α ; para ambos casos el decaimiento fue insignificante. Las ausencias estadísticas se utilizaron para la determinación del grupo espacial. La estructura se resolvió empleando métodos directos.⁸² Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación, con parámetros térmicos isotrópicos fijados en 1.2 veces el valor del átomo unido. La solución de la estructura y los refinamientos se realizaron con el programa SHELXTL v 6.10.⁸³

⁷⁹ Gaussian 09, Revision A.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

⁸⁰ Lewars, E. *Computational Chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum Mechanics*. Kluwer, **2003**.

⁸¹ Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

⁸² Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacovazzo, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Canalli, M.J. *Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.

⁸³ Sheldrick, G.M. Shelxl-97, Program for Refinement of Crystal Structures, University of Goettingen, Germany, **1997**.

SÍNTESIS DE LACTONAS A PARTIR DE DIAZINAS Y BENZODIAZINAS

Procedimiento general (lactonas a partir de la piridazina, pirimidinas monosustituidas, pirazinas monosustituidas, quinoxalina y quinazolina).

A un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se adicionó la diazina correspondiente y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Enseguida se agregaron 30 mL de diclorometano anhidro. El matraz fue introducido en un baño de hielo seco/acetona (-30 °C), esta temperatura se alcanzó adicionando gradualmente pequeñas cantidades de hielo seco a un recipiente que contenía previamente la acetona). Una vez alcanzada dicha temperatura se adicionaron 2 equivalentes del anhídrido tríflico. Sin embargo, cuando no se observó la formación de un precipitado, se continuó con la adición de hielo seco en la acetona hasta observar la formación de éste. Una vez formada la sal se dejó bajo agitación por 10 minutos. Después de este tiempo, se adicionaron 2 equivalentes del acetal de bis(trimetilsilil)cetena, posteriormente se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción permaneció en agitación 12 horas. Finalmente, se vertió a la mezcla de reacción 40 mL de agua destilada, la fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Los productos se purificaron por columna de gel de sílice empleando como mezcla de elución hexano/acetato de etilo (98/2).

SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS A PARTIR DE LA FTALAZINA

Método A- Empleando Tf_2O como agente activante

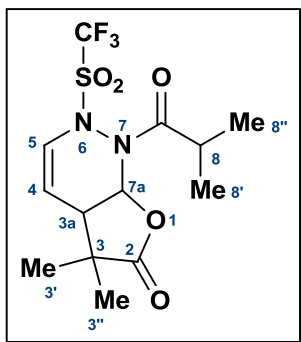
A una solución de ftalazina (1 equiv) en 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro en un matraz redondo de 100 mL provista de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se enfrió a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ empleando un baño de hielo seco/acetona. La temperatura se controló adicionando pequeñas cantidades de hielo seco en la acetona. Cuando se alcanzó dicha temperatura, se adicionó el anhídrido triflico (1 equiv) gota a gota. Posteriormente, se agregó el acetal de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena **19a-c** (2 equiv). Al final de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó bajo agitación 12 horas. Posteriormente, se adicionó al matraz de reacción una solución acuosa de hidróxido de sodio (40 mL, pH = 14), en seguida se recuperó la fase acuosa y se ajustó el pH a 2 con una solución de HCl diluida. El compuesto deseado se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El procedimiento de extracción selectiva se repitió dos veces.

Método B- Empleando AcBr como agente activante

A una solución de ftalazina (1 equiv) en 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro en un matraz redondo de 100 mL provista de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ empleando un baño de hielo. Posteriormente, se adicionó lentamente el bromuro de acetilo (1 equiv) y se dejó agitando por 10 min. Al término de este tiempo, se adicionó el acetal de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena **19a-c** (2 equiv). Al término de la adición se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente 12 horas. Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (40 mL, pH = 14) al matraz de reacción. La fase acuosa se recuperó y se ajustó el pH a 2 con una solución diluida de HCl. El producto deseado se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El procedimiento de extracción selectiva se repitió dos veces.

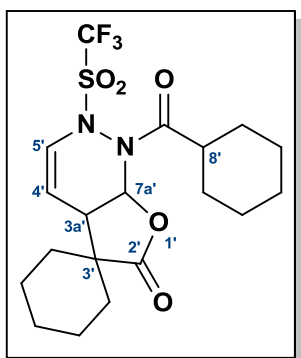
CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

7-Isobutiroil-3,3-dimetil-2-oxo-6-trifluorometansulfonil-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]piridazina (20a):

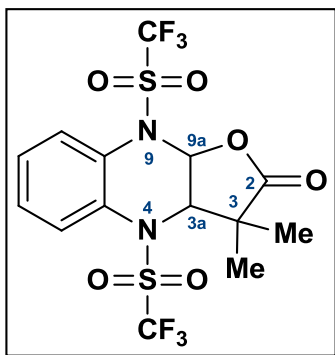


($C_{13}H_{17}F_3N_2O_5S$, $M = 370$ g/mol) se preparó a partir de 0.275 mL (0.30 g, 3.8 mmol) de piridazina, 1.26 mL (2.11 g, 7.5 mmol) de anhídrido triflico y 1.74 mL (1.74 g, 7.5 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 94 °C (0.274 g, 0.741 mmol, 20%). **IR** ν (cm^{-1}): 3105 (=C-H); 1786 (C=O lactona); 1720 (C=O amida); 1415 y 1219 (SO_2); 1135 (CF_3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.93 (s, 1H, H5), 6.89 (s, 1H, H7a), 5.43 (dd, 1H, H4, $^3J_{3a,4} = 3$ Hz, $^3J_{4,5} = 8$ Hz), 3.19 (h, 1H, H8, $^3J_{8,Me} = 7$ Hz), 2.89 (dd, 1H, H3a, $^3J_{3a,4} = 3$ Hz, $^3J_{3a,7a} = 5$ Hz), 1.44 (s, 3H, H3'), 1.27 (s, 3H, H3''), 1.22 (d, 3H, H8', $^3J_{8,8'} = 7$ Hz), 1.08 (d, 3H, H8'', $^3J_{8,8''} = 7$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.9 (C=O lactona); 176.9 (C=O amida); 125.9 (C5); 119.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 325$ Hz); 112.6 (C4); 80.8 (C7a); 45.2 (C3); 41.9 (C8); 30.9 (C3a); 25.6 (C3'), 20.6 (C3''); 19.8 (C8'), 18.6 (C8''). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 370 M^+ (5), 273 (10) $[M-133]^+$, 213 (100) $[M-157]^+$, 167 (50) $[M-203]^+$, 71 (60) $[M-299]^+$, 43 (70) $[M-327]^+$.

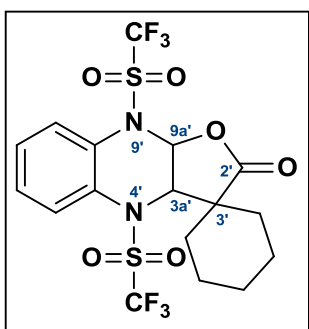
7'-Ciclohexanocarbonil-6'-trifluorometansulfonil-espiro[ciclohexan-1,3'-2',3',3a',6',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]piridazina] (20b):



($C_{19}H_{25}F_3N_2O_5S$, $M = 450$ g/mol) se preparó a partir de 0.275 mL (0.30 g, 3.8 mmol) de piridazina, 1.26 mL (2.11 g, 7.5 mmol) de anhídrido triflico y 2 mL (2 g, 7.5 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 114 °C (0.530 g, 1.178 mmol, 31%). **IR** ν (cm^{-1}): 3095 (=C-H); 1777 (C=O lactona); 1709 (C=O amida); 1411 y 1216 (SO_2); 1131 (CF_3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.94 (d, 1H, H5', $^3J_{4',5'} = 8$ Hz), 6.87 (d, 1H, H7a', $^3J_{3a',7a'} = 6$ Hz), 5.43 (dd, 1H, H4', $^3J_{3a',4'} = 3$ Hz, $^3J_{4',5'} = 8$ Hz), 3.08 (dd, 1H, H3a', $^3J_{3a',4'} = 3$ Hz, $^3J_{3a',7a'} = 6$ Hz), 2.88 (m, 1H, H8'), 2.20-0.80 (m, 20H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 178.9 (C=O lactona); 175.9 (C=O amida); 126.5 (C5'); 117.8 (c, CF_3 , $J_{CF} = 324$ Hz); 112.2 (C4'); 80.8 (C7a'); 49.4 (C3'); 40.8 (C8'); 38.5 (C3a'); 32.7, 29.9, 29.1, 28.3, 25.7, 25.5, 25.0, 24.9, 22.44, 21.9 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 450 (3) M^+ , 317 (5) $[M-133]^+$, 213 (100) $[M-237]^+$, 111 (20) $[M-339]^+$, 83 (70) $[M-367]^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 451.1511; estimado 451.1515; composición química 19C 26H 5O 2N 3F 1S.

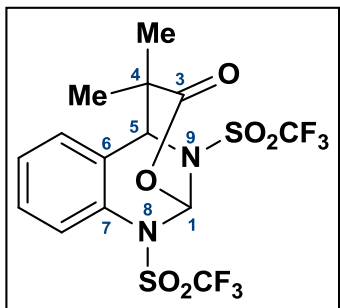
3,3-Dimetil-2-oxo-4,9-bis(trifluorometansulfonil)-2,3,3a,9a-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinoxalina (21a):

($C_{14}H_{12}F_6N_2O_6S_2$, $M = 482$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.30 mmol) de quinoxalina, 0.775 mL (1.30 g, 4.60 mmol) de anhídrido trifílico y 1.18 mL (1.18 g, 4.60 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 186 °C (0.455 g, 0.943 mmol, 41%). **IR** ν (cm^{-1}): 1805 (C=O lactona); 1409 y 1232 (SO_2); 1149 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64-7.44 (m, 4H, H_{arom}), 6.66 (d, 1H, H_{9a} , $^3J_{3a,9a} = 8$ Hz), 5.09 (d, 1H, H_{3a} , $^3J_{3a,9a} = 8$ Hz), 1.43 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.4 (C=O lactona); 130.1, 129.1, 127.2, 125.2 (C_{arom}); 119.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 119.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 319$ Hz); 87.0 (C_{9a}); 70.5 (C_{3a}); 43.6 (C_3); 26.5 (Me); 19.4 (Me). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 482 (30) M^+ , 349 (20) $[M-133]^+$, 263 (100) $[M-219]^+$, 130 (20) $[M-352]^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 482.0040; estimado 482.0041; composición química 14C 12H 6O 2N 6F 2S.

2'-Oxo-4',9'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclohexan-1,3'-2',3',3a',9a'-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinoxalina (21b):

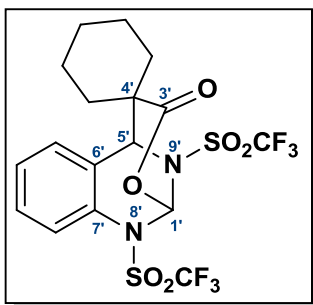
($C_{17}H_{16}F_6N_2O_6S_2$, $M = 522$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.30 mmol) de quinoxalina, 0.775 mL (1.30 g, 4.60 mmol) de anhídrido trifílico y 1.38 mL (1.38 g, 4.60 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 134 °C (0.612 g, 1.17 mmol, 51%). **IR** ν (cm^{-1}): 1795 (C=O lactona); 1413 y 1235 (SO_2); 1149 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 -7.43 (m, 4H, H_{arom}), 6.63 (d, 1H, $H_{9a'}$, $^3J_{3a',9a'} = 8$ Hz), 5.18 (d, 1H, $H_{3a'}$, $^3J_{3a',9a'} = 8$ Hz), 1.74-1.63 (m, 10 H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.4 (C=O lactona); 130.5, 130.1, 129.1, 128.9, 127.8, 124.9 (C_{arom}); 120.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz), 119.3 (c, CF_3 , $J_{CF} = 318$ Hz); 87.2 ($C_{9a'}$); 70.6 ($C_{3a'}$); 46.2 ($C_{3'}$); 35.6, 28.1, 24.6, 21.1, 20.3 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 522 (18) M^+ , 389 (8) $[M-133]^+$, 263 (100) $[M-259]^+$, 130 (18) $[M-392]^+$.

4,4-Dimetil-8,9-bis(trifluorometansulfonil)-2-oxa-8,9-diaza-6,7-benzobicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (22a):

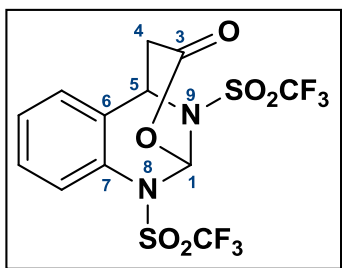


($C_{14}H_{12}F_6N_2O_6S_2$, $M = 482$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de quinazolina, 0.80 mL (1.34 g, 4.62 mmol) de anhídrido trifílico y 1.10 mL (1.10 g, 4.62 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 140 °C (0.67 g, 1.39 mmol, 60%). **IR** ν (cm^{-1}): 1775 (C=O lactona); 1423 y 1239 (SO_2); 1143 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79-7.17 (m, 4H, H_{arom}), 7.53 (s, 1H, H1), 4.82 (s, 1H, H5), 1.63 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.0 (C=O lactona); 130.9, 129.6, 125.4, 119.3 (C_{arom}); 119.5 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 119.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 88.4 (C1); 60.9 (C5); 44.7 (C4); 26.6 (Me); 22.8 (Me). **EM** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 482 (40) M^+ , 349 (60) $[M-133]^+$, 263 (15) $[M-219]^+$, 171 (100) $[M-311]^+$, 130 (30) $[M-352]^+$, 70 (70) $[M-412]^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 483.0114; estimado 483.0119; composición química 14C 13H 6F 2N 6O 2S.

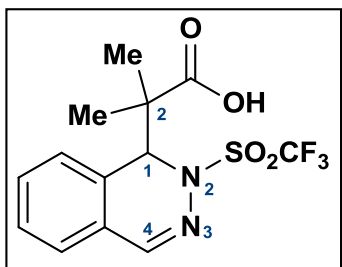
8',9'-Bis(trifluorometansulfonil)-2'-oxa-8',9'-diazaspiro[ciclohexan-1,4'-6',7'-benzobicyclo[3.3.1]nonan-3'-ona] (22b):



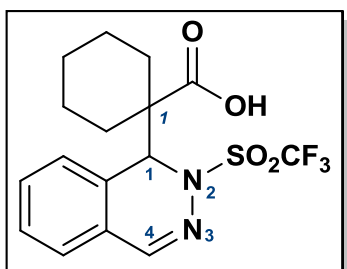
($C_{17}H_{16}F_6N_2O_6S_2$, $M = 522$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de quinazolina, 0.80 mL (1.34 g, 4.62 mmol) de anhídrido trifílico y 1.26 mL (1.26 g, 4.62 mmol) de **19b** y se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 142 °C (0.68 g, 1.30 mmol, 56%). **IR** ν (cm^{-1}): 1769 (C=O lactona); 1418 y 1235 (SO_2); 1127 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79-7.24 (m, 4H, H_{arom}), 7.47 (s, 1H, H1'), 5.05 (s, 1H, H5'), 1.99-1.45 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.5 (C=O lactona); 130.9, 129.8, 129.1, 125.4, 119.5, 119.2 (C_{arom}); 119.5 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 119.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 87.9 (C1'); 58.5 (C5'); 47.8 (C4'); 33.8, 30.3, 24.9, 21.6, 21.2 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 522 (10) M^+ , 389 (5) $[M-133]^+$, 263 (5) $[M-259]^+$, 211 (30) $[M-311]^+$, 184 (15) $[M-338]$, 130 (10) $[M-392]$, 110 (100) $[M-412]^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 523.0444; estimado 523.0432; composición química 17C 17H 6F 2N 6O 2S.

8,9-Bis(trifluorometansulfonil)-2-oxa-8,9-diaza-6,7-benzobicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (22c):

($C_{12}H_8F_6N_2O_6S_2$, $M = 454$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de quinazolina, 0.80 mL (1.34 g, 4.62 mmol) de anhídrido triflico y 0.94 mL (0.94 g, 4.62 mmol) de **19c** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 130 °C (0.58 g, 1.28 mmol, 55%). **IR** ν (cm^{-1}): 1786 (C=O lactona); 1420 y 1234 (SO_2); 1138 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90-7.21 (m, 4H, H_{arom}), 7.57 (s, 1H, H1), 5.38 (d, 1H, H5, $^3J_{4,5} = 6$ Hz), 3.31 (dd, 1H, H4, $^3J_{4,5} = 6$, $^2J_{4,4} = 18$ Hz), 2.92 (d, 1H, H4, $^2J_{4,4} = 18$ Hz). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.4 (C=O lactona); 130.9, 129.1, 127.2, 122.2, 120.5 (C_{arom}); 119.5 (c, CF_3 , $J_{C,F} = 321$ Hz); 119.1 (c, CF_3 , $J_{C,F} = 318$ Hz); 87.9 (C1); 51.4 (C5); 40.1 (C4). **EM** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 454 (3) M^+ , 69 (100) $[M-385]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 454.9798; estimado 454.9806; composición química 12C 9H 6F 2N 6O 2S.

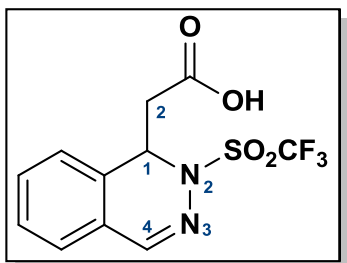
Ácido 2-Metil-2-(2-trifluorometansulfonil-1,2-dihidroftalazin-1-il)propiónico (23a):

($C_{13}H_{13}F_3N_2O_4S$, $M = 350$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de ftalazina, 0.40 mL (0.67 g, 2.31 mmol) de anhídrido triflico y 1.10 mL (1.10 g, 4.62 mmol) de **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 126 °C (0.71 g, 2.03 mmol, 88%). **IR** ν (cm^{-1}): 3300-2900 (OH ácido carboxílico); 1713 (C=O ácido carboxílico); 1409 y 1229 (SO_2); 1197 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 11.14 (s, 1H, OH ácido carboxílico), 8.03 (s, 1H, H4), 7.61-7.23 (m, 4H, H_{arom}), 5.82 (s, 1H, H1), 1.39 (s, 3H, Me), 1.02 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.0 (C=O ácido carboxílico); 151.2 (C4); 151.2, 133.6, 129.6, 127.4, 126.8, 123.3 (C_{arom}); 119.6 (c, CF_3 , $J_{C,F} = 323$ Hz); 61.1 (C1); 50.8 ($-C(Me)_2-$); 22.7 (Me); 19.8 (Me). **EM** (FAB^+ , 3 eV) m/z (%): 351 (60) $(M+1)^+$, 263 (100) $[(M+1)-88]^+$, 131 (65) $[(M+1)-220]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 351.0628; estimado 351.0626; composición química 13C 14H 3F 2N 4O 1S.

