



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

Piridinas activadas como bloque constructor de lactonas

TESIS
S WGPARA OPTAR POR EL GRADO DE<

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Alejandro Rivera Hernández



TUTOR:
Dr. Cecilio Álvarez Toledano Instituto de Química, UNAM

COMITÉ TUTOR:
Dra. Teresa Mancilla Percino Programa de Maestría y Doctorado
en Ciencias Químicas

Dr. Gustavo Gacía de la Mora Facultad de Química, UNAM

"

Ef 0Wpkxgtukctk.'F 0H0"Gpqtq"4237"



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 descritos aquí, fueron presentados en las siguientes reuniones científicas,

- “Activated pyridines as scaffolds for novel lactones synthesis”. Poster. XIV European Symposium on Organic Reactivity (ESOR). Praga, República Checa. Septiembre 2013.
- “Activated pyridines as scaffolds for novel lactones synthesis”. Poster. ACS Summer School on Green Chemistry and Sustainable Energy. Colorado School of Mines. Golden, Colorado, EU. Julio 2013.
- “Piridinas activadas como bloque constructor en la síntesis de nuevas lactonas” Poster. Simposio Interno del Instituto de Química, UNAM. D.F., México, 2014.

Este proyecto de investigación ha generado también una publicación:

- “Reactivity of pyridines bearing EWG with bis-(TMS)ketene acetals. Substituent-induced lactonization reaction”. A. Rivera-Hernández, G. M. Chans, H. Rudler, J. G. López-Cortés, R.A. Toscano, C. Álvarez-Toledano. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 1861–1871.

H. JURADO

Presidente:	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dra. Corinne Aubert	IPCM, UPMC, PARIS
Vocal:	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES-Cuautitlán, UNAM
Secretario:	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM

Dedicado a mis padres

Agradecimientos

- A la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de Registro 227077) y al proyecto CONACYT-127796.
- Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN201212 por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.
- A mi tutor, el Dr. Cecilio Álvarez Toledano.
- A los miembros de mi Comité Tutor: Dra. Teresa Mancilla Percino y Dr. Gustavo Alberto García de la Mora.
- A los miembros del H. Jurado.
- Al Dr. José Guadalupe López Cortés y a la Dra. María del Carmen Ortega Alfaro, por sus aportaciones a este trabajo.
- A toda mi familia.
- A mis compañeros del laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM,
- Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química: QFB. Rocío Patiño, IQ. Luis Velasco, Dr. Javier Pérez, M. en C. Teresa Ramírez Apan y la Dra. María Isabel Chávez Uribe
- Al Dr. Ruben Alfredo Toscano, por la solución de las estructuras en el análisis por difracción de Rayos-X.
- Al personal administrativo de la Coordinación y la Sección Escolar del Posgrado en Ciencias Químicas.
-

INDICE

Lista de abreviaturas	i
Compuestos químicos sintetizados	ii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Piridina	3
2.2 Sales de <i>N</i> -piridinio	9
2.3 Compuestos Organosililados	17
2.4 Lactonas	21
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo general	35
3.2 Objetivos específicos	35
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
4.1 Reactividad de piridinas con sustituyentes electroattractores	36
4.1.1 <i>Reactividad de piridinas 2-sustituidas como sustratos de partida</i>	37
4.1.2 <i>Reactividad de piridinas 3-sustituidas como sustratos de partida</i>	57
4.1.3 <i>Reactividad de piridinas 4-sustituidas como sustratos de partida</i>	68
4.1.4 <i>Conclusiones</i>	81
4.2 Reactividad de 1,2-dihidropiridinas frente a anhídrido trifluorometansulfónico	83
4.2.1 <i>Formación de cetonas altamente funcionalizadas vía el rearrreglo de anhídridos mixtos</i>	85
4.2.2 <i>Conclusiones</i>	101
4.3 Ensayos de actividad citotóxica	102
4.3.1 <i>Screening primario de actividad citotóxica</i>	103
4.3.2 <i>Cálculo de curvas de Concentración Inhibitoria CI_{50}</i>	106
4.3.3 <i>Conclusiones</i>	108
5. CONCLUSIÓN GENERAL	109
6. SECCIÓN EXPERIMENTAL	110
6.1 Equipos, reactivos y disolventes	110
6.2 Determinación estructural por difracción de rayos X	111
6.3 Procedimientos para el uso piridinas con sustituyentes electroattractores como sustratos	112
6.4 Procedimientos para la preparación de las cetonas altamente funcionalizadas	135
6.5 Pruebas biológicas	140

ANEXOS

Información cristalográfica

Artículo publicado

143

144

156

Lista de abreviaturas

Å Ångstrom

Ac Acetilo

AL Ácido de Lewis

Ar Arilo

c Señal cuádruple

COSY Espectroscopia de Correlación homonuclear (por sus siglas en inglés *Correlation Spectroscopy*)

d Señal doble

dd Señal doble de doble

E, E⁺ Electrófilo

EM Espectrometría de masas

EMAR EM de Alta resolución

Et Etilo

FAB⁺ Bombardeo con Átomos Acelerados (en inglés Fast Atom Bombardment)

Hal Halógeno

Het Heteroátomo

HETCOR Espectroscopia de Correlación heteronuclear (por sus siglas en inglés *Heteronuclear Correlation experiment*)

Hz Hercios

IE Impacto electrónico

IR Infrarrojo

J Constante de acoplamiento

LDA Diisopropilamido de litio

m Señal múltiple

m/z Relación masa/carga

M⁺ Cation radical

MHz Megahertz

mL Mililitros

Nu Nucleófilo

ORTEP Oak Rich Thermal Elipsoid Plot

pf. Punto de fusión

Ph Fenilo

ppm Partes por millón

RMN Resonancia magnética nuclear

s Señal simple

t Señal triple

Tf₂O Anhídrido trifluorometansulfónico

TMS Grupo trimetilsililo

TMSCl Clorotrimetilsilano

α Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

β Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

γ Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

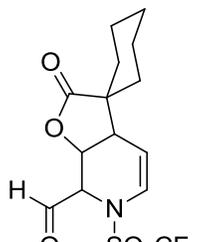
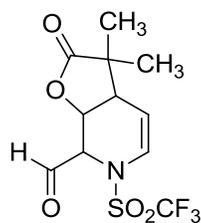
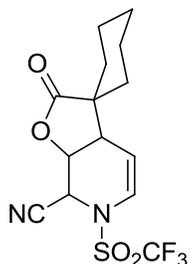
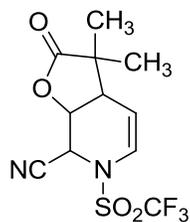
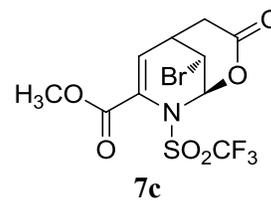
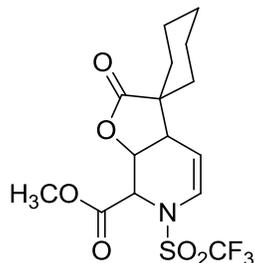
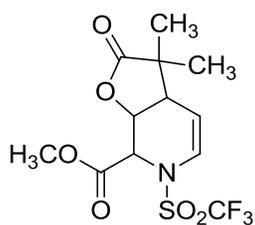
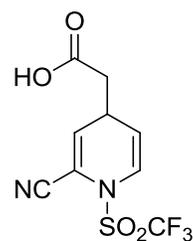
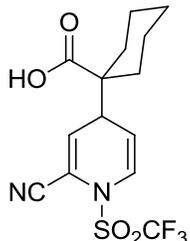
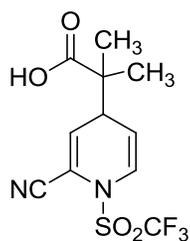
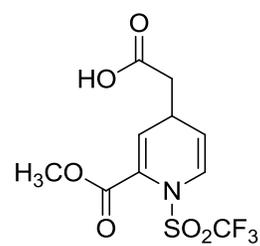
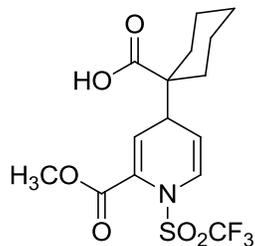
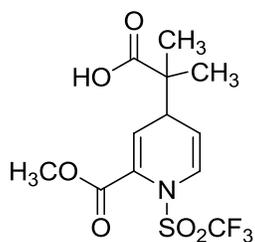
Δ Calentamiento

δ Desplazamiento químico/ Vibración de deformación

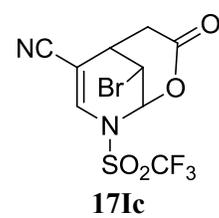
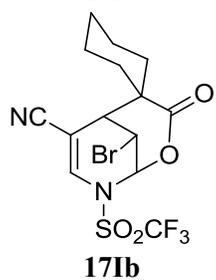
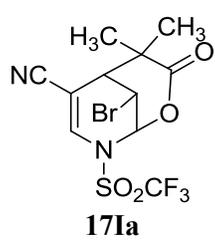
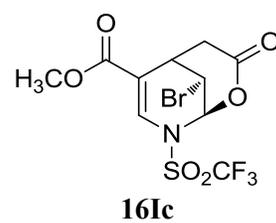
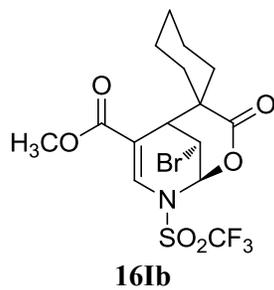
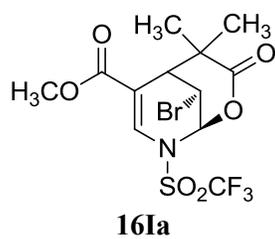
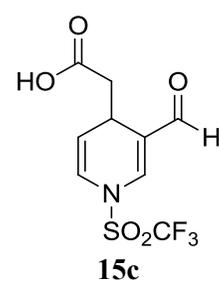
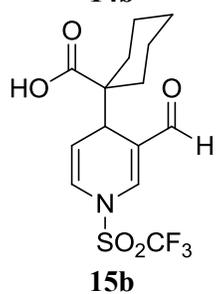
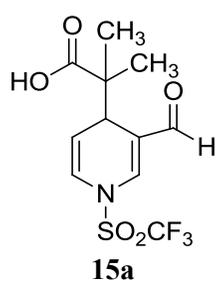
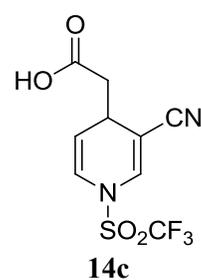
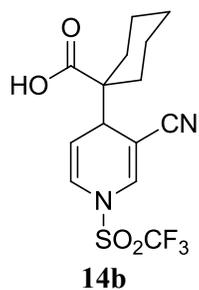
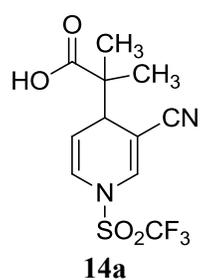
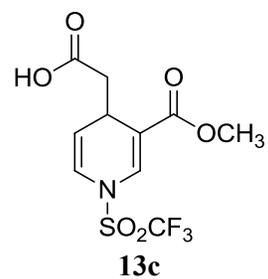
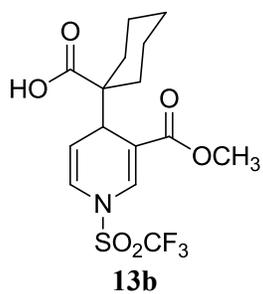
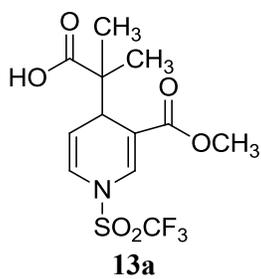
μL Microlitros

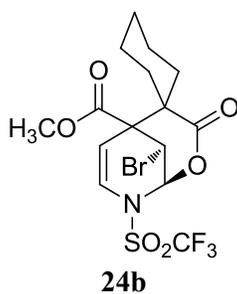
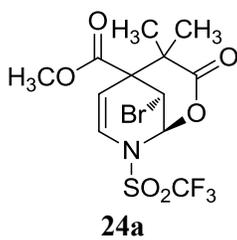
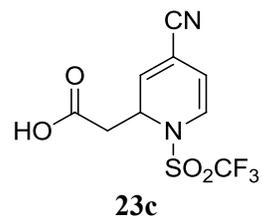
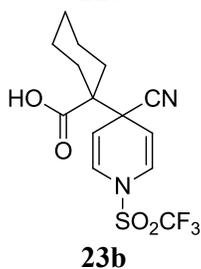
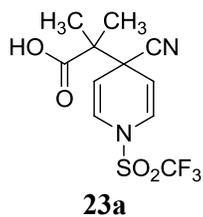
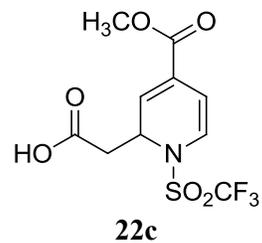
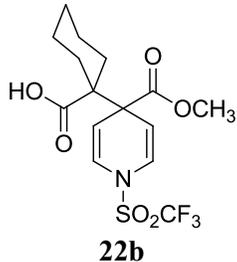
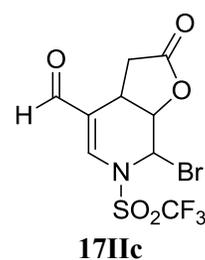
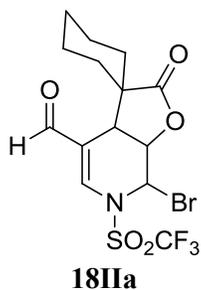
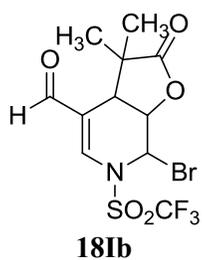
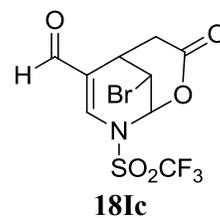
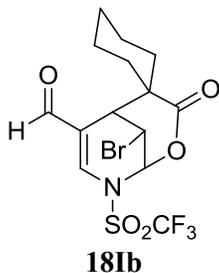
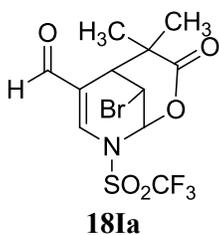
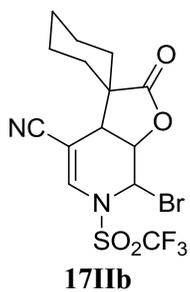
v Vibración de tensión

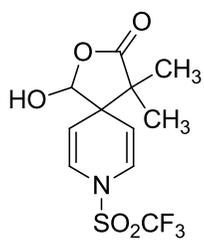
Compuestos nuevos sintetizados



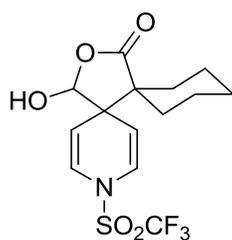
¹ Informado previamente en: Gualo-Soberanes, N. Tesis de Doctorado "Síntesis de nuevas lactonas policíclicas derivadas de trifluorometansulfonato de piridinio", UNAM, México, 2011.



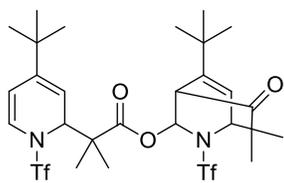




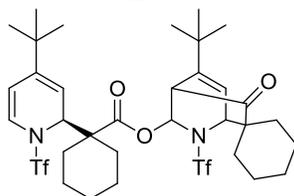
25a



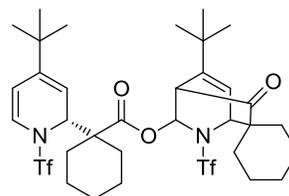
25b



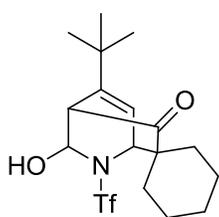
33a



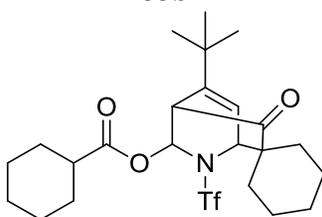
33b



33b'



35b



36b

1. INTRODUCCIÓN

La activación de compuestos aza-aromáticos es una herramienta en la síntesis orgánica que ha demostrado ser muy efectiva para la funcionalización de estos compuestos, involucrando a los respectivos derivados de piridinio y su exposición frente a agentes nucleofílicos. La activación del sistema aromático ocurre generalmente sobre el o los átomos de nitrógeno, y se logra empleando una amplia variedad de sustratos, entre los que se incluyen: halogenuros de alquilo, cloroformatos de alquilo, cloruros de ácido, halogenuros de sililo, anhídrido trifílico, entre muchos otros.

Dependiendo de las condiciones en las que se realiza la reacción, los sistemas aza-aromáticos pueden sufrir una o dos adiciones nucleofílicas. Esta posibilidad tiene una gran relevancia en química orgánica, dado que tanto los productos de monoación (1,2- y 1,4-dihidropiridinas), como los de doble adición (tetrahidropiridinas) pueden ser precursores en la síntesis de compuestos con importancia farmacológica y derivados de alcaloides. También pueden participar en metodologías intra- e intermoleculares que permiten acceder a sistemas moleculares policíclicos, que tengan como estructura base a la piridina o uno de sus derivados

Varios grupos de investigación han sacado ventaja de la gran versatilidad en la activación de la piridina y sus derivados, así como de las posibilidades sintéticas que ofrece. Particularmente en nuestro grupo de trabajo, desde hace varios años hemos descrito la síntesis directa de γ - y δ -lactonas, vía la doble adición de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena sobre derivados piridínicos activados. También hemos reportado que esta reactividad puede ser extendida de manera efectiva a otros aza-compuestos aromáticos como pirazina, quinoxaleína y pirimidina. Los resultados han mostrado que la regio- y quimioselectividad de estas reacciones es determinada por varios factores: el agente activante, el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena empleado y los sustituyentes el sistemas aza-aromático.

A lo largo de este proyecto fueron investigados tanto los factores que gobiernan la selectividad en la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena sobre sustratos piridínicos, como los del proceso de ciclización que lleva a la formación de lactonas bicíclicas.

En la primera parte de este proyecto se estudió la influencia sobre la regio- y quimioselectividad de la adición de acetales de cetena de distintos sustituyentes electroattractores (carboxilato de metilo, carbonitrilo y carbaldehído) en posiciones 2, 3 o 4 sobre el anillo de la piridina.

Se estudiaron también los procesos de anillación de los ácidos dihidropiridincarboxílicos obtenidos, en la formación de lactonas bicíclicas. La ciclación fue lograda ya sea vía adiciones intramoleculares tipo Michael o con procesos de bromolactonización.

Como resultado, obtuvimos familias de ácidos 1,2- y 1,4-dihidropiridín carboxílicos, γ - y δ -lactonas bilicíclicas, cuyas propiedades químicas y estructurales pueden ser de importancia como bloque constructor de sistemas moleculares de interés químico y biológico.

1. Introducción

Posteriormente, se examinó la reactividad de ácidos 1,2-dihidropiridin carboxílicos frente al anhídrido tríflico, que lleva a la formación de anhídridos mixtos. Dependiendo de las condiciones de reacción, a partir de estos últimos pudo obtenerse una serie de moléculas con alto grado de funcionalización.

Finalmente, se examinó la actividad citotóxica de las lactonas preparadas en este trabajo frente líneas celulares cancerosas humanas, así como el cálculo de las concentraciones inhibitorias CI_{50} . Los resultados destacan la actividad de algunos de los compuestos, lo que demuestra que sirve como un incentivo más para continuar sobre esta línea de investigación.

2. ANTECEDENTES

2.1 Piridina

2.1.1 Generalidades

La piridina no existe comúnmente en la naturaleza, sin embargo, sus derivados se encuentran entre las estructuras heterocíclicas más frecuentes en productos naturales y compuestos con aplicaciones farmacéuticas, agroquímicas y en la ciencia de los materiales (**Figura 1**).² Además, proveen precursores sintéticos convenientes en la preparación de dihidropiridinas, tetrahidropiridinas y piperidinas quirales, así como otros compuestos usados en la síntesis de alcaloides,³ en modelos de nicotinamida dehidrogenasa (NADH),⁴ y en otras estructuras biológicamente activas.⁵

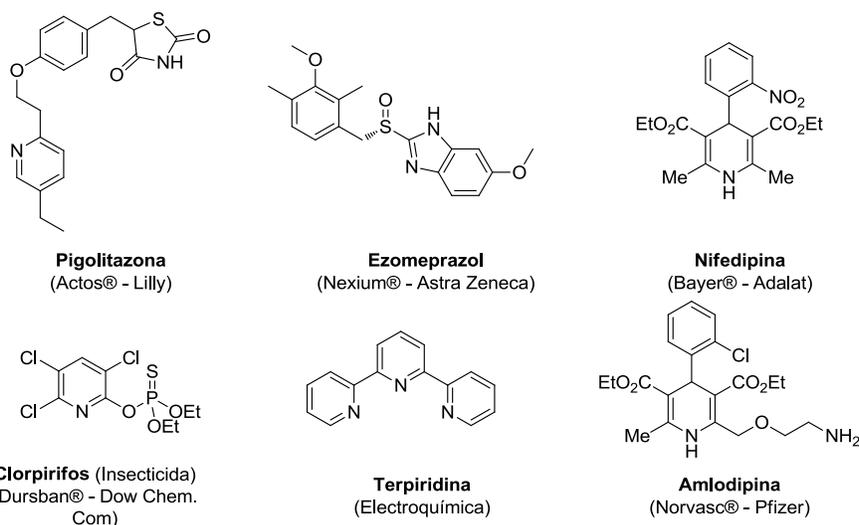


Figura 1. Ejemplos comercializados de derivados piridinas o dihidropiridinas.

² Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. en *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, W. W., Ed.; Elsevier: New York, **1999**; Vol. 13, p 92.

³ a) Bosch, J.; Bennasar, M.-L. *Synlett* **1995**, 587. b) Sinclair, A.; Stockman, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 298.

⁴ a) Burgess, V. A.; Davies, S. G.; Skerlj, R. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 299. b) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; England, B. P.; Jonnalaggada, S.; Combs, J. D.; Gordon, E. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 883.

⁵ a) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1559. b) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701. c) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. d) Carey, J. S.; Laffan, L.; Thompson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337. e) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253.

2. Antecedentes

A su vez, los derivados sintéticos, como dihidropiridinas y tetrahidropiridinas, pueden fungir como peldaños para acceder a importantes productos de alto interés biológico, por ejemplo algunos derivados naturales de piperidina (**Figura 2**).⁶

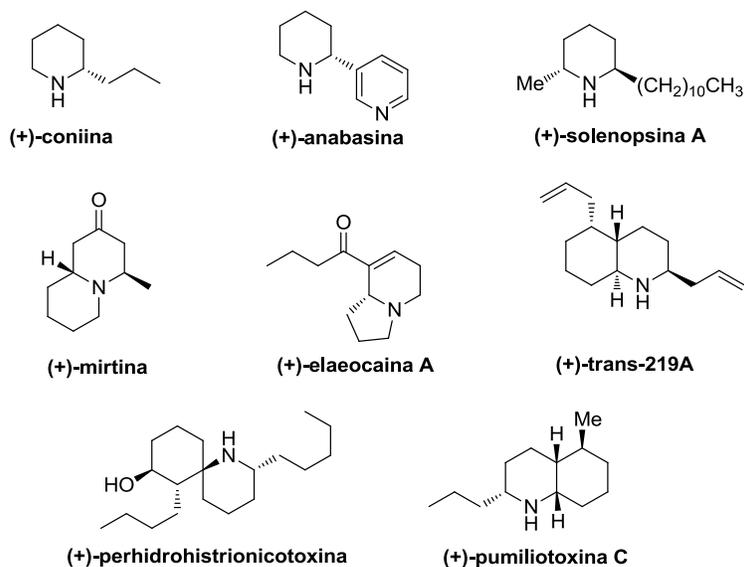


Figura 2. Productos naturales que contienen derivados de piperidina.

2.1.2 Reactividad de la piridina y sus derivados

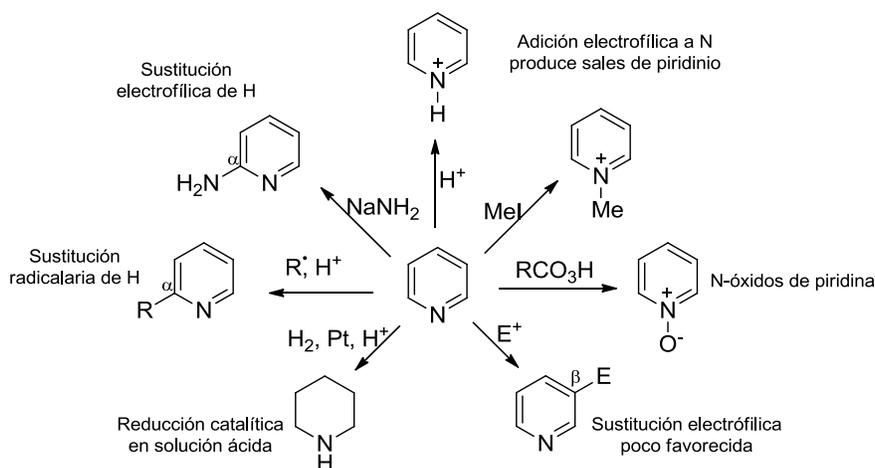


Figura 3. Reactividad típica de la piridina y sus derivados.

⁶ a) Legault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966. b) Scheiper, B.; Glorius, F.; Leitner, A.; Fursnter, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 11960. c) Verendel, J. J.; Zhou, T.; Li, J. Q.; Paptchikhine, A.; Lebeldev, O.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8880.

2. Antecedentes

En la **Figura 3** se esquematiza de manera general las reacciones clásicas de la piridina y compuestos derivados. La química involucrada en la funcionalización directa de piridinas mantiene a la fecha desafíos importantes, dada la limitada quimioselectividad y la baja energía del sistema π aromático a comparación con el benceno, como lo pone en evidencia los valores de las cargas atómicas (**Figura 4**).⁷

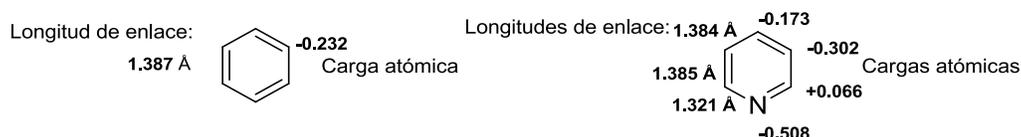


Figura 4. Cargas atómicas y longitudes de enlace en benceno y piridina (Calculadas con RHF//6-31G**).

Debido a la deficiencia electrónica del sistema aromático y su polarización hacia el átomo de nitrógeno, las reacciones de sustitución electrofílica aromática (y en general frente a cualquier especie electrofílica) son poco efectivas. La causa principal es que el agente electrofílico, o un protón que se encuentre en el medio de reacción, se adiciona preferentemente al átomo de nitrógeno, generando un catión piridínio (**Figura 5**).

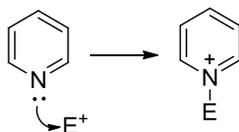


Figura 5. Las piridinas reaccionan con electrófilos vía la donación de su par electrónico.

Otra consecuencia del efecto anterior, es que la formación de sistemas σ entre la piridina y un electrófilo es un proceso desfavorecido intrínsecamente. Especialmente en las posiciones α y γ (como se puede inferir a partir de las estructuras resonantes de la piridina, **Figura 6**).

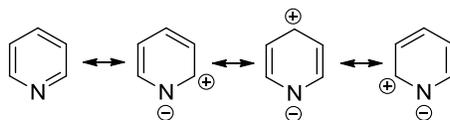
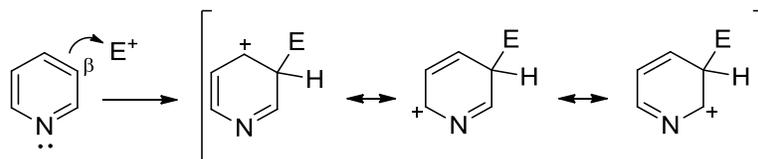


Figura 6. Las estructuras resonantes de la piridina.

⁷ Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 47, 1.

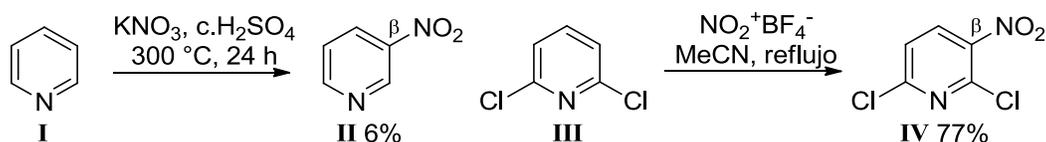
2. Antecedentes

En casos excepcionales, la sustitución electrofílica aromática ocurre generalmente sobre la posición β y generalmente involucra la inclusión de sustituyentes para activar el anillo piridínico.⁸



Esquema 1. Intermediarios de reacción, productos de la adición electrofílica.

Por ejemplo, la nitración de piridinas se lleva a cabo directamente, aunque de manera deficiente incluso bajo condiciones drásticas de reacción.⁹ Sin embargo, la inhibición inductiva y estérica de la *N*-nitración permite la sustitución efectiva en el carbono en posición 3 del anillo piridínico (**Esquema 2**).¹⁰



Esquema 2. Nitración de piridinas.

Así como la reacción de sustitución electrofílica es característica para compuestos bencénicos y otros sistemas heterocíclicos ricos en electrones (pirrol, furano, etc.), las reacciones de sustitución y adición nucleofílica son representativas en las piridinas y derivados.

Las azinas que no poseen un buen grupo saliente en la posición α o γ , son generalmente inertes en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática,¹¹ ya que el último paso en el mecanismo de reacción es la remoción de un hidruro; a diferencia de la S_EA en donde ocurre la pérdida de un protón (**Figura 7**). Los procesos de transferencia de hidruro involucran, en la mayoría de los casos, la presencia de un agente oxidante que actúe como aceptor de dicho hidruro.

⁸ a) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q. *Heterocycles* **1992**, 34, 2179. b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, 6, 229.

⁹ Den Hertog, H. J.; Overhoff, J., *Recl. Trav. Chim. Pays - Bas*, **1930**, 49, 552.

¹⁰ Shackelford, S. A., Anderson, M. B., Christie, L. C., Goetzen, T., Guzman, M. C., Hananel, M. A., Kornreich, W. D., Li, H., Pathak, V. P., Rabinovich, A. K., Rajapakse, R. J., Truesdale, L. K., Tsank, S. M., Vazir, H. N., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 267.