Ácido 1-(2-trifluorometansulfonil-1,2-dihidroftalazin-1-il)ciclohexanocarboxílico (23b):

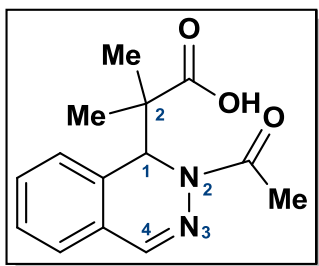
($C_{16}H_{17}F_3N_2O_4S$, $M = 390$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de ftalazina, 0.40 mL (0.67 g, 2.31 mmol) de anhídrido triflico y 1.26 mL (1.26 g, 4.62 mmol) de **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 158 °C (0.90 g, 2.31 mmol, 99%). **IR** ν (cm^{-1}): 3300-2900 (OH ácido carboxílico); 1702 (C=O ácido carboxílico); 1409 y 1229 (SO_2); 1199 (CF_3).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.94 (OH ácido carboxílico), 8.02 (s, 1H, H4), 7.60-7.25 (m, 4H, H_{arom}), 5.51 (s, 1H, H1), 2.40-1.26 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.6 (C=O ácido carboxílico); 151.2 (C4); 132.9, 129.6, 127.7, 126.9, 126.5, 123.3 (C_{arom}); 119.6 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz); 62.9 (C1); 55.8 (C1); 30.7, 29.2, 25.3, 24.9, 23.1 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IQ^+ , 10 eV) m/z (%): 391 (10) ($M+1$) $^+$, 263 (100) [$(M+1)-128$] $^+$, 199 (12) [$(M+1)-192$] $^+$, 130 (14) [$(M+1)-261$] $^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 391.0933; estimado 391.0939; composición química 16C 18H 3F 2N 4O 1S.

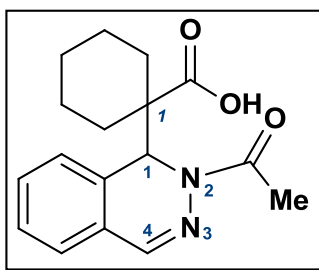
Ácido 2-(2-trifluormometansulfonil-1,2-dihidroftalazin-1-il)acético (23c):

($C_{11}H_9F_3N_2O_4S$, $M = 322$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de ftalazina, 0.40 mL (0.67 g, 2.31 mmol) de anhídrido triflico y 0.94 mL (0.94 g, 4.62 mmol) de **19c** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 90 °C (0.65 g, 2.02 mmol, 87%). **IR** ν (cm^{-1}): 3500-2800 (OH ácido carboxílico); 1734 (C=O ácido carboxílico); 1410 y 1226 (SO_2); 1158 (CF_3).

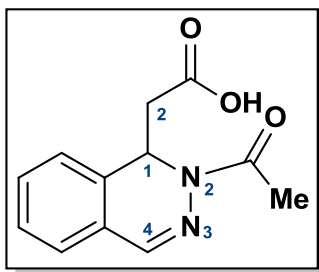
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.58 (OH ácido carboxílico), 8.00 (s, 1H, H4), 7.57-7.35 (m, 4H, H_{arom}), 5.82 (t, 1H, H1, $^3J_{1,2} = 6$ Hz), 2.85 (d, 2H, CH_2 , $^3J_{1,2} = 6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.9 (C=O ácido carboxílico); 148.6 (C4); 133.3, 131.3, 129.6, 127.2, 126.2, 121.9 (C_{arom}); 119.4 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz); 52.8 (C1); 41.0 (CH_2).

Ácido 2-metil-2-(2-acetil-1,2-dihidroftalazin-1-il)propiónico (24a):

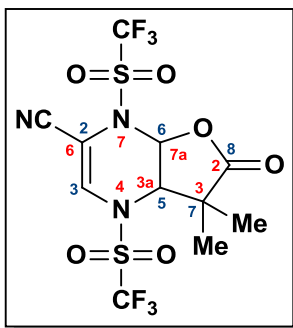
($C_{14}H_{16}N_2O_3$, $M = 260$ g/mol) se preparó a partir 0.30 g (2.31 mmol) de ftalazina, 0.17 mL (0.28 g, 2.31 mmol) de bromuro de acetilo y 1.10 mL (1.10 g, 4.62 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 160 °C (0.60 g, 2.31 mmol, 99%). **IR** ν (cm^{-1}): 3300-2900 (OH ácido carboxílico); 1730 (C=O ácido carboxílico); 1636 (C=O amida). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.98 (OH ácido carboxílico), 7.67 (s, 1H, H4), 7.60-7.30 (m, 4H, H_{arom}), 6.39 (s, 1H, H1), 2.40 (s, 3H, C(O)Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 180.1 (C=O ácido carboxílico); 173.5 (C=O amida); 144.4 (C4); 131.8, 129.2, 128.8, 128.3, 125.5, 125.3 (C_{arom}); 55.1 (C1); 50.2 ($C(Me)_2$); 22.3 (Me), 21.4 (Me), 21.0 (Me). **EM** (FAB $^+$, 3 eV) m/z (%): 261 (10) (M+1) $^+$, 131 (100) [(M+1)-130] $^+$. **AR** (FAB $^+$) Observado 261.1242; estimado 261.1239; composición química 14C 17H 2N 3O.

Ácido 1-(2-acetil-1,2-dihidroftalazin-1-il)ciclohexanocarboxílico (24b):

($C_{17}H_{20}N_2O_3$, $M = 300$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de ftalazina, 0.17 mL (0.28 g, 2.31 mmol) de bromuro de acetilo y 1.26 mL (1.26 g, 4.62 mmol) de **19b** y se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 186 °C (0.68 g, 2.26 mmol, 98%). **IR** ν (cm^{-1}): 3300-2900 (OH ácido carboxílico); 1728 (C=O ácido carboxílico); 1637 (C=O amida). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 11.19 (OH ácido carboxílico), 7.70 (s, 1H, H4), 7.50-7.23 (m, 4H, H_{arom}), 6.19 (s, 1H, H1), 2.39 (s, 3H, Me), 2.12-1.04 (m, 10, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 178.4 (C=O ácido carboxílico); 173.6 (C=O amida); 144.8 (C4); 131.4, 128.8, 128.5, 125.4 (C_{arom}); 56.7 (C1); 55.1 (C2); 30.3, 30.1, 25.4, 23.2, 21.4 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (FAB $^+$, 3 eV) m/z (%): 301 (6) (M+1) $^+$, 220 (10) [(M+1)-81] $^+$, 173 (35) [(M+1)-128] $^+$, 131 (50) [(M+1)-170] $^+$, 58 (75) [(M+1)-243] $^+$, 43 (100) [(M+1)-258] $^+$.

Ácido 2-(2-acetil-1,2-dihidroftalazin-1-il)acético (24c):

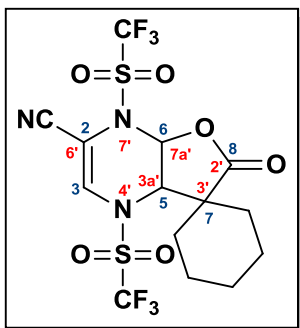
($C_{12}H_{12}N_2O_3$, $M = 232$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.31 mmol) de ftalazina, 0.17 mL (0.28 g, 2.31 mmol) de bromuro de acetilo y 0.94 mL (0.94 g, 4.62 mmol) de **19c** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 196 °C (0.52 g, 2.24 mmol, 97%). **IR** ν (cm^{-1}): 3300-2900 (OH ácido carboxílico); 2964, 2929 (CH_3 , CH_2 , CH); 1726 (C=O ácido carboxílico), 1632 (C=O amida). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3/DMSO-d_6$) δ : 10.79 (s, 1H, OH), 7.82 (s, 1H, H4), 7.60-7.50 (m, 4H, H_{arom}), 6.38 (t, 1H, H1, $^3J_{1,2} = 7$ Hz), 2.71 (d, 2H, CH_2 , $^3J_{1,2} = 7$ Hz), 2.51 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3/DMSO-d_6$) δ : 171.4 (C=O ácido carboxílico); 171.0 (C=O amida); 141.5 (C4); 132.2, 131.2, 128.0, 126.3, 125.4, 123.2 (C_{arom}); 47.1 (C1); 39.1 (CH_2); 20.8 (Me). **EM** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 232 (3) M^+ , 189 (30) $[M-43]^+$, 173 (45) $[M-59]^+$, 131 (100) $[M-101]^+$, 115 (30) $[M-117]^+$, 77 (15) $[M-155]^+$, 43 (25) $[M-189]^+$.

6-Ciano-3,3-dimetil-2-oxo-4,7-bis(trifluorometansulfonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina* (25a):

($C_{11}H_9F_6N_3O_6S_2$, $M = 457$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.352 g, 3.35 mmol) de pirazincarbonitrilo, 1.2 mL (1.97 g, 7 mmol) de anhídrido trifílico y 1.63 mL (1.63 g, 7 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 173 °C (0.92 g, 2.01 mmol, 60%). **IR** ν (cm^{-1}): 3018 (=C-H); 2238 (CN); 1795 (C=O lactona); 1425 y 1234 (SO_2); 1129 (CF_3). **RMN** 1H (500 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ : 7.67 (s, 1H, H3), 6.70 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 5.20 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 1.38 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (125 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ : 176.3 (C=O lactona), 136.1 (C3), 120.4 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz), 120.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz), 111.7 (CN), 104.0 (C2), 87.7 (C6), 70.3 (C5), 45.6 (C7), 25.7 (Me), 21.8 (Me). **EM** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 457 (50) M^+ , 324 (100) $[M-133]^+$, 226 (60) $[M-231]^+$, 162 (35) $[M-295]^+$, 69 (90) $[M-388]^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 456.9845; estimado 456.9837; composición química 11C 9H 6O 3N 6F 2S.

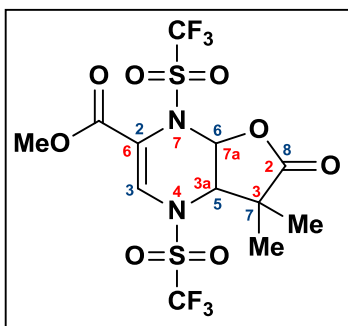
*Nota: Para los compuestos **25-35d**, **37b** y **39** la numeración en rojo corresponde a la asignada con base en la nomenclatura, mientras que la numeración en azul fue establecida para efectos prácticos de la asignación de las señales en RMN de 1H y RMN de ^{13}C .

6'-Ciano-2'-oxo-4',7'-bis(trifluorometansulfonil)spiro[ciclohexano-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (25b):



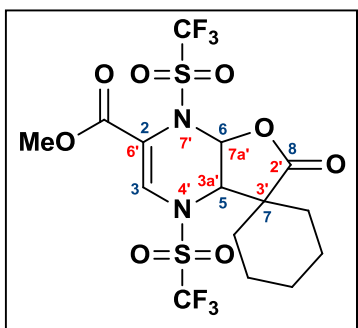
($C_{14}H_{13}F_6N_3O_6S_2$, $M = 497$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.352 g, 3.35 mmol) de pirazincarbonitrilo, 1.2 mL (1.97 g, 7 mmol) de anhídrido triflico y 1.80 mL (1.80 g, 7 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 138 °C (0.60 g, 1.21 mmol, 36%). **IR** ν (cm^{-1}): 2240 (CN), 1798 (C=O lactona); 1422 y 1233 (SO_2); 1120 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ : 7.60 (s, 1H, H3), 6.61 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 5.14 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 2.00-1.20 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ : 173.8 (C=O lactona); 135.9 (C3); 119 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 119 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 110.4 (CN); 106.0 (C2); 87.7 (C6); 71.3 (C5); 46.4 (C7); 34.7, 30.1, 24.8 21.4, 21.0 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 497 (50) M^+ , 364 (100) $[M-133]^+$, 336 (20) $[M-161]^+$, 238 (55) $[M-259]^+$, 174 (35) $[M-323]^+$, 109 (75) $[M-388]^+$, 69 (75) $[M-428]^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 498.0228; estimado 498.0228; composición química 14C 14H 6O 3N 6F 2S.

3,3-Dimetil-6-metoxicarbonil-2-oxo-4,7-bis(trifluoro-metansulfonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (26a):



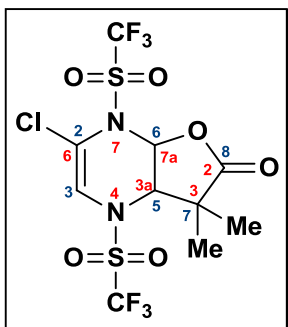
($C_{12}H_{12}F_6N_2O_8S_2$, $M = 490$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.17 mmol) de pirazincarboxilato de metilo, 0.73 mL (1.22 g, 4.34 mmol) de anhídrido triflico y 1 mL (1 g, 4.34 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 176 °C (0.94 g, 1.91 mmol, 89%). **IR** ν (cm^{-1}): 1808 (C=O éster); 1747 (C=O lactona); 1410 y 1227 (SO_2); 1142 (CF_3). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3/DMSO-d_6$) δ : 7.51 (s, 1H, H3), 6.59 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 4.82 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 3.56 (s, 3H, OMe), 1.35 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3/DMSO-d_6$) δ : 175.3 (C=O lactona); 159.6 (C=O éster); 131.3 (C3); 120.9 (C2); 119.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz); 87.7 (C6); 70.5 (C5); 53.1 (OMe); 44.7 (C7); 25.6 (Me), 21.2 (Me). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 490 (10) M^+ , 357 (100) $[M-133]^+$, 259 (60) $[M-231]^+$, 227 (20) $[M-263]^+$, 127 (20) $[M-363]^+$, 70 (25) $[M-420]^+$.

6'-Metoxicarbonil-2'-oxo-4',7'-bis(trifluorometansul-fonil)espiro[ciclohexan-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (26b):



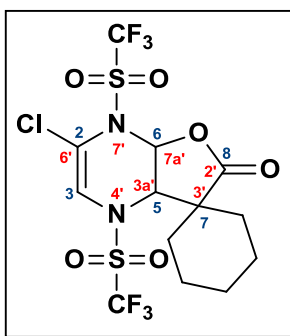
($C_{15}H_{16}F_6N_2O_8S_2$, $M = 530$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (2.17 mmol) de pirazincarboxilato de metilo, 0.73 mL (1.22 g, 4.34 mmol) de anhídrido tríflico y 1.18 mL (1.18 g, 4.34 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 150 °C (0.97 g, 1.82 mmol, 84%). **IR** ν (cm^{-1}): 1798 (C=O éster); 1743 (C=O lactona); 1410 y 1225 (SO_2); 1150 (CF_3). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.56 (s, 1H, H3), 6.55 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 4.81 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 2.30-1.50 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.1 (C=O lactona); 159.6 (C=O éster); 131.6 (C3); 122.6 (C2); 119.4 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 119.3 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 88.0 (C6); 72.5 (C5); 53.2 (OMe); 46.1 (C7); 35.3, 29.7, 24.4, 20.9, 20.4 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 530 (30) M^+ , 109 (100) $[M-421]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 530.0252; estimado 530.0252; composición química 15C 16H 8O 2N 6F 2S.

6-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-4,7-bis(trifluorometansulfonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (27a):



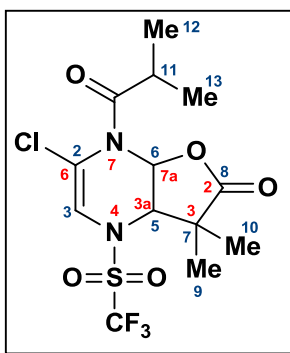
($C_{10}H_9ClF_6N_2O_6S_2$, $M = 466$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.39 g, 3.41 mmol) de cloropirazina, 1.15 mL (1.92 g, 6.8 mmol) de anhídrido tríflico y 1.58 mL (1.58 g, 6.8 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 144 °C (0.35 g, 0.749 mmol, 22%). **IR** ν (cm^{-1}): 3096 (=C-H); 1795 (C=O lactona); 1422 y 1231 (SO_2); 1148 (CF_3). **RMN** 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.71 (s, 1H, H3), 6.59 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 4.81 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 1.41 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.9 (C=O lactona), 124.8 (C2), 120.3 (C3), 119.6 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz), 118.8 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz), 89.6 (C6), 71.3 (C5), 44.2 (C7), 26.0 (Me), 20.9 (Me). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 466 (8) M^+ , 333 (85) $[M-133]^+$, 235 (30) $[M-231]^+$, 69 (100) $[M-397]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 465.9491; estimado 465.9495; composición química 10C 9H 6O 2N Cl 6F 2S.

6'-Cloro-2'-oxo-4',7'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclo-hexan-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (27b):



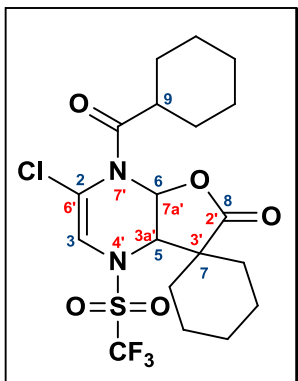
($C_{13}H_{13}ClF_6N_2O_6S_2$, $M = 506$ g/mol) se obtuvo se preparó a partir de 0.3 mL (0.39 g, 3.41 mmol) de cloropirazina, 1.15 mL (1.92 g, 6.8 mmol) de anhídrido trifílico y 1.85 mL (1.85 g, 6.8 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 142 °C (0.505 g, 0.99 mmol, 37%). **IR** ν (cm^{-1}): 1801 (C=O lactona); 1426 y 1229 (SO_2); 1147 (CF_3). **RMN** 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.66 (s, 1H, H3), 6.58 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 4.82 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 2.20-1.20 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.2 (C=O lactona); 126.4 (C2), 120.3 (C3); 119.7 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 118.8 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 89.9 (C6); 72.6 (C5); 45.9 (C7); 35.6, 29.6, 24.5, 20.9, 20.4 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 506 (30) M^+ , 373 (100) $[M-133]^+$, 345 (55) $[M-161]^+$, 240 (40) $[M-266]^+$, 212 (70) $[M-294]^+$, 109 (65) $[M-397]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 505.9812; estimado 505.9808; composición química: 13C 13H 6O 2N Cl 6F 2S.