¹¹ Illuminati, G.; Stegel, F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, 34, 306.

2. Antecedentes

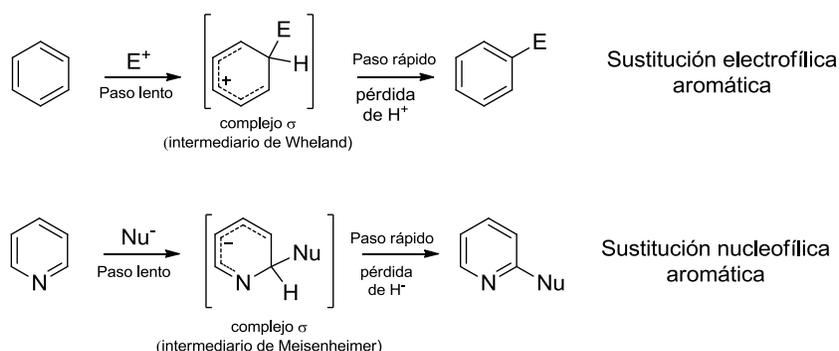
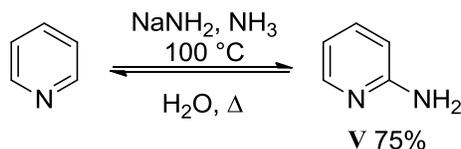


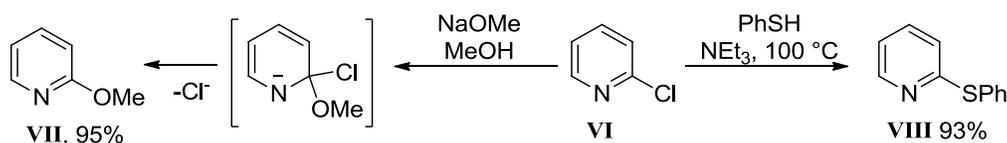
Figura 7. Procesos de sustitución vía adición/eliminación.

Uno de los ejemplos más representativos de sustitución nucleofílica aromática sobre piridina es la aminación sobre la posición α , comúnmente llamada Reacción de Chichibabin (**Esquema 3**).¹² La transferencia de hidruro y la liberación de hidrógeno involucran la interacción del producto aminopiridina con el intermediario aniónico, para obtener 75 % del producto de aminación **V**.



Esquema 3. Reacción de Chichibabin.

Los halógenos (y en menor medida el grupo metoxilo) en posiciones α o γ pueden ser sustituidos de manera efectiva por un amplio rango de nucleófilos a través de un mecanismo de adición-eliminación (**Esquema 4**).¹³ El proceso es promovido favorablemente por: i) la electronegatividad del sustituyente y ii) su carácter como buen grupo saliente.



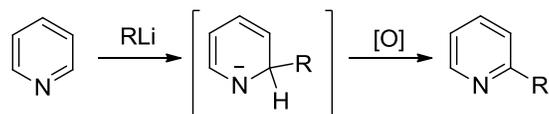
Esquema 4. Reacciones de sustitución nucleofílica sobre piridinas.

¹² Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A.; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1914** 46, 1216.

¹³ Yamanaka, H. Ohba, S. *Heterocycles*, **1990**, 31, 895.

2. Antecedentes

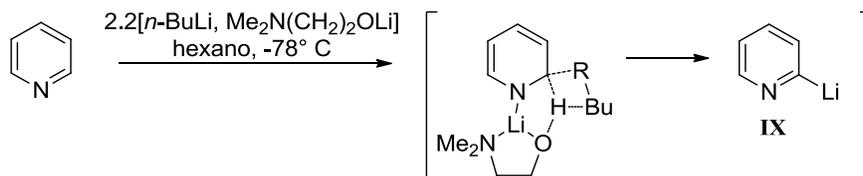
En ausencia de un sustituyente adecuado en las posiciones α o γ , las piridinas reducen drásticamente su reactividad frente a la S_EA . Sin embargo, reacciones de adición nucleofílica pueden ocurrir: nucleófilos organometálicos pueden atacar al anillo heterocíclico directamente, aunque ocurre en bajos rendimientos¹⁴ y con productos generalmente inestables (**Esquema 5**).¹⁵



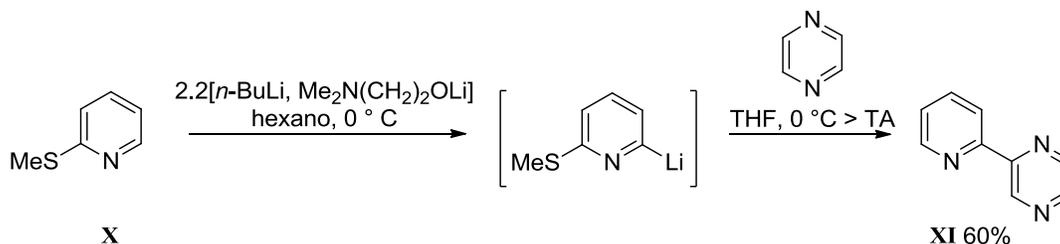
Esquema 5. Proceso de S_EA de nucleófilos organometálicos

Adicionalmente, la reacción con agentes organometálicos son selectivas para la posición α , ya que el nucleófilo se acopla al anillo heterocíclico involucrando una interacción entre el átomo de nitrógeno con el catión metálico (**Esquema 6**).

Los derivados de piridina pueden ser litiados selectivamente sobre la posición α para formar especies como **IX**, generalmente utilizando la base mixta del *n*-butillitio y dimetilaminometanol.¹⁶ La complejación sobre el átomo de nitrógeno provee efectos inductivos y quelantes que asisten a la α -metalación. Una vez formado el producto de litiación, puede ser empleado en la adición nucleofílica de otras especies, como otras azinas (**Esquema 6**, **Esquema 7**).¹⁷



Esquema 6. Formación regioselectiva de la especie litiada **IX**.



Esquema 7. Adición nucleofílica sobre especies litiadas de piridina.

¹⁴ Joule, J. A.; Mills, K. In *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell Publishing Ed., Blackwell Science Ltd.: Oxford, U.K., **2000**; p 66.

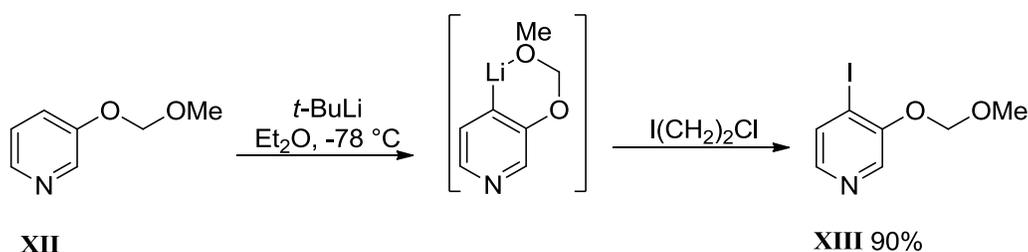
¹⁵ a) Rewcastle, G. W.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 56, 155. b) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1058

¹⁶ Gros, P., Fort, Y., Caubère, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3597.

¹⁷ Gros, P., Fort, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3515.

2. Antecedentes

Los sustituyentes sobre el anillo de la piridina pueden influir en el sitio de la metalación. Por ejemplo, en la litiación de 3-metoximetoxipiridina el sustituyente en la posición β actúa como el equivalente a un “*orto*-director” en la halogenación del anillo en la posición γ (**Esquema 8**).¹⁸



Esquema 8. Adición nucleófila sobre especies litiadas de piridina.

2.2 Sales de *N*-piridinio

Todos los aspectos de la reactividad general de las piridinas pueden ser favorecidos de manera sustancial a través su activación sobre el átomo de nitrógeno, para generar sales o iluros de piridínio (**Figura 8**). Esta modificación abre un amplio espectro de posibilidades en la funcionalización de azinas y otros aza-compuestos.

Además de la reactividad frente a agentes nucleofílicos u organometálicos, la formación de especies catiónicas incrementa la acidez del enlace α -C-H, permitiendo su desprotonación. Esta metodología resulta más efectiva comparada con la reacción con bases fuertes frente a las especies no activadas.¹⁹

Los aductos resultantes de la *N*-activación, resultan ser más electrofílicos que las especies correspondientes sin activar. Esto se debe a que las estructuras resonantes pueden localizar una carga positiva formal sobre la estructura del anillo piridínico, como se muestra en la **Figura 9**.

¹⁸ Ronald, R. C., Winkle, M. R., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2031 .

¹⁹ Zoltewicz, J. A.; Sale, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3928.

2. Antecedentes

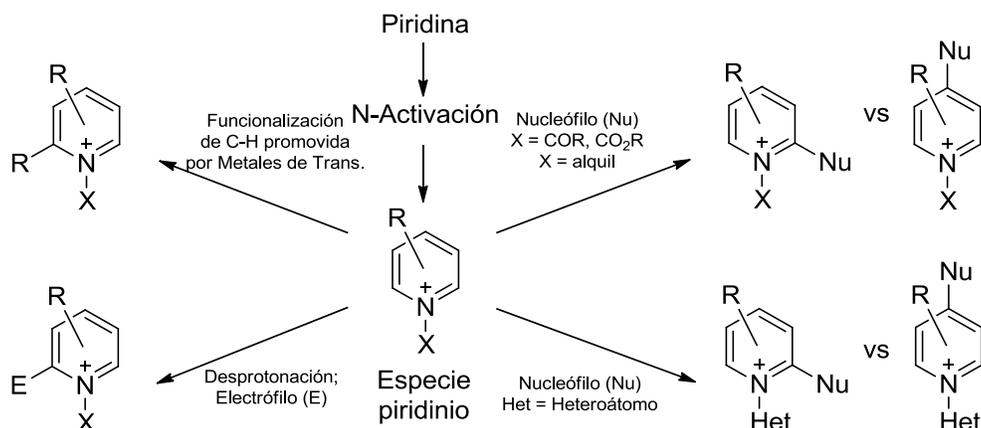


Figura 8. Funcionalización de especies de piridinio *N*-activadas.

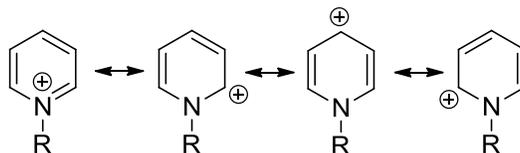


Figura 9. Estructuras resonantes de las especies de *N*-piridonio.

2.2.1 Adición nucleofílica sobre sales de piridinio *N*-activadas

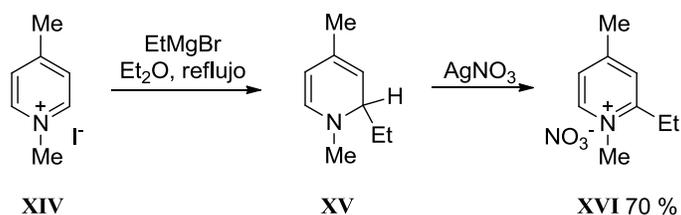
2.2.1.1 Adición nucleofílica sobre piridinas activadas *Nitrógeno-Carbono*

Los compuestos organometálicos se adicionan de eficientemente a sales de *N*-alquil, *N*-aril, *N*-alcoxi o *N*-ariloxicarbonil piridínio.

Las adiciones nucleofílicas ocurren generalmente sobre la posición α de cationes de *N*-alquilo o *N*-aril piridínio. Las 1,2-dihidropiridinas 2-sustituídas **XV** obtenidas de esta forma no son estables y son fácilmente oxidables a la especie de piridínio 2-sustituída **XVI** (Esquema 9).²⁰

²⁰ Thiessen, L. M., Lepoivre, J. A., Alderweireldt, F. C., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 59.

2. Antecedentes

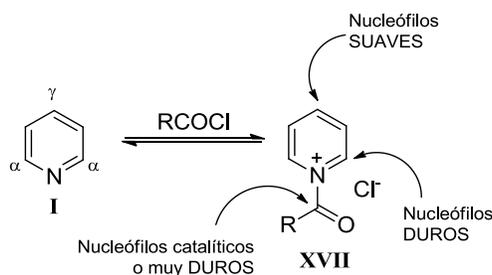


Esquema 9. Reacciones de adición electrofílica.

En contraste, las reacciones de adición análogas sobre cationes *N*-alcoxicarbonil o *N*-ariloxicarbonil piridinio generan dihidropiridinas remarcablemente estables en condiciones normales de presión y temperatura. En algunos casos es posible la rearomatización del sistema piridínico, al remover el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, para así obtener los derivados sustituidos de piridina.²¹

Las sales de *N*-acilpiridinio tienen un mayor carácter electrofílico que las de *N*-alquilpiridinio, debido a la mayor activación del sistema π .

En presencia de cloruros o cloroformatos de acilo, la piridina **I** inicial existe en equilibrio con la especie *N*-acil piridinio **XVII**, y posee sitios electrofílicamente reactivos en las posiciones α y γ del anillo heterocíclico, así como el carbono carbonílico (**Esquema 10**).²² Luego de la adición de una especie organometálica nucleofílica, mezclas de los productos de adición sobre las posiciones α y γ son obtenidas frecuentemente.



Esquema 10 Equilibrio piridina/piridinio y sitios electrofílicos.

Es posible favorecer la regioselectividad de la adición nucleofílica: a la posición γ usando cupratos como nucleófilos,²³ mientras que la posición α prevalece utilizando nucleófilos organometálicos de fenilo,²⁴ alquenilo y alquinilo,²⁵ de litio, magnesio o estaño (**Esquema 11**).

²¹ Chia, W.-L., Cheng, Y. W. *Heterocycles*, **2008**, 75, 375.

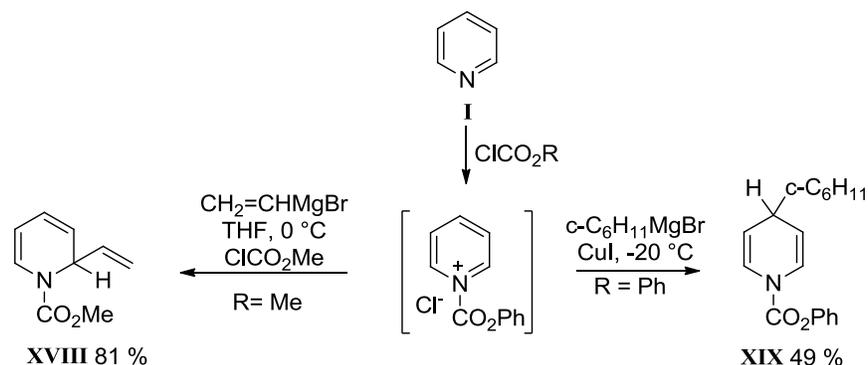
²² Comins, D. L., Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4315.

²³ a) Piers, E., Soucy, M., *Canad. J. Chem.*, **1974**, 52, 3563. b) Akiba, K., Iseki, Y., Wada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 429. c) Comins, D. L. Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3683. d) Comins, D. L., Smith, R. K. Stroud, E. D. *Heterocycles*, **1984**, 22, 339. e) Shiao, M.-J., Shih, L.-H., Chia, W.-L., Chau, T. - Y. *Heterocycles*, **1991**, 32, 2111.

²⁴ Lyle, R. E., Marshall, J. L., Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1015.

²⁵ Yamaguchi, R., Nakazono, Y., Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1801.

2. Antecedentes



Esquema 11. Regioselectividad en la adición nucleofílica a especies de piridinio.

A pesar de que el equilibrio de la reacción se desplaza preferentemente hacia la piridina de partida (**Esquema 10**),²⁶ la reacción del nucleófilo con la especie cargada es la que da origen a los productos observados.²⁷ Es por ello que se han investigado métodos para mejorar la posición del equilibrio a favor de la sal de piridinio y que se traduzca en mejores rendimientos. Por ejemplo, cambiando la naturaleza del contraión, de Cl⁻ a uno menos nucleofílico como triflato, ha mostrado incrementar significativamente la concentración de iones piridinio en solución, y, por lo tanto, los rendimientos.^{25a}

El modelo de ácidos/bases duros y blandos ha sido usado para racionalizar la regioselektividad de la adición de nucleófilos organometálicos sobre sales de *N*-acilpiridinio.²⁸ De esta manera, con la adecuada selección del nucleófilo, agente activante y condiciones de reacción, es posible obtener selectivamente los productos de adición en la posición α o γ . Los nucleófilos blandos, como los organocupratos, suelen atacar a la posición γ ; mientras que nucleófilos más duros, como los reactivos de Grignard, se adicionan a la posición α . En casos específicos, nucleófilos muy duros como los organolitados, pueden reaccionar sobre el sustituyente acilo (**Esquema 10**).

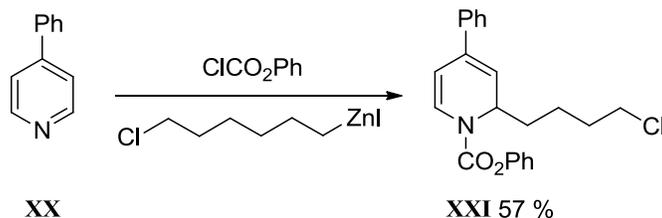
La presencia de grupos funcionales sobre el anillo piridínico también puede ejercer influencia en la regioselektividad de la adición nucleofílica, ya sea bloqueando sitios electrofílicos o dirigiendo la adición a sitios adyacentes. Sustituyentes en la posición γ dirigen el ataque nucleofílico casi exclusivamente a la posición α , como en la adición de compuestos alquílicos de zinc. Éstos presentan normalmente una pobre regioselektividad, pero el bloqueo en la posición γ lleva exclusivamente a la obtención de la 1,2-dihidropiridina **XXI** correspondiente como producto (**Esquema 12**).

²⁶ a) Pabel, J., Hosl, C. E., Maurus, M., Ege, M., Wanner, K. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9272. b) Hoesl, C. E., Maurus, M., Pabel, J., Polborn, K., Wanner, K. T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6757.

²⁷ Piers, E., Soucy, M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3563.

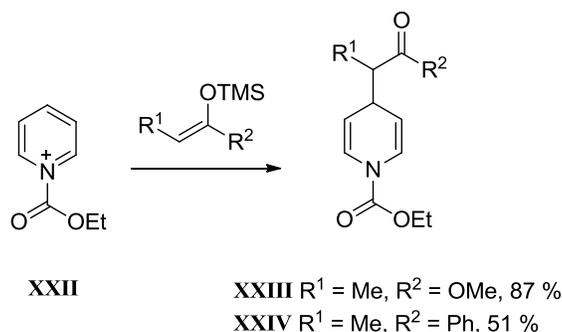
²⁸ a) Ho, T.-L. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1. b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.-I.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215. c) Mayr, H.; Breugst, M.; Ofial, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470.

2. Antecedentes

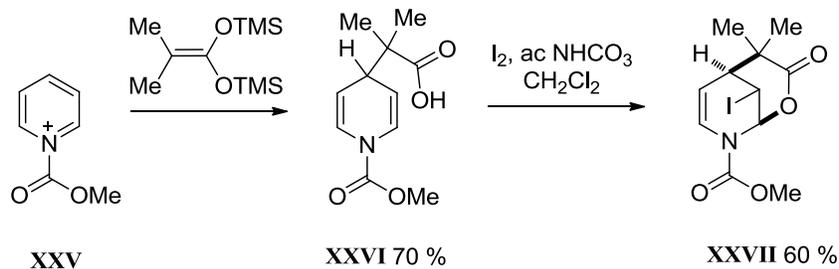


Esquema 12. Adición de agentes de Zinc-alkilo a la posición α .

Los éteres de silil enol (**Esquema 13**)²⁹ y acetales de silil cetena (**Esquema 14**)³⁰ son nucleófilos blandos que se adicionan regioselectivamente a la posición γ de la piridina activada con cloroformatos de alquilo. Las dihidropiridinas **XXVI** obtenidas en estos procesos pueden ser manipuladas y funcionalizadas: por ejemplo, el carácter enamida puede ser aprovechado en la reacción con un electrófilo que promueve el ataque intramolecular y la formación de un segundo anillo heterocíclico **XXVII**.



Esquema 13. Adición regioselectiva de éteres de silil enol a la posición γ .



Esquema 14. Adición regioselectiva de acetales de silil cetena a la posición γ .

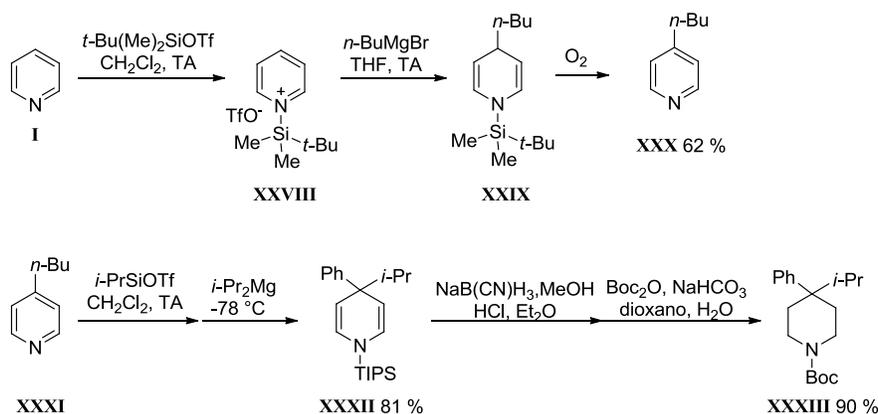
²⁹ Akiba, K.-y., Nishihara, Y., Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5269.

³⁰ a) Xu, Y., Rudler, H., Denise, B., Parlier, A., Chaquin, P., Herson, P., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4541. b) Rudler, H., Denise, B., Xu, Y., Parlier, A., Vaissermann, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3724.

2.2.1.2 Adición nucleofílica sobre piridinas activadas *Nitrógeno-Heteroátomo*

La activación con sustratos que forman enlaces nitrógeno-heteroátomo también han mostrado ser muy útiles en la funcionalización de anillos de piridina. Los compuestos *N*-activados disminuyen la energía del orbital LUMO, facilitando el ataque de un gran espectro de especies nucleofílicas. La formación de este tipo de enlaces es generalmente sencilla, y su ruptura es muchas veces más accesible que la del N-C.

La sililación sobre el átomo de nitrógeno con triflato de *t*-butildimetilsililo crea sales de piridinio **XXVIII** que, debido al factor estérico, reacciona con compuestos de Grignard exclusivamente en la posición γ .³¹ De forma similar, sales de *N*-tri-*iso*-propilsilil piridinio reaccionan con compuestos de dialquilmagnesio impedidos estéricamente, y sirve como una conveniente ruta para la obtención de piperidinas 4,4-disustituídas **XXXIII** (Esquema 15).³²



Esquema 15. Adición nucleofílica sobre piridinas Si-activadas.

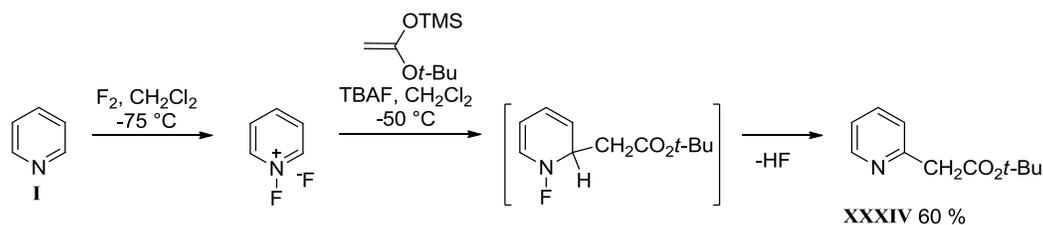
Algunos nucleófilos pueden atacar sales de *N*-fluorpiridinio para acceder a 1,2-dihidropiridinas, de cuya eliminación *in-situ* de átomo de flúor lleva a las piridinas 2-sustituídas correspondientes **XXXIV**, como es el caso de la reacción frente a éteres de silil enol.³³

³¹ Akiba, K., Iseki, Y., Wada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3935.

³² Bräckow, J., Wanner, K. T., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2395.

³³ a) Kiselyov, A. S., Strekowski, L., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4476. b) Kiselyov, A. S., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2279.

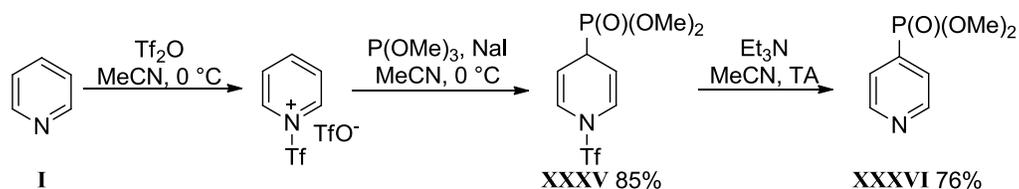
2. Antecedentes



Esquema 16. Adición nucleofílica sobre piridinas F-activadas.

Las sales de piridonio activadas con trifluorometansulfonilo (triflilo) ofrecen una mayor flexibilidad sintética y su uso ha tomado cada vez mayor importancia. El grupo triflilo genera una estabilización mayor al sistema π que los grupos acilo o aciloxialquilo. Esto genera intermediarios 1,2- o 1,4- dihidropiridinas remarcablemente más estables.

Los fosfonatos piridínicos pueden ser preparados a través de la adición nucleofílica de compuestos foforados trivalentes a la sal de *N*-trifluorometansulfonilpiridinio, que ocurre exclusivamente sobre la posición γ . Finalmente el sistema se rearomatiza con la pérdida del grupo sulfinato (**Esquema 17**).³⁴



Esquema 17. Adición nucleofílica sobre piridinas Triflil-activadas.

La reactividad entre las sales de trifilpiridinio y acetales de silil cetena será descrita en mayor detalle en la sección 2.4.1.7.

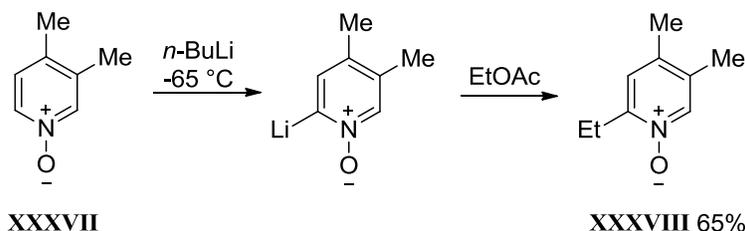
2.2.1.3 α -Funcionalización vía desprotonación de piridinas

Una vez formada la sal de piridinio, la funcionalización de la posición α del anillo también puede ocurrir debido al aumento en la acidez de los protones en esa posición, llevando a su remoción selectiva para una reacción subsecuente con un electrófilo. Este proceso también evita la interacción desestabilizante entre el par electrónico del nitrógeno y el anión formado.

³⁴ Haase, M., Goerls, H., Anders, E., *Synthesis*, **1998**, 195.

2. Antecedentes

Los reportes comúnmente utilizan *N*-óxidos de piridina como sustrato de partida, obteniéndose usualmente rendimientos bajos.³⁵ Se ha observado la influencia de los sustituyentes en la posición β del anillo, impidiendo la α -litiación a través de repulsión estérica y provocando la metalación en la posición 6 (**Esquema 18**).³⁶



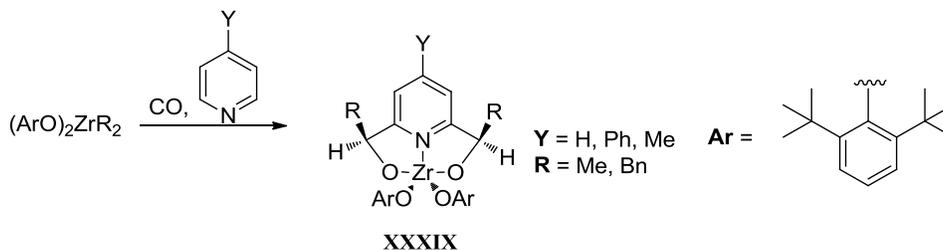
Esquema 18. α -Funcionalización vía desprotonación.

2.2.1.4 Funcionalización de sales de *N*-piridinio promovida por metales de transición

La piridina y derivados reaccionan con compuestos que contienen elementos de transición del bloque *d*, que activan el anillo heterocíclico para después insertarse en el enlace *C-H* en posición α . Algunas de estas transformaciones describen las primeras incursiones en este tipo de reactividad.

16

Por ejemplo, se ha descrito la síntesis de compuestos 2-6-piridindimetoxidos, resultado de la reacción de complejos de zirconio frente a piridinas y CO en proporciones estequiométricas.³⁷ Estos productos son ligandos de gran importancia en los modelos biológicos de metaloenzimas (**Esquema 19**).³⁸



Esquema 19. Funcionalización de la posición α vía complejos de metales de transición

³⁵ Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1537.

³⁶ a) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1690. b) Abramovitch, R. A.; Coutts, R. T.; Smith, E. M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3584.

³⁷ Fanwick, P. E.; Kobriger, L. M.; McMullen, A. K.; Rothwell, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8095.

³⁸ Zambrano, C. H.; McMullen, A. K.; Kobriger, L. M.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6565

2.3 Compuestos organosililados

Los sililenol éteres **XL** y los acetales de sililcetena **XLI** (**Figura 10**) han sido estudiados ampliamente en reacciones de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos. Es conocida como reacción aldólica tipo Mukaiyama;³⁹ y es una herramienta sintética de gran utilidad en la generación de nuevos enlaces carbono-carbono y en la formación de nuevos centros estereogénicos.⁴⁰

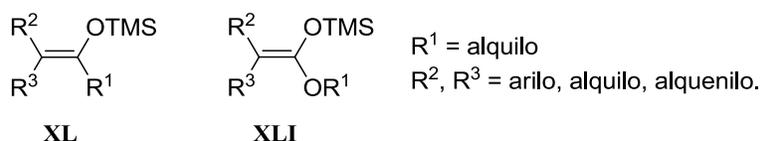
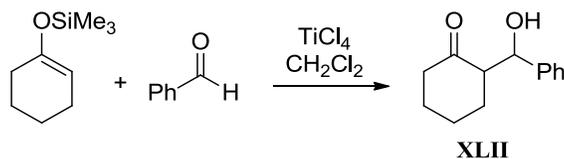


Figura 10. Estructura general de sililenol éter y el acetal de silil cetena.

Los compuestos de organosilicio son utilizados comúnmente en condensaciones aldólicas. En estas reacciones el producto aldólico forma un sililo neutro, protegiéndolo de reacciones laterales. Normalmente estas condensaciones son catalizadas por ácidos de Lewis, como trifluoruro de boro o cloruro de titanio (**Esquema 20**).⁴¹ Adicionalmente, se han realizado esfuerzos por desarrollar la versión enantioselectiva de esta reacción.⁴²



Esquema 20. Compuestos de organosilicio en condensaciones aldólicas.

³⁹ Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929-1972.

⁴⁰ Bellassoued, M.; Roboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5631-5634.

⁴¹ 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.

⁴² 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.

2. Antecedentes

Estos acetales tienen como estructura general **XLVIII**, su nombre se refiere al hecho de que pueden considerarse como el equivalente del acetal de una cetena **XLIX** (**Figura 12**) y fueron descritos por primera vez por Ainsworth en 1972.⁴³

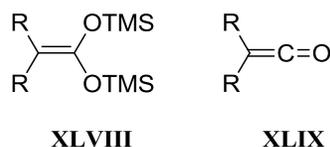
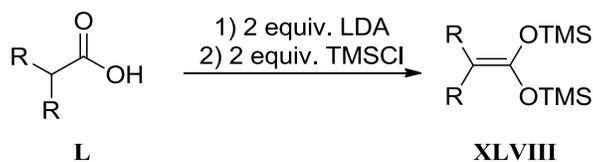


Figura 12. Acetales de *bis*(TMS) cetena y cetena.

Los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena se preparan generalmente por dos métodos en uno o dos pasos, partiendo de correspondientes ácidos carboxílicos **L**, que poseen al menos un átomo de hidrógeno en posición α .

En el primer método se adicionan dos equivalentes de LDA para formar un dianión del ácido carboxílico **L**, que enseguida se hace reaccionar con 2 equivalentes de cloruro de trimetilsililo (**Esquema 21**).



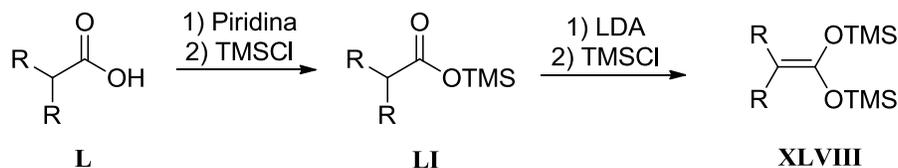
Esquema 21. Primer método de preparación de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena.

El segundo método involucra la reacción del ácido carboxílico **L** de partida con piridina y posteriormente con clorotrimetilsilano para obtener en primera instancia el éster de trimetilsililo **LI** correspondiente. Éste una vez aislado se trata con LDA y clorotrimetilsilano para acceder al acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (**Esquema 22**).

De acuerdo a nuestra experiencia, hemos comprobado que con este último método se obtienen mejores resultados, por lo que es el procedimiento de elección en la preparación de acetales de deseados.

⁴³ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73-87.

2. Antecedentes

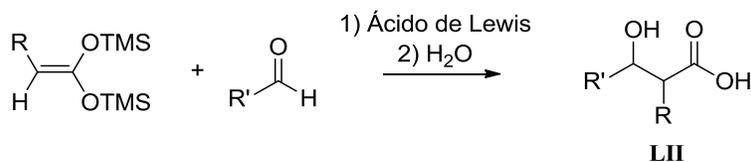


Esquema 22. Segundo método de preparación de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena.

2.3.1 Reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena

2.3.1.1 Síntesis de β -hidroxiácidos

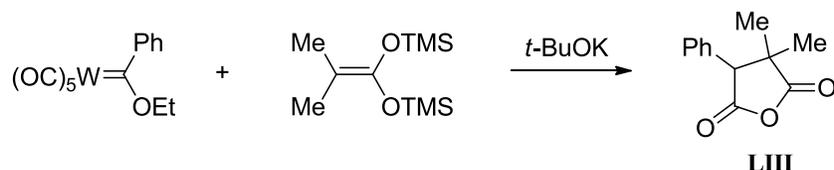
Los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena forman β -hidroxiácidos **LII** al reaccionar con aldehídos en presencia de ácidos de Lewis (reacción aldólica tipo Mukaiyama) como se muestra en el **Esquema 23**.⁴⁴



Esquema 23

2.3.1.2 Síntesis de anhídridos

Estos acetales también se adicionan a carbenos tipo Fischer para formar un anhídrido **LIII** (**Esquema 24**). La reacción procede utilizando cantidades equimolares de *t*-BuOK, favoreciendo la formación del correspondiente enolato.⁴⁵



Esquema 24

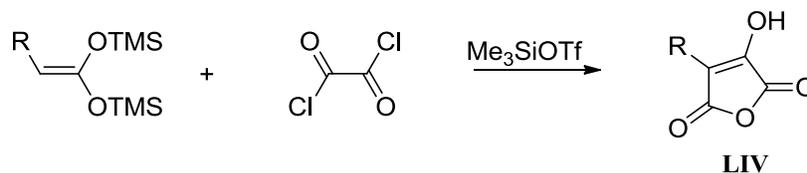
⁴⁴ a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K., *Chemistry Lett.* **1973**, 1011-1014. b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 7503-7509. c) Attanasi, O.; Gianfranco, F.; Filippone, P.; Lillini, S.; Mantellini, F.; Spinelle, D.; Stenta, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 907-915.

⁴⁴ Wissner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4617-4622.

⁴⁵ Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4087-4089

2. Antecedentes

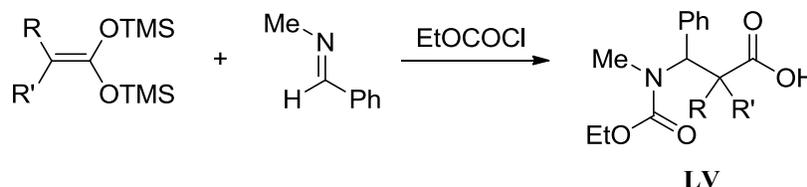
La reacción de ciclación de los acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena con cloruro de oxalilo lleva a la formación de anhídridos 3-hidroximaleicos (**Esquema 25**). La obtención del anhídrido funcionalizado se explica por el ataque del átomo de carbono del acetal de cetena hacia el cloruro de oxalilo, debido a la interacción de éste con un ácido de Lewis (Me_3SiOTf).⁴⁶



Esquema 25

2.3.1.3 Síntesis de β -aminoácidos

La reacción de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a iones iminio, formados de la interacción entre cloroformiato de etilo y una aldimina, representa una estrategia eficiente para la síntesis de β -aminoácidos (**Esquema 26**).⁴⁷



Esquema 26

2.3.1.4 Síntesis de γ - y δ -lactonas

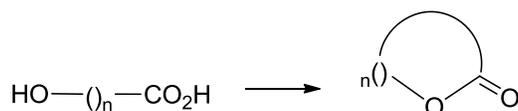
Esta reactividad será abordada en la sección 2.4.1.7.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ a) Moumné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8277-8280.

2.4 Lactonas

El grupo funcional lactona se puede considerar como el producto de la condensación intramolecular de un grupo carboxilo y un hidroxilo, para formar un éster cíclico (**Esquema 27**). Representa un elemento estructural muy común en una gran variedad de productos naturales y compuestos de interés biológico.



Esquema 27

Aunque se conocen lactonas desde cuatro hasta más de 20 miembros en su cadena heterocíclica, las más comúnmente estables son las γ - y δ -lactonas (de cinco y seis miembros, respectivamente).⁴⁸

Es sabido que lactonas poseen propiedades organolépticas, es decir, como fragancias o saborizantes, y juegan un papel importante en la industria alimentaria y de perfumería. Por ejemplo se puede mencionar la γ -butirolactona (aroma a caramelo), la γ -nonalactona (aroma a coco), la δ -decalactona (aroma a durazno), 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 13**). Las γ - y δ -lactonas son más comúnmente identificadas en la composición de aromas, aunque la longitud de la cadena alifática influye en sus propiedades sensoriales.⁴⁹

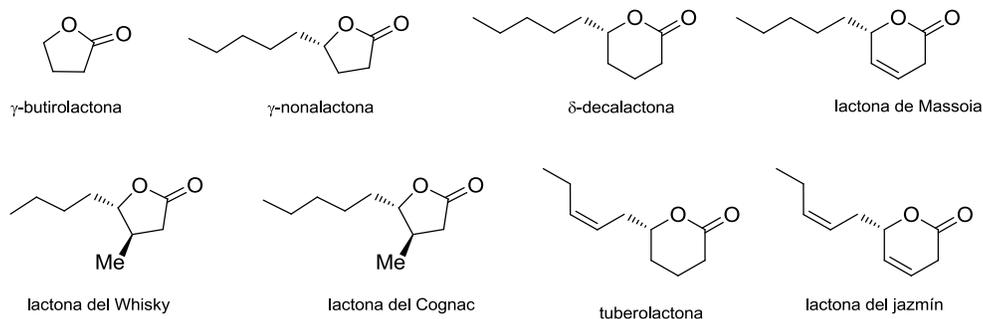


Figura 13. Lactonas con propiedades organolépticas.

⁴⁸ a) Patai, S., Supplement 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.

⁴⁹ Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8179-8181.

2. Antecedentes

Asimismo, las lactonas resultan muy importantes 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, principalmente en plantas herbáceas de la familia de las Angioespermas.⁵⁰

Una característica estructural importante de las lactonas sesquiterpénicas es la presencia de un anillo γ -lactona que contiene, en muchos casos, un grupo α -metileno. Este tipo de lactonas han despertado el interés de un buen número de grupos de investigación, debido a que muchas de ellas presentan propiedades biológicas, entre otras (**Figura 14**): actividad citotóxica (eupatoriopicrina, partenólida, cinaropicrina); antitumoral (vernolepina); antibacteriana (xantatina, micanólida, eremantina); antifúngica (alantolactona, isoalantolactona) y antihelmíntica (helenalina, α -santonina).

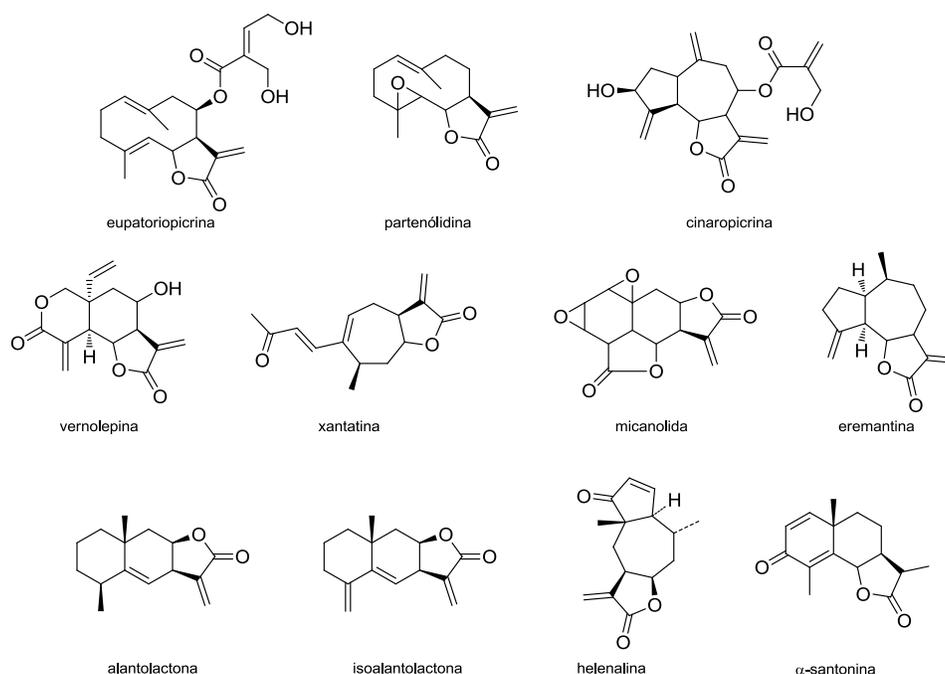


Figura 14. Lactonas sesquiterpénicas con propiedades biológicas

También existen reportes de varias lactonas sesquiterpénicas que son tóxicas para insectos, animales y seres humanos.⁵¹ Por ejemplo, la mexicanina-E es tóxica para los ratones, la glaucólida-A actúa contra algunos insectos y la coronopilina causa dermatitis por contacto (**Figura 15**).

⁵⁰ 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.

⁵¹ Ducombs, G. *Rev. Fr. Allergol.* **1999**, *39*, 295-298.

2. Antecedentes

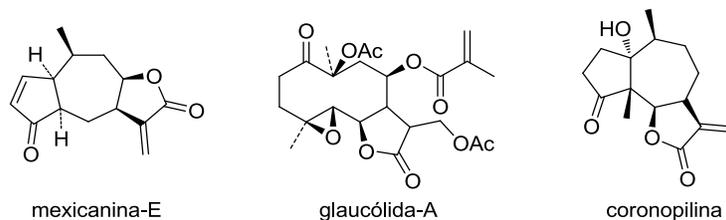


Figura 15. Lactonas sesquiterpénicas con propiedades tóxicas

Otro grupo interesante de lactonas son las espirolactonas, muchas de ellas biológicamente activas.⁵² La plumericina es un agente antitumoral y antimicrobial y la alamandina es un antileucémico. Además, algunas espirolactonas esteroidales tienen actividad antitumoral y antialdosterona, como la espirolactona⁵³ y la espirorenona (**Figura 16**).⁵⁴

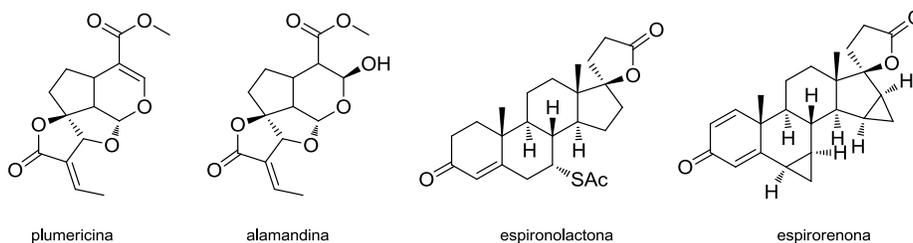


Figura 16. Espirolactonas con propiedades biológicas

Existe otro grupo de lactonas denominadas macrocíclicas (o macrólidos) que llegan a tener anillos de 12 a 22 miembros (**Figura 17**), este tipo de compuestos igualmente han mostrado tener propiedades biológicas interesantes, como la aspergílida-A (actividad citotóxica), la dictiostatina (actividad antitumoral) y la eritromicina-A (actividad antibiótica).⁵⁵

⁵² 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.

⁵³ a) Paryzek, Z.; Błaszczyk, K. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 229-233. b) Weier, R. M., Hofmann, L. M. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 817-821.

⁵⁴ Bittler, D. Hofmeister, H.; Laurent, H.; Nickisch, Nickolson, R.; Petzoldt, K.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 696-701.

⁵⁵ a) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683-686. b) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041-3059.

2. Antecedentes

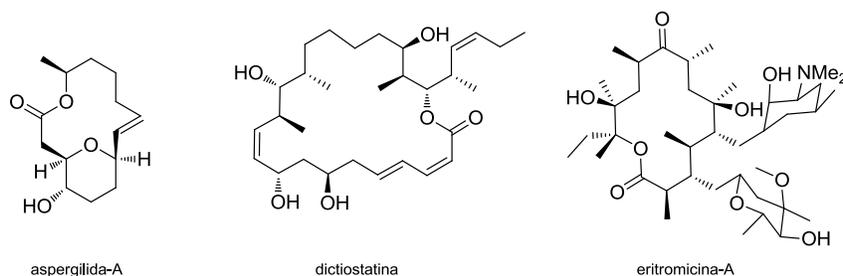


Figura 17. Lactonas macrocíclicas con propiedades biológicas.

Además de los grupos de lactonas ya mencionadas, existen muchas otras estructuralmente muy diversas y que poseen propiedades interesantes desde el punto de vista farmacológico (**Figura 18**), por mencionar algunas: la acetomicina (actividad antitumoral), mevalolactona (actividad citotóxica), gentianina (actividad antibacterial), gonitalamina (actividad citotóxica), cleistenólida (actividad antibacterial y antifúngica), rosmadial (anticancerígeno), crusatina (antiespasmódico, sedante y antitumoral).⁵⁶

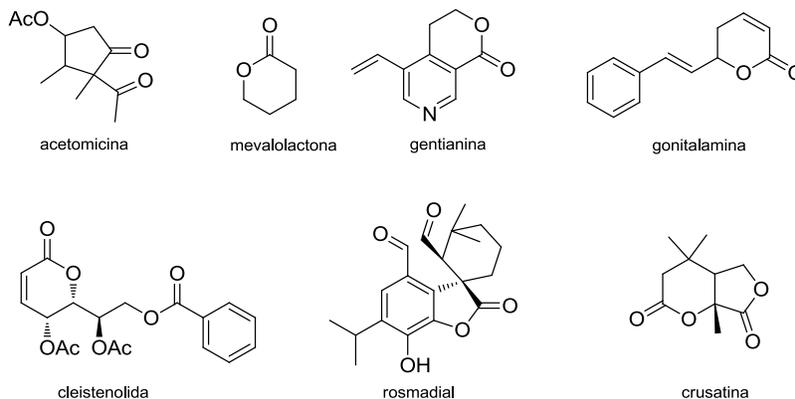


Figura 18. Lactonas con propiedades biológicas.

El amplio espectro de actividad biológica de las lactonas, además de sus aplicaciones industriales, han sido razones para su extensa investigación encaminada al desarrollo de métodos de síntesis más eficientes, que generen mejores rendimientos y permitan una alta funcionalización.⁵⁷

⁵⁶ 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) Diaz-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.

⁵⁷ 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. 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.

2. Antecedentes

Desde un punto de vista meramente químico, las lactonas también son de gran utilidad sintética ya que son susceptibles de experimentar reacciones nucleofílicas y electrofílicas. Esto las hace intermediarios versátiles en la obtención tanto de productos naturales (antibióticos, feromonas, alcaloides, etc.), como de otros compuestos que puedan presentar alguna actividad farmacológica.⁵⁸

Una ingeniosa estrategia desarrollada por Corey reportada en 1969, permite sintetizar prostaglandinas a partir de un precursor lactona bicíclica, denominada como lactona de Corey (Figura 19).⁵⁹ Usando esta metodología se ha descrito la preparación de prostaglandinas y compuestos análogos con propiedades farmacológicas importantes.⁶⁰

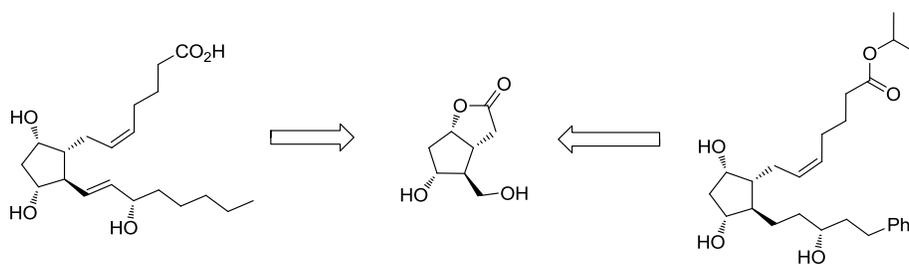


Figura 19. Análisis retrosintético de la síntesis de prostaglandinas y compuestos análogos.

2.4.1 Métodos generales de síntesis de lactonas

Durante el desarrollo de la síntesis orgánica se ha prestado gran atención en la síntesis de lactonas y en años recientes se han desarrollado nuevas metodologías su síntesis, forma efectiva y selectiva, con el empleando de una gran variedad de sustratos de partida

2.4.1.1 Anillación intramolecular de hidroxiacidos y derivados de hidroxiacidos.

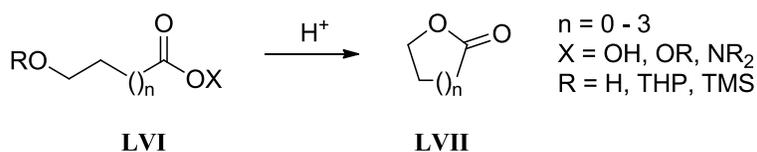
⁵⁸ a) Allevi, P.; Lomgo, A.; Anastacia, M. *Chem. Phys. Lipids* **1999**, *103*, 117-123. b) Filippi, J.-J.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6267-6270. c) Decker, M.; Nguyen, T. T. H.; Lehmann, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4567-4578. d) Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, *64*, 605-658.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ a) Martynow, J. G.; Józwik, 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.

2. Antecedentes

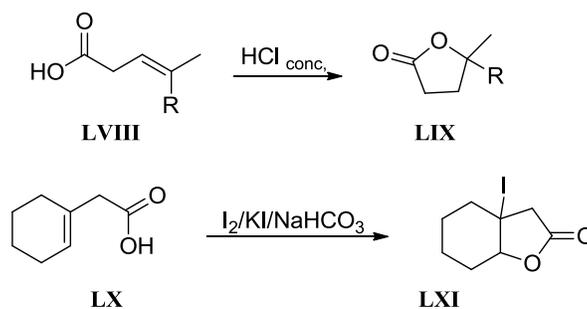
La reacción involucra la reacción de un hidroxiácido o un derivado de un hidroxiácido (éster, amida) **LVI** con un grupo hidroxilo libre, o protegido como tetrahidropiraniolo (THP) o un silil éter (SiR_3), y utilizando un ácido mineral como catalizador (**Esquema 28**).⁶¹



Esquema 28

2.4.1.2 Anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados.

La reacción ocurre en presencia de un ácido o por adición de bromo o yodo (halolactonización) (**Esquema 29**).⁶²



Esquema 29

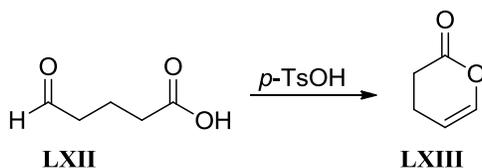
2.4.1.3 Anillación de ácidos carboxílicos conteniendo aldehídos o cetonas.

Por medio de este método se pueden obtener γ - ó δ -lactonas **LXIII** insaturadas en presencia de un ácido como catalizador (**Esquema 30**).⁶³

⁶¹ 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

⁶² Hofman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.

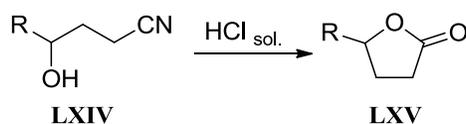
⁶³ Pettit, G. R.; Fessler, D. C.; Paull, K. D.; Hofer, P.; Knight, J. C. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1398-1404.



Esquema 30

2.4.1.4 Anillación de hidroxinitrilos.

Los nitrilos en una posición adecuada con respecto al grupo hidroxilo son sustratos potenciales para la preparación de lactonas, bajo condiciones ácidas (**Esquema 31**).⁶⁴

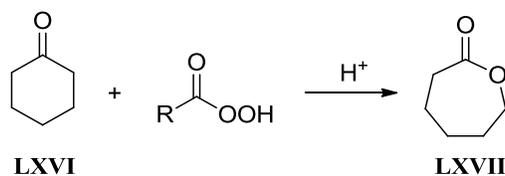


Esquema 31

2.4.1.5 A partir de cetonas cíclicas (oxidación de Baeyer-Villiger).

27

La reacción involucra la transformación de una cetona cíclica **LXVI** en una lactona utilizando un peroxiácido (**Esquema 42**).⁶⁵



Esquema 32

2.4.1.6 Oxidación de dioles.

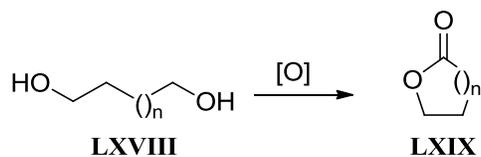
Una gran variedad de dioles **LXVIII** pueden oxidarse a lactonas **LXIX** utilizando permanganato de potasio, dióxido de manganeso o ácido crómico (**Esquema 43**).⁶⁶

⁶⁴ Kula, J.; Sikora, M; Sadowska, H.; Piwowarski, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11321-11324.

⁶⁵ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

⁶⁶ Cardillo, G.; Orena, M., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408.

2. Antecedentes



Esquema 33

2.4.1.7 Adición de compuestos organosililados a sustratos activados

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena tienen enlaces dobles ricos electrónicamente que reaccionan fácilmente con varios tipos de electrófilos.⁶⁷ Estos acetales pueden comportarse como dinucleófilos 1,3-carbono,oxígeno (**Figura 15**).

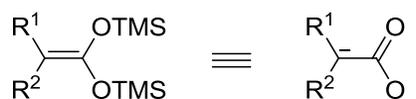


Figura 15

Esta reactividad peculiar los ha llevado a ser utilizados en síntesis tanto de γ -lactonas como δ -lactonas. La reacción de ciclación genera la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno, posterior a la disolución sucesiva de los enlaces oxígeno-silicio.

Los sustratos que reaccionan frente a los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena generalmente son activados previamente por metales de transición o agentes electrofílicos.

La activación con carbonilos de cromo se realiza generalmente en cantidades estequiométricas, para formar los respectivos complejos tricarbonilcromo.⁶⁸ Cuando se paladio para activar acetatos alílicos, se usan en cantidades catalíticas.⁶⁹

La activación de sistemas heterocíclicos de nitrógeno con agentes electrofílicos, ocurre a través de la formación de un intermediario iminio.⁷⁰

2.4.1.7.1 A partir de epóxidos

Es sabido que los éteres de sililenol reaccionan con epóxidos bajo las condiciones de la reacción de Mukaiyama, para preparar productos de tipo homoaldol.⁷¹ Con este antecedente, el grupo de

⁶⁷ Wissner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4617-4622.

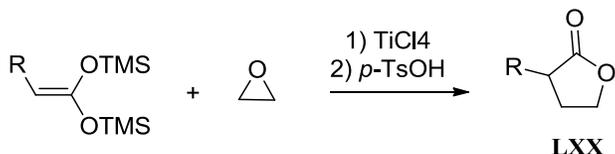
⁶⁸ a) Bellassoued, M.; Chelain, E.; Collot, J.; Rudler, H; Vaissermann, *J. Chem. Commun.* **1999**, 187-188. b) Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 9053-9056.

⁶⁹ Rudler, H.; Comte, V.; Garrier, E.; Bellassoued, M.; Chelain, E.; Vaissermann, *J. J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 284-298.

⁷⁰ Langer, P.; Rotzoll, S.; Ullah, E.; Fisher, C.; Michaelik, D.; Spannenberg, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12084-12091.

2. Antecedentes

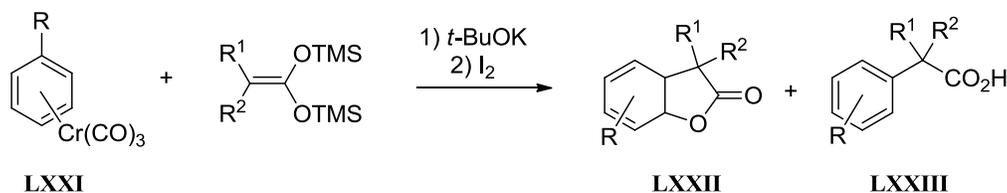
Saicic⁷² extendió el alcance la reacción hacia la preparación de γ -butanólidos **LXX** utilizando acetales de sililcetena o acetales de bis(trimetilsilil)cetena. La reacción se promueve con tetracloruro de titanio y conduce a la formación de las lactonas de cinco miembros, después de un tratamiento en medio ácido (**Esquema 34**).



Esquema 34

2.4.1.7.2 A partir de complejos de tricarbonilcromo

La activación de sustratos aromáticos para promover el ataque nucleofílico de acetales de bis(trimetilsilil)cetena se logra a través de la formación de los correspondientes complejos arentricarbonilcromo **LXXI**. Éstos, al interaccionar con acetales de cetena y t-BuOK, generan γ -lactonas **LXXII** y ácidos arilcarboxílicos **LXXIII**, como se muestra en el **Esquema 35**.



Esquema 35

Un estudio sistemático determinó que tanto para complejos bencentricarbonilcromo, como para los complejos arentricarbonilcromo (sustituidos por grupos electroattractores o donadores) el producto mayoritario corresponde a la γ -lactona⁷³

Bajo las mismas condiciones de reacción, se pueden preparar γ -lactonas partiendo del anillo de cicloheptatrieno activado con tricarbonilcromo (**Esquema 36**). La γ -lactona **LXXIV** se obtiene por una triple adición nucleofílica de los acetales. La primera ocurre usando el tetrafluoroborato de tropilio y el acetal de cetena, posteriormente se lleva a cabo la coordinación del trieno del anillo de siete miembros. Una vez formado el complejo de cromo la adición de un segundo acetal de cetena

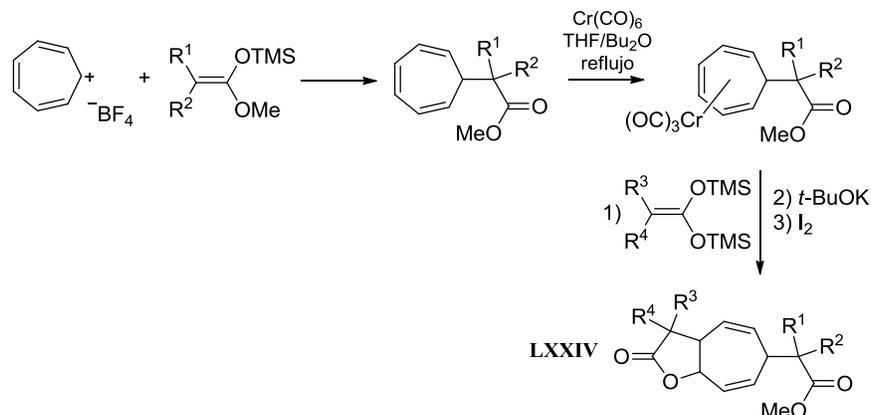
⁷¹ a) Lalic, G.; Petrovski, Z.; Galonic, D.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 763-766. b) Langer, P.; Eckardt, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4343-4346.

⁷² Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8957-8966.

⁷³ Aldeco-Perez, E.J. Tesis de Doctorado. "Síntesis de lactonas policíclicas via complejos de tricarbonilcromo y acetales de bis(trimetilsilil)cetena", UNAM, México, **2006**.