7-Isobutiroil-6-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-4-trifluorometansulfonil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (28a):



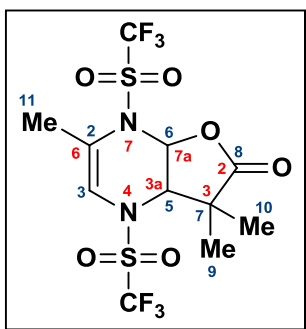
($C_{13}H_{16}ClF_3N_2O_5S$, $M = 404$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.39 g, 3.41 mmol) de cloropirazina, 1.15 mL (1.92 g, 6.8 mmol) de anhídrido trifílico y 1.58 mL (1.58 g, 6.8 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 140 °C (0.567 g, 1.09 mmol, 32%). **IR** ν (cm^{-1}): 1791 (C=O lactona); 1705 (C=O amida); 1410 y 1232 (SO_2); 1125 (CF_3). **RMN** 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.23 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 6.53 (s, 1H, H3), 4.65 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 2.91 (h, 1H, H11, $^3J_{11,Me} = 7$ Hz), 1.40 (s, 3H, H9), 1.38 (s, 3H, H10), 1.28 (d, 3H, H12, $^3J_{11,12} = 7$ Hz), 1.17 (d, 3H, H13, $^3J_{11,13} = 7$ Hz). **RMN** ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.3 (C=O lactona), 176.0 (C=O amida), 127.5 (C2), 119.7 (c, CF_3 , $J_{CF} = 324$ Hz), 118.8 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz), 117.4 (C3), 85.6 (C6), 71.8 (C5), 44.5 (C7), 34.6 (C11), 25.9 (C9), 20.7 (C10), 19.6 (C12), 19.5 (C13). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 404 (2) M^+ , 334 (35) $[M-70]^+$, 201 (30) $[M-203]$, 71 (100) $[M-333]^+$, 43 (95) $[M-361]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 405.0495; estimado 405.0499; composición química 13C 17H 5O 2N Cl 3F 1S.

6'-Cloro-7'-ciclohexanocarbonil-4'-trifluorometansulfonil-espiro[ciclohexan-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (28b):

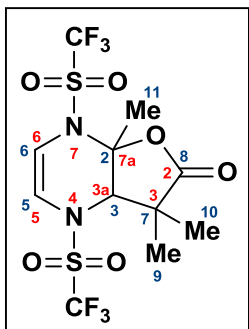


($C_{19}H_{24}ClF_3N_2O_5S$, $M = 484$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.39 g, 3.41 mmol) de cloropirazina, 1.15 mL (1.92 g, 6.8 mmol) de anhídrido triflico y 1.85 mL (1.85 g, 6.8 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 146 °C (0.505 g, 0.844 mmol, 25%). **IR** ν (cm^{-1}): 1780 (C=O lactona); 1703 (C=O amida); 1412 y 1208 (SO_2); 1179 (CF_3). **RMN** 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.17 (s, 1H, H3), 6.47 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 4.65 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 2.52 (m, 1H, H9), 2.20-1.12 (m, 20H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.5 (C=O lactona); 174.4 (C=O éster); 129.4 (C2); 119.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 117.4 (C3); 85.7 (C6); 72.7 (C5); 46.3 (C9); 44.7 (C7); 35.4, 29.6, 29.4, 29.4, 25.4, 25.3, 25.2, 24.7, 21.2, 20.4 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): (IE , 70 eV) m/z (%): 484 (2) M^+ , 374 (20) $[M-110]^+$, 241 (18) $[M-243]^+$, 111 (55) $[M-373]^+$, 83 (100) $[M-401]^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 485.1127; estimado 485.1125; composición química 19C 25H 5O 2N Cl 3F 1S.

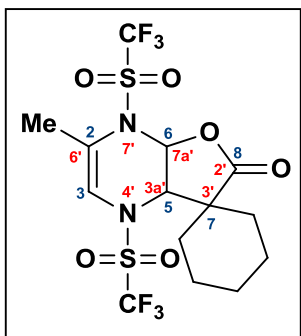
3,3,6-Trimetil-2-oxo-4,7-bis(trifluorometansulfonil)-2,3,3a,4,7,7a -hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (29a):



($C_{11}H_{12}F_6N_2O_6S_2$, $M = 446$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.31 g, 3.27 mmol) de 2-metilpirazina, 1.1 mL (1.86 g, 6.6 mmol) de anhídrido triflico y 1.53 mL (1.53 g, 6.6 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 104 °C (1.39 g, 3.13 mmol, 95% de rendimiento global **29a** y **30a**). **IR** ν (cm^{-1}): 3135 (=C-H); 1792 (C=O lactona); 1413 y 1224 (SO_2); 1126 (CF_3). **RMN** 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.53 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 6.34 (t, 1H, H3, $^4J_{3,Me} = 1$ Hz), 4.79 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 2.09 (s, 3H, H11), 1.39 (s, 3H, H9), 1.38 (s, 3H, H10). **RMN** ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.6 (C=O lactona); 131.5 (C2); 119.7 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 118.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 117.7 (C3); 88.0 (C6); 70.5 (C5); 44.2 (C7); 25.9 (C9); 20.7 (C10); 17.7 (C11). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 446 (30) M^+ , 313 (100) $[M-133]^+$, 285 (40) $[M-161]^+$, 243 (45) $[M-203]^+$, 215 (25) $[M-231]^+$, 152 (35) $[M-294]^+$, 111 (40) $[M-335]^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 446.0042; estimado 446.0041; composición química 11C 12H 6O 2N 6F 2S.

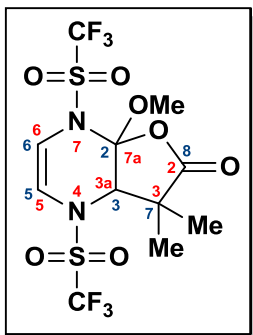
3,3,7a-Trimetil-2-oxo-4,7-bis(trifluorometansulfonil)2,3,3a,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (30a):

($C_{11}H_{12}F_6N_2O_6S_2$, $M = 446$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.31 g, 3.27 mmol) de 2-metilpirazina, 1.1 mL (1.86 g, 6.6 mmol) de anhídrido triflico y 1.53 mL (1.53 g, 6.6 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 104 °C (1.39 g, 3.13 mmol, 95% de rendimiento global de **29a** y **30a**). IR ν (cm^{-1}): 1792 (C=O lactona). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.28 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 6.25 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 4.31 (s, 1H, H3), 2.02 (s, 3H, H11), 1.47 (s, 3H, H9), 1.16 (s, 3H, H10). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.1 (C=O lactona); 119.7 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 110.3 (C6); 106.8 (C5); 87.1 (C2); 68.7 (C3); 43.5 (C7); 26.4 (C11); 25.6 (C9); 18.4 (C10).

6'-Metil-2'-oxo-4',7'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclo-hexan-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (29b):

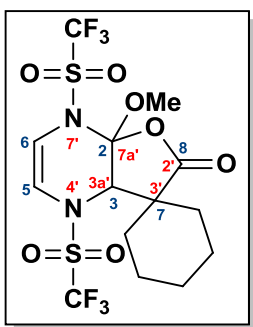
($C_{14}H_{16}F_6N_2O_6S_2$, $M = 486$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.31 g, 3.27 mmol) de 2-metilpirazina, 1.1 mL (1.86 g, 6.6 mmol) de anhídrido triflico y 1.80 mL (1.80 g, 6.6 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 138 °C (0.87 g, 1.79 mmol, 55%). IR ν (cm^{-1}): 3100 (=C-H); 1746 (C=O lactona); 1409 y 1231 (SO_2); 1153 (CF_3). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.49 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 6.29 (t, 1H, H3, $^4J_{3,Me} = 1$ Hz), 4.81 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 8$ Hz), 2.09 (s, 3H, Me), 2.00-1.60 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.0 (C=O lactona); 133.5 (C3); 119.8 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz); 118.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 118.0 (C2); 88.3 (C6); 71.6 (C5); 45.9 (C7); 35.5, 29.4, 24.5, 21.0, 20.3 ($C_{ciclohexilo}$); 17.7 (Me). EM (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 486 (20) M^+ , 353 (100) $[M-133]^+$, 325 (65) $[M-161]^+$, 215 (40) $[M-271]^+$, 109 (20) $[M-377]^+$. AR (FAB^+) Observado 486.0350; estimado 486.0354; composición química $14C\ 16H\ 6O\ 2N\ 6F\ 2S$.

7a-Metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-4,7-bis(trifluorometansulfonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (31a):



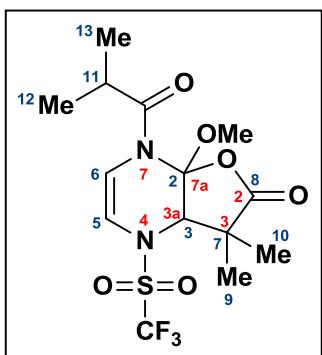
($C_{11}H_{12}F_6N_2O_7S_2$, $M = 462$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido triflico y 1.40 mL (1.44 g, 6.2 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f.=114 °C (0.535 g, 1.16 mmol, 37%). **IR** ν (cm^{-1}): 3114 (=C-H); 1817 (C=O lactona); 1416 y 1215 (SO_2); 1143 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.28 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 6.21 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 4.53 (s, 1H, H3), 3.52 (s, 3H, OMe), 1.48 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.4 (C=O lactona); 119.8 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz); 119.4 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 111.9 (C6); 107.2 (C5); 105.1 (C2); 63.8 (C3); 52.8 (OMe); 45.0 (C7); 24.5 (Me), 18.9 (Me). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 462 (80) M^+ , 361 (40) $[M-101]^+$, 333 (55) $[M-129]^+$, 301 (100) $[M-161]^+$, 269 (65) $[M-193]^+$, 241 (90) $[M-221]^+$, 168 (50) $[M-294]^+$, 109 (100) $[M-353]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 461.9977; estimado 461.9990; composición química 11C 12H 7O 2N 6F 2S.

7a'-Metoxi-4',7'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclohexan-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (31b):



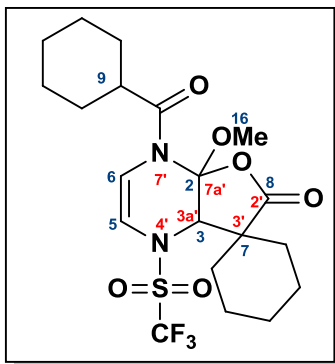
($C_{14}H_{16}F_6N_2O_7S_2$, $M = 502$ g/mol) se obtuvo se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido triflico y 1.70 mL (1.70 g, 6.2 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 114 °C (0.485 g, 0.967 mmol, 31%). **IR** ν (cm^{-1}): 3139 (=C-H); 1812 (C=O lactona); 1415 y 1228 (SO_2); 1129 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.28 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 6.25 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 4.40 (s, 1H, H3), 3.51 (s, 3H, OMe), 2.19-1.25 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.2 (C=O lactona); 119.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 112.9 (C6); 107.4 (C5); 104.9 (C2); 64.3 (C3); 52.6 (OMe); 47.3 (C7); 32.7, 27.7, 24.5, 21.0, 20.5 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 502 (15) M^+ , 369 (10) $[M-133]^+$, 341 (60) $[M-161]^+$, 153 (100) $[M-349]^+$, 121 (35) $[M-381]^+$, 81 (50) $[M-421]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 502.0300; estimado 502.0330; composición química 14C 16H 7O 2N 6F 2S.

7-Isobutiroil-7a-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-4-trifluorometan-sulfonil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina (32a):

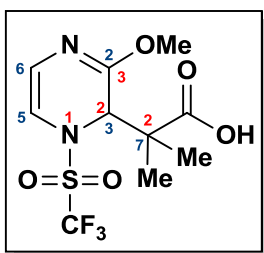


($C_{14}H_{19}F_3N_2O_6S$, $M = 400$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido triflico y 1.40 mL (1.44 g, 6.2 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 170 °C (0.238 g, 0.595 mmol, 20%). **IR** ν (cm^{-1}): 1813 (C=O lactona), 1682 (C=O amida); 1409 y 1232 (SO_2); 1149 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.97 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 6.06 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 4.58 (s, 1H, H3), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.19 (h, 1H, H11, $^3J_{11,Me} = 7$ Hz), 1.46 (s, 3H, H9), 1.21 (d, 3H, H12, $^3J_{11,12} = 7$ Hz), 1.20 (d, 3H, H13, $^3J_{11,13} = 7$ Hz), 1.19 (s, 3H, H10). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.5 (C=O lactona); 173.3 (C=O amida); 119.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz); 112.4 (C6), 104.8 (C2), 104.1 (C5), 61.2 (C3), 51.8 (OMe), 45.1 (C7), 34.4 (C11), 24.2 (C9), 20.4 (C10), 19.9 (C12), 19.3 (C13). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 400 (5) M^+ , 330 (25) $[M-70]^+$, 243 (100) $[M-157]^+$, 151 (55) $[M-249]^+$, 71 (30) $[M-329]^+$, 43 (65) $[M-357]^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 400.0924; estimado 400.0916; composición química 14C 19H 6O 2N 3F 1S.

7'-Ciclohexancarboxil-7a'-metoxi-4'-trifluorometansulfonil-espiro[ciclohexan-1,3'-2',3',3a',4',7',7a'-hexahidrofuro[2,3-*b*]pirazina] (32b):

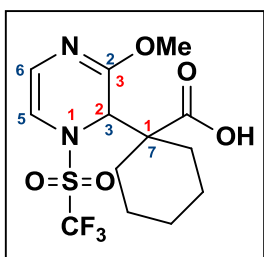


($C_{20}H_{27}F_3N_2O_6S$, $M = 480$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido triflico y 1.70 mL (1.70 g, 6.2 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 144 °C (0.465 g, 0.97 mmol, 31%). **IR** ν (cm^{-1}): 1799 (C=O lactona), 1698 (C=O amida), 1409 y 1230 (SO_2); 1118 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.98 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 6.06 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 4.46 (s, 1H, H3), 3.47 (s, 3H, OMe), 2.88 (m, 1H, H9), 1.82-1.25 (m, 20H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.2 (C=O lactona); 171.4 (C=O amida); 119.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 113.0 (C6); 104.3 (C5); 104.3 (C2); 61.9 (C3); 51.6 (OMe); 47.3 (C7); 44.9 (C9); 32.5, 30.1, 29.9, 27.8, 25.9, 25.7, 25.6, 24.5, 21.2, 20.9 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 480 (3) M^+ , 370 (35) $[M-110]^+$, 243 (100) $[M-237]^+$, 111 (15) $[M-369]^+$, 83 (45) $[M-397]^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 480.1545; estimado 480.1542; composición química 20C 27H 6O 2N 3F 1S.

Ácido 2-(3-metoxi-1-trifluorometansulfonil-1,2-dihidropirazin-2-il)-2-metilpropiónico (33a):

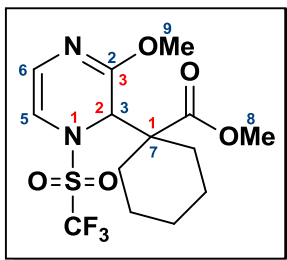
($C_{10}H_{13}F_3N_2O_5S$, $M = 330$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido trifílico y 1.40 mL (1.44 g, 6.2 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco que descompone a 128 °C (0.23 g, 0.696 mmol, 22%). **IR** ν (cm^{-1}): >3000 (OH); 1726 (C=O ácido carboxílico);

1611 (N=C); 1406 y 1230 (SO_2); 1143 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.70 (s, 1H, OH), 6.36 (s, 1H, H5), 6.17 (s, 1H, H6), 4.79 (s, 1H, H3), 3.82 (s, 3H, OMe), 1.34 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.8 (C=O ácido carboxílico), 158.0 (C2), 126.4 (C5), 120.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz), 110.6 (C6), 60.1 (C3), 54.4 (OMe), 47.2 (C7), 22.9 (Me), 20.7 (Me). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 330 (5) M^+ , 243 (100) $[M-87]^+$, 151 (25) $[M-179]^+$, 110 (24) $[M-220]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 331.0574; estimado 331.0576; composición química 10C 14H 5O 2N 3F 1S.

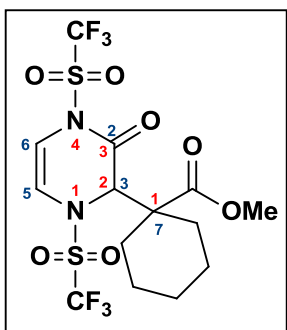
Ácido 1-(3-Metoxi-1-trifluorometansulfonil-1,2-dihidropirazin-2-il)-ciclohexano-1-carboxílico (33b):

($C_{13}H_{17}F_3N_2O_5S$, $M = 370$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido trifílico y 1.70 mL (1.70 g, 6.2 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco que descompone a 120 °C (0.282 g, 0.762 mmol, 25%). **IR** ν (cm^{-1}): 3400-2900 (OH); 1726 (C=O ácido carboxílico); 1606 (N=C); 1455 y 1232 (SO_2); 1151 (CF_3).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.08 (s, 1H, OH), 6.39 (s, 1H, H5), 6.15 (s, 1H, H6), 4.54 (s, 1H, H3), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.19-1.62 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 178.9 (C=O ácido carboxílico); 157.7 (C2); 126.9 (C5); 119.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 324$ Hz); 110.6 (C6); 60.9 (C3); 54.5 (OMe); 51.9 (C7); 31.6, 30.2, 30.2, 25.0, 22.9 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 370 (5) M^+ , 243 (100) $[M-127]^+$, 191 (10) $[M-179]$, 110 (25) $[M-260]^+$, 69 (25) $[M-301]^+$, 41 (23) $[M-329]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 371.0881; estimado 371.0889; composición química 13C 18H 5O 2N 3F 1S.