2. Antecedentes

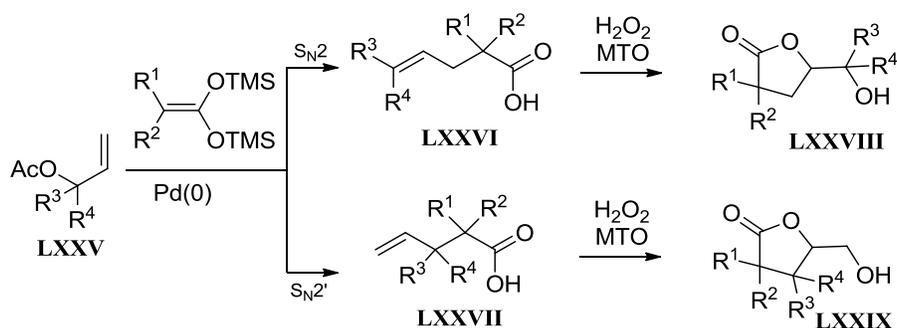
genera la segunda y tercera adición nucleofílica. Éstas últimas forman los enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno de la γ -lactona en el sistema 5,7-fusionado.⁷⁴



Esquema 36

2.4.1.7.3 A partir de complejos π -alilo de paladio

La reacción entre los acetatos de *bis*(trimetilsilil) cetena y acetatos alílicos **LXXV** permite obtener ácidos carboxílicos γ,δ -insaturados utilizando complejos de Pd(0) en cantidades catalíticas, vía 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 **LXXVI** y **LXXVII** (productos de las reacciones S_N2 y S_N2') se transforman a sus correspondientes γ -lactonas **LXXVIII** y **LXXIX** a través de un proceso de oxidación-anillación, vía un epóxido que experimenta una apertura intramolecular para formar los respectivos enlaces que llevan a las δ -hidroxi- γ -lactona obtenidas (**Esquema 37**).⁷⁵



Esquema 37

⁷⁴ Rudler, H.; Álvarez, C.; Parlier, A.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2409-2411.

⁷⁵ Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Denise, B.; Bellassoued, M.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 186-202.

2. Antecedentes

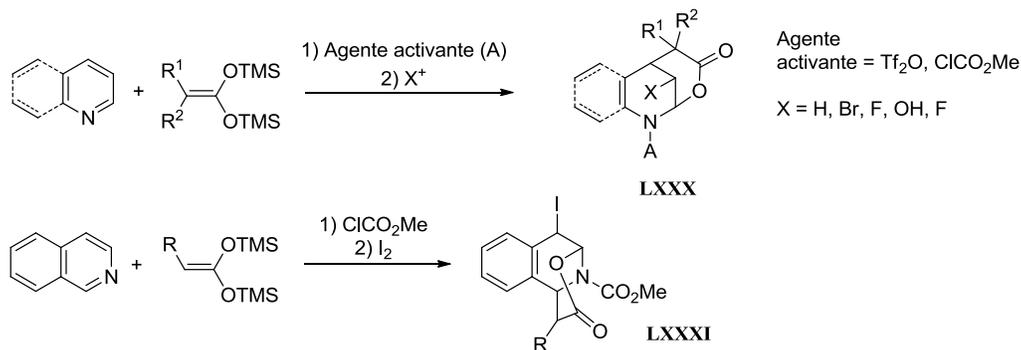
2.4.1.7.4 A partir de compuestos azaaromáticos

Los *N*-heterociclos aromáticos pueden ser activados fácilmente sin el empleo de algún metal, a través de la formación de intermediarios iminio. Esto se logra ya sea por alquilación, acilación o trifilación, utilizando en cantidades equimolares el agente electrofílico.

En el caso de compuestos azaaromáticos como la piridina, quinolina e isoquinolina es posible sintetizar δ -lactonas mediante una ciclocondensación en dos pasos de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena. En primer lugar, éste se hace reaccionar con la sal de iminio (formada previamente con el compuesto azaaromático y agente electrofílico) llevando a la formación de ácidos carboxílicos γ - o δ -insaturados.

Estos dihidro-compuestos pueden reactivarse, generando un segundo intermediario que sufre una segunda reacción de adición nucleofílica del acetal para formar γ -lactonas β -sustituidas **LXXX**. Esta segunda adición puede promover por la interacción del doble enlaces con un electrófilo, tal como HCl, un perácido o un halógeno (yodo, bromo, flúor).⁷⁶

Por otro lado, a partir de la isoquinolina se obtienen δ -lactonas por la condensación regio- y diastereoselectiva entre los acetales de cetena (**R** = Me, Et, *n*Pr, *n*Bu, *n*Oct, C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-(MeO)C₆H₄, OC₆H₅) y con las sales de isoquinolinio. Una subsecuente yodolactonización permite obtener las lactonas **LXXXI** como producto final (**Esquema 38**).⁷⁷



Esquema 38

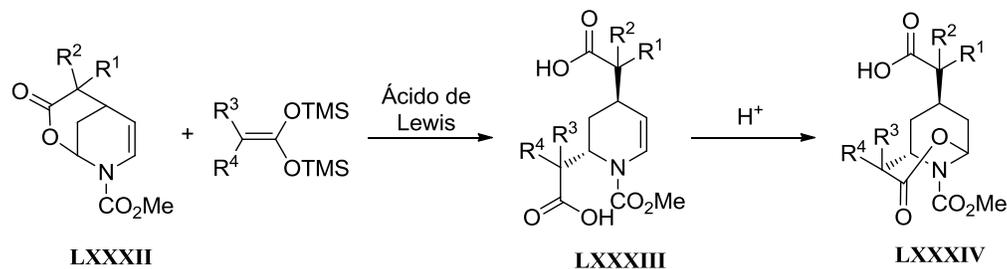
También se ha sido descrito la transformación de las tetrahidropiridinas fusionadas con lactonas **LXXXII** del esquema anterior, a nuevas δ -lactonas fusionadas a un anillo de piperidina **LXXXIV**.

⁷⁶ 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.

⁷⁷ 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.

2. Antecedentes

La reacción consiste en la apertura de la lactona mediada por BF_3 , generando una sal de iminio que permite el ataque nucleofílico del acetal de *bis*(TMS) cetena en el carbono en posición-2 dando como producto un ácido dicarboxílico **LXXXIII**, que es transformado por una protolactonización a **LXXXIV**. Además, como existe un enlace doble en el anillo heterocíclico, puede activarse para llegar a la síntesis de estos interesantes compuestos funcionalizados de forma estereoselectiva (**Esquema 39**).⁷⁸

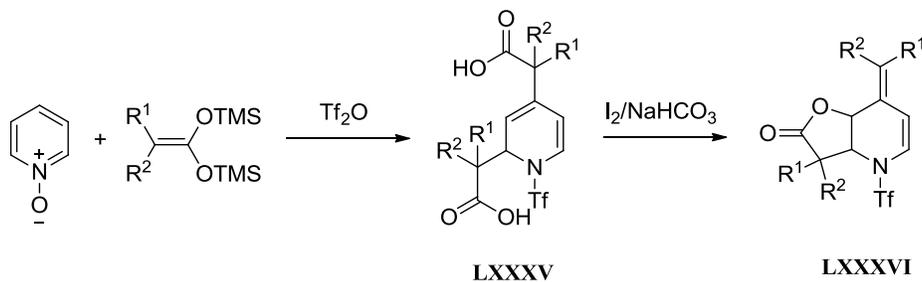


Esquema 39

Por otro lado, nuestro grupo de trabajo ha trabajado extensamente en la reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena y aza-compuestos activados con anhídrido triflico, para su funcionalización.

32

Un ejemplo interesante describe la síntesis de γ -lactonas **LXXXVI** a partir del *N*-óxido de piridina, por medio de una reacción de dos pasos. La activación con anhídrido triflico permite llevar a cabo de manera consecutiva una doble activación del sistema piridínico, que posteriormente sufre una doble adición nucleofílica para alcanzar un diácido carboxílico **LXXXV**. La subsecuente reacción de este ácido bajo condiciones de yodolactonización genera la correspondiente lactona, que contiene en su estructura un doble enlace exocíclico (**Esquema 40**).⁷⁹



Esquema 40

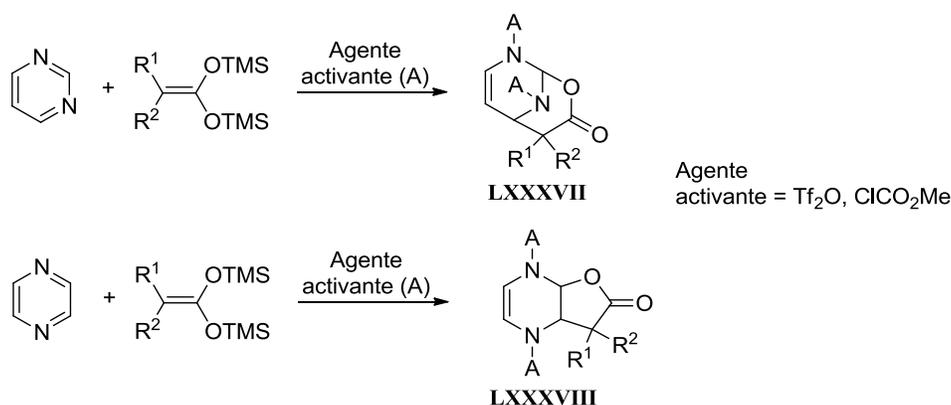
⁷⁸ a) Xu, Y.; Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Chaquin, P.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4541-4544. b) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Chaquin, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5552-5562.

⁷⁹ 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.

2. Antecedentes

2.4.1.7.5 A partir de compuestos diazaaromáticos

Nuestro grupo de investigación también ha evaluado la reactividad de compuestos diazaaromáticos como la pirimidina y la pirazina. Su tratamiento con dos equivalentes del agente activante (cloroformiato de metilo o anhídrido triflico) y los respectivos acetales de cetena permiten obtener en un solo paso δ - y γ -lactonas policíclicas funcionalizadas **LXXXVII** y **LXXXVIII**. La formación de dos intermediarios iminio permiten la construcción de los nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno.⁸⁰ (**Esquema 41**) Se ha observado que el curso de la reacción y la regioselectividad de la formación del anillo de la lactona dependen del agente activante utilizado.⁸¹



Esquema 41

2.4.1.7.6 A partir de diazachalconas activadas

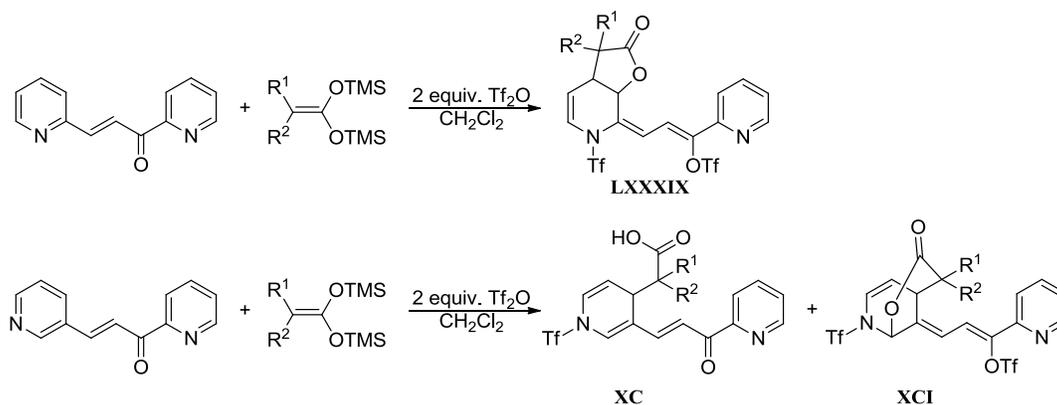
La reactividad de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena ha sido también ensayada sobre sistemas diazachalcona, que han sido activadas con anhídrido triflico. De estas reacciones se pudieron obtener directamente γ - y δ -lactonas **LXXXIX** y **XCI** producto de una adición 1,6-nucleofílica a un sistema insaturado conjugado.⁸² La proporción entre las lactonas y ácidos carboxílicos **XC** correspondientes tienen una dependencia directa con la relación estequiométrica del anhídrido triflico en relación a la diazachalcona (**Esquema 42**).

⁸⁰ 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.

⁸¹ Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 469

⁸² Avila-Castro, A. Tesis de Maestría "Reactividad de diazachalconas frente a acetales de bis(trimetilsilil)cetenas", UNAM, México, **2013**.

2. Antecedentes



Esquema 42

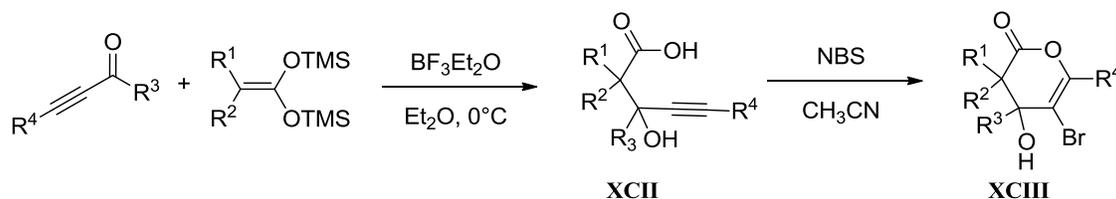
2.3.1.7.7 A partir de alquinonas

Recientemente se ha descrito un método para la síntesis de ácidos 3-hidróxi-4-pentanoicos **XCII** a través de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena sobre alquinonas. Esta reacción es promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (**Esquema 43**).

El estudio sistemático del uso de sustituyentes electroattractores y electrodonadores sobre la especie propargílica revela una remarcada dependencia de los efectos electrónicos sobre la regioselectividad de la adición.

34

Adicionalmente, bajo condiciones de halolactonización, a partir de los ácidos alquínlicos fue posible obtener sus respectivas hidroxí δ -bromolactonas **XCIII**, mostrando el potencial sintético de este tipo de compuestos.⁸³



Esquema 43

⁸³ López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7365-7372.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Hacer un estudio de la reactividad de derivados de piridina activados con anhídrido triflico en reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena, para así conocer el efecto que tienen los sustituyentes en la estructura de los productos obtenidos y en los procesos de ciclación que lleven a la obtención de γ - y δ - lactonas y otros compuestos cuyas propiedades pueden ser de importancia sintética y estructural.

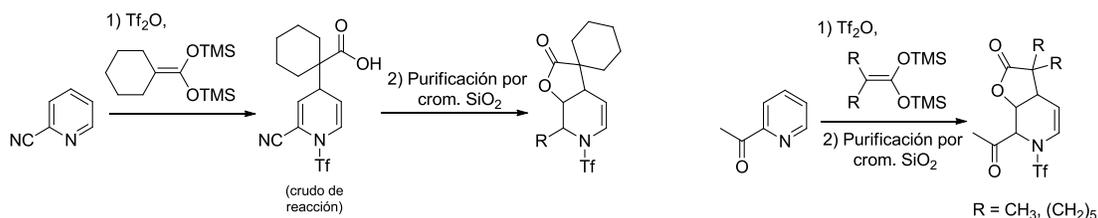
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Prepara una serie de ácidos dihidropiridincarboxílicos a través de la adición nucleofílica de diversos acetales de *bis*-(TMS)cetena, sobre piridinas mono-sustituidas por grupos electroattractores (carboxilato de metilo, carbonitrilo y carboxaldehído) en posición 2, 3 o 4.
- Establecer métodos sintéticos eficientes para la preparación de nuevas familia de γ - lactonas y δ -bromolactonas bicíclicas.
- Evaluar la reactividad de ácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos presencia del grupo trifluorometansulfónico, así como el efecto del grupo *ter*-butilo como sustituyente en la piridina sobre la adición nucleofílica de los acetales de *bis*-(TMS)cetena.
- Evaluar la actividad biológica de las lactonas bicíclicas preparadas, a través de ensayos preliminares de actividad citotóxica sobre líneas celulares cancerosas humanas, así como estudiar su relación estructura/actividad.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Reactividad de piridinas con sustituyentes electroattractores

En un trabajo previo de nuestro grupo de investigación¹ se informó la reacción entre la 2-cianopiridina activada con anhídrido trifílico, frente al acetal de cetena proveniente del ácido ciclohexilcarboxílico. En este caso, después de la purificación cromatografía en gel de sílice del crudo de reacción se aisló una γ - lactona, resultado de la doble adición nucleofílica del acetal de cetena. El ácido carboxílico promotor de dicha lactona, solamente pudo ser obtenido después del tratamiento del crudo de reacción con múltiples lavados de diclorometano. Un efecto similar también se observó partiendo de la 2-acetil piridina (**Esquema 44**).



Esquema 44. Primeros reportes de la preparación directa de γ -lactonas a partir de piridinas sustituidas.

En base a estos primeros resultados, en este proyecto nos determinamos a:

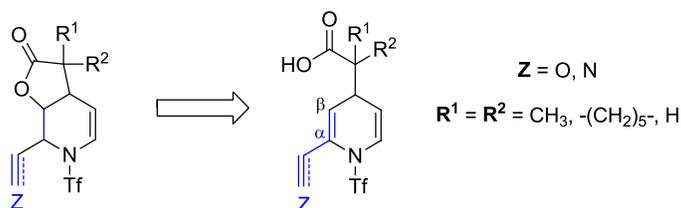
- 1) Analizar, generalizar y optimizar la metodología que lleve a la preparación eficiente de los ácidos carboxílicos y las correspondientes lactonas bicíclicas.
- 2) Estudiar a profundidad el efecto de diferentes sustituyentes electroattractores, en el curso de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre piridinas activadas y en sus respectivos procesos de ciclación para la formación de lactonas.

Para dicho propósito, nuestro estudio comprendió el empleo de piridinas que contienen como sustituyente un grupo electroattractor (carboxilato de metilo, carbonitrilo o carbaldehído) en las posiciones 2, 3 o 4 del anillo heterocíclico, y tres distintos acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

4. Resultados y discusión

4.1.1 Reactividad de piridinas 2-sustituidas como sustratos de partida

Nos propusimos acceder a ácidos carboxílicos de 1,4-dihidropiridinas, monosustituídas con los grupos electroattractores. Sustituyentes con grupos carbonilo o carbonitrilo crearían un sistema α,β -insaturado, adecuado para experimentar reacciones intramoleculares de adición 1,4 tipo Michael y que pudiera llevar selectivamente a γ -lactonas. Esta descripción retrosintética se muestra en el **Esquema 45**.



Esquema 45. Enfoque retrosintético de γ -lactonas

Existen reportes de procesos intramoleculares para la formación de sistemas heterocíclicos a través de adiciones a sistemas conjugados, para la formación de γ -benzopiranonas, δ -lactonas y 2-halociclohexanoles.⁸⁴ Estos procedimientos generalmente emplean un ácido de Lewis para promover el paso de anillación.

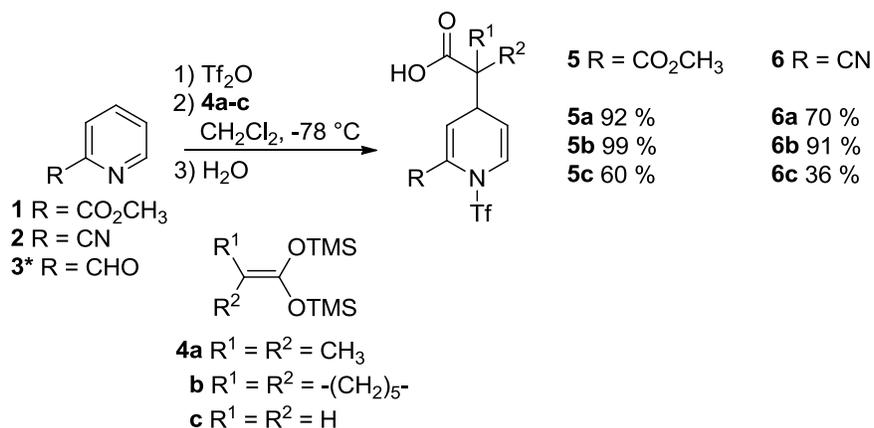
4.1.1.1 Síntesis de los ácidos dihidropiridincarboxílicos **5** y **6**

Tomando como parámetro inicial el procedimiento establecido por nuestro grupo de trabajo en la síntesis de ácidos carboxílicos a partir de azacompuestos activados,⁸⁵ 1.1 equivalentes de anhídrido triflico se agregaron a una solución en DCM que contiene la piridina de partida (picolinato de metilo **1**, 2-cianopiridina **2**, 2-piridincarboxaldehído **3**) a -78 °C, seguido de la adición de 1.1 equivalentes del acetal de *bis*(trimeilsilil)cetena adecuado, como se muestra en el **Esquema 46**.

⁸⁴ a) Kanoh, N.; Sakanishi, K.; Iimori, E.; Nishimura, K. i.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2864. b) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526. c) Yagi, K.; Turitani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3111. d) Demir, A. S.; Gross, R. S.; Dunlap, N. K.; Bashir-Hashemi, A.; Watt, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5567.

⁸⁵ Garduno-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortes, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3714.

4. Resultados y discusión



Esquema 46. Síntesis de los ácidos **5** y **6**, y sus rendimientos. *Los resultados obtenidos de partir del 2-piridincarboxaldehído **3** serán discutidos en la sección 4.1.1.2.

Después de aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente se obtuvo una familia de seis ácidos carboxílicos **5a-c** y **6a-c** en rendimientos que van desde los 36 hasta más de 99 %, todos ellos como sólidos cristalinos de color blanco. Se encontró además que la purificación de los ácidos **5** y **6** se lleva a cabo de manera ágil en cromatografía de gel de sílice, eluída con mezclas de hexano/acetona y que fue utilizado a lo largo del trabajo aquí descrito.

Los menores rendimientos corresponden a los derivados del uso del acetal de cetena **4c**, siendo éste el menos estable de los acetales empleados.

La elucidación estructural de los ácidos de tipo **5** y **6** fue llevada a cabo bajo métodos espectroscópicos convencionales: espectroscopía de Infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) y resonancia magnética nuclear (RMN) de los núcleos ^1H y ^{13}C .

Para todos los compuestos se puede identificar claramente en los espectros de IR la banda ancha entre 3300 y 2500 cm^{-1} , que corresponde a el grupo OH carboxílico, además de otra banda cercana a los 1700 cm^{-1} que pertenece al grupo carbonilo carboxílico **Figura 21**.

Por otro lado, la EM se realizó bajo la técnica de FAB^+ , común para ácidos carboxílicos, ya que condiciones más severas de fragmentación generalmente ocurre un proceso de descarboxilación que impide la identificación de los picos de los iones moleculares. De esta manera, para los ácidos de tipo **5** y **6**, los picos de los iones de los fragmentos $[\text{M} - 1]^+$ son observados. Además, el pico base en los espectros de estos compuestos corresponde consistentemente al fragmento que se produce tras la pérdida del fracción que formaba parte originalmente del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena de partida, como se puede apreciar en la **Figura 22**.

4. Resultados y discusión

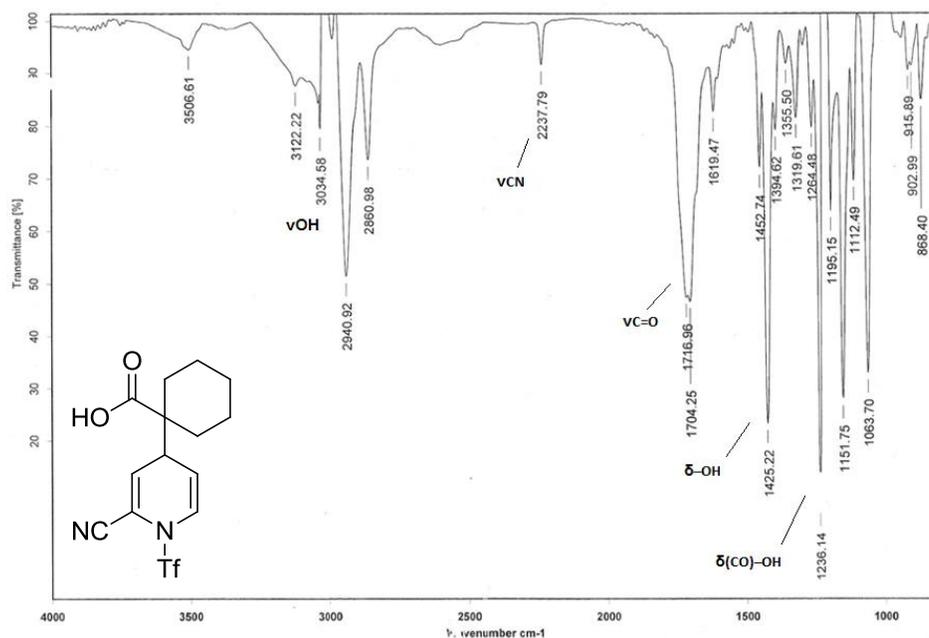


Figura 21. Espectro de IR (KBr) del compuesto **6b**.

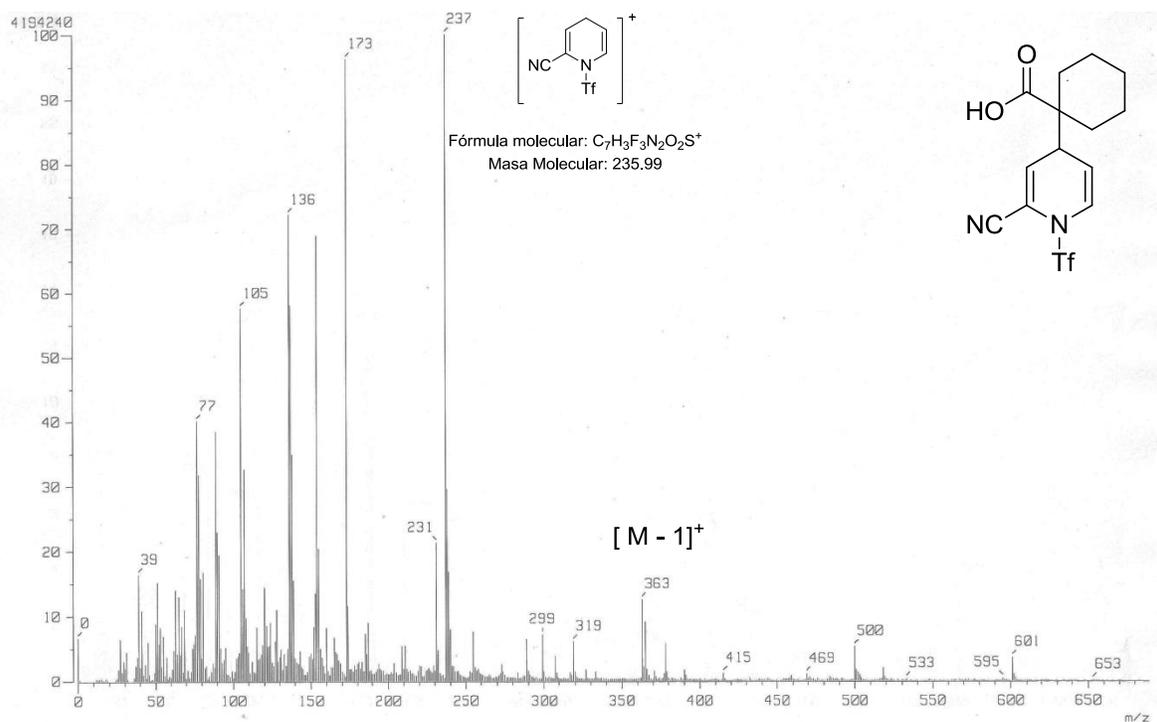


Figura 22. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **6b**.

4. Resultados y discusión

En cuanto al análisis de la espectroscopia de RMN, los espectros de ^1H de los compuestos **5** y **6** muestran una disposición general similar, como lo es su estructura molecular. La adición de los acetales de cetena puede ser confirmada. En el compuesto **5a**, por ejemplo, la señal del protón alquílico H3 en 3.38 ppm indica la posición del acetal, y las señales de los protones vinílicos en 5.32, 6.17 y 6.45 ppm pertenecen a la estructura dihidropiridina. En los espectros de RMN ^1H de los ácidos **5a** y **6a**, las señales de los sustituyentes R^1 y R^2 metilo aparecen como dos diferentes señales simples en 1.21 ppm, mientras que para los espectros de los ácidos **5b** y **6b**, el grupo ciclohexilo despliega una señal múltiple entre 1.2 y 2.1 ppm aproximadamente y finalmente, las señales de los protones diasterotópicos de metileno de **5c** y **6c** aparecen alrededor de 2.6 ppm.

En el experimento homonuclear a tres enlaces (COSY. **Figura 24**) se pudo precisar la distribución de las señales de los átomos de hidrógeno en la resonancia magnética de ^1H , por ejemplo el protón alquílico H3 que correlaciona con los protones vinílicos vecinos H2 y H4, mientras que los protones vecinos H4/H5 correlacionan entre sí.

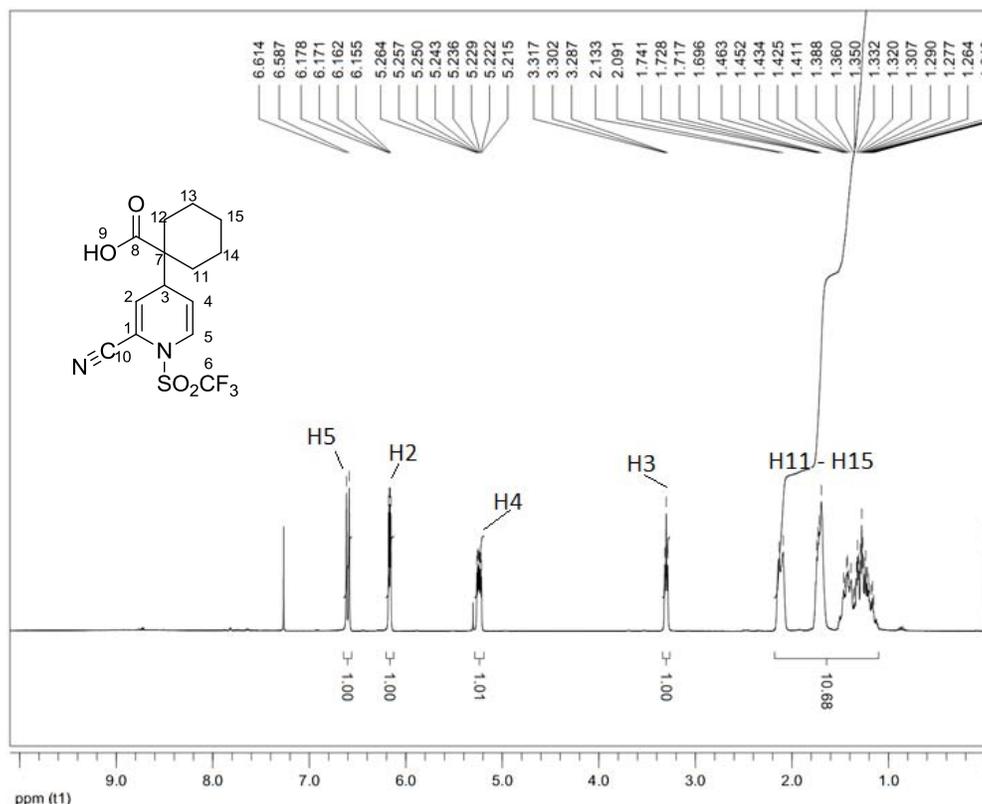


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **6b**.

4. Resultados y discusión

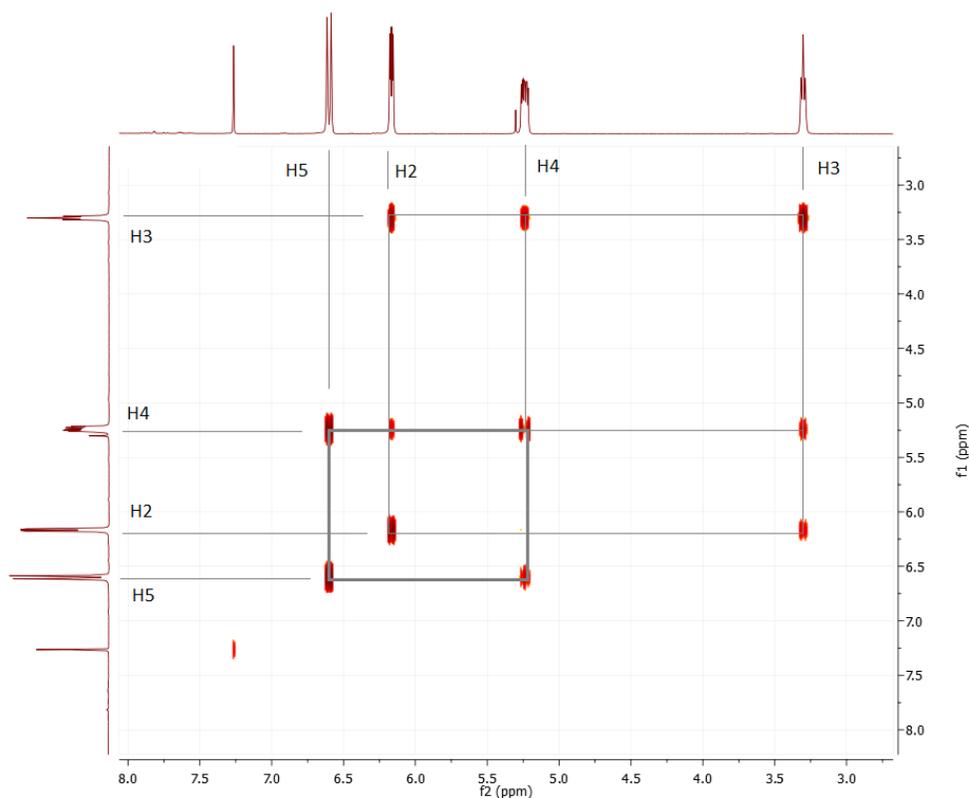


Figura 24. Experimento COSY del compuesto **6b**.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C de los ácidos **5** y **6** permite confirmar la activación sobre el átomo de nitrógeno de la piridina tras observar la señal cuádruple correspondiente al grupo trifluorometilo, alrededor de 119.5 ppm. La presencia del grupo carbonilo carboxílico también se hace evidente con una señal entre 170 y 175 ppm. Adicionalmente, los espectros de los ácidos **5a-c** comparten una señal en 53 ppm de un carbono C11 del grupo metoxilo, así como la señal de un carbono carbonílico de grupo éster alrededor de 162 ppm; mientras que para los ácidos **6a-c**, los espectros de ^{13}C comparten una señal del carbono de grupo nitrilo C10 a 111 ppm.

La identidad de los átomos de carbono de los compuestos **5** y **6** también pudo ser asignada con claridad con el apoyo de los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR, **Figura 26**), por ejemplo el átomo de carbono alquílico C3 con su respectivo protón H3, y los átomos de carbono de doble enlace C2, C4 y C5 con sus protones vinílicos.

4. Resultados y discusión

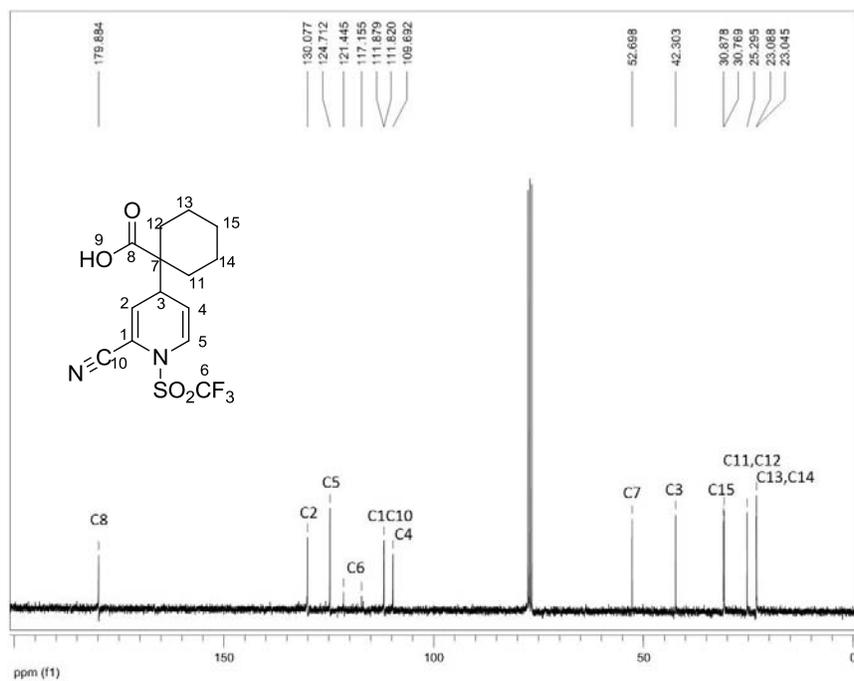


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **6b**.

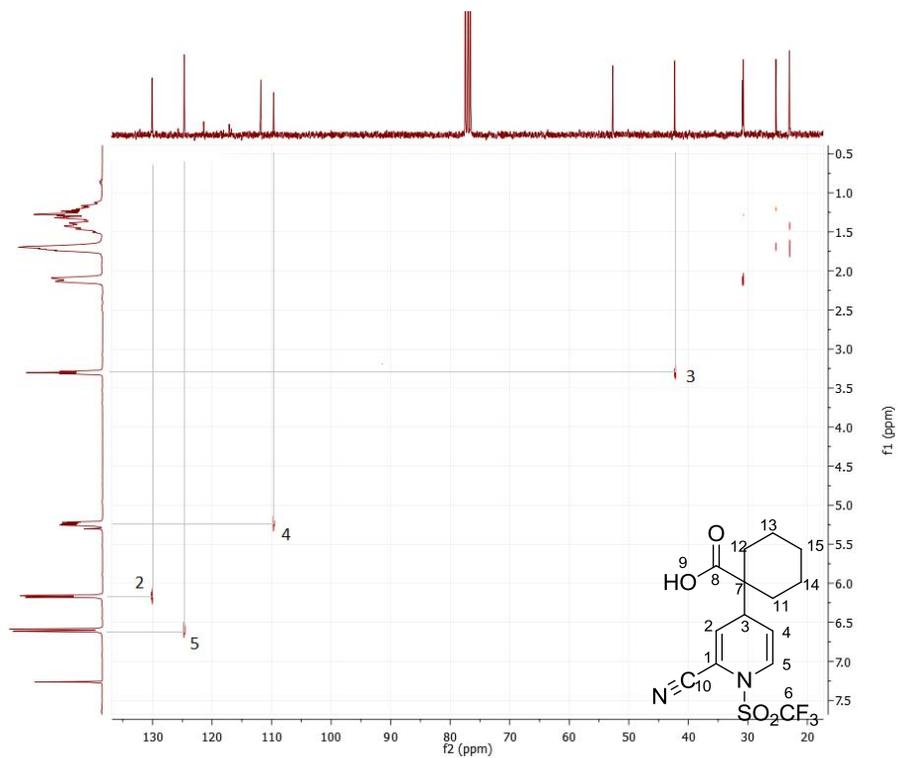
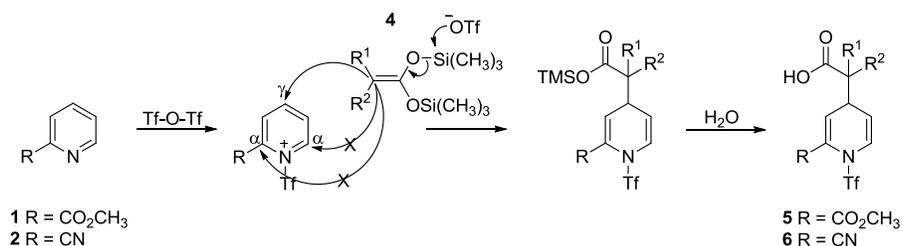


Figura 26. Experimento HETCOR del compuesto **6b**.

4. Resultados y discusión

Uno de los aspectos más importantes de la reactividad entre las piridinas **1** y **2** activadas con anhídrido triflico, es la marcada regioselectividad en la adición de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **4**. Mezclas de productos de la adición nucleofílica en las posiciones α o γ habrían sido esperadas, sin embargo solo fueron observados los productos de la adición llevada a cabo sobre la posición γ o 4 del anillo piridínico.



Esquema 47. Mecanismo propuesto para la formación de los ácidos carboxílicos **5** y **6**.

El mecanismo sugerido para explicar la formación de los compuestos **5** y **6** (**Esquema 47**) involucra como primer paso la generación de la sal de triflato de trifilpiridinio como intermediario común. Dicha sal es susceptible al ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena a la posición 4, promovido por la acción del contraión triflato, para llevar a la formación del éster de trimetilsililo correspondiente y el sistema 1,4-dihidropiridina. Finalmente, el trabajo de reacción genera el grupo carboxilo.

4.1.1.2 Síntesis de las γ -lactonas **7** - **9**

La presencia de los sistemas conjugados formados por un doble enlace de la dihidropiridina y el grupo sustituyente en los compuestos **5** y **6** constituyen sitios adecuados para experimentar adiciones nucleofílicas tipo Michael, que permitieran acceder a sistemas bicíclicos. Una vez con los ácidos carboxílicos en nuestras manos, las condiciones de reacción óptimas para su lactonización fueron buscadas.

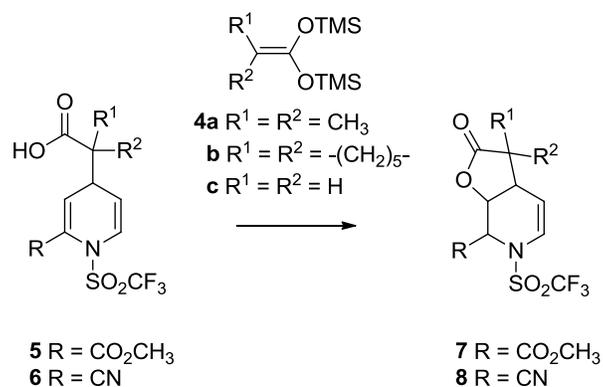
Durante los primeros experimentos, en la preparación del compuesto **5a**, fue observado que el uso de sistemas de elución hexano/acetato de etilo o hexano/diclorometano durante la purificación en columna de gel de sílice, prolongaba considerablemente el tiempo de trabajo al igual que en el reporte de los resultados preelminares. Como resultado, además del ácido esperado **5a** se aislaron trazas de otro compuesto, que pudo ser identificado posteriormente como la γ -lactona **7a**. Como ya se mencionó, el uso de sistemas de elución hexano/acetona permitió por primera vez la purificación ágil de este tipo de los ácidos carboxílicos.

4. Resultados y discusión

Lo anterior, nos dio una noción de que la silica gel podría jugar un rol decisivo en la reacción de anillación intramolecular. Después de diversas pruebas, al someter los ácidos carboxílicos **5** en presencia de silica gel y un reflujo en diclorometano por durante 18 horas, se obtienen las γ -lactonas correspondientes **7** (**Tabla 1**).

Este tipo de reacciones de anillación son promovidas en medio ácido y es sabido que la silica gel posee en su estructura sitios ácidos de Lewis y Brönsted.⁸⁶ Para determinar cuál de ambas propiedades ácidas es más determinante, realizamos ensayos laterales utilizando 1.2 equivalentes de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (ácido de Lewis) y TsOH (ácido de Brönsted) frente a los ácidos del tipo **5**, que llevaron a pobres rendimientos en ambos casos. Pensamos que es la acción sinérgica de ambos efectos la que asiste a la formación del anillo de la lactona.

A diferencia de los sustratos **5a-b** y **6a-b** (R^1/R^2 dimetilo y ciclohexilo), para los cuales fue posible obtener las γ -lactonas correspondientes **7a-b** y **8a-b** en excelentes rendimientos, los ácidos carboxílicos **5c** y **6c** ($\text{R}^1/\text{R}^2 = \text{H}$) se mostraron inertes bajo las mismas condiciones de reacción (**Esquema 48**, **Tabla 1**).



Esquema 48. Preparación de las γ -lactonas **7** y **8**.

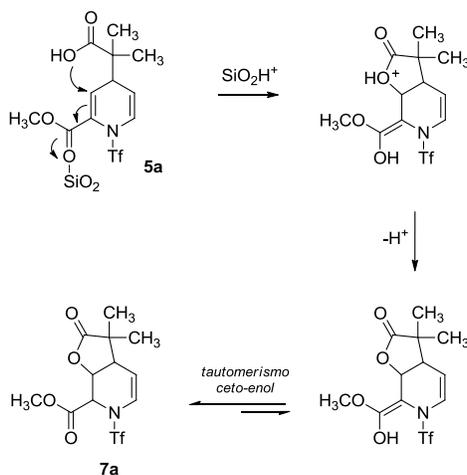
Tabla 1. Síntesis de γ -lactonas **7** y **8**, con sus rendimientos

Ácido de partida	Producto	SiO_2 , reflujo DCM, 18 hrs	$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (1.2 eq), Et_2O , 24 hrs	TsOH (1.2 eq), DCM, 24 hrs
5a	7a	97 %	12 %	5 %
5b	7b	90 %	23 %	7 %
5c	7c	0 %	0 %	0 %
6a	8a	86 %		
6b	8b	94 %		
6c	8c	0 %		

⁸⁶ Cant, N. W.; Little L. H. *Nature*, **1966**, *211*, 69-70.

4. Resultados y discusión

El mecanismo propuesto de formación de las γ -lactonas se ejemplifica con el ácido **5a** en el **Esquema 49**. Comienza con la activación del grupo carbonilo del éster y el ataque nucleofílico del grupo carboxílico a la posición 3 del anillo dihidropiridínico, resultando en la formación de la lactona y el derivado enol. El tautomerismo ceto-enólico favorece la regeneración del sustituyente en la posición 2 del anillo de la dihidropiridina conduciendo a la formación del producto final.



Esquema 49. Mecanismo propuesto para la formación de la γ -lactona **7a** y moléculas análogas.

La nula reactividad de los ácidos **5c** y **6c** bajo estas condiciones puede ser racionalizada por la influencia de los sustituyentes R^1 y R^2 de la molécula durante el proceso de ciclización, conocido como efecto Thorpe-Ingold.⁸⁷ De acuerdo a dicho efecto, el volumen estérico de los sustituyentes R^1 y R^2 (metilo y ciclohexilo) genera repulsión tanto entre sí como entre los enlaces C-C adyacentes. Como consecuencia, el ángulo entre los átomos C (carbonílico) – C (base de los sustituyentes R^1 y R^2) – C (γ piridínico) se reduce, favoreciendo el efecto de proximidad y la adición del grupo carboxilato a la posición 3 del anillo de dihidropiridina (**Esquema 27**). En ausencia de sustituyentes (como en **5c** y **6c**), este efecto es inexistente.

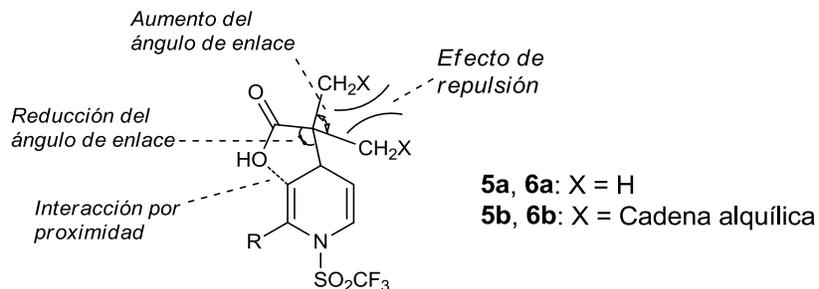


Figura 27. Efecto Thorpe-Ingold en la formación de las lactonas **7** y **8**.

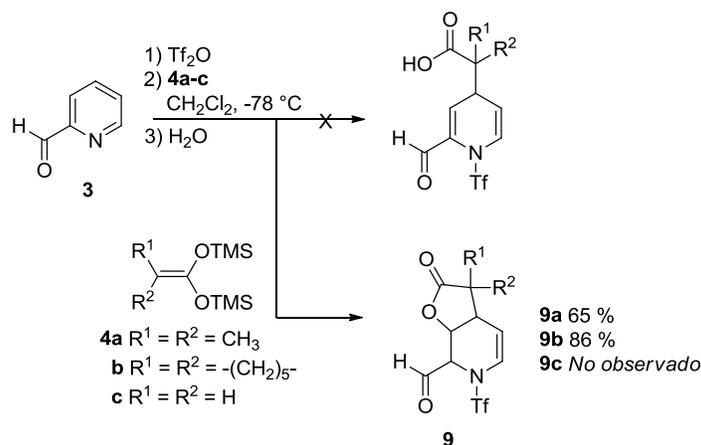
⁸⁷ a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. J. Chem. Soc., Trans. **1915**, 107: 1080. b) Kaneti, J.; Kirby, A. J.; Koedjikov, A. H.; Pojarlieff, I. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1098.

4. Resultados y discusión

Por otro lado, encontramos que el 2-piridincarboxaldehído **3** bajo las condiciones de formación de los ácidos carboxílicos, es decir, siendo activado por anhídrido trifílico y puesto frente a los acetales de cetena **4** llevó directamente a la obtención de las γ -lactonas **9a** y **9b**, en lugar de sus ácidos correspondientes (**Esquema 50**).

En este caso, el fuerte efecto inductivo del grupo carboxaldehído aunado al su menor efecto estérico, favorece un segundo ataque nucleofílico, inmediatamente después de la adición del acetal de cetena **4**. Esto concluye con la formación de la γ -lactonas en un solo paso.

Desafortunadamente, ni el ácido carboxílico ni la γ -lactona correspondiente **9c** fueron observadas en la reacción entre la piridina **3** y el acetal **4c**, misma que derivó en un complejo crudo de reacción del que no pudo aislarse algún producto.



Esquema 50. Descripción de la síntesis directa de γ -lactonas **9** y sus rendimientos.

La elucidación estructural de las γ -lactonas bicíclicas **7a-b**, **8a-b** y **9a-b** fue llevada a cabo también bajo los métodos espectroscópicos: espectroscopía de Infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) y resonancia magnética nuclear (RMN) de los núcleos ^1H y ^{13}C .

De manera general, en los espectros de IR se puede observar la banda de absorción del grupo carbonilo de las γ -lactonas preparadas entre 1790 y 1780 cm^{-1} (**Figura 28**). Mientras que en el espectro de masa, obtenido por el método de impacto electrónico, se encuentra consistentemente el pico de ion molecular del fragmento $[\text{M} + 1]^+$, como en la **Figura 29** para el compuesto **9a**.

4. Resultados y discusión

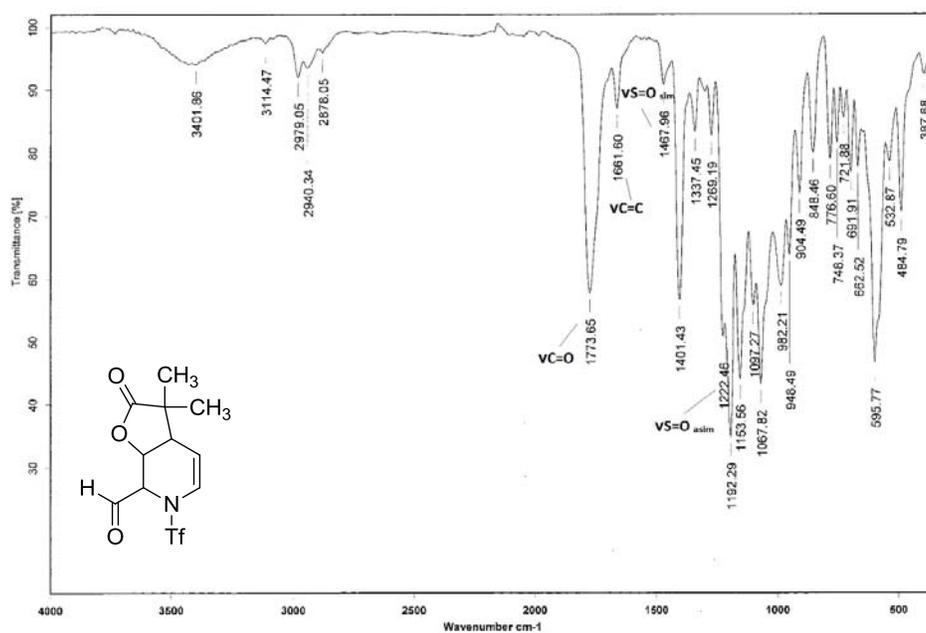


Figura 28. Espectro de IR (KBr) del compuesto 9a.

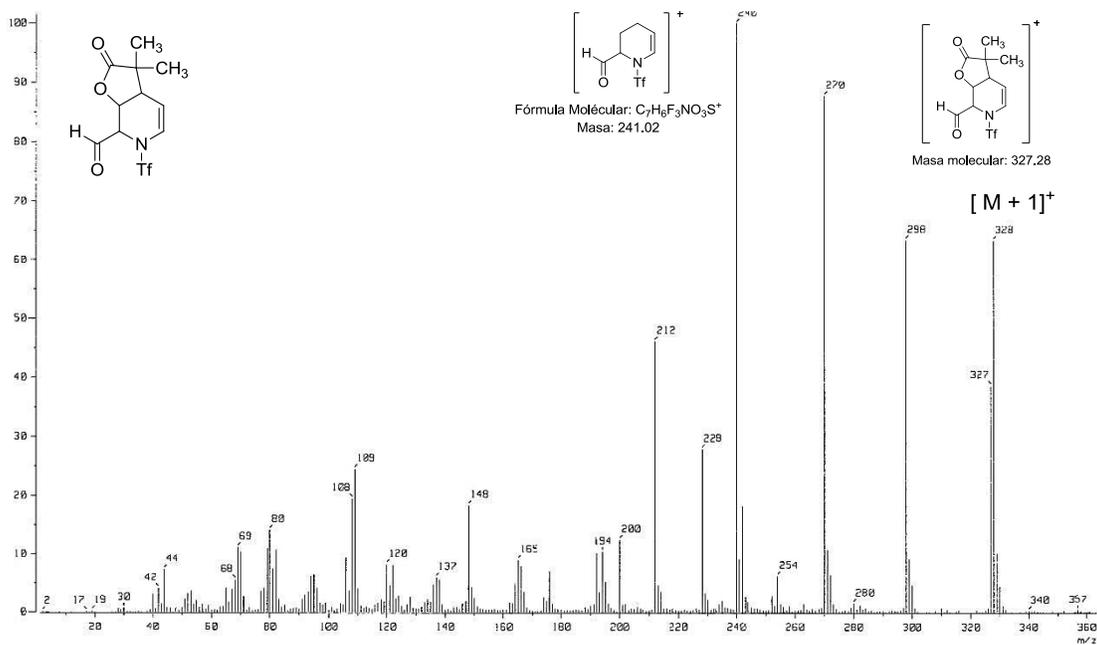


Figura 29. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto 9a.

En la espectroscopia de RMN, los espectros de ¹H de los compuestos 7a-b, 8a-b y 9a-b presentan una distribución de acuerdo a su estructura similar. En el compuesto 9a (Figura 30), por ejemplo, la

4. Resultados y discusión

señal del protón base de oxígeno H2 en 5.28 ppm indica la posición de cierre de la lactona y la señal en 4.96 ppm pertenece al protón H1 transferido durante el equilibrio teutomérico. Tanto en los espectros de RMN ^1H de las lactonas **7a**, **8a** y **9a** con señales de los sustituyentes R^1 y R^2 metilo, como en los espectros de las lactonas **7b**, **8b** y **9b** con grupo ciclohexilo el patrón de señales es análogo al de sus ácidos carboxílicos de partida.

En el experimento homonuclear a tres enlaces (COSY, **Figura 31**) se pudo precisar la distribución de las señales de los átomos de hidrógeno en la resonancia magnética de ^1H , por ejemplo el protón alquílico H3 que correlaciona con los protones vecinos H2 y H4, mientras que los protones H1/H2 y H4/H5 correlacionan entre sí.

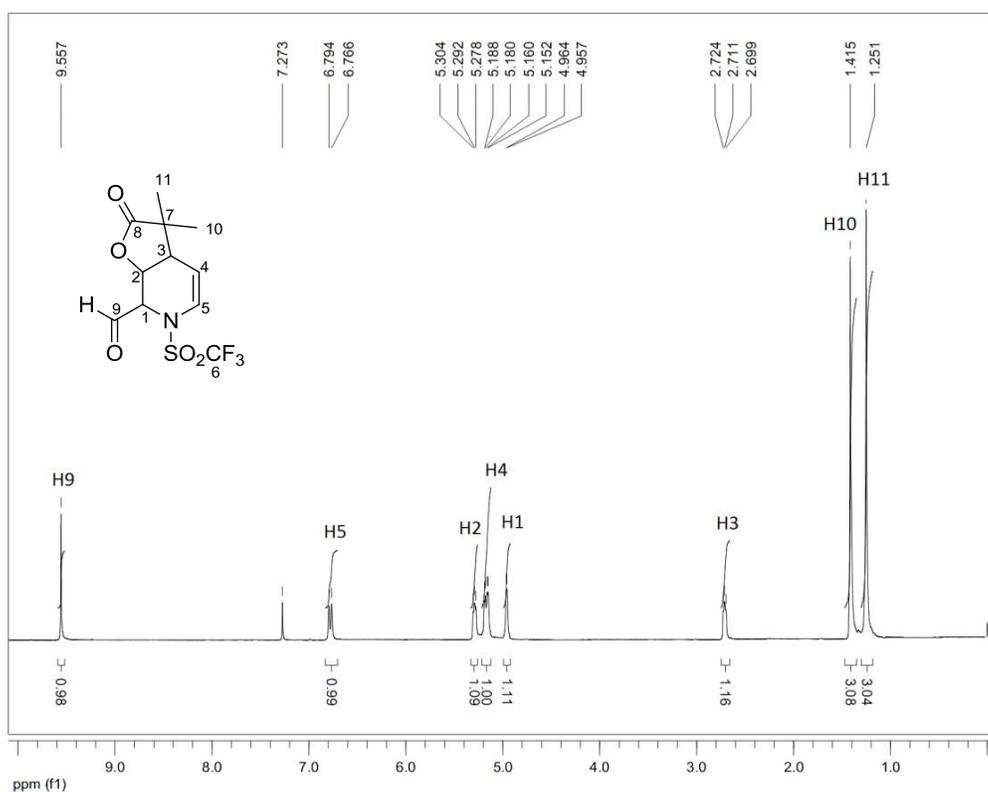


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **9a**.

4. Resultados y discusión

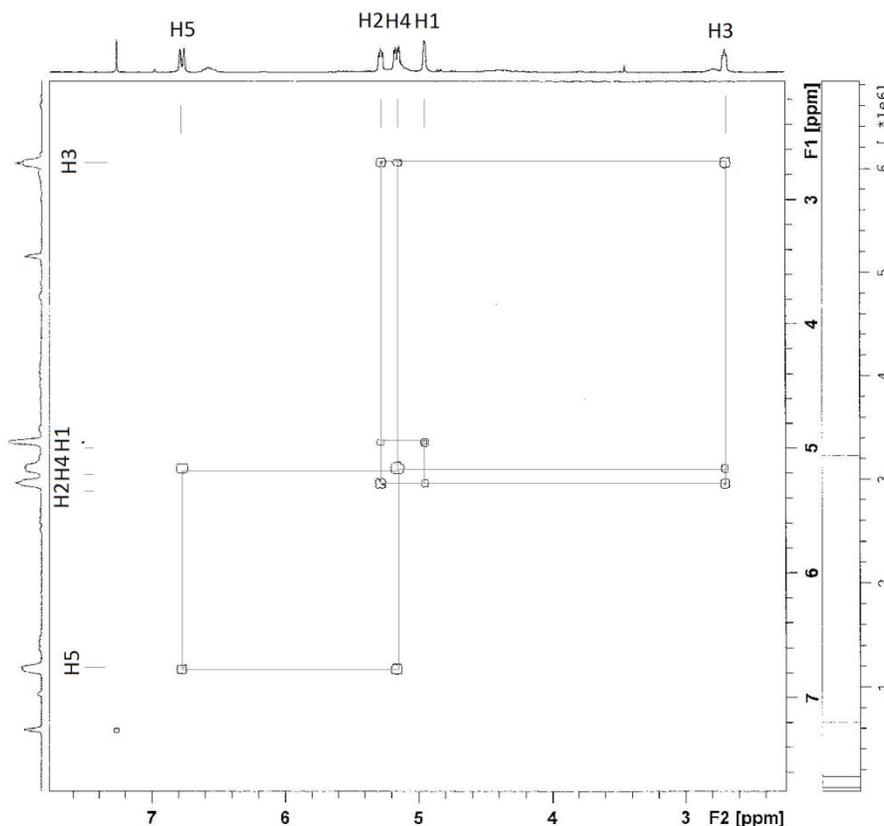


Figura 31. Experimento COSY del compuesto **9a**.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos **7a-b**, **8a-b** y **9a-b** permite confirmar el sitio de la anillación y formación de la γ -lactona, tras observar la señal alrededor de 72 ppm. La señal perteneciente al grupo carbonilo de lactona se observa entre 177 y 178 ppm, mientras que el resto del espectro despliega el resto de las señales esperadas en cada estructura. (**9a**, **Figura 32**)

La identidad de los átomos de carbono de los compuestos **7a-b**, **8a-b** y **9a-b** también pudo ser asignada con claridad con el apoyo de los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR, **Figura 33**), por ejemplo el átomo de carbono alquílico C3 con su respectivo protón H3, el carbono alquílico C2 (cierre de la lactona y base oxígeno) con el protón desplazados a campo bajo H2 y los átomos de carbono de doble enlace C4 y C5 con sus protones vinílicos.