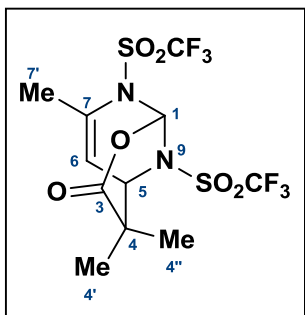
1-Metoxicarbonil-1-(3-metoxi-1-trifluorometansulfonil-1,2-dihidropirazin-2-il)-ciclohexano (34d):

($C_{14}H_{19}F_3N_2O_5S$, $M = 384$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 0.52 mL (0.88 g, 3.11 mmol) de anhídrido triflico y 0.73 mL (0.73 g, 3.41 mmol) del acetal **19d** y se obtuvo como un líquido incoloro (0.90 g, 2.35 mmol, 76%). **IR** ν (cm^{-1}): 1734 (C=O éster); 1637 (N=C); 1408 y 1230 (SO_2); 1144 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.37 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), 6.09 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), 4.48 (s, 1H, H3), 3.84 (s, 3H, H8), 3.67 (s, 3H, H9), 2.20-1.12 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.7 (C=O éster); 157.8 (C2); 126.4 (C5); 110.0 (C6); 119.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz); 61.0 (C3); 54.4 (C8); 52.4 (C9); 51.8 (C7); 31.8, 30.4, 25.1, 23.1, 23.0 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 384 (4) M^+ , 243 (100) $[M-141]^+$, 191 (10) $[M-193]^+$, 110 (25) $[M-247]^+$, 81 (20) $[M-303]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 385.1050; estimado 385.1045; composición química 14C 20H 5O 2N 3F 1S.

1-Metoxicarbonil-1-(3-oxo-1,4-bis(trifluorometansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-il)ciclohexano (35d):

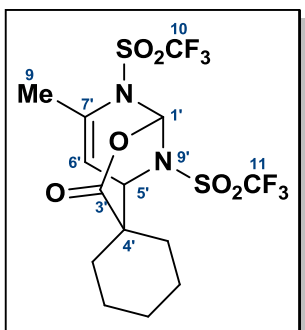
($C_{14}H_{16}F_6N_2O_7S_2$, $M = 502$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.34 g, 3.10 mmol) de 2-metoxipirazina, 1.07 mL (1.8 g, 6.2 mmol) de anhídrido triflico y 1.33 mL (1.33 g, 6.2 mmol) del acetal **19d** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 108 °C (0.75 g, 1.49 mmol, 96%). **IR** ν (cm^{-1}): 1764 (C=O éster), 1727 (N-C=O); 1423 y 1235 (SO_2); 1139 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.57 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 6$ Hz), 6.23 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 6$ Hz), 4.57 (s, 1H, H3), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.30-1.13 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.9 (C=O éster); 159.5 (C2); 115.3 (C5); 110.7 (C6); 119.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 323$ Hz); 67.4 (C3); 52.7 (OMe); 50.3 (C7); 32.8, 30.9, 24.8, 22.8, 22.7 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 502 (10) M^+ , 369 (15) $[M-133]^+$, 309 (17) $[M-193]^+$, 229 (55) $[M-273]^+$, 141 (90) $[M-361]^+$, 109 (50) $[M-393]^+$, 81 (100) $[M-421]^+$. **AR** (FAB^+) Observado 502.0299; estimado 502.0303; composición química 14C 16H 7O 2N 6F 2S.

4,4,7-Trimetil-8,9-bis(trifluorometansulfonil)-2-oxa-8,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (36a):

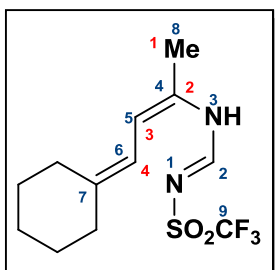


($C_{11}H_{12}F_6N_2O_6S_2$, $M = 446$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (3.19 mmol) de 4-metilpirimidina, 1.07 mL (1.79 g, 6.37 mmol) de anhídrido tríflico y 1.48 mL (1.48 g, 6.37 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo sólido blanco con p.f. = 120 °C (0.74 g, 1.67 mmol, 51%). **IR** ν (cm^{-1}): 3090 (=C-H); 1780 (C=O lactona); 1416 y 1234 (SO_2); 1146 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30 (s, 1H H1), 5.34 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), 4.16 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), 2.22 (s, 3H, H7'), 1.45 (s, 3H, H4'), 1.38 (s, 3H, H4''). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.4 (C=O lactona), 131.8 (C7), 119.3 (c, CF_3 , $J_{CF} = 318$ Hz), 106.3 (C6), 88.5 (C1), 56.7 (C5), 44.9 (C4), 25.4 (C4'), 22.3 (C4''), 20.6 (C7'). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 446 (10) M^+ , 313 (55) $[M-133]^+$, 242 (15) $[M-204]^+$, 135 (15) $[M-311]^+$, 70 (100) $[M-376]^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 447.0124; estimado 447.0119; composición química 11C 13H 6O 2N 6F 2S.

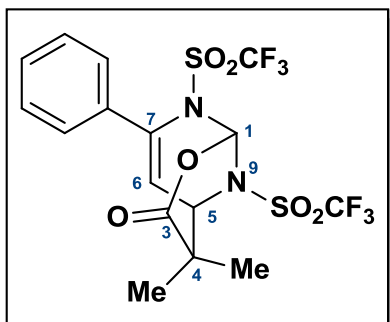
7'-Metil-8',9'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclohexan-1,4'-2'-oxa-8',9'-diazabicyclo[3.3.1]non-6'-en-3'-ona] (36b):



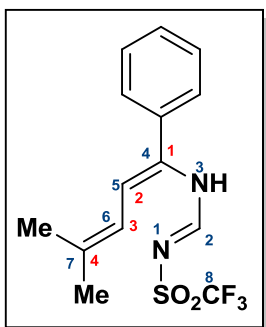
($C_{14}H_{16}F_6N_2O_6S_2$, $M = 486$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (3.19 mmol) de 4-metilpirimidina, 1.07 mL (1.79 g, 6.37 mmol) de anhídrido tríflico y 1.73 mL (1.73 g, 6.37 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 122 °C (0.57 g, 1.17 mmol, 36%). **IR** ν (cm^{-1}): 1784 (C=O lactona); 1415 y 1231 (SO_2); 1139 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26 (s, 1H, H1'), 5.29 (d, 1H, H6', $^3J_{5',6'} = 5$ Hz), 4.48 (d, 1H, H5', $^3J_{5',6'} = 5$ Hz), 2.22 (s, 3H, Me), 2.10-1.40 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.8 (C=O lactona); 131.8 (C6); 119.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 119.1 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz); 105.7 (C6'); 87.8 (C1'); 52.8 (C5'); 48.2 (C4'); 32.1, 30.8, 24.7, 20.7, 20.5 ($C_{ciclohexilo}$); 20.6 (C9). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 486 (5) M^+ , 353 (15) $[M-133]^+$, 287 (15) $[M-199]^+$, 258 (60) $[M-228]^+$, 216 (40) $[M-270]^+$, 110 (100) $[M-376]^+$. **AR (FAB $^+$)** Observado 487.0423; estimado 487.0432; composición química 14C 17H 6O 2N 6F 2S.

***N*-(*Z*)-4-ciclohexilidenbut-2-en-2-il)-*N'*-(trifluorometansulfonil) formimidamida (37b):**

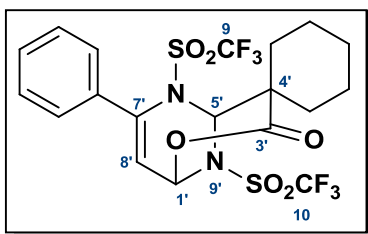
($C_{12}H_{17}F_3N_2O_2S$, $M = 310$ g/mol) se preparó a partir de 0.30 g (3.19 mmol) de 4-metilpirimidina, 1.07 mL (1.79 g, 6.37 mmol) de anhídrido triflico y 1.73 mL (1.73 g, 6.37 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido amarillo con p.f. = 62 °C (0.34 g, 1.1 mmol, 33%). IR ν (cm^{-1}): 3280 (N-H), 1277 (SO_2), 1152 (CF_3). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.27 (s, 1H, NH), 7.88 (s, 1H, H2), 6.25 (td, 1H, H6, $J = 11$ Hz, 1 Hz), 5.16 (d, 1H, H5, $J = 7$ Hz), 2.24 (s, 3H, Me), 2.34-1.59 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.0 (C4); 161.5 (C2); 137.1 (C7); 120.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 115.4 (C6); 98.8 (C5); 34.1, 28.5, 28.3, 27.1 26.4 ($C_{ciclohexilo}$); 19.8 (Me). EM (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 310 (45) M^+ , 177 (100) $[M-133]^+$, 95 (50) $[M-215]^+$, 69 (65) $[M-241]^+$. AR (FAB $^+$) Observado 311.1031; estimado 311.1041; composición química 12C 18H 2O 2N 3F 1S.

7-Fenil-4,4-dimetil-8,9-bis(trifluorometansulfonil)-2-oxa-8,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (38a)

($C_{16}H_{14}F_6N_2O_6S_2$, $M = 508$ g/mol) se preparó a partir de 0.15 g (0.96 mmol) de 4-fenilpirimidina, 0.54 mL (0.32 g, 1.92 mmol) de anhídrido triflico y 0.45 mL (0.45 g, 1.92 mmol) del acetal **19a**, relación 1:1 (**36a/37a**). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 – 7.30 (m, 5H, H_{arom}), 7.21 (s, 1H, H1), 5.35 (d, 1H, H6, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), 4.25 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 5$ Hz), 1.51 (s, 3H, Me), 1.36 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.5 (C=O lactona), 110.4 (C6), 119.1 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz), 88.8 (C1), 56.9 (C5), 45.3 (C4), 25.7 (Me), 22.7 (Me).

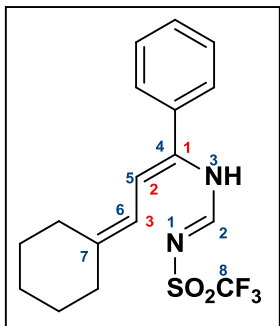
***N*-((*Z*)-4-metil-1-fenilpenta-1,3-dien-1-il)-*N'*-(trifluorometan-sulfonil)formimidamida (39a):**

($C_{14}H_{15}F_3N_2O_2S$, $M = 332$ g/mol) se preparó a partir de 0.15 g (0.96 mmol) de 4-fenilpirimidina, 0.54 mL (0.32 g, 1.92 mmol) de anhídrido triflico y 0.45 mL (0.45 g, 1.92 mmol) del acetal **19a**, relación 1:1 (**38a/39a**). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.33 (s, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, H2), 7.70 – 7.30 (m, 5H, H_{arom}), 6.18 (td, 1H, H6, $J = 11$ Hz, $J = 2$ Hz), 5.25 (d, 1H, H5, $^3J_{5,6} = 7$ Hz), 1.93 (s, 3H, Me), 1.74 (s, 3H, Me). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.5 (C4); 162.8 (C2); 136.2 (C7); 132.8, 131.54, 130.1, 129.6, 129.3, 128.1 (C_{arom}); 117.1 (C6), 98.7 (C5), 120.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz), 29.9 (Me), 17.5 (Me).

7'-Fenil-6',9'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclohexan-1,4'-2'-oxa-6',9'-diazabicyclo[3.3.1]non-7'-en-3'-ona (38b):

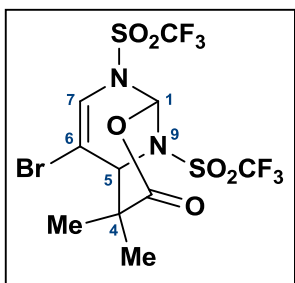
($C_{19}H_{18}F_6N_2O_6S_2$, $M = 548$ g/mol) se preparó a partir de 0.15 g (0.96 mmol) de 4-fenilpirimidina, 0.54 mL (0.32 g, 1.92 mmol) de anhídrido triflico y 0.52 mL (0.52 g, 1.92 mmol) del acetal **19b**, relación 1:2 (**36b/37b**). **IR** ν (cm^{-1}): 1756 (C=O lactona); 1411 y 1200 (SO_2); 1129 (CF_3). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.75 – 7.30 (m, 5H, H_{arom}), 6.48 (s, 1H, H5'), 6.00 (d, 1H, H1', $^3J_{1',8'} = 4$ Hz), 5.76 (d, 1H, H8', $^3J_{1',8'} = 4$ Hz), 2.50 – 1.40 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.5 (C=O lactona); 136.9 (C7'); 132.5, 131.1, 129.4, 126.5 (C_{arom}); 119.5 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 119.4 (c, CF_3 , $J_{CF} = 324$ Hz); 115.0 (C8'); 77.3 (C1'); 72.4 (C5'); 48.5 (C4'); 35.4, 30.1, 24.7, 21.1, 21.0 ($C_{ciclohexilo}$). **EM** (IE $^+$, 70 eV) m/z (%): 548 (2) M $^+$, 415 (5) [M-133] $^+$, 371 (20) [M-177] $^+$, 289 (10) [M-259] $^+$, 250 (55) [M-298] $^+$, 125 (100) [M-423] $^+$, 110 (45) [M-438] $^+$, 77 (65) [M-471] $^+$.

***N*-((*Z*)-3-ciclohexiliden-1-fenilprop-1-en-1-il)-*N'*-((trifluoro-metansulfonil)formimidamida (39b):**

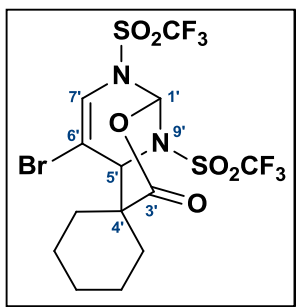


($C_{14}H_{15}F_3N_2O_2S$, $M = 332$ g/mol) se preparó a partir de 0.15 g (0.96 mmol) de 4-fenilpirimidina, 0.54 mL (0.32 g, 1.92 mmol) de anhídrido triflico y 0.52 mL (0.52 g, 1.92 mmol) del acetal **19b**, relación 1:2 (**38b/39b**). IR ν (cm^{-1}): 1555 y 1202 (SO_2); 1149 (CF_3). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.47 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, H2), 7.8-7.3 (m, 5H, H_{arom}), 6.20 (d, 1H, H6, $J = 11$ Hz), 5.29 (d, 1H, H5, $J = 7$ Hz), 2.30-1.50 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.1 (C_4); 162.1 (C_2); 136.2 (C_7); 132.6, 131.4, 129.1, 128.1 (C_{arom}); 120.0 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz); 116.6 (C_6); 98.7 (C_5); 33.8, 28.3, 28.2, 27.0, 26.2 ($C_{ciclohexilo}$).

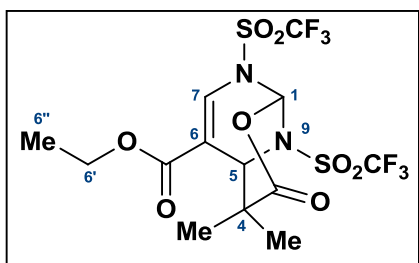
6-Bromo-4,4-dimetil-8,9-bis(trifluorometansulfonil)-2-oxa-8,9-diaza biciclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (40a):



($C_{10}H_9F_6BrN_2O_6S_2$, $M = 511$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 g (1.89 mmol) de 5-bromopirimidina, 0.63 mL (1.06 g, 3.77 mmol) de anhídrido triflico y 0.88 mL (0.88 g, 3.77 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 96°C (0.74 g, 1.46 mmol, 77%). IR ν (cm^{-1}): 3102 ($=C-H$); 1779 ($C=O$ lactona); 1425 y 1205 (SO_2); 1146 (CF_3). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.15 (s, 1H, H7), 6.96 (s, 1H, H1), 4.41 (s, 1H, H5), 1.59 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 1H, Me). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.3 ($C=O$ lactona); 121.7 (C_7); 119.3 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz), 119.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz); 98.9 (C_6); 86.20 (C_1); 62.3 (C_5); 45.1 (C_4), 26.9 (Me), 23.0 (Me). EM (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 511 (90) M^+ , 431 (100) $[M-80]^+$, 379 (65) $[M-132]^+$, 244 (35) $[M-267]^+$, 70 (45) $[M-411]^+$.

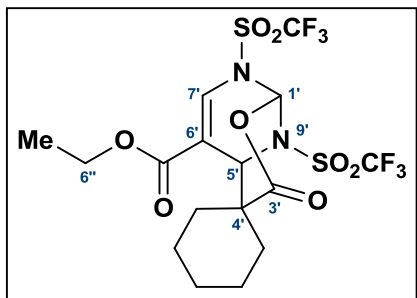
6'-Bromo-8',9'-bis(trifluorometansulfonil)espiro[ciclohexan-1,4'-2'oxa-8',9'-diazabicyclo[3.3.1]non-6'-en-3'-ona (40b):

($C_{13}H_{13}F_6BrN_2O_6S_2$, $M = 550$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 g (1.89 mmol) de 5-bromopirimidina, 0.63 mL (1.06 g, 3.77 mmol) de anhídrido triflico y 1.03 mL (1.03 g, 3.77 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 101 °C (0.95 g, 1.73 mmol, 88%). IR ν (cm^{-1}): 1781 (C=O lactona); 1423 y 1235 (SO_2); 1141 (CF_3). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.09 (s, 1H, H1'), 6.97 (s, 1H, H7'), 4.74 (s, 1H, H6'), 2.50-1.00 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.9 (C=O lactona); 121.9 (C7'); 119.1 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz), 118.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz); 98.4 (C6'); 85.5 (C1'); 58.3 (C5'); 49.2, 33.7, 29.9, 24.7, 21.4, 20.9 ($C_{ciclohexilo}$). EM (FAB^+ , 3 eV) m/z (%): 553 (10) M^+ , 471 (20) $[M-82]^+$, 417 (30) $[M-136]^+$, 284 (10) $[M-269]^+$, 214 (10) $[M-341]^+$, 110 (100) $[M-443]^+$, 69 (20) $[M-484]$. AR (FAB^+) Observado 550.9388; estimado 550.9381; composición química 13C 14H 6O 2N Br 6F 2S.

6-Etoxicarbonil-4,4-dimetil-8,9-bis(trifluorometan-sulfonil)-2-oxa-8,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (41a):

($C_{13}H_{14}F_6N_2O_8S_2$, $M = 504$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.348 g, 2.29 mmol) de 5-pirimidincarboxilato de etilo, 0.77 mL (1.29 g, 4.57 mmol) de anhídrido triflico y 1.06 mL (1.06 g, 4.57 mmol) del acetal **19a** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 110 °C (0.90 g, 1.78 mmol, 78%). IR ν (cm^{-1}): 3042 (=C-H); 1782 (C=O éster); 1714 (C=O lactona); 1418 y 1229 (SO_2); 1138 (CF_3). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (s, 1H, H7), 7.18 (s, 1H, H1), 4.92 (d, 1H, H5, $^4J_{5,Me} = 2$ Hz), 4.32 (c, 2H, H6', $^3J_{6',6''} = 7$ Hz), 1.56 (t, 3H, Me, $^4J_{5,Me} = 2$ Hz), 1.35 (t, 3H, H6'', $^3J_{6',6''} = 7$ Hz), 1.31 (s, 3H, H7b). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.6 (C=O lactona), 162.7 (C=O éster), 129.3 (C7), 119.1 (c, CF_3 , $J_{CF} = 320$ Hz), 118.9 (c, CF_3 , $J_{CF} = 321$ Hz), 112.3 (C6), 86.6 (C1), 62.4 (C6'), 55.8 (C5), 44.7 (C4), 26.4 (Me), 21.8 (Me), 14.1 (6''). EM (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 505 (10) $(M+1)^+$, 459 (12) $[(M+1)-46]^+$, 343 (60) $[(M+1)-162]^+$, 149 (10) $[(M+1)-356]^+$, 70 (100) $[(M+1)-435]^+$. AR (FAB^+) Observado 505.0168; estimado 505.0174; composición química 13C 15H 8O 2N 6F 2S.

6'-Etoxicarbonil-8',9'-bis(trifluorometansulfonil)espiro-[ciclohexan-1,4'-2'oxa-8',9'-diazabicyclo[3.3.1]non-6'-en-3'-ona (41b):



($C_{16}H_{18}F_6N_2O_8S_2$, $M = 544$ g/mol) se preparó a partir de 0.3 mL (0.348 g, 2.29 mmol) de 5-pirimidincarboxilato de etilo, 0.77 mL (1.29 g, 4.57 mmol) de anhídrido trifílico y 1.25 mL (1.25 g, 4.57 mmol) del acetal **19b** y se obtuvo como sólido blanco con p.f. = 116 °C (1.20 g, 2.21 mmol, 97%). **IR** ν (cm^{-1}): 1794 (C=O éster); 1718 (C=O lactona);

1419 y 1237 (SO_2); 1137 (CF_3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.60 (s, 1H, H7'), 7.12 (s, 1H, H1'), 5.09 (d, 1H, H5', $^4J_{1,5'} = 2$ Hz), 4.31 (c, 2H, H6'', $^3J_{6'',Me} = 7$ Hz), 2.00-1.40 (m, 10H, $H_{ciclohexilo}$), 1.34 (t, 3H, Me, $^3J_{6'',Me} = 7$ Hz). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.2 (C=O lactona); 163.0 (C=O éster); 129.6 (C7'); 119.3 (c, CF_3 , $J_{CF} = 322$ Hz); 119.2 (c, CF_3 , $J_{CF} = 324$ Hz); 112.6 (C6'); 86.6 (C1'); 62.6 (C6''); 54.9 (C5'); 48.2 (C4'); 34.1, 30.1, 24.9, 21.5, 21.4 ($C_{ciclohexilo}$); 14.3 (Me). **EM** (IE^+ , 3 eV) m/z (%): 545 (2) ($M+1$) $^+$, 499 (5) [$(M+1)-46$] $^+$, 383 (15) [$(M+1)-162$] $^+$, 110 (100) [$(M+1)-435$] $^+$. **AR** (**FAB** $^+$) Observado 545.0500; estimado 545.0487; composición química 16C 19H 8O 2N 6F 2S.

DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN CELULAR

Las células fueron adaptadas al medio de cultivo RPMI-1640 adicionando suero fetal bovino al 10% y una mezcla de antibióticos-antimicóticos al 10% y 2 mM de glutamina. Con excepción de la línea celular K-562, las líneas restantes se adhirieron a las botellas de cultivo y para cosecharlas se adicionó 1 mL de tripsina-EDTA al 0.05%. Una vez que las células se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5-10 mL del medio de cultivo para inactivar la tripsina que produce la digestión de las proteínas de adherencia. Las células en suspensión se depositaron en tubos cónicos y se centrifugaron por tres minutos; ya formado el paquete celular, se adicionó el medio de cultivo para resuspender las células. De la suspensión se tomaron 0.05 mL del inóculo y se resuspendieron en 0.45 mL de azul de triptano, colorante que permite contar las células vivas. Posteriormente, se tomó una alícuota de 10 μ L y el contenido de las células se realizó en una cámara de Neubauer con ayuda de un microscopio. El número de células por mililitro de suspensión se obtuvo con la siguiente ecuación:

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

Donde:

C = número de células en 1 mL de suspensión

RC = promedio de células obtenido de la cuenta de los 4 cuadrantes de la cámara

Determinando el número de células por mililitro se realizaron los ajustes necesarios. Para realizar los ensayos se utilizaron microplacas de plástico, cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preinoculó por 24 h a 37 °C. Posteriormente, se adicionaron 50 μ M de las sustancias prueba o fármacos de referencia. Nuevamente la placa se incubó por 48 h bajo las condiciones mencionadas anteriormente.

Al finalizar el periodo de incubación de los compuestos con las células fueron fijados. El teñido de las células fijadas se hizo con una solución al 0.4% de sulforodamina B (Figura 4.1) y se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente. El colorante se extrajo con una disolución de 10 mM de base Tris (Sigma). Las absorbancias se determinaron en un lector de placas con una longitud de onda (λ) de 515 nm. La intensidad del color es directamente proporcional al número de células vivas, por lo tanto, a mayor coloración menor porcentaje de inhibición del crecimiento celular. Se tomó como referencia al *cis*-platino (50 μ M), un agente terapéutico bastante activo ampliamente utilizado en el tratamiento contra el cáncer.

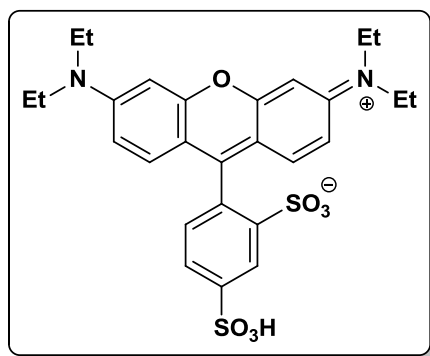


Figura 4.1: Sulforodamina B

La citotoxicidad se calculó conforme a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición celular} = 100 - \left[\frac{B}{A \times 100} \right]$$

Donde:

A = densidad óptica (DO) de las células sin tratar

B = DO de las células tratadas con las sustancias prueba o de referencia

DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE CI_{50}

Los compuestos que presentaron resultados elevados de inhibición celular (>50%), se utilizaron para determinar la concentración que inhibe el crecimiento del 50% de las células cancerosas (CI_{50}); para lo cual se realizaron las curvas de concentración de las sustancias problema contra la respuesta para las líneas celulares cancerosas humanas, llevando a cabo el procedimiento citado en el ensayo preliminar, para cada uno de los puntos de las curvas.

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) seguido de la prueba de Dunnett con la finalidad de aislar los grupos que mostraron 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: $IC_{50} = (50-b)/m$

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

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

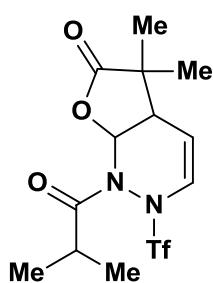
Donde:

σ = desviación estándar de los valores obtenidos de IC_{50}

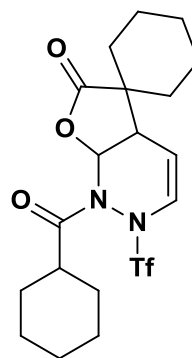
n = número total de datos

ANEXO 1

Información cristalográfica



20a



20b

Tabla A1. Datos cristalográficos de 20a y 20b.

Compuesto	20a	20b
Fórmula	C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₅ S	C ₁₉ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₅ S
Peso Molecular (g/mol)	370.35	450.47
Tamaño del cristal (mm)	0.19x0.19x0.15	0.28x0.19x0.12
λ (Å)	0.71073	0.7073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>		
<i>a</i> (Å)	6.080(2)	12.870(2)
<i>b</i> (Å)	27.407(8)	11.336(1)
<i>c</i> (Å)	10.174(3)	29.431(4)
α (°)	90	90
β (°)	96.542(5)	102.413(2)
γ (°)		90
Volumen (Å ³)	1684.3(9)	4193.5
Z	4	8
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.460	1.427
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.249	0.214
Intervalo θ (°)	2.15 a 25.38	1.90 a 25.38
Reflexiones colectadas	13803	45198

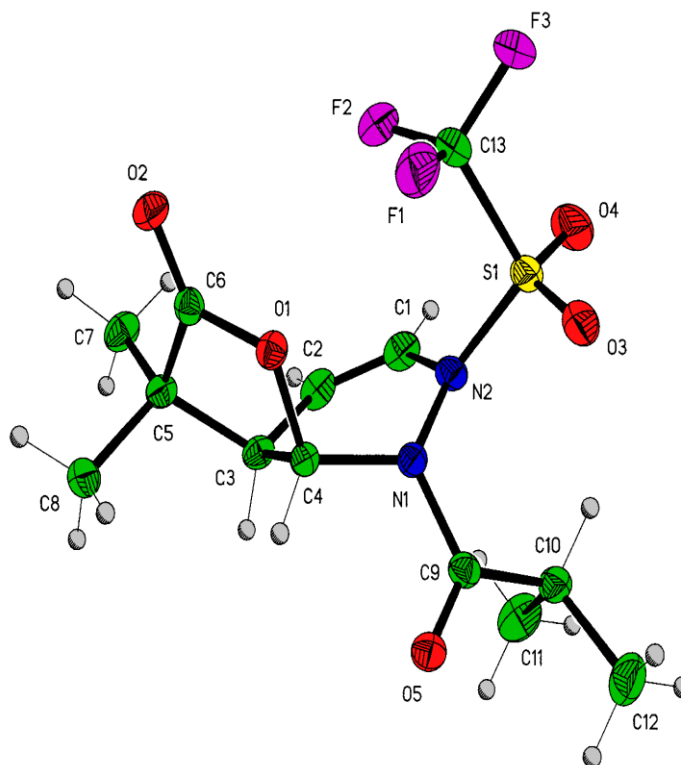


Tabla A2. Distancias de enlace (Å) de 20a.

S(1)-O(4)	1.407(2)	C(1)-C(2)	1.322(3)
S(1)-O(3)	1.409(2)	C(2)-C(3)	1.486(3)
S(1)-N(2)	1.645(2)	C(3)-C(4)	1.530(3)
S(1)-C(13)	1.841(5)	C(3)-C(5)	1.550(3)
S(1)-C(13B)	1.844(15)	C(5)-C(6)	1.516(3)
O(1)-C(6)	1.368(3)	C(5)-C(7)	1.521(3)
O(1)-C(4)	1.446(3)	C(5)-C(8)	1.536(3)
O(2)-C(6)	1.195(3)	C(9)-C(10)	1.506(3)
O(5)-C(9)	1.205(3)	C(10)-C(12)	1.512(3)
N(1)-N(2)	1.399(2)	C(10)-C(11)	1.525(3)
N(1)-C(9)	1.413(3)	C(13)-F(2)	1.317(5)
N(1)-C(4)	1.448(3)	C(13)-F(1)	1.318(5)
N(2)-C(1)	1.419(3)	C(13)-F(3)	1.323(5)

Tabla A3. Ángulos de enlace (°) de 20a.

O(4)-S(1)-O(3)	123.70(12)	C(6)-C(5)-C(7)	112.51(19)
O(4)-S(1)-N(2)	105.86(11)	C(6)-C(5)-C(8)	107.33(19)
O(3)-S(1)-N(2)	108.50(10)	C(7)-C(5)-C(8)	109.6(2)
O(4)-S(1)-C(13)	105.9(3)	C(6)-C(5)-C(3)	100.90(18)
O(3)-S(1)-C(13)	102.8(3)	C(7)-C(5)-C(3)	115.36(19)
N(2)-S(1)-C(13)	109.6(2)	C(8)-C(5)-C(3)	110.65(18)
C(6)-O(1)-C(4)	109.88(17)	O(2)-C(6)-O(1)	120.4(2)
N(2)-N(1)-C(9)	118.91(18)	O(2)-C(6)-C(5)	129.8(2)
N(2)-N(1)-C(4)	115.43(17)	O(1)-C(6)-C(5)	109.81(19)
C(9)-N(1)-C(4)	119.20(18)	O(5)-C(9)-N(1)	117.8(2)
N(1)-N(2)-C(1)	117.22(19)	O(5)-C(9)-C(10)	123.6(2)
N(1)-N(2)-S(1)	117.41(15)	N(1)-C(9)-C(10)	118.5(2)
C(1)-N(2)-S(1)	121.21(16)	C(9)-C(10)-C(12)	110.7(2)
C(2)-C(1)-N(2)	120.6(2)	C(9)-C(10)-C(11)	107.1(2)
C(1)-C(2)-C(3)	124.9(2)	C(12)-C(10)-C(11)	111.7(2)
C(2)-C(3)-C(4)	110.8(2)	F(2)-C(13)-F(1)	109.1(4)
C(2)-C(3)-C(5)	113.41(19)	F(2)-C(13)-F(3)	109.7(5)
C(4)-C(3)-C(5)	100.98(17)	F(1)-C(13)-F(3)	108.1(5)
O(1)-C(4)-N(1)	108.15(17)	F(2)-C(13)-S(1)	110.9(5)
O(1)-C(4)-C(3)	105.21(17)	F(1)-C(13)-S(1)	111.4(4)
N(1)-C(4)-C(3)	114.06(18)	F(3)-C(13)-S(1)	107.5(5)

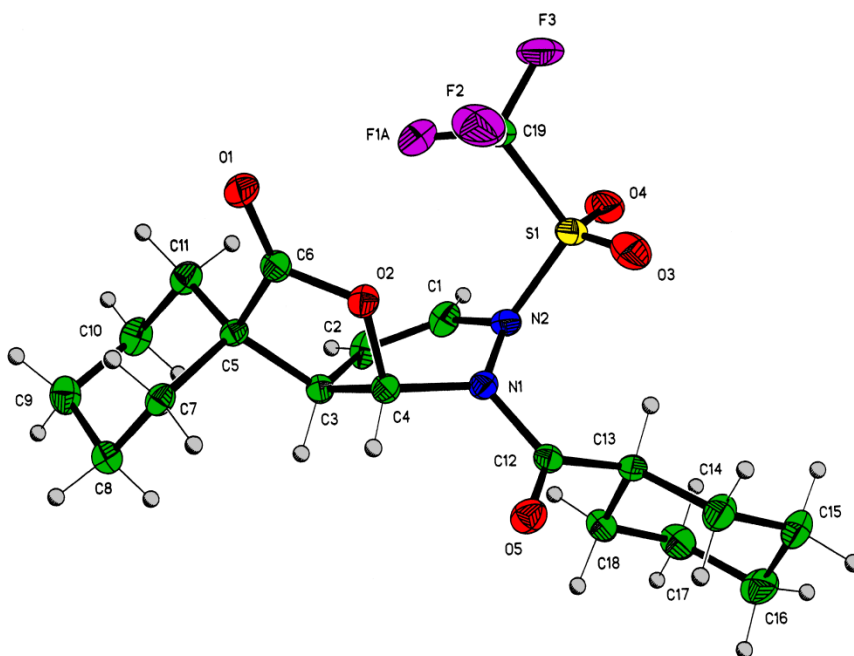
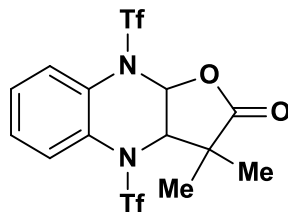


Tabla A4. Distancias de enlace (Å) de 20b.

S(1A)-O(3)	1.407(2)	C(5A)-C(11)	1.525(3)
S(1A)-O(4)	1.412(2)	C(5A)-C(7)	1.549(3)
S(1A)-N(2)	1.650(2)	C(7A)-C(8)	1.518(3)
S(1A)-C(19)	1.845(3)	C(8A)-C(9)	1.515(3)
O(1A)-C(6)	1.200(2)	C(9A)-C(10)	1.514(3)
O(2A)-C(6)	1.360(2)	C(10A)-C(11)	1.514(3)
O(2A)-C(4)	1.446(2)	C(12A)-C(13)	1.506(3)
O(5A)-C(12)	1.211(2)	C(13A)-C(14)	1.521(3)
N(1A)-N(2)	1.393(2)	C(13A)-C(18)	1.533(3)
N(1A)-C(12)	1.400(2)	C(14A)-C(15)	1.522(3)
N(1A)-C(4)	1.435(2)	C(15A)-C(16)	1.512(3)
N(2A)-C(1)	1.423(3)	C(16A)-C(17)	1.515(3)
C(1A)-C(2)	1.314(3)	C(17A)-C(18)	1.515(3)
C(2A)-C(3)	1.494(3)	C(19A)-F(2)	1.299(4)
C(3A)-C(4)	1.528(3)	C(19A)-F(1)	1.319(4)
C(3A)-C(5)	1.554(3)	C(19A)-F(3)	1.329(4)
C(5A)-C(6)	1.514(3)		

Tabla A5. Ángulos de enlace (°) de 20b.