4. Resultados y discusión

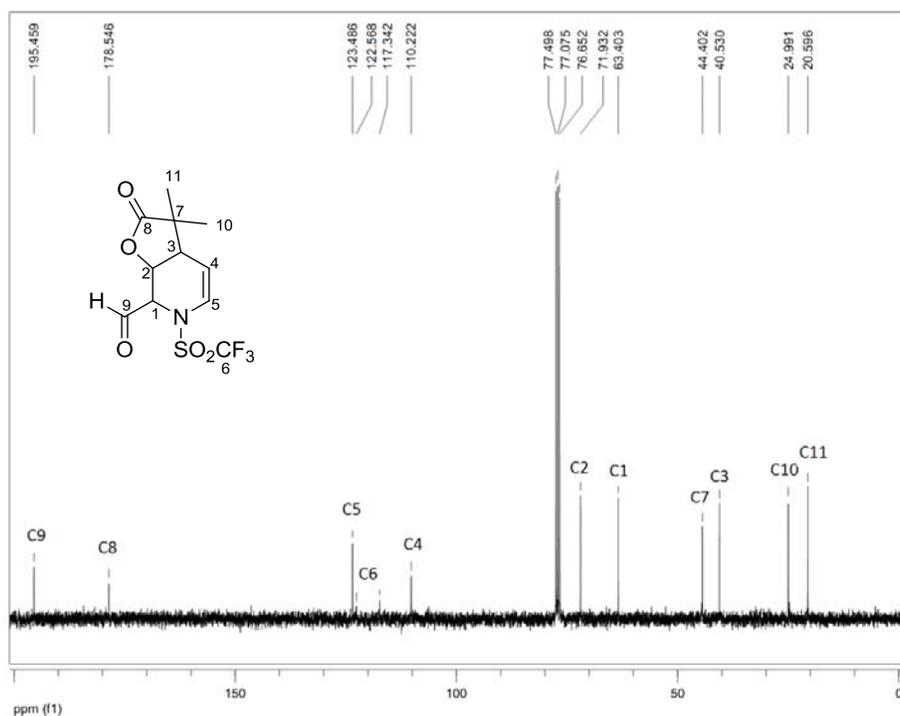
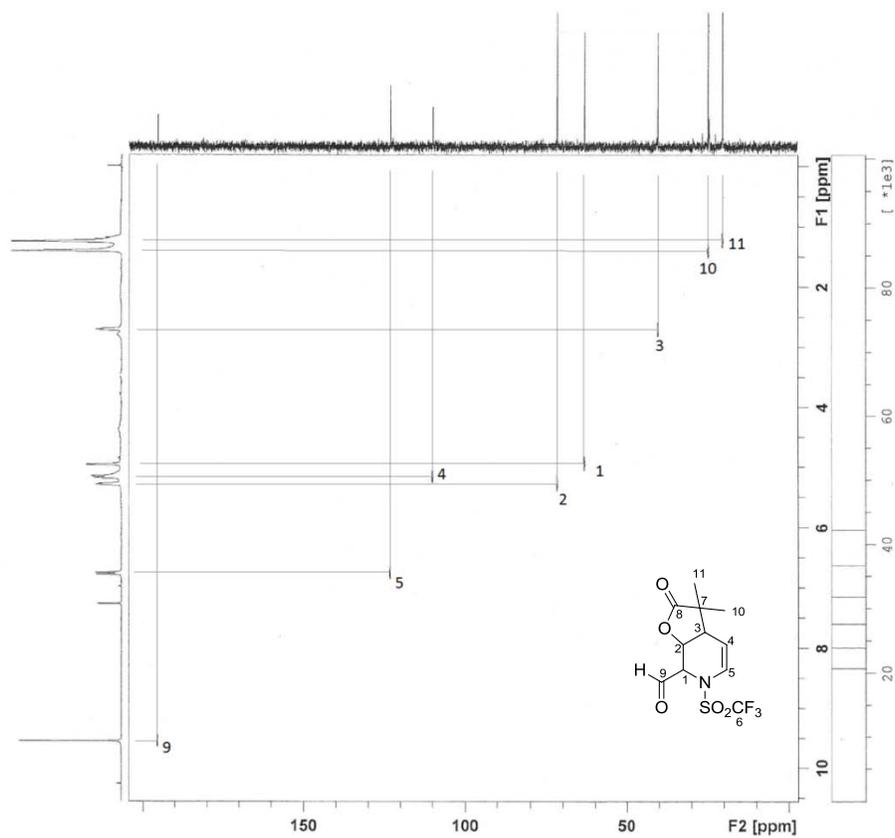


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 9a.



4. Resultados y discusión

Figura 33. Experimento HECTOR del compuesto **9a**.

4.1.1.3 Síntesis de las δ -bromolactonas **7c** y **8c**.

Ante la imposibilidad de transformar los ácidos **5c** y **6c** en las respectivas lactonas a través de la adición 1,4-intramolecular tipo Michael, fueron examinadas rutas alternativas con el objetivo de inducir el proceso de lactonización.

La formación de lactonas a partir de la reacción intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados es un método muy útil y ampliamente explorado de formación de nuevos enlaces C – O. Existen numerosas metodologías para este fin, siendo la halolactonización el método que mayor valor sintético ha mostrado a lo largo del tiempo.⁸⁸

Nuestro grupo de trabajo se ha interesado en la síntesis de compuestos bromados, dado que gozan de propiedades biológicas interesantes en comparación de sus análogos no halogenados.⁸⁹

Bajo las condiciones reportadas de bromolactonización de ácidos carboxílicos γ,δ -insaturados,⁹⁰ empleando *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente de bromo y en presencia de bicarbonato de sodio, los ácidos **5c** y **6c** llevaron a las δ -bromolactonas **7c** y **8c** respectivas en bajos rendimientos. Sustituyendo el disolvente acetonitrilo por diclorometano mejoró ligeramente los resultados (**Esquema 51, Tabla 2**).

Tomando como referencia los parámetros reportados por Katzenellenbogen⁹¹ para la síntesis de halolactonas a partir de ácidos acetilénicos en un sistema de dos fases, al adicionar 2 mol % de hidróxido de tetrabutilamonio se incrementó los rendimientos de **7c** y **8c** a 32 % y 29 % respectivamente. Ensayos sucesivos usando 20 % de hidróxido de tetrabutilamonio incrementó los rendimientos 10 % más. Finalmente, el uso de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo hizo posible alcanzar rendimientos de 65 % para **7c** y 59 % para **8c** (**Tabla 2**). Aumentar la proporción de TBAB en el sistema no resultó en mejoras en rendimientos.

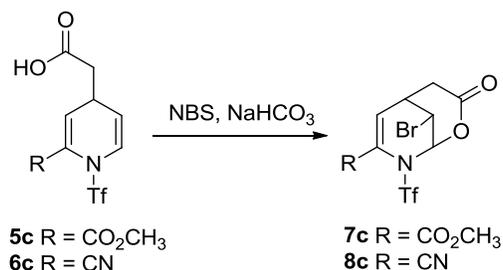
⁸⁸ a) Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171. b) Cook, C.-h.; Cho, Y.-s.; Jew, S.-s.; Suh, Y.-g.; Kang, E.-k. *Arch. Pharm. Res.* **1983**, *6*, 45. c) Fang, C.; Paull, D. H.; Hethcox, J. C.; Shugrue, C. R.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6290. d) Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Hu, J.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2472. e) Zhu, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462.

⁸⁹ a) Gorshkov, B. A.; Gorshkova, I. A.; Makarieva, T. N.; Stonik, V. A. *Toxicol.* **1982**, *20*, 1092. b) Finkelstein, M. B.; Vamvakas, S.; Bittner, D.; Anders, M. W. *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, *7*, 157. c) Hladoń, B.; Sloderbach, A.; Laskowska, H. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1998**, *49*, 127. d) Hladoń, B.; Sloderbach, A.; Laskowska, H. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1998**, *49*, 127.

⁹⁰ a) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Chaquin, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5552. b) Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274. c) Denmark, S. E.; Burk, M. T. *PNAS*, **2010**, *107*, 20655.

⁹¹ Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459.

4. Resultados y discusión



Esquema 51. Preparación de las δ -bromolactonas **7c** y **8c**.

Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de δ -bromolactonas **7c** y **8c**.^[a]

Disolvente	Aditivo, % mol	7c % ^b	8c % ^b
CH ₃ CN	-	12	10
CH ₂ Cl ₂	-	19	18
CH ₂ Cl ₂	TBAOH, 2%	32	29
CH ₂ Cl ₂	TBAOH, 20%	43	39
CH ₂ Cl ₂	TBAB, 20%	65	59
CH ₂ Cl ₂	TBAB, 40%	63	51

^a Condiciones de reacción: **5c**, **6c** (1.5 mmol), NBS (1.1 equiv), NaHCO₃ (1.2 equiv), disolvente (30 mL), TA.

^b Rendimientos de productos aislados.

La identificación espectroscópica nos permitió corroborar los aspectos estructurales de las nuevas δ -bromolactonas. Por ejemplo, en el espectro de IR del compuesto **7c** (**Figura 34**) y **8c**, la banda correspondiente al grupo carbonilo de lactona aparece en 1770 cm⁻¹, y grupo carbonilo de éster aparece en 1746 cm⁻¹.

En la espectroscopia de masas de las lactonas **7c** y **8c**, obtenido por impacto electrónico, se observó el patrón de dos picos [M + 1]⁺ y [M - 1]⁺ clásico de compuestos con un átomo de bromo, generado por el par isotópico de éste. Además el pico base en el espectro de **7c** corresponde al fragmento obtenido de la ruptura del enlace C - Br (**Figura 35**).

4. Resultados y discusión

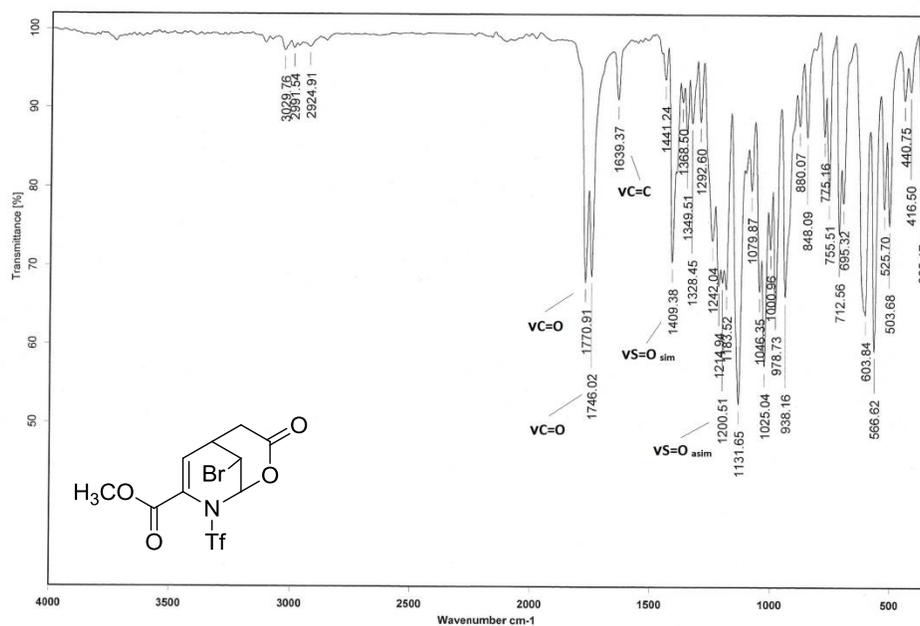


Figura 34. Espectro de IR (KBr) del compuesto 7c.

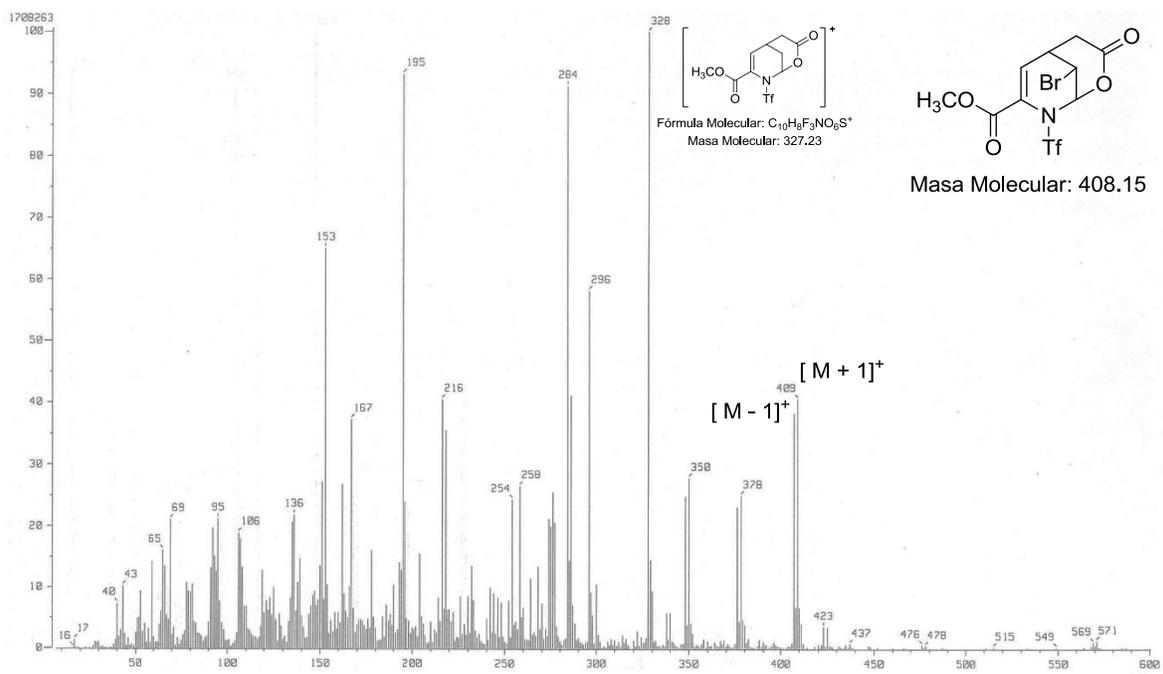


Figura 35. Espectro de masas (IE) del compuesto 7c.

4. Resultados y discusión

Los espectros de RMN ^1H de las lactonas obtenidas **7c** y **8c** corroboran su estructura molecular, y confirman la formación del nuevo anillo de lactona al aparecer señales de los protones alquílicos H1/H2 a 6.25/4.62 ppm y 6.48/5.33 ppm, respectivamente para **7c** y **8c**, con constante de acoplamiento $J = 3.9$ Hz (correspondiente a una disposición *anti* entre ellos) (**Figura 36**).

En los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos **7c** y **8c**, el carbono carbonílico C8 se encontró cerca de 163 ppm, mientras que la señal para el carbono alquílico C1, sitio del cierre del anillo de lactona se desplazó hacia frecuencias menores a alrededor de 84 ppm, comparado con el las γ -lactonas de la sección anterior, como resultado del efecto inductivo añadido del átomo de nitrógeno contiguo y el sustituyente triflilo. Caso similar para el carbono base de bromo C2 apareció a 37.54 y 38.10 ppm, para **7c** y **8c** respectivamente (**Figura 37**).

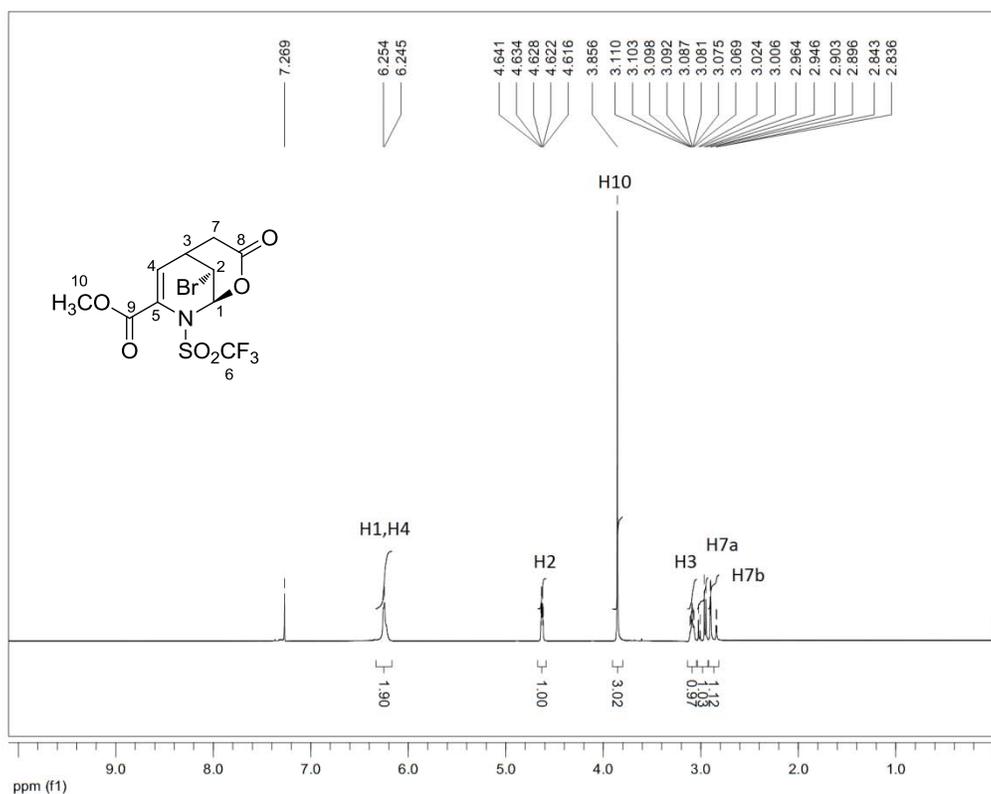


Figura 36. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **7c**.

4. Resultados y discusión

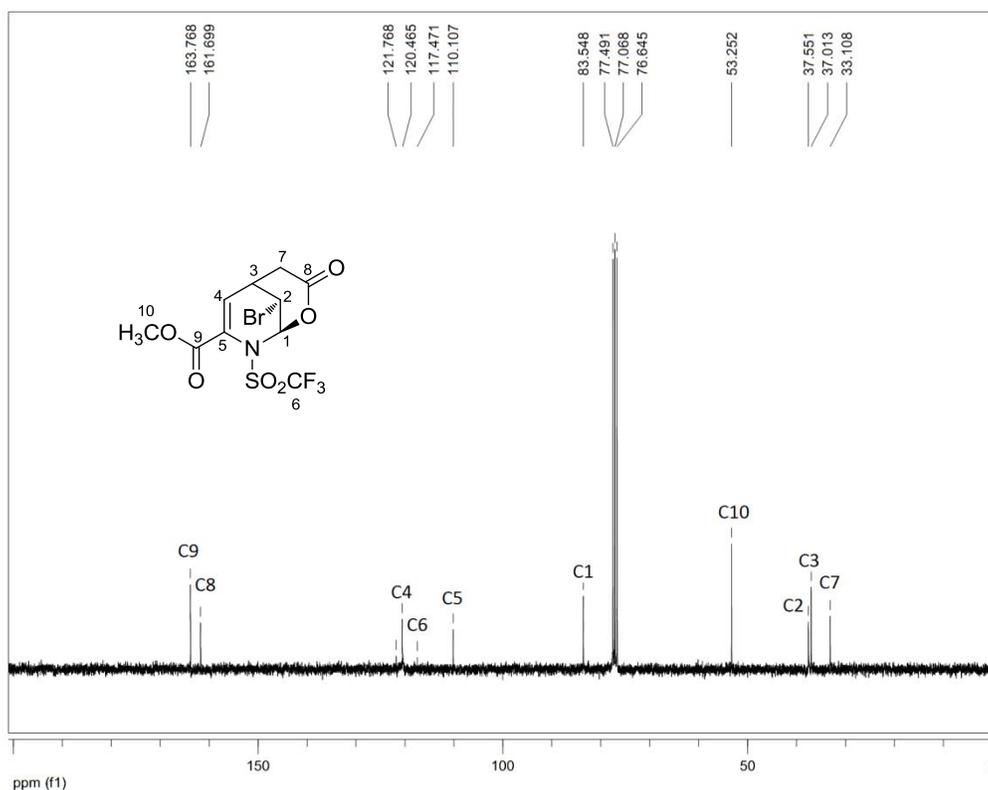


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **7c**.

Aún más, la estructura molecular de la δ -bromolactona **7c** fue confirmada definitivamente a través del análisis de difracción de Rayos X de un monocristal adecuado, que fue hecho crecer en una mezcla de hexano y diclorometano. De esta manera, se pudo verificar la síntesis de la δ -lactona con fusión *syn* a la 1,4-dihidropiridina, y *anti* con respecto al átomo de bromo. De acuerdo a los datos obtenidos (ver la *Sección Experimental*), se verificó la unión del átomo de nitrógeno al grupo trifluorometansulfonilo (enlace N-S de 1.647 Å), además se advirtió que la suma de los ángulos de enlace alrededor del átomo de nitrógeno es de 355.6°, indicando una distribución geométrica trigonal plana y la deslocalización del par electrónico del átomo de nitrógeno con el sistema π del grupo trifluorometansulfonilo. La distancia entre el átomo de carbono β en el anillo piridínico y el átomo de carbono se observó de 1.940 Å, como era de esperarse para este tipo de enlace.

4. Resultados y discusión

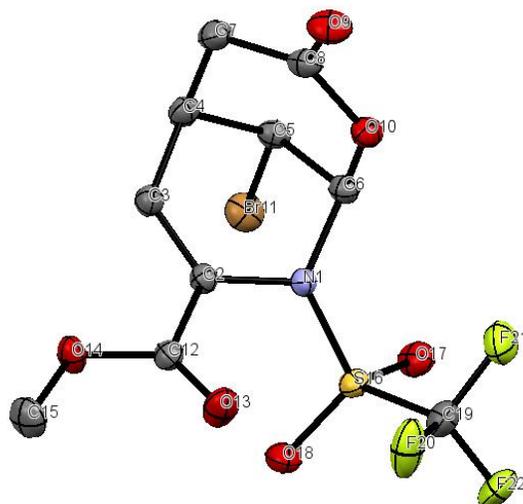
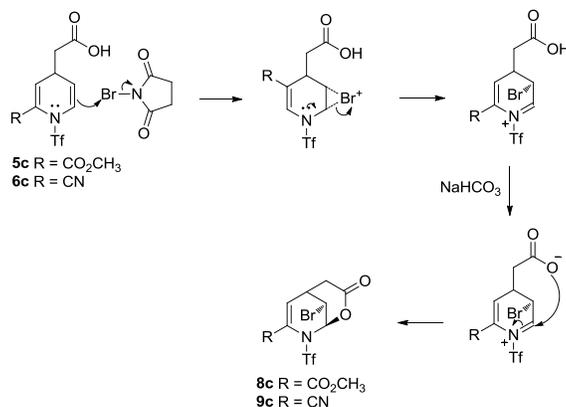


Figura 38. Proyección ORTEP del compuesto **7c**. Elipsoides térmicos a 30% de nivel de probabilidad.

En cuanto al mecanismo de obtención de las δ -bromolactonas **7c** y **8c** se refiere, hemos sugerido que la reacción involucra la interacción del átomo electrófilo de bromo en la NBS, con el doble enlace más nucleofílico de la 1,4-dihidropiridina, para formar el intermediario clásico bromonio. Con la intervención parcial del par electrónico del nitrógeno, el ión bromonio se encuentra polarizado, favoreciendo el ataque nucleofílico del grupo carboxilato en la posición α del anillo del lado opuesto. Esto genera que el cierre del anillo de la lactona suceda en disposición *anti* con respecto al átomo de bromo, tal y como se muestra en el **Esquema 52**.



Esquema 52. Mecanismo propuesto para la formación de δ -bromolactonas **7c** y **8c**.

4. Resultados y discusión

4.1.2 Reactividad de piridinas 3-sustituidas como sustratos de partida

Con el fin de generalizar los parámetros de reactividad entre los acetales de cetena y piridinas con grupos electroattractores, preparamos nuevos ácidos dihidropiridincarboxílicos partiendo de piridinas 3-sustituídas con los mismos grupos funcionales de la sección anterior.

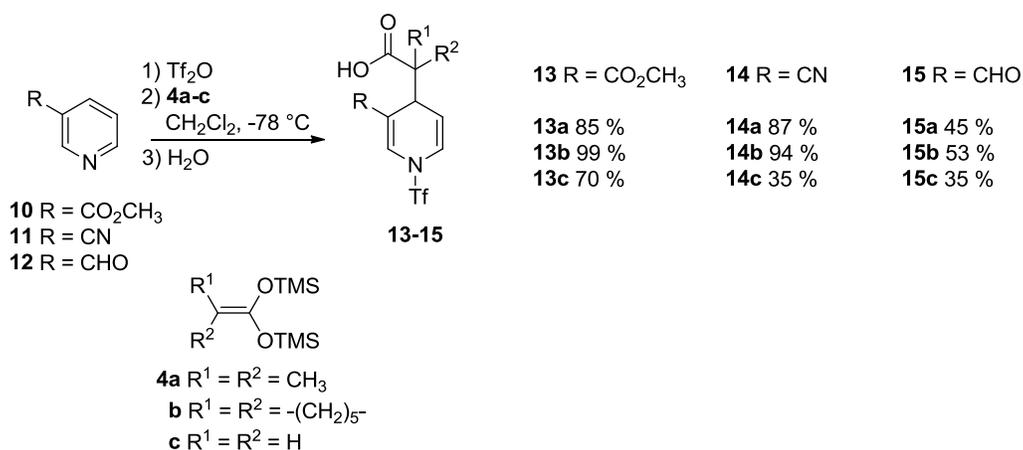
Se podría esperar que dichos ácidos pudieran servir también como sustratos para la preparación de δ -lactonas, bajo las condiciones establecidas previamente de ciclación asistida por silica gel. Sin embargo, dicha reacción resultó ineficaz.

De cualquier manera, encontramos que el proceso de bromo lactonización fue muy efectivo en preparar γ - y δ -bromolactonas, empleando NBS como fuente de bromo y bajo las condiciones antes fijadas.

4.1.2.1 Síntesis de los ácidos dihidropiridincarboxílicos **13** - **15**

Bajo las condiciones optimizadas de reacción, el tratamiento de una mezcla de la piridina correspondiente (nicotinato de metilo **11**, 3-cianopiridina **12** o 3-piridincarboxaldehído **13**) con de anhídrido tríflico en DCM a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y la posterior adición de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, permitió acceder a los ácidos dihidropiridincarboxílicos **14** – **16** en algunos casos con muy buenos rendimientos (**Esquema 53**).

Una vez más, pudimos confirmar la regioselectividad de la reacción, al obtenerse los productos de la adición nucleofílica sobre la posición 4 del anillo piridinico.



4. Resultados y discusión

Esquema 53. Síntesis de los ácidos dihidropiridincarboxílicos **13** – **15** y rendimientos.

Rendimientos comparativamente bajos fueron conseguidos cuando el 3-piridincarboxaldehído **12** se usa como sustrato inicial, probablemente a causa de la reactividad conocida del grupo carbaldehído frente a ésteres de sililo.⁹²

El mecanismo de reacción para la obtención de esta familia de ácidos es afín al de los compuestos análogos **5** y **6** (**Esquema 46**), con la activación del anillo de la piridina como primer paso, para favorecer la adición nucleofílica del acetal de cetena **4** en la posición 4.

La elucidación estructural de los ácidos carboxílicos **13** – **15** que se obtuvieron en esta sección fue realizada con ayuda de las técnicas espectroscópicas usadas en las secciones anteriores.

En general, en los espectros de IR los nuevos compuestos presentaron una banda ancha entre 3300 – 2500 cm^{-1} que corresponde a el grupo OH carboxílico, además de otra banda cercana a los 1700 cm^{-1} que pertenece al grupo carbonilo carboxílico **Figura 39**. Los espectros de los ácidos tipo **14** muestran consistentemente una banda cerca de 2200 cm^{-1} correspondiente al grupo nitrilo.

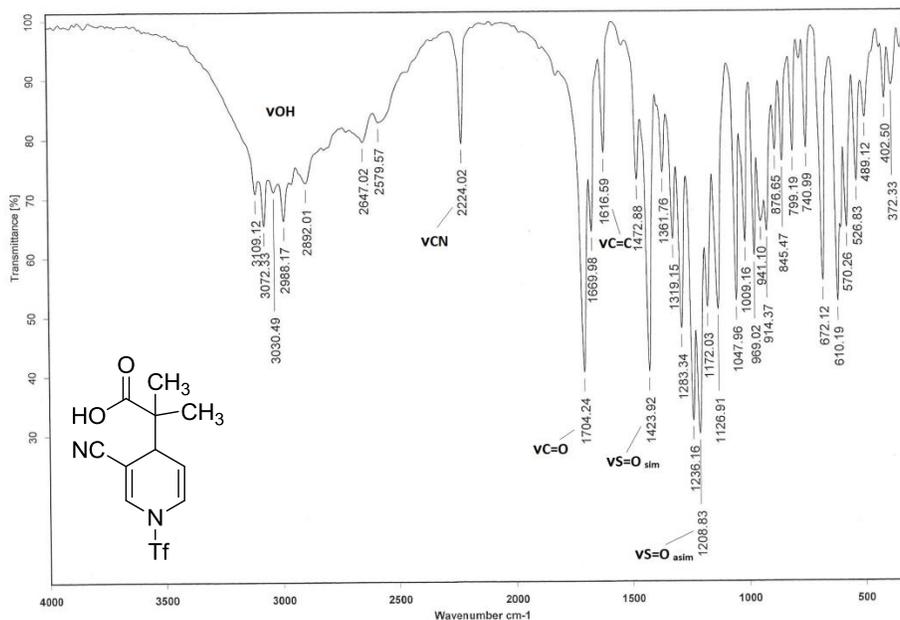


Figura 39. Espectro de IR (KBr) del compuesto **14a**.

⁹² Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

4. Resultados y discusión

La EM se realizó nuevamente bajo la técnica de FAB⁺ para los ácidos carboxílicos **13** – **15**, donde los picos de los iones de los fragmentos [M - 1]⁺ son observados en todos los casos. Además, el pico base en los espectros de estos ácidos generalmente corresponde al fragmento producto de la pérdida del fracción del ácido carboxílico, como se observa en la **Figura 40**.