O(3A)-S(1A)-O(4A)	123.37(11)	C(7A)-C(5A)-C(3A)	110.30(16)
O(3A)-S(1A)-N(2A)	108.08(9)	O(1A)-C(6A)-O(2A)	120.5(2)
O(4A)-S(1A)-N(2A)	105.57(10)	O(1A)-C(6A)-C(5A)	128.5(2)
O(3A)-S(1A)-C(19A)	105.58(17)	O(2A)-C(6A)-C(5A)	110.94(17)
O(4A)-S(1A)-C(19A)	104.44(15)	C(8A)-C(7A)-C(5A)	112.79(16)
N(2A)-S(1A)-C(19A)	109.28(15)	C(9A)-C(8A)-C(7A)	111.22(18)
N(2A)-S(1A)-C(19A)	108.3(9)	C(10A)-C(9A)-C(8A)	110.59(18)
C(6A)-O(2A)-C(4A)	110.19(15)	C(9A)-C(10A)-C(11A)	111.31(18)
N(2A)-N(1A)-C(12A)	119.81(17)	C(10A)-C(11A)-C(5A)	112.80(18)
N(2A)-N(1A)-C(4A)	117.21(16)	O(5A)-C(12A)-N(1A)	118.31(19)
C(12A)-N(1A)-C(4A)	121.40(17)	O(5A)-C(12A)-C(13A)	122.9(2)
N(1A)-N(2A)-C(1A)	115.71(17)	N(1A)-C(12A)-C(13A)	118.65(19)
N(1A)-N(2A)-S(1A)	118.27(13)	C(12A)-C(13A)-C(14A)	111.08(18)
C(1A)-N(2A)-S(1A)	120.23(15)	C(12A)-C(13A)-C(18A)	106.96(16)
C(2A)-C(1A)-N(2A)	120.8(2)	C(14A)-C(13A)-C(18A)	110.88(17)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	124.7(2)	C(13A)-C(14A)-C(15A)	110.96(19)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	111.65(17)	C(16A)-C(15A)-C(14A)	111.0(2)
C(2A)-C(3A)-C(5A)	114.34(17)	C(15A)-C(16A)-C(17A)	111.29(19)
C(4A)-C(3A)-C(5A)	102.33(15)	C(16A)-C(17A)-C(18A)	111.34(19)
N(1A)-C(4A)-O(2A)	108.13(16)	C(17A)-C(18A)-C(13A)	111.20(18)
N(1A)-C(4A)-C(3A)	114.36(16)	F(2A)-C(19A)-F(1A)	108.6(3)
O(2A)-C(4A)-C(3A)	106.34(15)	F(2A)-C(19A)-F(3A)	108.6(3)
C(6A)-C(5A)-C(11A)	110.64(17)	F(1A)-C(19A)-F(3A)	108.8(4)
C(6A)-C(5A)-C(7A)	106.72(16)	F(2A)-C(19A)-S(1A)	111.5(3)
C(11A)-C(5A)-C(7A)	109.15(17)	F(1A)-C(19A)-S(1A)	111.0(3)
C(6A)-C(5A)-C(3A)	102.04(16)	F(3A)-C(19A)-S(1A)	108.4(4)
C(11A)-C(5A)-C(3A)	117.35(17)		



21a

Tabla A6. Datos cristalográficos de 21a.

Fórmula	C ₁₄ H ₁₂ F ₆ N ₂ O ₆ S ₂
Peso Molecular (g/mol)	482.38
Tamaño del cristal (mm)	0.468x0.226x0.098
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unidad	
a (Å)	9.453(1)
b (Å)	10.363(1)
c (Å)	10.410(1)
α (°)	99.934(2)
β (°)	108.975(2)
γ (°)	92.656(2)
Volumen (Å³)	944.2(2)
Z	2
Densidad calculada (Mg/m³)	1.697
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.376
Intervalo θ (°)	2.11 a 25.37
Reflexiones colectadas	10431

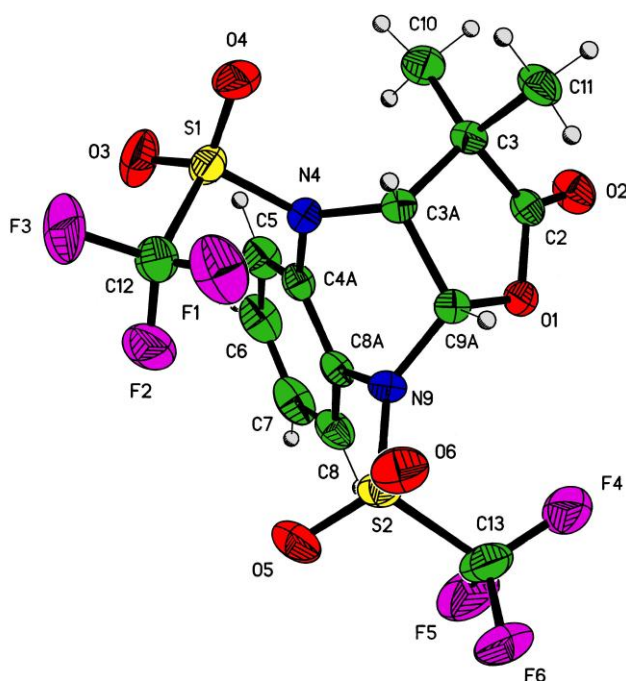
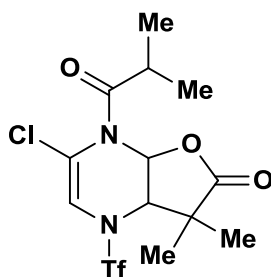


Tabla A7. Distancias de enlace (Å) de 21a.

S(1)-O(3)	1.404(2)	C(3A)-C(9A)	1.540(2)
S(1)-O(4)	1.410(2)	N(4)-C(4A)	1.435(2)
S(1)-N(4)	1.622(2)	C(4A)-C(8A)	1.375(3)
S(1)-C(12)	1.830(2)	C(4A)-C(5)	1.389(3)
S(2)-O(5)	1.407(2)	C(5)-C(6)	1.363(3)
S(2)-O(6)	1.413(2)	C(6)-C(7)	1.368(4)
S(2)-N(9)	1.615(2)	C(7)-C(8)	1.390(3)
S(2)-C(13)	1.831(3)	C(8)-C(8A)	1.381(3)
O(2)-C(2)	1.192(2)	C(8A)-N(9)	1.445(2)
O(1)-C(2)	1.358(2)	N(9)-C(9A)	1.456(2)
O(1)-C(9A)	1.435(2)	C(12)-F(3)	1.298(8)
C(2)-C(3)	1.511(3)	C(12)-F(2)	1.304(8)
C(3)-C(10)	1.517(3)	C(12)-F(1)	1.304(9)
C(3)-C(3A)	1.536(2)	C(13)-F(5)	1.303(9)
C(3)-C(11)	1.537(3)	C(13)-F(4)	1.305(10)
C(3A)-N(4)	1.476(2)	C(13)-F(6)	1.323(9)

Tabla A8. Ángulos de enlace (°) de 21a.

O(3)-S(1)-O(4)	122.33(12)	C(8)-C(8A)-N(9)	124.55(18)
O(3)-S(1)-N(4)	109.71(9)	C(8A)-N(9)-C(9A)	114.24(13)
O(4)-S(1)-N(4)	107.94(9)	C(8A)-N(9)-S(2)	124.42(12)
O(3)-S(1)-C(12)	105.48(12)	C(9A)-N(9)-S(2)	121.32(11)
O(4)-S(1)-C(12)	105.32(12)	O(1)-C(9A)-N(9)	107.38(13)
N(4)-S(1)-C(12)	104.58(10)	O(1)-C(9A)-C(3A)	106.18(13)
O(5)-S(2)-O(6)	123.47(10)	N(9)-C(9A)-C(3A)	112.21(13)
O(5)-S(2)-N(9)	108.66(9)	F(3)-C(12)-F(2)	109.2(7)
O(6)-S(2)-N(9)	108.28(8)	F(3)-C(12)-F(1)	110.4(8)
O(5)-S(2)-C(13)	106.12(13)	F(2)-C(12)-F(1)	108.4(8)
O(6)-S(2)-C(13)	103.89(13)	F(3)-C(12)-S(1)	108.4(7)
N(9)-S(2)-C(13)	104.86(11)	F(2)-C(12)-S(1)	111.5(6)
C(12)-O(1)-C(9A)	111.32(13)	F(1)-C(12)-S(1)	108.9(7)
O(2)-C(2)-O(1)	120.18(18)	F(5)-C(13)-F(4)	110.1(9)
O(2)-C(2)-C(3)	128.98(18)	F(5)-C(13)-F(6)	106.6(8)
O(1)-C(2)-C(3)	110.80(15)	F(4)-C(13)-F(6)	107.0(8)
C(2)-C(3)-C(10)	111.41(16)	F(5)-C(13)-S(2)	110.5(8)
C(2)-C(3)-C(3A)	102.70(14)	F(4)-C(13)-S(2)	112.4(9)
C(10)-C(3)-C(3A)	116.05(16)	F(6)-C(13)-S(2)	110.1(8)
C(2)-C(3)-C(11)	106.88(15)	C(8A)-C(4A)-C(5)	120.43(19)
C(10)-C(3)-C(11)	110.87(17)	C(8A)-C(4A)-N(4)	117.01(15)
C(3A)-C(3)-C(11)	108.28(15)	C(5)-C(4A)-N(4)	122.47(18)
N(4)-C(3A)-C(3)	114.06(14)	C(6)-C(5)-C(4A)	119.0(2)
N(4)-C(3A)-C(9A)	110.68(13)	C(5)-C(6)-C(7)	120.9(2)
C(3)-C(3A)-C(9A)	103.75(13)	C(6)-C(7)-C(8)	120.7(2)
C(4A)-N(4)-C(3A)	118.09(14)	C(8A)-C(8)-C(7)	118.4(2)
C(4A)-N(4)-S(1)	121.94(12)	C(4A)-C(8A)-C(8)	120.44(18)
C(3A)-N(4)-S(1)	118.62(11)	C(4A)-C(8A)-N(9)	114.85(15)



28a

Tabla A9. Datos cristalográficos de 28a.

Fórmula	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₅ S
Peso Molecular (g/mol)	404.79
Tamaño del cristal (mm)	0.388x0.238x0.238
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	
a (Å)	11.171(2)
b (Å)	11.550(2)
c (Å)	15.926(2)
α (°)	97.247(2)
β (°)	103.735(2)
γ (°)	110.879(2)
Volumen (Å³)	1814.1(5)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m³)	1.482
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.381
Intervalo θ (°)	1.94 a 25.35
Reflexiones colectadas	24689

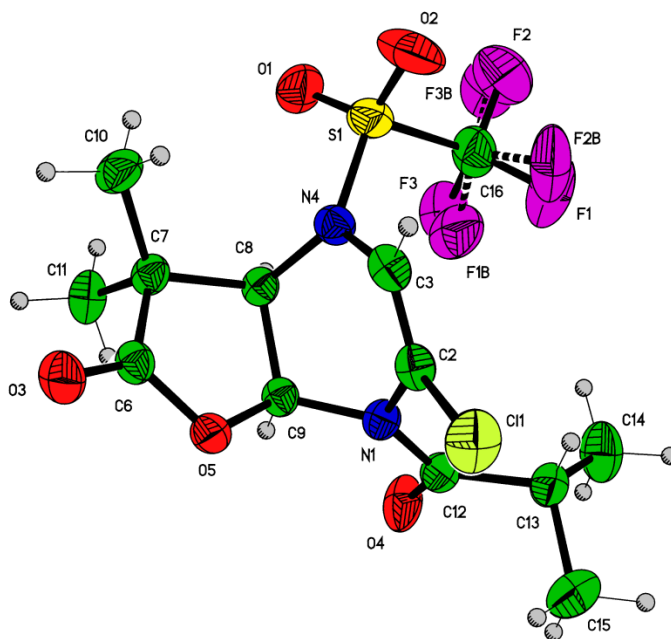
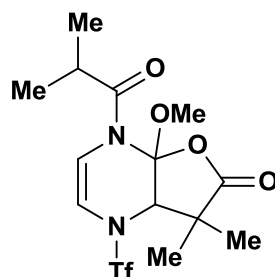


Tabla A10. Distancias de enlace (Å) de 28a.

S(1)-O(1)	1.407(2)	C(6)-C(7)	1.507(3)
S(1)-O(2)	1.411(2)	C(7)-C(10)	1.522(3)
S(1)-N(4)	1.612(2)	C(7)-C(11)	1.542(3)
S(1)-C(16)	1.840(3)	C(7)-C(8)	1.543(3)
Cl(1)-C(2)	1.728(2)	C(8)-C(9)	1.533(3)
O(3)-C(6)	1.202(3)	C(12)-C(13)	1.507(3)
O(4)-C(12)	1.207(3)	C(13)-C(14)	1.510(4)
N(4)-C(3)	1.421(3)	C(13)-C(15)	1.513(4)
N(4)-C(8)	1.489(3)	C(16)-F(2B)	1.284(11)
C(2)-C(3)	1.311(3)	C(16)-F(3B)	1.294(12)
C(2)-N(1)	1.409(3)	C(16)-F(2)	1.306(9)
N(1)-C(12)	1.400(3)	C(16)-F(3)	1.310(9)
N(1)-C(9)	1.444(3)	C(16)-F(1)	1.311(9)
O(5)-C(6)	1.351(3)	C(16)-F(1B)	1.312(12)
O(5)-C(9)	1.443(3)		

Tabla A11. Ángulos de enlace (°) de 28a.

O(1)-S(1)-O(2)	123.52(16)	C(11)-C(7)-C(8)	108.00(17)
O(1)-S(1)-N(4)	109.01(11)	N(4)-C(8)-C(9)	109.40(17)
O(2)-S(1)-N(4)	108.94(13)	N(4)-C(8)-C(7)	113.87(17)
O(1)-S(1)-C(16)	104.45(15)	C(9)-C(8)-C(7)	102.92(16)
O(2)-S(1)-C(16)	104.71(16)	O(5)-C(9)-N(1)	107.99(17)
N(4)-S(1)-C(16)	104.43(13)	O(5)-C(9)-C(8)	105.77(16)
C(3)-N(4)-C(8)	119.74(17)	N(1)-C(9)-C(8)	113.59(17)
C(3)-N(4)-S(1)	119.07(15)	O(4)-C(12)-N(1)	119.2(2)
C(8)-N(4)-S(1)	120.53(15)	O(4)-C(12)-C(13)	122.2(2)
C(3)-C(3)-N(4)	117.7(2)	N(1)-C(12)-C(13)	118.6(2)
C(3)-C(2)-N(1)	119.1(2)	C(12)-C(13)-C(14)	109.8(2)
C(3)-C(2)-Cl(1)	120.82(18)	C(12)-C(13)-C(15)	109.8(2)
N(1)-C(2)-Cl(1)	119.03(17)	C(14)-C(13)-C(15)	111.4(3)
C(12)-N(1)-C(2)	126.69(18)	F(2B)-C(16)-F(3B)	111.0(10)
C(12)-N(1)-C(9)	119.63(18)	F(2)-C(16)-F(3)	108.0(9)
C(2)-N(1)-C(9)	112.94(17)	F(2)-C(16)-F(1)	108.0(8)
C(6)-O(5)-C(9)	110.90(16)	F(3)-C(16)-F(1)	107.4(8)
O(3)-C(6)-O(5)	121.0(2)	F(2B)-C(16)-F(1B)	108.6(10)
O(3)-C(6)-C(7)	128.0(2)	F(3B)-C(16)-F(1B)	108.4(11)
O(5)-C(6)-C(7)	110.95(17)	F(2B)-C(16)-S(1)	106.8(12)
C(6)-C(7)-C(10)	110.90(19)	F(3B)-C(16)-S(1)	111.3(12)
C(6)-C(7)-C(11)	107.32(19)	F(2)-C(16)-S(1)	108.7(14)
C(10)-C(7)-C(11)	110.8(2)	F(3)-C(16)-S(1)	109.3(10)
C(6)-C(7)-C(8)	102.33(17)	F(1)-C(16)-S(1)	115.2(9)
C(10)-C(7)-C(8)	116.82(19)	F(1B)-C(16)-S(1)	110.7(9)



32a

Tabla A12. Datos cristalográficos de 32a.

Fórmula	C ₁₄ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₆ S
Peso Molecular (g/mol)	400.37
Tamaño del cristal (mm)	0.386x0.188x0.138
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unidad	
a (Å)	8.294(1)
b (Å)	7.654(1)
c (Å)	28.814(4)
α (°)	90
β (°)	93.174(2)
γ (°)	90
Volumen (Å³)	1826.3(5)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m³)	1.456
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.240
Intervalo θ (°)	2.52 a 25.38
Reflexiones colectadas	14037

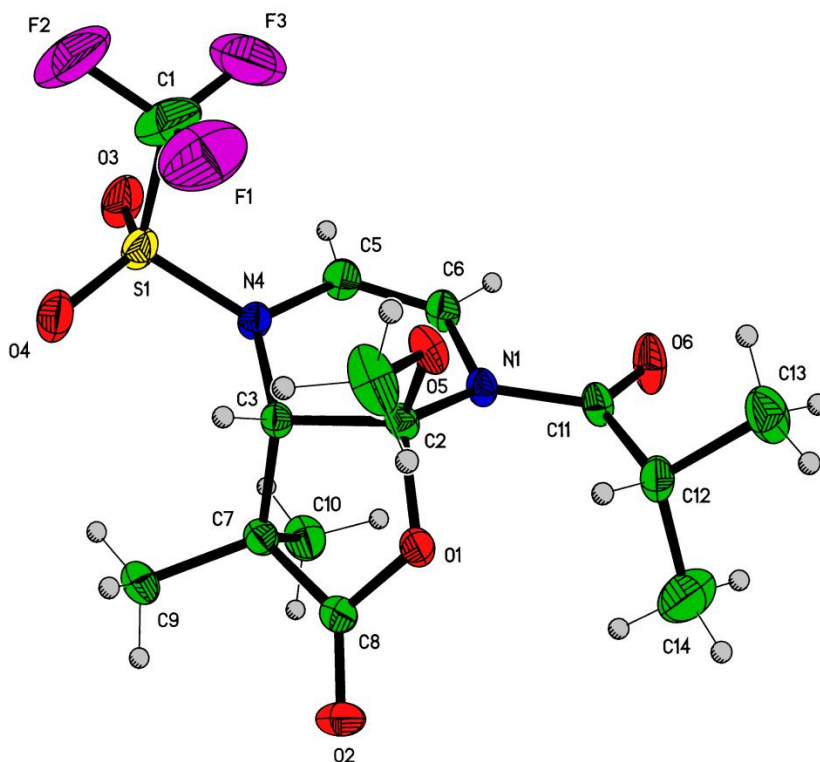
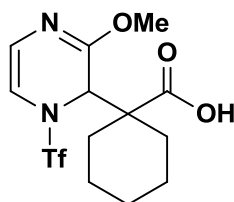


Tabla A13. Distancias de enlace (Å) de 32a.

S(1)-O(3)	1.397(3)	N(4)-C(3)	1.465(4)
S(1)-O(4)	1.415(3)	C(3)-C(7)	1.531(5)
S(1)-N(4)	1.415(3)	C(3)-C(2)	1.544(4)
S(1)-C(1)	1.823(7)	C(2)-N(1)	1.451(4)
O(1)-C(8)	1.367(4)	N(1)-C(11)	1.397(4)
O(1)-C(2)	1.440(4)	N(1)-C(6)	1.413(4)
O(2)-C(8)	1.181(4)	C(6)-C(5)	1.314(5)
O(5)-C(2)	1.373(4)	C(7)-C(8)	1.509(5)
O(5)-C(15)	1.431(4)	C(7)-C(9)	1.522(5)
O(6)-C(11)	1.212(4)	C(7)-C(10)	1.530(5)
C(1)-F(3)	1.286(8)	C(11)-C(12)	1.516(5)
C(1)-F(2)	1.305(7)	C(12)-C(13)	1.503(5)
C(1)-F(1)	1.306(8)	C(12)-C(14)	1.514(6)
N(4)-C(5)	1.411(4)		

Tabla A14. Ángulos de enlace (°) de 32a.

O(3)-S(1)-O(4)	122.1(2)	O(1)-C(2)-N(1)	109.9(3)
O(3)-S(1)-N(4)	109.5(2)	O(5)-C(2)-C(3)	116.6(3)
O(4)-S(1)-N(4)	108.5(2)	O(1)-C(2)-C(3)	101.3(2)
O(3)-S(1)-C(1)	105.1(3)	N(1)-C(2)-C(3)	113.6(2)
O(4)-S(1)-C(1)	105.3(3)	C(11)-N(1)-C(6)	116.9(3)
N(4)-S(1)-C(1)	105.0(3)	C(11)-N(1)-C(2)	124.7(3)
C(8)-O(1)-C(2)	111.8(2)	C(6)-N(1)-C(2)	116.4(3)
C(2)-O(5)-C(15)	117.9(3)	C(5)-C(6)-N(1)	124.7(3)
F(3)-C(1)-F(2)	109.9(6)	C(6)-C(5)-N(4)	121.7(3)
F(3)-C(1)-F(1)	108.5(8)	C(8)-C(7)-C(9)	111.0(3)
F(2)-C(1)-F(1)	107.4(6)	C(8)-C(7)-C(10)	107.3(3)
F(3)-C(1)-S(1)	110.6(5)	C(9)-C(7)-C(10)	110.1(3)
F(2)-C(1)-S(1)	109.8(6)	C(8)-C(7)-C(3)	99.6(3)
F(1)-C(1)-S(1)	110.5(4)	C(9)-C(7)-C(3)	113.7(3)
C(5)-N(4)-C(3)	117.5(3)	C(10)-C(7)-C(3)	114.5(3)
C(3)-N(4)-S(1)	121.4(2)	O(2)-C(8)-O(1)	120.1(4)
N(4)-C(3)-C(7)	116.3(3)	O(2)-C(8)-C(7)	128.9(4)
N(4)-C(3)-C(2)	112.8(2)	O(1)-C(8)-C(7)	111.0(3)
C(7)-C(3)-C(2)	105.3(3)	O(6)-C(11)-N(1)	118.3(3)
O(5)-C(2)-O(1)	110.2(2)	O(6)-C(11)-C(12)	121.0(3)
O(5)-C(2)-N(1)	105.2(2)	N(1)-C(11)-C(12)	120.6(3)
O(1)-C(3)-N(1)	109.9(3)	C(13)-C(12)-C(14)	111.3(4)
O(5)-C(3)-C(2)	105.3(3)	C(13)-C(12)-C(11)	109.7(3)
O(5)-C(2)-O(1)	110.2(2)	C(14)-C(12)-C(11)	108.2(4)
O(5)-C(2)-N(1)	105.2(2)		



33b

Tabla A15. Datos cristalográficos de 33b.

Fórmula	C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₅ S
Peso Molecular (g/mol)	370.35
Tamaño del cristal (mm)	0.496x0.252x0.134
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	
a (Å)	11.923(1)
b (Å)	7.894(5)
c (Å)	17.451(4)
α (°)	90
β (°)	95.063
γ (°)	90
Volumen (Å³)	1636.1(3)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m³)	1.504
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.256
Intervalo θ (°)	2.34 a 25.38
Reflexiones colectadas	12725

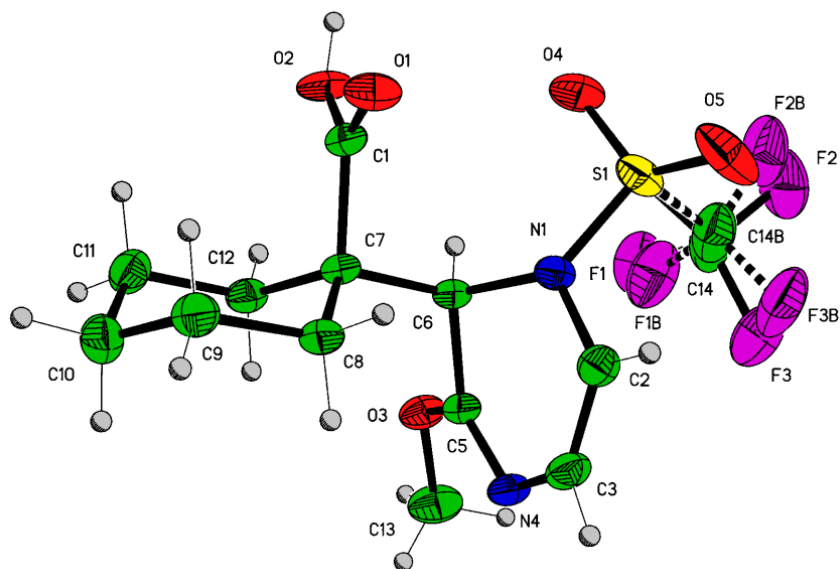
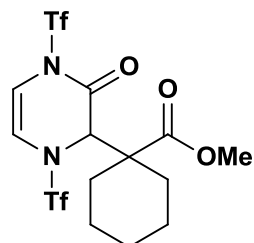


Tabla A16. Distancias de enlace (Å) de 33b.

S(1)-O(5)	1.407(2)	C(2)-C(3)	1.518(2)
S(1)-O(4)	1.416(2)	C(3)-C(7)	1.561(2)
S(1)-N(4)	1.615(1)	C(7)-C(8)	1.534(2)
S(1)-C(14B)	1.810(13)	C(7)-C(12)	1.537(2)
S(1)-C(14)	1.857(8)	C(8)-C(9)	1.524(2)
O(1)-C(1)	1.195(2)	C(9)-C(10)	1.514(3)
O(2)-C(1)	1.323(2)	C(10)-C(11)	1.518(3)
O(3)-C(2)	1.328(2)	C(11)-C(12)	1.523(3)
O(3)-C(13)	1.439(2)	C(14)-F(1)	1.325(8)
C(1)-C(7)	1.539(2)	C(14)-F(3)	1.330(8)
N(4)-C(5)	1.432(2)	C(14)-F(2)	1.332(8)
N(4)-C(3)	1.478(2)	C(14B)-F(3B)	1.294(12)
C(5)-C(6)	1.318(3)	C(14B)-F(1B)	1.294(12)
C(6)-N(1)	1.409(2)	C(14B)-F(2B)	1.317(12)
N(1)-C(2)	1.274(2)		

Tabla A17. Ángulos de enlace (°) de 33b.

O(5)-S(1)-O(4)	124.07(11)	C(5)-C(6)-C(7)	114.79(13)
O(5)-S(1)-N(4)	108.66(9)	C(8)-C(7)-C(12)	109.20(14)
O(4)-S(1)-N(4)	109.20(9)	C(8)-C(7)-C(1)	109.90(13)
O(5)-S(1)-C(14B)	103.2(6)	C(12)-C(7)-C(1)	110.83(13)
O(4)-S(1)-C(14B)	103.2(5)	C(8)-C(7)-C(6)	114.09(13)
N(4)-S(1)-C(14B)	107.1(6)	C(12)-C(7)-C(16)	198.83(13)
O(5)-S(1)-C(14)	105.2(3)	C(1)-C(7)-C(6)	103.91(13)
O(4)-S(1)-C(14)	104.7(3)	C(9)-C(8)-C(7)	111.99(14)
N(4)-S(1)-C(14)	102.9(3)	C(10)-C(9)-C(8)	112.59(16)
C(2)-O(3)-C(13)	118.20(14)	C(9)-C(10)-C(11)	110.95(17)
O(1)-C(1)-O(2)	123.94(16)	C(10)-C(11)-C(12)	110.93(16)
O(1)-C(1)-C(7)	124.31(15)	C(11)-C(12)-C(7)	112.23(14)
O(2)-C(1)-C(7)	111.70(14)	F(1)-C(14)-F(3)	107.2(7)
C(5)-N(4)-C(3)	117.08(13)	F(1)-C(14)-F(2)	107.1(7)
C(5)-N(4)-S(1)	118.89(12)	F(3)-C(14)-F(2)	106.8(7)
C(3)-N(4)-S(1)	120.50(11)	F(1)-C(14)-S(1)	108.6(8)
C(6)-C(5)-N(4)	118.16(16)	F(3)-C(14)-S(1)	113.7(6)
C(5)-C(6)-N(1)	123.20(16)	F(2)-C(14)-S(1)	113.2(8)
C(2)-N(1)-C(6)	116.81(14)	F(3B)-C(14B)-F(1B)	111.4(11)
N(1)-C(2)-O(3)	123.55(15)	F(3B)-C(14B)-F(2B)	110.8(11)
N(1)-C(2)-C(3)	124.93(15)	F(1B)-C(14B)-F(2B)	111.4(12)
O(3)-C(2)-C(3)	111.44(13)	F(3B)-C(14B)-S(1)	105.6(12)
N(4)-C(3)-C(2)	106.27(13)	F(1B)-C(14B)-S(1)	113.6(13)
N(4)-C(3)-C(7)	112.99(13)	F(2B)-C(14B)-S(1)	103.6(11)



35d

Tabla A18. Datos cristalográficos de 35d.

Fórmula	C ₁₄ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₇ S ₂
Peso Molecular (g/mol)	502.41
Tamaño del cristal (mm)	0.372x0.358x0.126
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unidad	
a (Å)	7.678(1)
b (Å)	9.173(1)
c (Å)	16.308(2)
α (°)	75.703(2)
β (°)	89.535(2)
γ (°)	66.402(2)
Volumen (Å³)	1014.5(2)
Z	2
Densidad calculada (Mg/m³)	1.645
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.357
Intervalo θ (°)	2.50 a 25.33
Reflexiones colectadas	13897

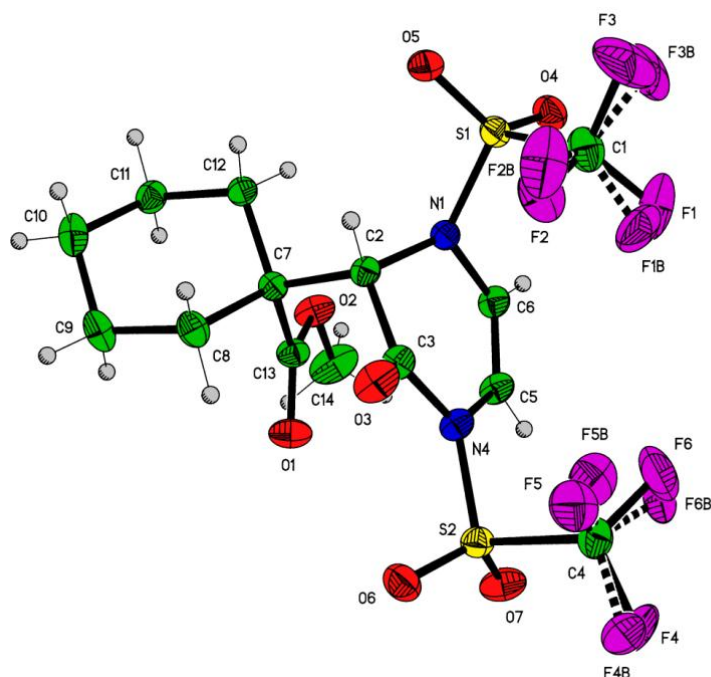
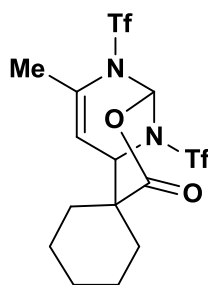


Tabla A19. Distancias de enlace (Å) de 35d.

S(1)-O(5)	1.412(2)	C(1)-F(2B)	1.296(7)
S(1)-O(4)	1.413(2)	C(1)-F(2)	1.299(5)
S(1)-N(1)	1.620(2)	C(1)-F(1B)	1.302(6)
S(1)-C(1)	1.838(3)	C(2)-C(3)	1.525(3)
S(2)-O(6)	1.400(2)	C(2)-C(7)	1.567(3)
S(2)-O(7)	1.407(2)	C(4)-F(4)	1.292(6)
S(2)-N(4)	1.657(2)	C(4)-F(5B)	1.295(6)
S(2)-C(4)	1.827(3)	C(4)-F(4B)	1.306(6)
O(1)-C(13)	1.195(3)	C(4)-F(6)	1.311(6)
O(2)-C(13)	1.329(3)	C(4)-F(6B)	1.313(6)
O(2)-C(14)	1.443(3)	C(4)-F(5)	1.313(6)
O(3)-C(3)	1.192(2)	C(5)-C(6)	1.305(3)
N(1)-C(6)	1.420(3)	C(7)-C(13)	1.534(3)
N(1)-C(2)	1.485(2)	C(7)-C(12)	1.535(3)
N(4)-C(3)	1.423(3)	C(7)-C(8)	1.541(3)
N(4)-C(5)	1.426(3)	C(8)-C(9)	1.525(3)
C(1)-F(3)	1.285(5)	C(9)-C(10)	1.512(4)
C(1)-F(3B)	1.290(6)	C(10)-C(11)	1.518(3)
C(1)-F(1)	1.291(5)	C(11)-C(12)	1.527(3)

Tabla A20. Ángulos de enlace (°) de 35d.

O(5)-S(1)-O(4)	122.79(11)	O(3)-C(3)-N(4)	122.6(2)
O(5)-S(1)-N(1)	108.73(9)	O(3)-C(3)-C(2)	122.85(19)
O(4)-S(1)-N(1)	108.61(9)	N(4)-C(3)-C(2)	114.60(17)
O(5)-S(1)-C(1)	105.73(12)	F(4)-C(4)-F(5B)	120.6(12)
O(4)-S(1)-C(1)	105.04(11)	F(5B)-C(4)-F(4B)	110.4(6)
N(1)-S(1)-C(1)	104.38(11)	F(4)-C(4)-F(6)	109.5(6)
O(6)-S(2)-O(7)	122.28(12)	F(4B)-C(4)-F(6)	119.9(12)
O(6)-S(2)-N(4)	110.67(10)	F(5B)-C(4)-F(6B)	109.4(6)
O(7)-S(2)-N(4)	107.17(10)	F(4B)-C(4)-F(6B)	118.9(6)
O(6)-S(2)-C(4)	106.86(12)	F(4)-C(4)-F(5)	110.1(6)
O(7)-S(2)-C(4)	105.63(13)	F(6)-C(4)-F(5)	107.7(6)
N(4)-S(2)-C(4)	102.33(11)	F(6B)-C(4)-F(5)	128.(9)
C(13)-O(2)-C(14)	116.3(2)	F(4)-C(4)-S(2)	109.0(8)
C(6)-N(1)-C(2)	116.57(16)	F(5B)-C(4)-S(2)	114.2(7)
C(6)-N(1)-S(1)	118.78(14)	F(4B)-C(4)-S(2)	109.1(7)
C(2)-N(1)-S(1)	121.39(13)	F(6)-C(4)-S(2)	113.4(8)
C(3)-N(4)-C(5)	120.17(17)	F(6B)-C(4)-S(2)	104.6(8)
C(3)-N(4)-S(2)	121.36(14)	F(5)-C(4)-S(2)	107.0(7)
C(5)-N(4)-S(2)	118.47(14)	C(6)-C(5)-N(4)	121.72(19)
F(3)-C(1)-F(1)	109.8(5)	C(5)-C(6)-N(1)	120.55(19)
F(3B)-C(1)-F(2B)	108.4(7)	C(13)-C(7)-C(12)	112.72(16)
F(3)-C(1)-F(2)	108.4(5)	C(13)-C(7)-C(8)	108.84(17)
F(1)-C(1)-F(2)	107.7(5)	C(12)-C(7)-C(8)	109.30(17)
F(3B)-C(1)-F(1B)	107.8(6)	C813)-C(7)-C(2)	109.91(16)
F(2B)-C(1)-F(1B)	107.2(7)	C(12)-C(7)-C(2)	108.29(16)
F(3)-C(1)-S(1)	110.3(6)	C(8)-C(7)-C(2)	107.65(16)
F(3B)-C(1)-S(1)	110.3(9)	C(9)-C(8)-C(7)	111.94(18)
F(1)-C(1)-S(1)	111.4(6)	C(10)-C(9)-C(8)	112.0(2)
F(2B)-C(1)-S(1)	112.7(9)	C(9)-C(10)-C(11)	110.6(2)
F(2)-C(1)-S(1)	109.2(4)	C(10)-C(11)-C(12)	111.06(19)
F(1B)-C(1)-S(1)	110.3(8)	C(11)-C(12)-C(7)	112.48(18)
N(1)-C(2)-C(3)	109.42(16)	O(1)-C(13)-O(2)	123.62(2)
N(1)-C(2)-C(7)	113.52(15)	O(1)-C(13)-C(7)	123.7(2)
C(3)-C(2)-C(7)	114.05(17)	O(2)-C(13)-C(7)	112.63(18)



36b

Tabla A21. Datos cristalográficos de **36b**.

Fórmula	C ₁₄ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₆ S ₂
Peso Molecular (g/mol)	486.41
Tamaño del cristal (mm)	0.246x0.168x0.112
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	Iba2
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	
a (Å)	16.537(5)
b (Å)	17.248(5)
c (Å)	13.372(4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å³)	3814.2(19)
Z	8
Densidad calculada (Mg/m³)	1.694
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.373
Intervalo θ (°)	1.71 a 25.56
Reflexiones colectadas	18926

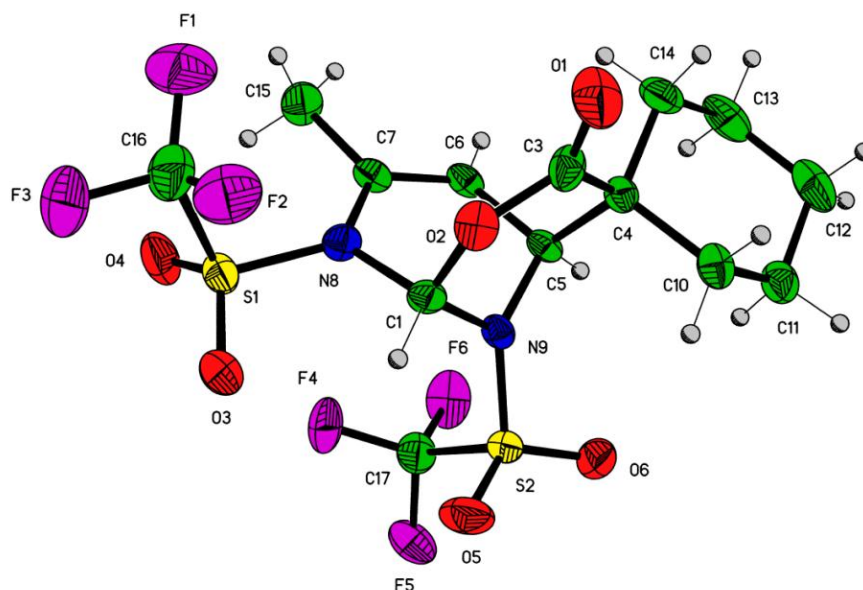
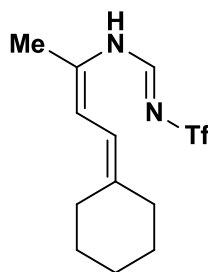


Tabla A22. Distancias de enlace (Å) de 36b.