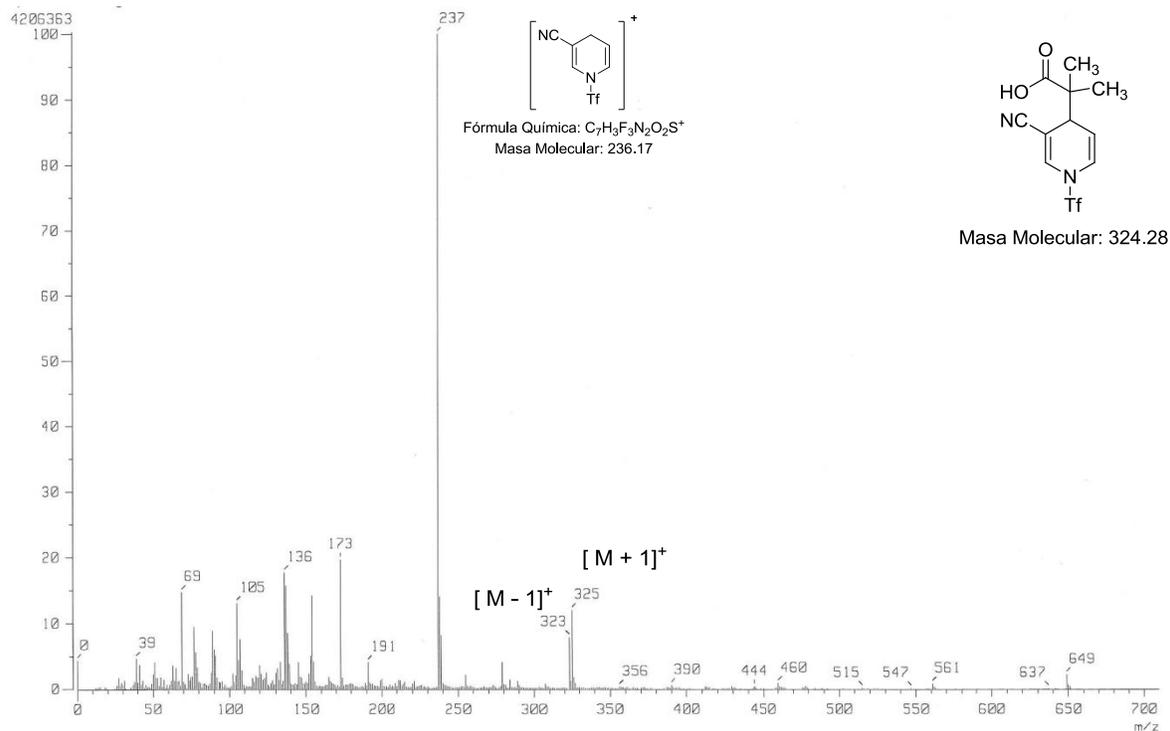


Figura 40. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **14a**.

Los espectros de resonancia magnética de ¹H de los ácidos preparados en esta sección también muestran una distribución general de señales, ya que su estructura molecular es muy similar. En el compuesto **14a** (**Figura 41**), por ejemplo, la señal del protón alquílico H3 en 3.62 ppm indica la posición de la adición del acetal de cetena, y las señales de los protones vinílicos en 7.32, 6.63 y 5.28 ppm pertenecen a la estructura dihidropiridina, con la constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz del sistema AB entre H4 y H5. También, en los espectros de RMN ¹H de los ácidos **13a**, **14a** y **15a**, las señales de los sustituyentes R¹ y R² metilo aparecen como dos señales simples entre 1.30 – 1.10 ppm, mientras que para los espectros de los ácidos **13b**, **14b** y **15b**, el grupo ciclohexilo despliega una señal múltiple entre 2.1 y 1.2 ppm. Las señales de los protones diastereotópicos de metileno de **13c**, **14c** y **15c** aparecen alrededor de 2.70 ppm.

En el experimento homonuclear a tres enlaces (COSY, **Figura 42**) se pudo precisar la distribución de las señales de los átomos de hidrógeno en la resonancia magnética de ¹H, por ejemplo se observa claramente la interacción entre el protón vinílico H4 con los protones vecinos H3 y H5.

4. Resultados y discusión

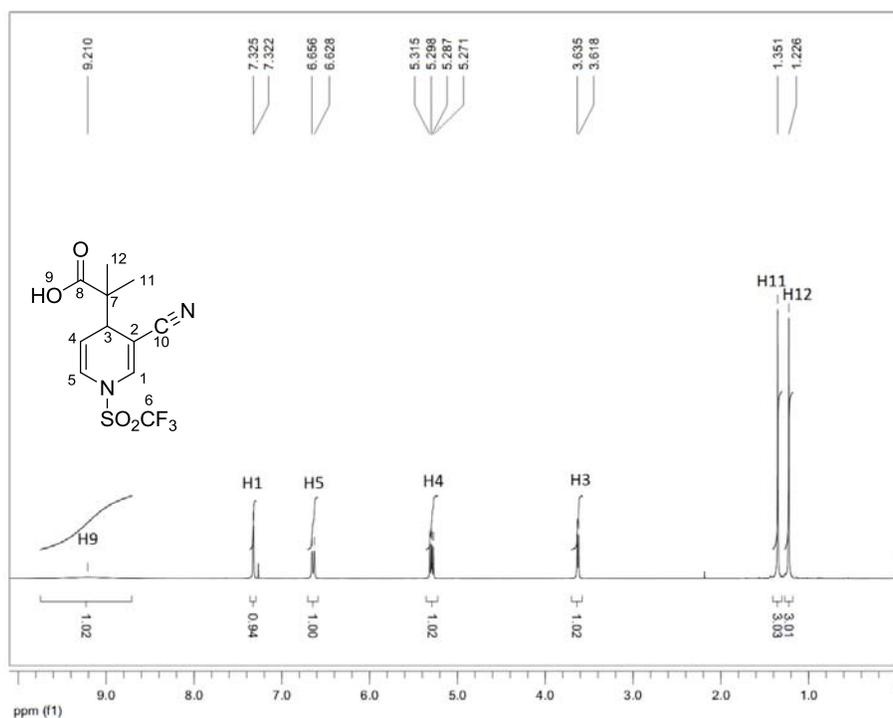


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 14a.

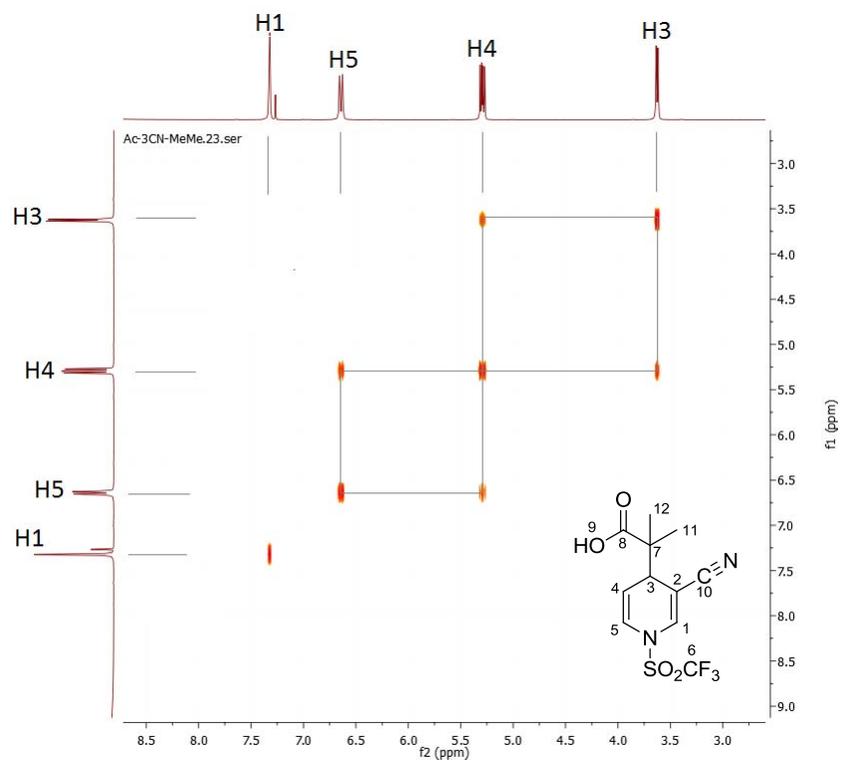


Figura 42. Experimento COSY del compuesto 14a.

4. Resultados y discusión

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C de los ácidos **13** – **15** también permite confirmar la activación sobre del átomo de nitrógeno de la piridina con la señal cuádruple correspondiente al grupo trifluorometilo que aparece cerca de 119.5 ppm. La presencia del grupo carbonilo carboxílico también se corrobora con una señal alrededor de 180 ppm. Adicionalmente, los espectros de los ácidos **13a-c** comparten una señal en 52 ppm de un carbono C11 del grupo metoxilo, así como la señal de un carbono carbonílico de grupo éster alrededor de 166 ppm; para los ácidos **14a-c**, los espectros de ^{13}C comparten una señal del carbono de grupo nitrilo C10 a 117 ppm; y finalmente los espectros de los ácidos **15a-c** que presentan una señal cerca de 190 ppm, correspondiente a la función carbaldehído (**Figura 43**).

La identidad de los átomos de carbono de los compuestos **13** – **15** también pudo ser asignada con claridad con el apoyo de los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR, **Figura 44**), por ejemplo el átomo de carbono alquílico C3 con su respectivo protón H3, y los átomos de carbono de doble enlace C1, C4 y C5 con sus correspondientes protones vinílicos.

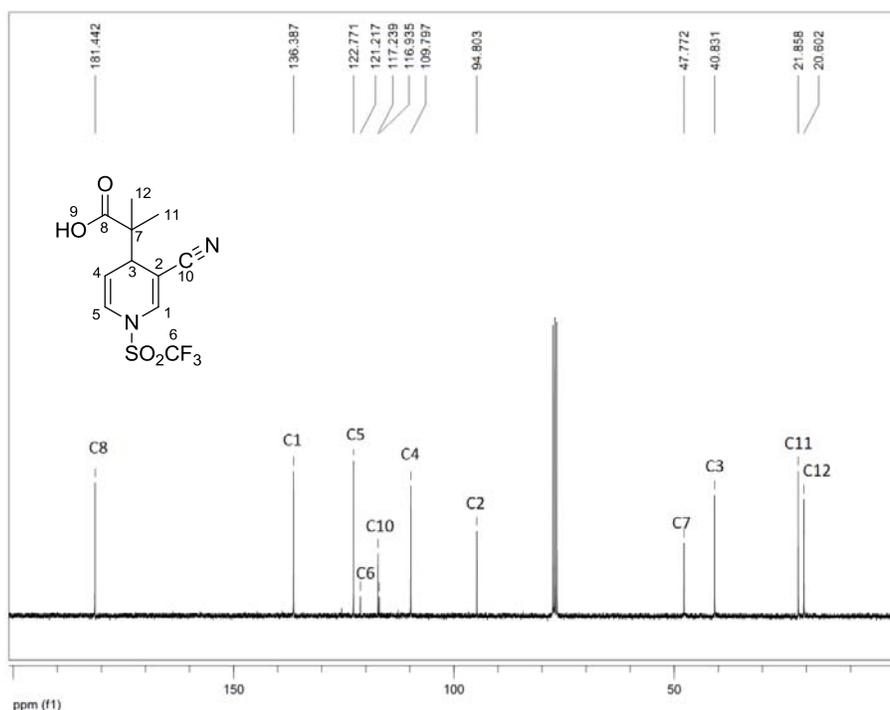


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **14a**.

4. Resultados y discusión

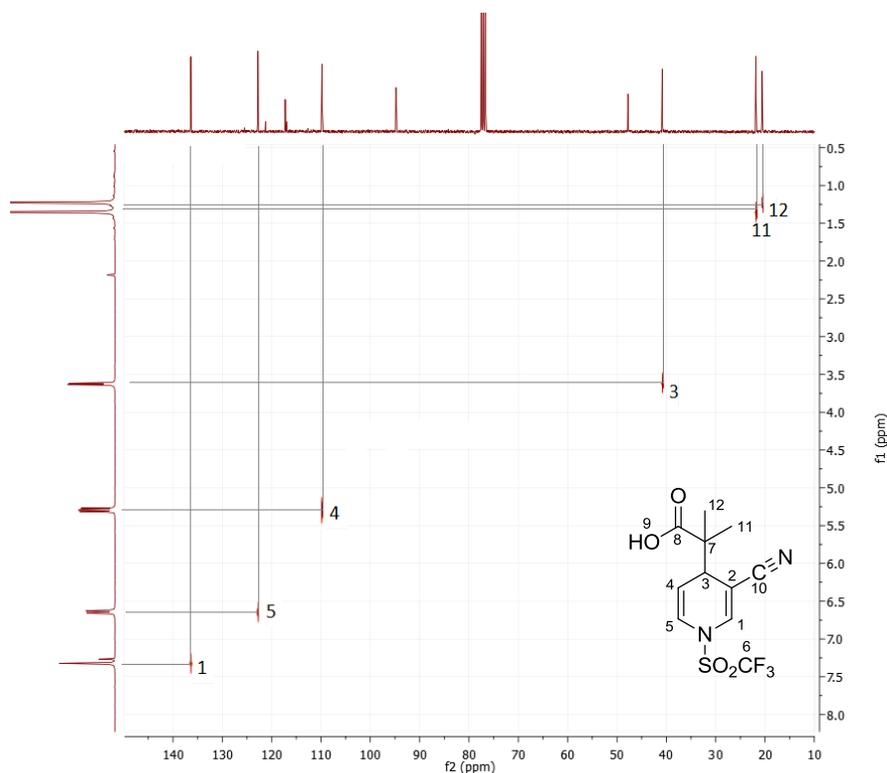
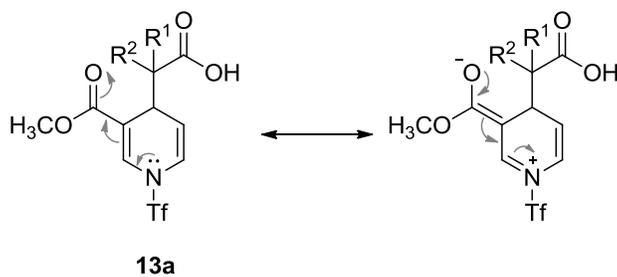


Figura 44. Experimento HECTOR del compuesto **14a**.

4.1.2.2 Síntesis de las δ -bromolactonas **16** – **18**.

Debido a que el empleo de sílica gel para generar δ -lactonas a partir de los ácidos carboxílicos **13** – **15** no procedió en absoluto, nos condujimos a la preparación de sus respectivas bromolactonas.

En la estructura molecular de dichos ácidos, el sustituyente electroattractor en la posición 3 del anillo de la dihidropiridina construye un sistema conjugado que involucra el par electrónico del átomo de nitrógeno. Este efecto compensa el carácter electrofílico del átomo de carbono en la posición 2, desfavoreciendo el ataque nucleofílico del carboxilato en ese sitio, como se muestra en el Esquema 54 con **13a**.

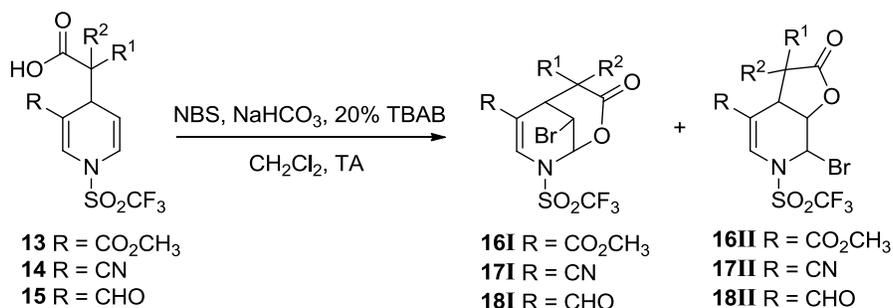


Esquema 54. Estructuras resonantes del sistema conjugado en el ácido **13a**.

4. Resultados y discusión

Bajo las condiciones ya optimizadas de bromolactonización, los ácidos dihidropiridincarboxílicos **13a-c** condujeron exclusivamente a las δ -bromolactonas **16a-c** en rendimientos de 94, 80 y 68 % respectivamente.

Por otro lado, el mismo método de bromolactonización sobre los ácidos **14** y **15** originó una mezcla inseparable de dos diferentes productos, que se mostraban con el mismo Rf sobre la cromatografía en capa fina. Pudimos determinar que se trataba de las correspondientes δ -bromolactonas de tipo I, y las γ -bromolactonas de tipo II (**Esquema 55**). La proporción de las dos lactonas fue determinada por la integración de las señales respectivas en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H . Los resultados se describen en la **Tabla 3**.



Esquema 55. Preparación de las γ - y δ -bromolactonas **16**, **17** y **18**.

Tabla 3. Síntesis de bromolactonas **16** – **18**. Rendimientos y proporción entre ellos.^{[a][b]}

	% Rendimiento (Proporción I:II) ^{[a][b]}		
	16	17	18
a (R ¹ , R ² = CH ₃)	94% (1:0)	79% (10:4)	46% (10:1)
b (R ¹ , R ² = -(CH ₂) ₅ -)	80% (1:0)	80% (10:5)	36% (10:0.5)
c (R ¹ , R ² = H)	68% (1:0)	68% (10:4)	47% (10:2)

a] Condiciones de reacción: **13-15** (1.5 mmol), NBS (1.1 equiv), NaHCO₃ (1.2 equiv), TBAB (0.2 equiv), CH₂Cl₂ (30 mL), TA. [b] Proporción determinados por análisis del espectro ^1H NMR.

El análisis espectroscópico de las δ -bromolactonas aisladas **16** permiten comprobar su formación. Así en la espectroscopía de IR de estos compuestos (**Figura 45**, **16Ic**), la banda correspondiente al grupo carbonilo de lactona aparece consistentemente alrededor de 1760 cm⁻¹ y del grupo carbonilo de éster aparece en 1700 cm⁻¹.

4. Resultados y discusión

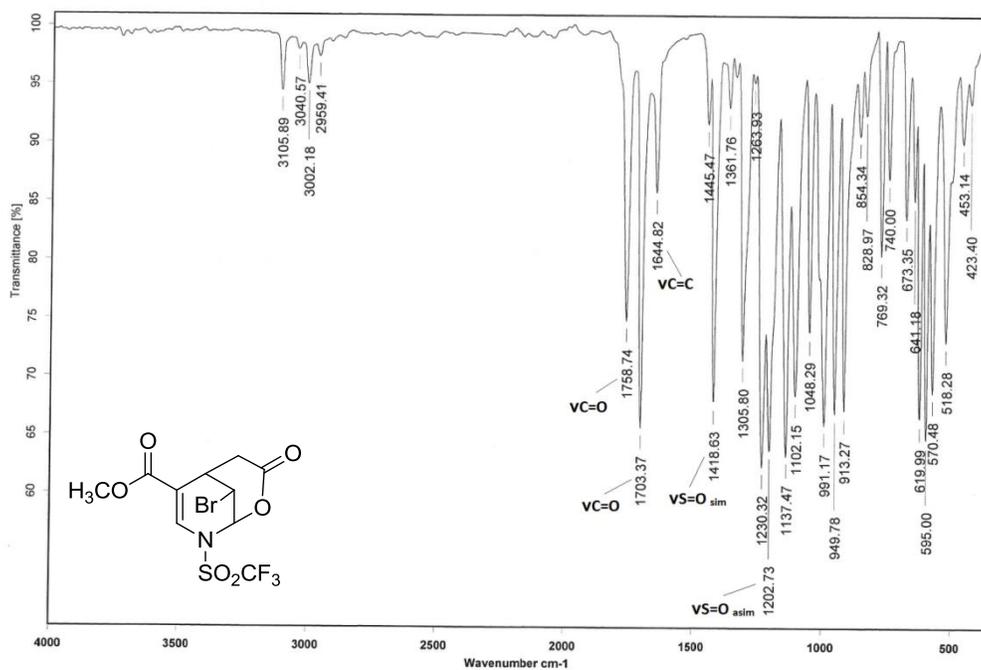


Figura 45. Espectro de IR (KBr) del compuesto **161c**.

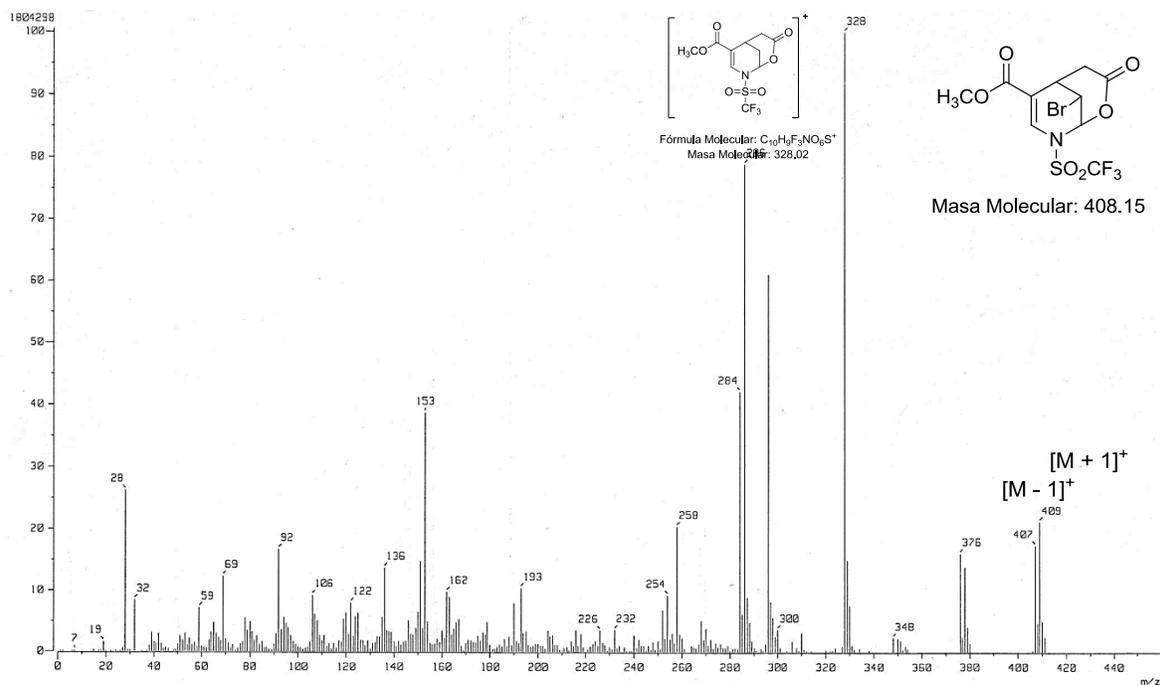


Figura 46. Espectro de masas (IE) del compuesto **161c**.

4. Resultados y discusión

En la espectroscopia de masas por impacto electrónico de las lactonas **16**, apareció el patrón de dos picos $[M + 1]^+$ y $[M - 1]^+$ de compuestos bromados (**Figura 46, 16Ic**). Otros picos destacables corresponden al ion fragmento 270 m/z en el espectro de **16Ib** (producto de la pérdida del átomo de Br y del anillo de lactona) y el ion fragmento $m/z = 329$ en el espectro de **16Ic** (también producto de la pérdida del átomo de Br).

En los espectros de resonancia magnética de ^1H se pudo observar, de manera análoga a los compuestos **8c** y **9c**, la formación del sistema bicíclico, con señales para los protones alquílicos H1/H2 a 6.06/5.00 ppm para **16Ia**, 6.00/5.09 ppm para **16Ib**, y 6.13/4.76 ppm para **16Ic** (**Figura 47**), de manera similar a como fue observado para el caso de las lactonas **7 – 9**.

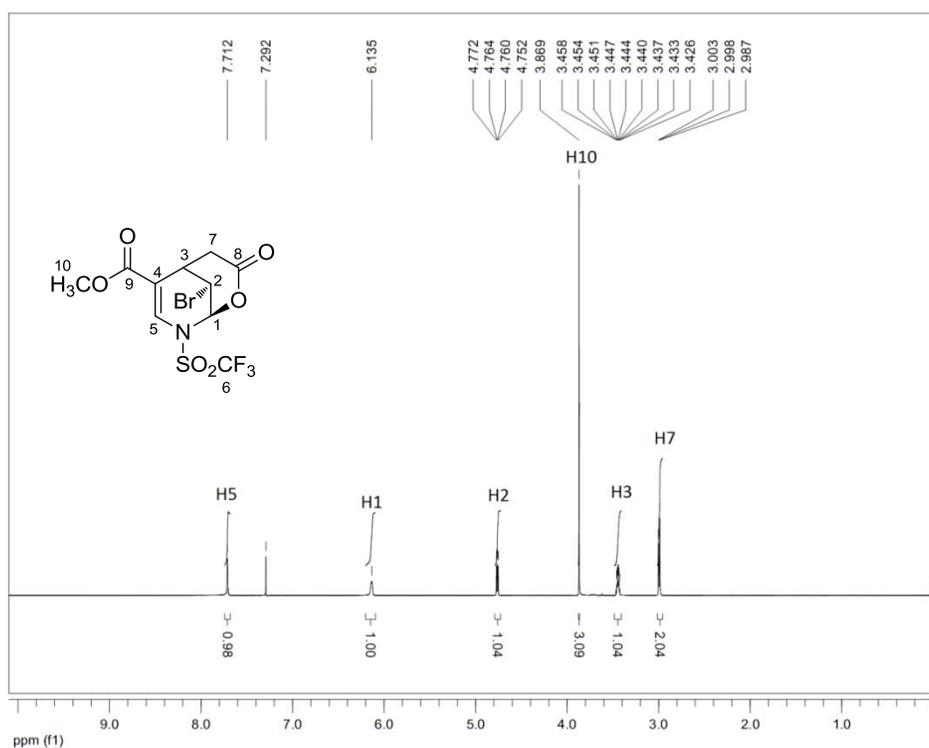


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **16Ic**.

Así mismo, en el espectro de resonancia magnética de ^{13}C de las lactonas **16Ia-c**, el átomo de carbono alquílico C1, sitio del cierre del anillo de la lactona, se observó a 82.65, 82.46 y 84.67 ppm, respectivamente, siendo desplazados notablemente a campo alto por el efecto inductivo conjunto de los átomos de nitrógeno y oxígeno contiguos. Los átomos de carbono C2 base de bromo aparecieron a 35.22, 35.11 y 37.00 ppm, también respectivamente (**Figura 48**).

4. Resultados y discusión

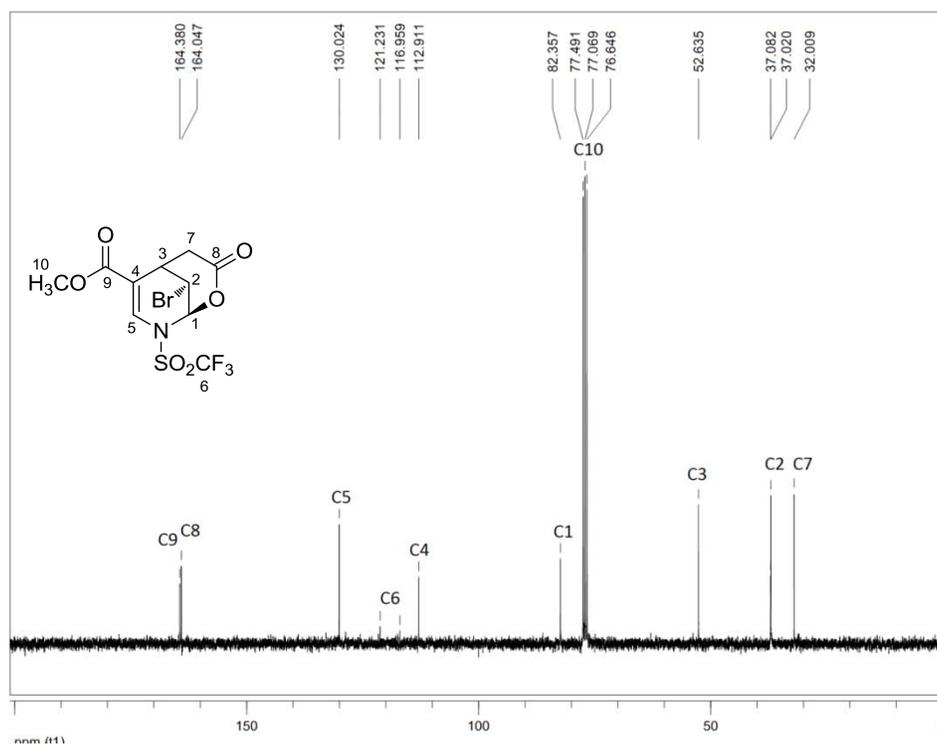


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **16Ic**.

Una evaluación análoga de los espectros de resonancia magnética nuclear fue llevada a cabo para corroborar la estructura de las γ -bromolactonas **17** y **18** de tipo II. De esta manera, en los espectros de ^1H de las mezcla de compuestos, los protones alquílicos H2 (sitio del cierre de la lactona) y H1 (adyacente al átomo de bromo) fueron encontrados cerca de 5.00 y 6.2 ppm, respectivamente (**Figura 49**).

Por su parte, en los espectros de ^{13}C de los compuestos **17** y **18**, el carbono C2 de las γ -lactonas, sitio del cierre del anillo, se observó consistentemente cerca de 75 ppm. Los carbonos carbonílicos C8 se observaron en 175 ppm, propio de γ -lactonas de tipo II (**Figura 50**).

4. Resultados y discusión

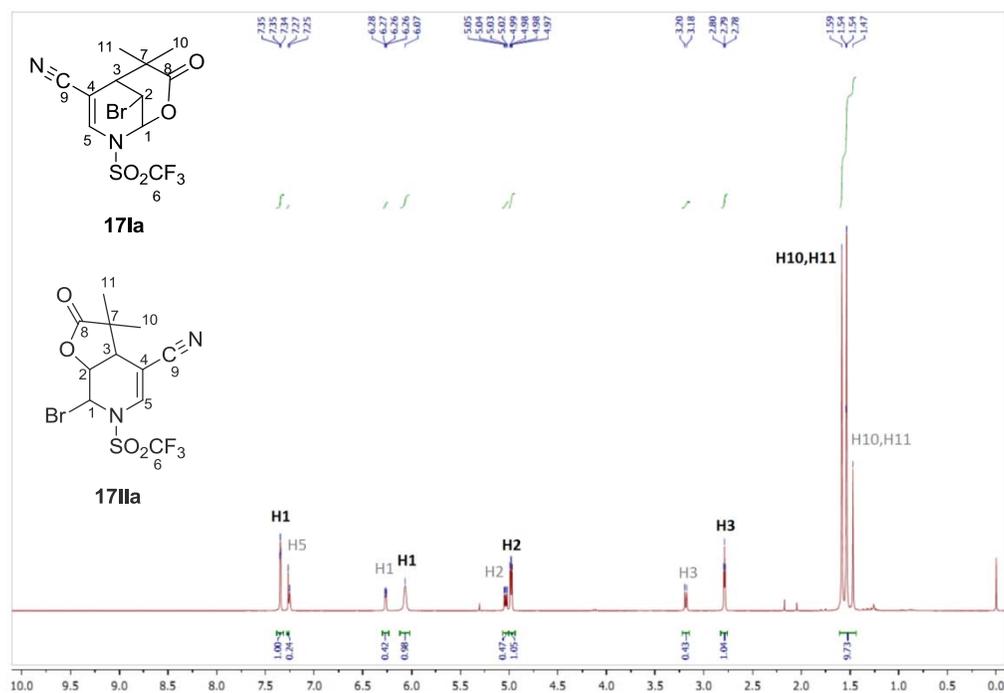


Figura 49. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de los compuestos **17Ia** y **17IIa**.