O(1)-C(3)	1.184(7)	C(10)-C(11)	1.516(8)
C(1)-O(2)	1.412(6)	C(11)-C(12)	1.506(10)
C(1)-N(9)	1.430(7)	C(12)-C(13)	1.528(12)
C(1)-N(8)	1.462(6)	C(13)-C(14)	1.548(10)
O(2)-C(3)	1.361(7)	S(1)-O(4)	1.407(5)
C(3)-C(4)	1.509(8)	S(1)-O(3)	1.418(5)
C(4)-C(14)	1.544(7)	S(1)-C(16)	1.853(8)
C(4)-C(10)	1.547(8)	C(16)-F(2)	1.303(15)
C(4)-C(5)	1.552(6)	C(16)-F(3)	1.308(16)
C(5)-C(6)	1.474(7)	C(16)-F(1)	1.316(15)
C(5)-N(9)	1.480(6)	S(2)-O(6)	1.403(4)
C(6)-C(7)	1.335(7)	S(2)-O(5)	1.416(5)
C(7)-N(8)	1.447(6)	S(2)-C(17)	1.842(6)
C(7)-C(15)	1.501(8)	C(17)-F(5)	1.33(2)
N(8)-S(1)	1.626(4)	C(17)-F(6)	1.33(2)
N(9)-S(2)	1.611(4)	C(17)-F(4)	1.34(2)

Tabla A23. Ángulos de enlace (°) de 36b.

O(2)-C(1)-N(9)	111.4(4)	O(3)-S(1)-C(16)	103.7(4)
O(2)-C(1)-N(8)	109.0(4)	N(8)-S(1)-C(16)	104.9(3)
N(9)-C(1)-N(8)	110.1(4)	F(2)-C(16)-F(1)	110.8(12)
C(3)-O(2)-C(1)	123.7(4)	F(3)-C(16)-F(1)	111.2(14)
O(1)-C(3)-O(2)	115.6(5)	F(2)-C(16)-F(3)	112.7(14)
O(1)-C(3)-C(4)	124.5(6)	F(2)-C(16)-S(1)	104.5(19)
O(2)-C(3)-C(4)	119.9(4)	F(3)-C(16)-S(1)	100(2)
C(3)-C(4)-C(14)	108.5(4)	F(1)-C(16)-S(1)	117.6(15)
C(3)-C(4)-C(10)	107.1(4)	O(6)-S(2)-O(5)	123.7(3)
C(14)-C(4)-C(10)	108.5(5)	O(6)-S(2)-N(9)	108.7(2)
C(3)-C(4)-C(5)	109.5(4)	O(5)-S(2)-N(9)	108.0(3)
C(14)-C(4)-C(5)	110.8(4)	O(6)-S(2)-C(17)	105.0(3)
C(10)-C(4)-C(5)	112.2(4)	O(5)-S(2)-C(17)	104.6(3)
C(6)-C(5)-N(9)	108.0(4)	N(9)-S(2)-C(17)	105.4(2)
C(6)-C(5)-C(4)	113.9(4)	F(5)-C(17)-F(4)	107.0(14)
N(9)-C(5)-C(4)	105.4(4)	F(6)-C(17)-F(4)	107.0(12)
C(7)-C(6)-C(5)	126.1(4)	F(5)-C(17)-F(6)	107.8(14)
C(6)-C(7)-N(8)	117.4(4)	F(5)-C(17)-S(2)	109.2(14)
C(6)-C(7)-C(15)	121.4(5)	F(6)-C(17)-S(2)	108.2(17)
N(8)-C(7)-C(15)	121.2(5)	F(4)-C(17)-S(2)	117.3(14)
C(7)-N(8)-C(1)	116.0(4)	C(11)-C(12)-C(13)	111.5(5)
C(7)-N(8)-S(1)	125.7(3)	C(12)-C(13)-C(14)	111.7(6)
C(1)-N(8)-S(1)	118.2(3)	C(4)-C(14)-C(13)	112.1(5)
C(1)-N(9)-C(5)	110.7(4)	O(4)-S(1)-O(3)	121.9(3)
C(1)-N(9)-S(2)	123.2(3)	O(4)-S(1)-N(8)	111.1(3)
C(5)-N(9)-S(2)	125.2(3)	O(3)-S(1)-N(8)	106.9(2)
C(11)-C(10)-C(4)	113.6(5)	O(4)-S(1)-C(16)	106.9(4)
C(12)-C(11)-C(10)	112.0(5)		



37b

Tabla A24. Datos cristalográficos de 37b.

Fórmula	C ₁₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ S
Peso Molecular (g/mol)	310.34
Tamaño del cristal (mm)	0.278x0.178x0.178
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unidad	
a (Å)	9.236(2)
b (Å)	10.123(2)
c (Å)	15.962(3)
α (°)	90
β (°)	92.483(3)
γ (°)	90
Volumen (Å³)	1490.9(4)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m³)	1.383
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.252
Intervalo θ (°)	2.50 a 25.34
Reflexiones colectadas	11952

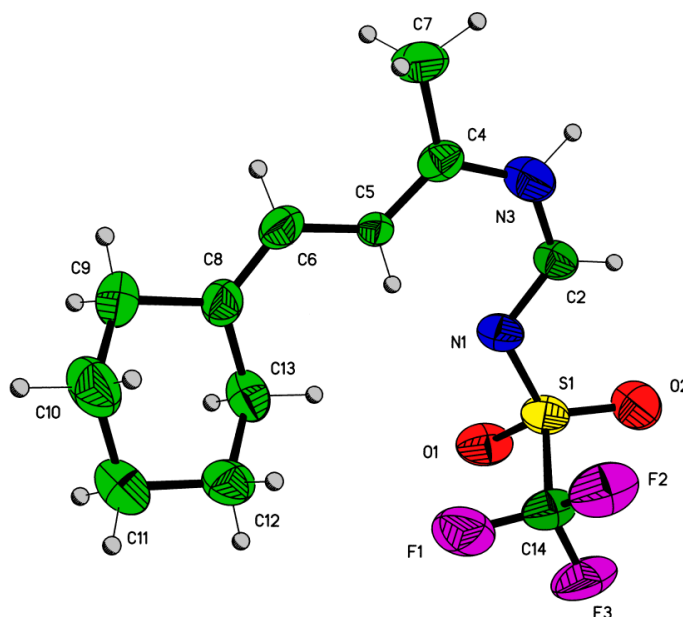
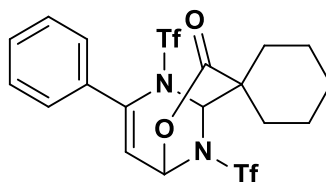


Tabla A25. Distancias de enlace (Å) de 37b.

N(1)-C(2)	1.333(4)	C(12)-C(13)	1.511(6)
N(1)-S(1)	1.620(6)	S(1)-O(1)	1.432(6)
C(2)-N(3)	1.372(4)	S(1)-O(2)	1.434(6)
N(3)-C(4)	1.402(5)	S(1)-C(14)	1.826(8)
C(4)-C(5)	1.313(4)	C(14)-F(2)	1.304(10)
C(4)-C(7)	1.494(5)	C(14)-F(3)	1.307(9)
C(5)-C(6)	1.400(4)	C(14)-F(1)	1.308(9)
C(6)-C(8)	1.320(5)	C(9)-C(10)	1.501(7)
C(8)-C(13)	1.502(5)	C(10)-C(11)	1.519(6)
C(8)-C(9)	1.504(5)	C(11)-C(12)	1.498(6)

Tabla A26. Ángulos de enlace (°) de 37b.

C(2)-N(1)-S(1)	114.8(3)	O(2)-S(1)-N(1)	117.3(4)
N(1)-C(2)-N(3)	122.8(3)	O(1)-S(1)-C(14)	104.6(6)
C(2)-N(3)-C(4)	126.5(3)	O(2)-S(1)-C(14)	103.5(5)
C(5)-C(4)-N(3)	119.8(3)	N(1)-S(1)-C(14)	101.2(4)
C(5)-C(4)-C(7)	120.2(3)	F(2)-C(14)-F(3)	110.4(9)
N(3)-C(4)-C(7)	120.0(3)	F(2)-C(14)-F(1)	109.8(8)
C(4)-C(5)-C(6)	127.9(3)	F(3)-C(14)-F(1)	109.2(8)
C(8)-C(6)-C(5)	122.9(3)	F(2)-C(14)-S(1)	111.6(6)
C(6)-C(8)-C(13)	125.4(3)	F(3)-C(14)-S(1)	105.3(11)
C(6)-C(8)-C(9)	120.8(4)	F(1)-C(14)-S(1)	110.3(8)
C(13)-C(8)-C(9)	113.7(3)	C(11)-C(12)-C(13)	113.2(2)
C(10)-C(9)-C(8)	110.9(3)	C(8)-C(13)-C(12)	109.9(3)
C(9)-C(10)-C(11)	112.6(4)	O(1)-S(1)-O(2)	117.5(5)
C(12)-C(11)-C(10)	110.3(3)	O(1)-S(1)-N(1)	110.2(4)



38b

Tabla A27. Datos cristalográficos de **38b**.

Fórmula	C ₁₉ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₆ S ₂
Peso Molecular (g/mol)	548.47
Tamaño del cristal (mm)	0.364x0.258x0.122
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	
a (Å)	15.242(4)
b (Å)	14.489(4)
c (Å)	10.090(3)
α (°)	90
β (°)	96.098(4)
γ (°)	90
Volumen (Å³)	2215.6(11)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m³)	1.644
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.332
Intervalo θ (°)	1.94 a 25.50
Reflexiones colectadas	22845

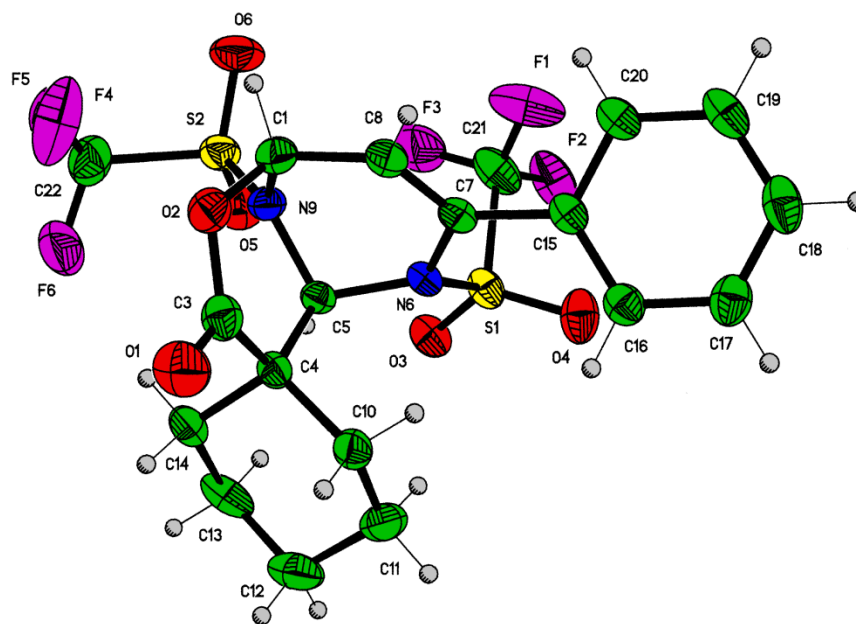


Tabla A28. Distancias de enlace (Å) de 38b.

S(1)-O(3)	1.405(2)	C(7)-C(15)	1.484(3)
S(1)-O(4)	1.406(2)	C(10)-C(11)	1.515(4)
S(1)-N(6)	1.647(2)	C(11)-C(12)	1.500(5)
S(1)-C(21)	1.847(4)	C(12)-C(13)	1.510(5)
S(2)-O(5)	1.408(2)	C(13)-C(14)	1.520(4)
S(2)-O(6)	1.410(2)	C(15)-C(20)	1.379(4)
S(2)-N(9)	1.609(2)	C(15)-C(16)	1.394(4)
S(2)-C(22)	1.824(4)	C(16)-C(17)	1.382(4)
O(1)-C(3)	1.188(3)	C(17)-C(18)	1.366(5)
C(1)-O(2)	1.440(3)	C(18)-C(19)	1.366(5)
C(1)-N(9)	1.448(3)	C(19)-C(20)	1.384(4)
C(1)-C(8)	1.487(4)	C(21)-F(1)	1.290(5)
O(2)-C(3)	1.356(4)	C(21)-F(2B)	1.298(7)
C(3)-C(4)	1.540(4)	C(21)-F(3B)	1.308(7)
C(4)-C(10)	1.535(4)	C(21)-F(3)	1.311(5)
C(4)-C(14)	1.548(3)	C(21)-F(2)	1.318(5)
C(4)-C(5)	1.555(3)	C(21)-F(1B)	1.336(6)
C(5)-N(9)	1.464(3)	C(22)-F(6)	1.292(5)
C(5)-N(6)	1.479(3)	C(22)-F(5)	1.297(5)
N(6)-C(7)	1.436(3)	C(22)-F(4)	1.301(4)
C(7)-C(8)	1.332(4)		

Tabla A29. Ángulos de enlace (°) de 38b.

O(3)-S(1)-O(4)	121.3(1)	C(1)-N(9)-C(5)	110.1(2)
O(3)-S(1)-N(6)	107.7(1)	C(1)-N(9)-S(2)	124.2(2)
O(4)-S(1)-N(6)	110.6(1)	C(5)-N(9)-S(2)	125.3(2)
O(3)-S(1)-C(21)	106.0(1)	C(11)-C(10)-C(4)	114.6(3)
O(4)-S(1)-C(21)	103.9(2)	C(12)-C(11)-C(10)	111.6(3)
N(6)-S(1)-C(21)	106.3(1)	C(11)-C(12)-C(13)	110.3(3)
O(5)-S(2)-O(6)	123.3(2)	C(12)-C(13)-C(14)	111.4(3)
O(5)-S(2)-N(9)	108.0(1)	C(13)-C(14)-C(4)	112.7(2)
O(6)-S(2)-N(9)	109.3(1)	C(20)-C(15)-C(16)	119.1(3)
O(5)-S(2)-C(22)	105.2(2)	C(20)-C(15)-C(7)	119.1(2)
O(6)-S(2)-C(22)	103.4(2)	C(16)-C(15)-C(7)	121.7(2)
N(9)-S(2)-C(22)	106.1(2)	C(17)-C(16)-C(15)	119.8(3)
O(2)-C(1)-N(9)	108.3(2)	C(18)-C(17)-C(16)	120.5(3)
O(2)-C(1)-C(8)	109.7(2)	C(19)-C(18)-C(17)	120.1(3)
N(9)-C(1)-C(8)	110.9(2)	C(18)-C(19)-C(20)	120.4(3)
C(3)-O(2)-C(1)	116.2(2)	C(15)-C(20)-C(19)	120.1(3)
O(1)-C(3)-O(2)	117.4(3)	F(1)-C(21)-F(3)	110.3(5)
O(1)-C(3)-C(4)	121.6(3)	F(1)-C(21)-F(2)	110.1(4)
O(2)-C(3)-C(4)	120.8(2)	F(3)-C(21)-F(2)	107.2(4)
C(10)-C(4)-C(3)	107.6(2)	F(2B)-C(21)-F(1B)	107.0(6)
C(10)-C(4)-C(14)	108.6(2)	F(3B)-C(21)-F(1B)	106.1(6)
C(3)-C(4)-C(14)	104.7(2)	F(2B)-C(21)-F(3B)	110.9(7)
C(10)-C(4)-C(5)	113.5(2)	F(1)-C(21)-S(1)	115.0(4)
C(3)-C(4)-C(5)	115.1(2)	F(2B)-C(21)-S(1)	115.3(10)
C(14)-C(4)-C(5)	106.8(2)	F(3B)-C(21)-S(1)	114.4(7)
N(9)-C(5)-N(6)	108.4(2)	F(3)-C(21)-S(1)	108.7(4)
N(9)-C(5)-C(4)	108.5(2)	F(2)-C(21)-S(1)	105.2(5)
N(6)-C(5)-C(4)	114.0(2)	F(1B)-C(21)-S(1)	102.0(8)
C(7)-N(6)-C(5)	115.1(2)	F(6)-C(22)-F(5)	108.7(4)
C(7)-N(6)-S(1)	122.0(2)	F(6)-C(22)-F(4)	109.0(4)
C(5)-N(6)-S(1)	118.2(2)	F(5)-C(22)-F(4)	107.9(3)
C(8)-C(7)-N(6)	117.9(2)	F(6)-C(22)-S(2)	111.8(3)
C(8)-C(7)-C(15)	122.1(2)	F(5)-C(22)-S(2)	110.2(3)
N(6)-C(7)-C(15)	120.0(2)	F(4)-C(22)-S(2)	109.2(3)
C(7)-C(8)-C(1)	124.8(2)		

Publicaciones

Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, C.; López-Cortés, J.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, A.; Álvarez-Toledano, Cecilio. "Synthesis of new γ -lactones from pre-activated monosubstituted pyrazines and TMS-ketene acetals", *Can. J. Chem.* **2012**.

Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M.C.; Álvarez-Toledano, C.; Toscano, R.A., "Synthesis of new polycyclic γ - and δ -lactones upon activation of, and nucleophilic additions to, diazines: influence of the activating agents", *Eur. J. Org. Chem.*, 3714-23, **2008**.