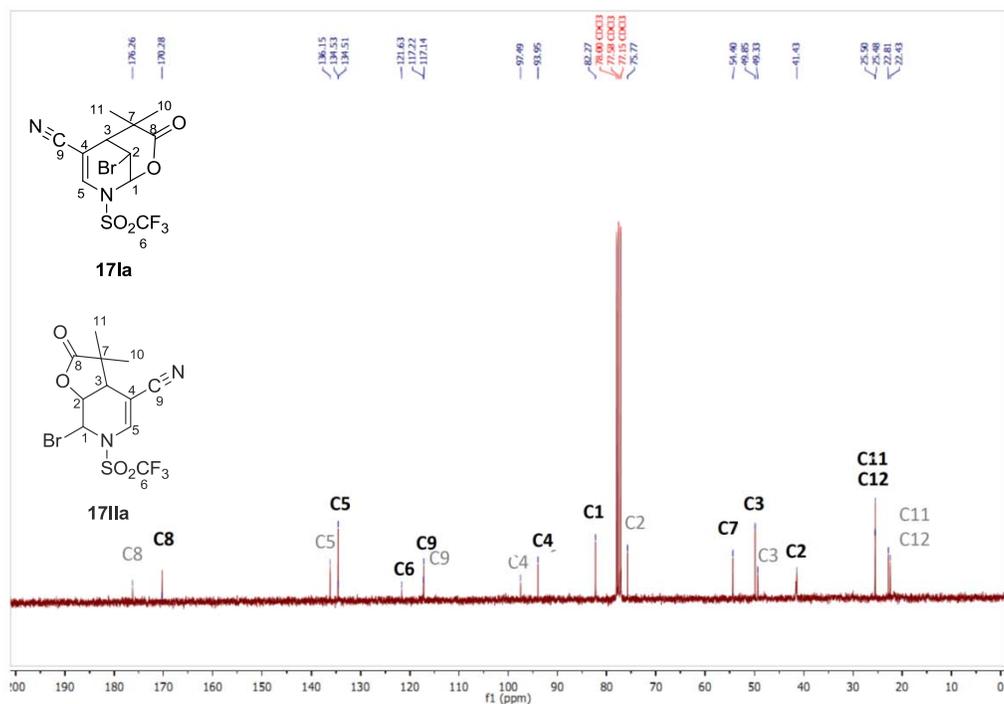


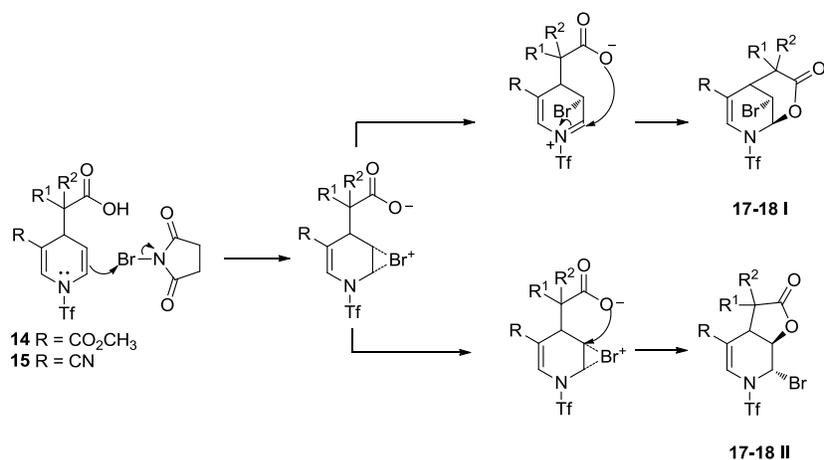
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de los compuestos **17Ia** y **17IIa**.

4. Resultados y discusión

El mecanismo de formación de las δ -bromolactonas **16** - **18** sigue una ruta equivalente al de las δ -bromolactonas **8c** y **9c**; con la formación del intermediario bromonio en primer lugar.

No obstante, como ya había sido mencionado, el sustituyente en la posición β del anillo piridínico genera un sistema conjugado del que participa el par electrónico del nitrógeno. El mayor carácter electroattractor del grupo carbaldehído en los ácidos **15** provoca que la polarización del ión bromonio sea parcial, permitiendo incrementar la proporción de la γ -bromolactona correspondiente (producto del cierre en la posición 3 del anillo), dando como resultado la mezcla de productos encontrada. Esta perturbación se ve disminuida cuando el sustituyente es el grupo carbonitrilo en los ácidos **14**, mientras que el grupo metilcarboxilato en los ácidos **13** no manifiesta este efecto, y solo favorece el ataque nucleofílico del grupo carboxilato en la posición 2 del anillo (llevando a la formación exclusiva de un solo producto).

De nuevo el cierre del nuevo anillo de lactona ocurre en disposición *anti* con respecto al átomo de bromo, tal y como se muestra en el **Esquema 56**.



Esquema 56. Formación del anillo de lactona en las γ - y δ - bromolactonas **17** y **18**.

4.1.3 Reactividad de piridinas 4-sustituidas como sustratos de partida

Finalmente, enfocamos nuestra atención en la reactividad entre acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena y piridinas sustituidas en posición 4 por grupos electroattractores. En esta etapa quisimos investigar el efecto estérico que ejercerían los sustituyentes, así como su efecto electrónico, durante el curso de la reacción.

4. Resultados y discusión

En reportes similares, emplear de piridinas 4-sustituídas como sustratos de partida lleva a la obtención de mezclas de los productos de la α - y γ -adición.^{30b} Sin embargo, durante este trabajo, pudimos comprobar que la regioselectividad en la adición nucleofílica fue fuertemente dependiente de los acetales de cetena usados, pudiéndose obtener tanto ácidos dihidropiridincarboxílicos 4,4-disustituídos o 2,4-disustituídos.

El curso de las reacciones de lactonización de los ácidos carboxílicos, obtenidos en esta sección, brindó resultados interesantes. Por un lado, la bromolactonización inducida por NBS de algunos de los ácidos dio como resultados nuevas δ -bromolactonas; mientras que hidroxil γ -espirolactonas inéditas fueron obtenidas como producto de la doble adición directa de los acetales sobre el sustrato de partida.

4.1.3.1 Síntesis de los ácidos dihidropiridin carboxílicos **22** y **23**

Contando con las condiciones optimizadas de reacción, los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena **4** fueron adicionados a la piridina 4-sustituída correspondiente (isonicotinato de metilo **19** o 4-cianopiridina **20**) activada con anhídrido triflico.

Solamente un producto de adición fue observado y aislado para cada caso. La naturaleza del acetal de cetena **4** probó ser un factor determinante en la regioselectividad del proceso de adición sobre el anillo de piridina.

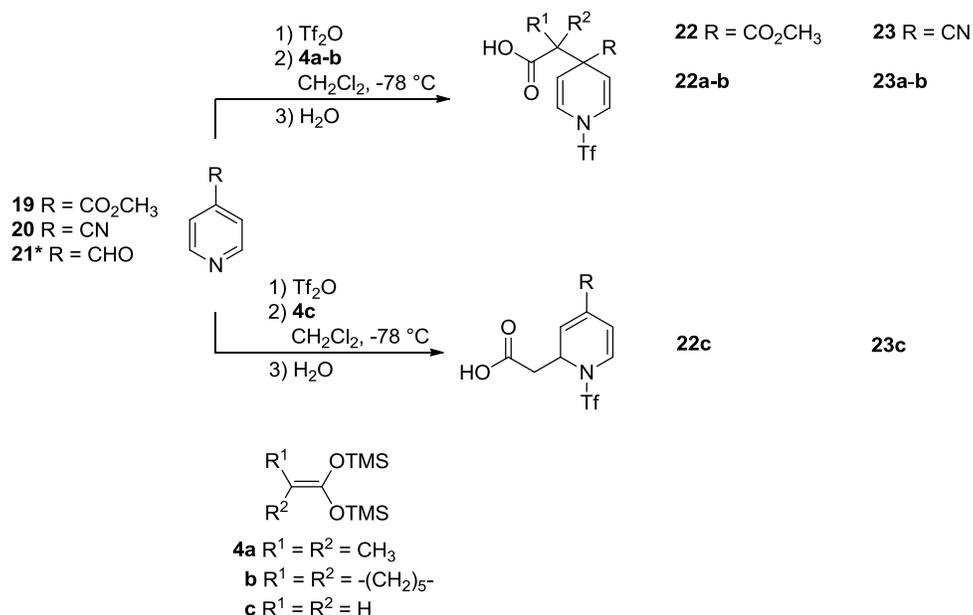
A pesar de la presencia del sustituyente en la posición 4 (o γ) de la piridina, la adición nucleofílica de los acetales de cetena **4a** y **4b** ocurre sobre el átomo de carbono que sostiene el grupo funcional electroattractor. De esta manera, pudimos aislar cuatro ácidos dihidropiridincarboxílicos 4,4-disustituídos **22a-b** y **23a-b**, como sólidos cristalinos blancos y en buenos rendimientos (*Esquema 17, Tabla 4*).

De acuerdo al esquema de reactividad ácidos/bases duros/blandos, de sales de piridinio en reacciones de adición de distintos nucleófilos (*sección 2.2.1.1*), los acetales de cetena como nucleófilos blandos son dirigidos a la posición γ , como hasta ahora había sido observado. Esto aunado al factor estérico que ejerce sobre las posiciones α el voluminoso grupo trifluorometansulfonilo.

Es entonces que el acetal de cetena **4c**, comparativamente más duro que **4a** y **4b**,⁹³ se adicionó a la posición 2 del anillo las piridinas **19** y **20** para formar los ácidos dihidropiridincarboxílicos 2,4-disustituídos **22c** y **23c** (*Esquema 57, Tabla 4*). Es claro también que el factor estérico es reducido notablemente cuando R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno.

⁹³ a) Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **1997**, *46*, 83. b) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.

4. Resultados y discusión



Esquema 57. Síntesis de los ácidos dihidropiridincarobixílicos disustituidos **22** y **23**. *Los resultados obtenidos de partir del 4-piridincarboxaldehído **21** serán discutidos en la sección 4.1.3.3.

Tabla 4. Rendimientos de los ácidos dihidropiridincarobixílicos disustituidos **22** y **23**

Piridina	Acetal de bis-(TMS) cetena	Producto Rendimiento
Isonicolinato de metilo 19 (R = CO ₂ CH ₃)	4a	22a 75 %
	4b	22b 78 %
	4c	22c 68 %
4-Piridincarboxitrilo 20 (R = CN)	4a	23a 81 %
	4b	23b 82 %
	4c	23c 63 %

El análisis de la espectroscopía de IR y espectrometría de masas de los ácidos **22** y **23** arrojó resultados análogos al de los ácidos carboxílicos preparados a partir de piridinas 2- y 3-sustituidas, cumpliendo con las mismas generalidades.

La doble sustitución en la posición 4 crea un sistema simétrico sobre el anillo de la dihidropiridinas en **22a-b** y **23a-b**, que se hace evidente en el espectro de resonancia magnética nuclear, en el que se observó un sistema AA'BB' con señales cerca de 6.7 y 5.3 ppm, con una constante de acoplamiento correspondiente $J = 8.4$ Hz (**Figura 51**).

4. Resultados y discusión

En los espectros de resonancia magnética de ^{13}C de **22a-b** y **23a-b** también fue posible corroborar la simetría del sistema dihidropiridina con solo dos señales de carbonos alquénicos en 123 y 108 ppm, además del despliegue de las señales esperadas para estas estructuras moleculares (**Figura 52**).

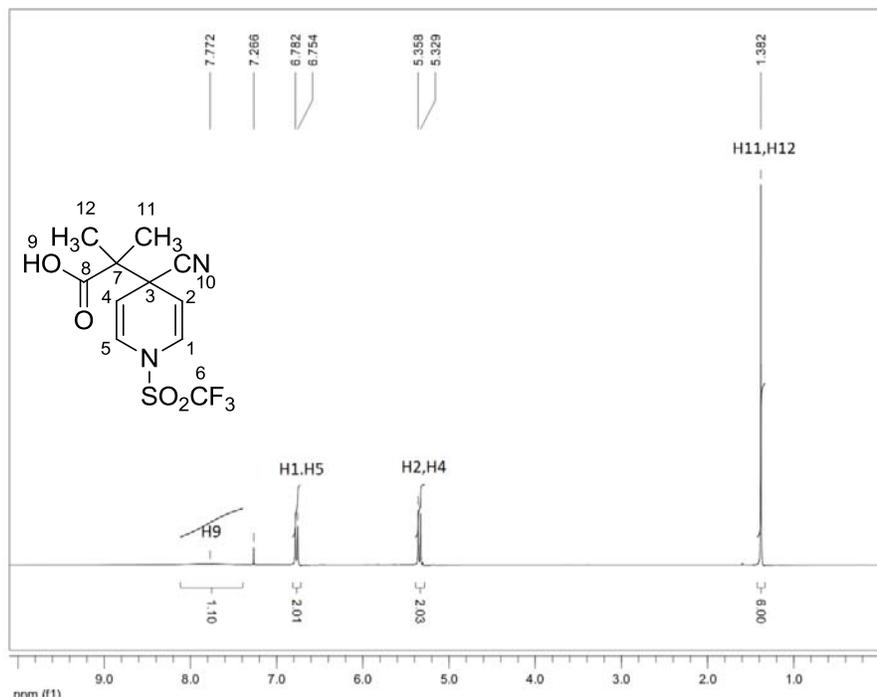


Figura 51. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **23a**.

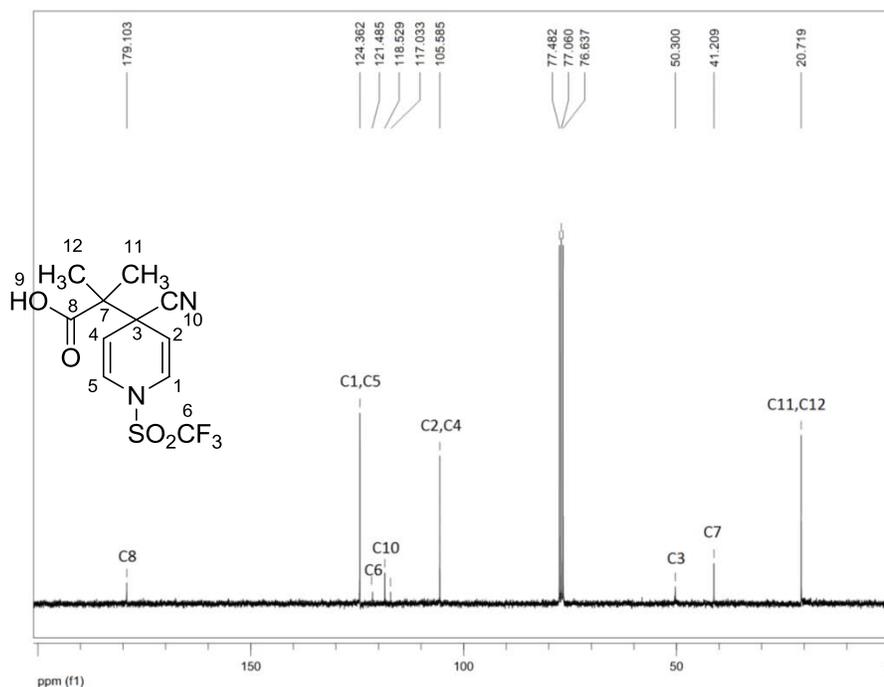


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **23a**.

4. Resultados y discusión

A diferencia del caso anterior, en los espectros de resonancia magnética ^1H de **22c** y **23c** se pudieron identificar las señales de cuatro protones vinílicos distintos H2, H4, H5 que aparecen en 6.83, 5.25, 6.54 ppm y 6.87, 6.10, 6.79 ppm, respectivamente, así como la señal múltiple del protón alquílico H2 cerca de 5.20 ppm (**Figura 53**).

En los espectros de resonancia magnética de ^{13}C de **22c** y **23c** también los cuatro átomos de carbono alquénicos aparecen en 136.62 (C5), 126.15 (C2), 111.58 (C4) y 110.47 (C3) ppm, mientras que el carbono alquílico C1, sitio de la adición del acetal de cetena, se observa en 53.29 ppm (**Figura 54**).

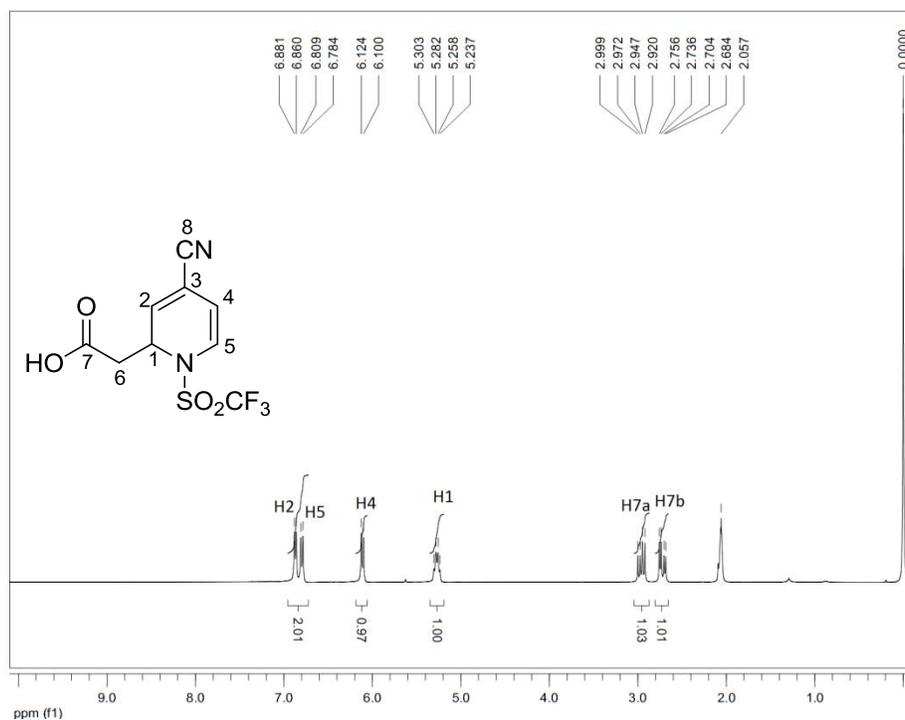


Figura 53. Espectro de RMN ^1H (Acetona- d_6) del compuesto **23c**.

4. Resultados y discusión

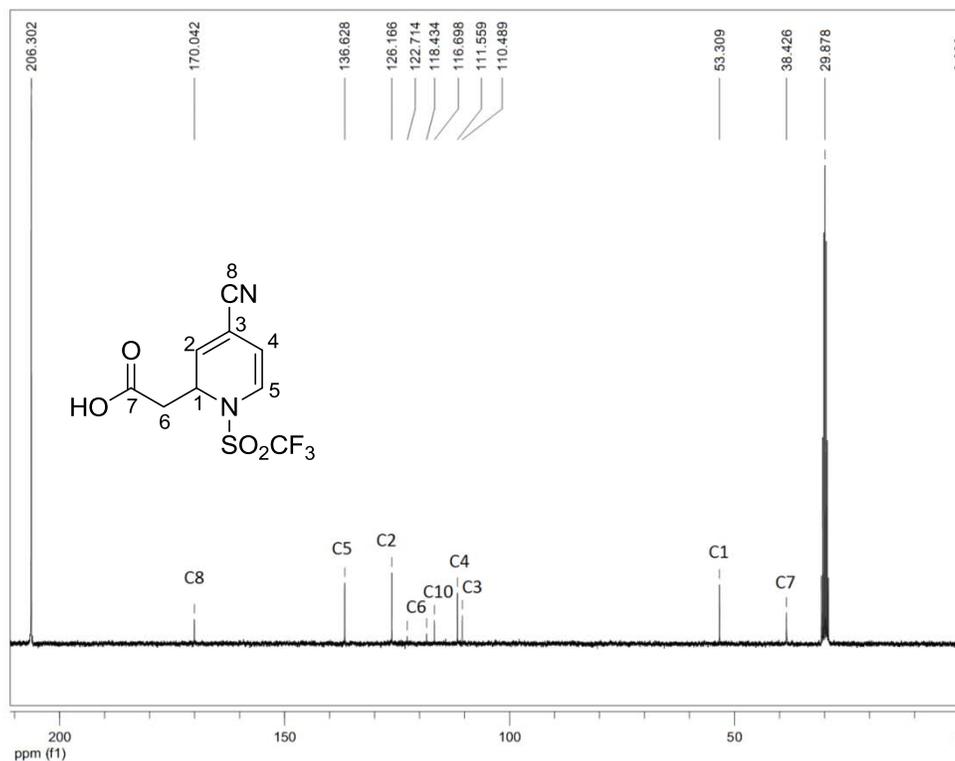
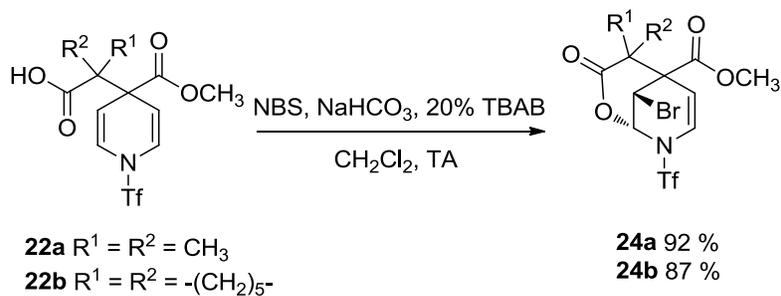


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (Acetona- d_6) del compuesto **23c**.

4.1.3.2 Síntesis de las δ -bromolactonas **24**.

Al aplicar las condiciones de reacción establecidas para la bromolactonización promovida por NBS a los ácidos **22a-b**, dos nuevas δ -bromolactonas **24a** y **24b** pudieron ser obtenidas de manera eficiente y con muy buenos rendimientos (**Esquema 58**). Desafortunadamente, los ácidos **23a-b**, fueron reactivamente nulos bajo los mismos parámetros, recuperando por completo el sustrato de partida.



Esquema 58. Síntesis de δ -bromolactonas **24a-b** y sus rendimientos.

4. Resultados y discusión

El análisis espectroscópico integral de las δ -bromolactonas preparadas concordaron con la estructura molecular esperada y fue consistente con moléculas análogas preparadas durante este proyecto. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H (**24b**, **Figura 55**) y ^{13}C (**24b**, **Figura 57**) de ambos compuestos también ratificaron la formación del anillo de lactona de seis miembros (con el carbono carbonílico C8 en 167 ppm) y el cierre del sistema bicíclico (con el protón alquílico H1 en 6 ppm y C1 en 83 ppm).

Una vez más las estructuras mostradas fueron plenamente confirmadas por experimentos bidimensionales de resonancia magnética nuclear. En el experimento homonuclear a tres enlaces (COSY, **Figura 56**) se corroborar la distribución de las señales en la resonancia magnética de ^1H , por ejemplo el protón alquílico H3 que correlaciona con el protones vecinos H2 (alquílico base de Bromo) y vinílico H4, mientras que los protones H1/H2 y H4/H5 correlacionan entre sí.

La identidad de los átomos de carbono de los compuestos **24a-b** también pudo ser asignada con claridad con el apoyo de los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR, **Figura 58**), por ejemplo el átomo de carbono alquílico C3 con su respectivo protón H3, y los átomos de carbono de doble enlace C2, C4 con sus protones vinílicos, y el carbono alquílico C1 con H1 (ambos desplazados a frecuencias menores debido al efecto inductivo de los átomos de oxígeno y nitrógeno).

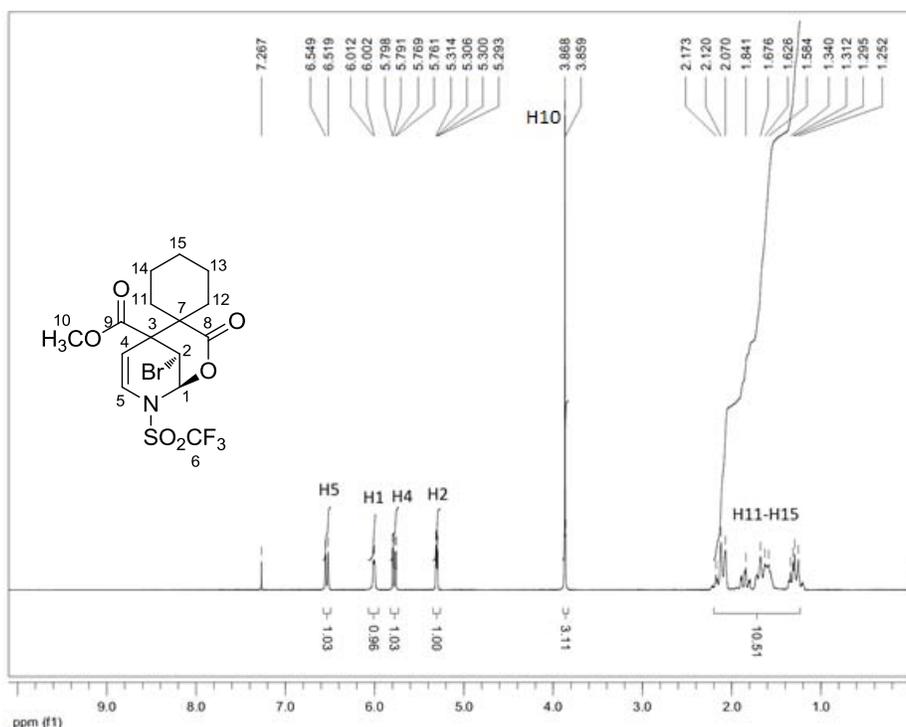


Figura 55. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **24b**.

4. Resultados y discusión

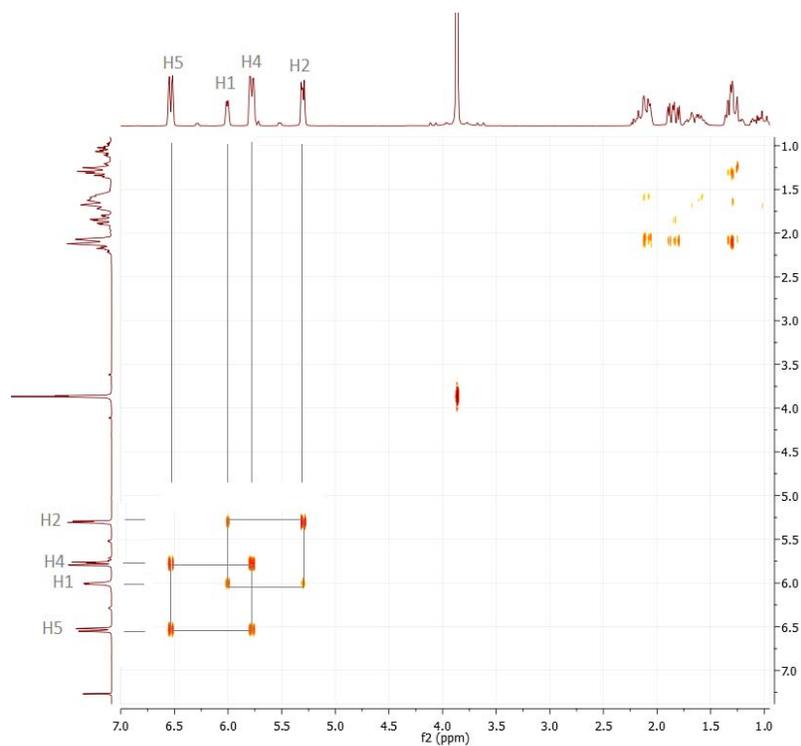


Figura 56. Experimento COSY del compuesto 24b.

75

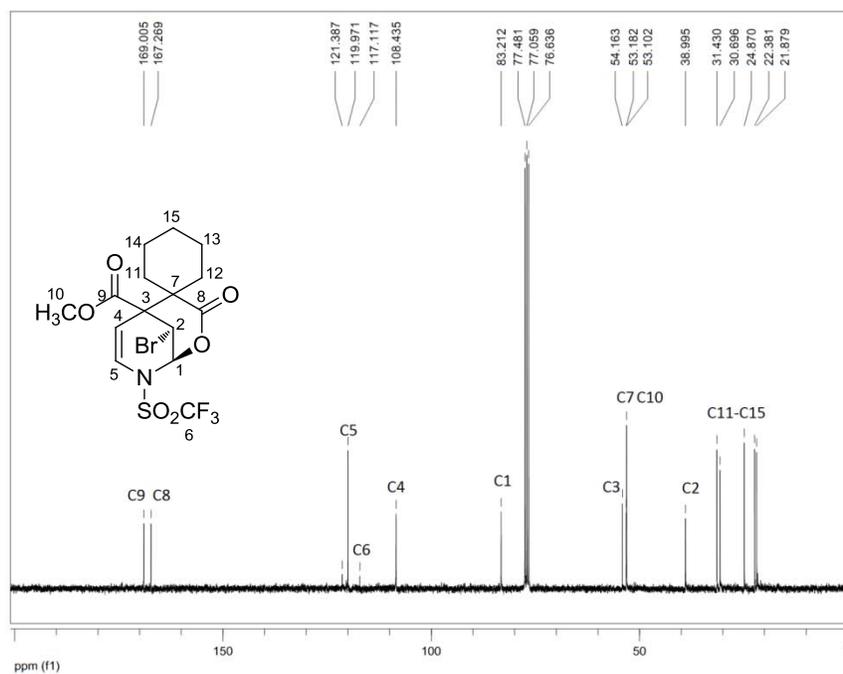


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 24b.

4. Resultados y discusión

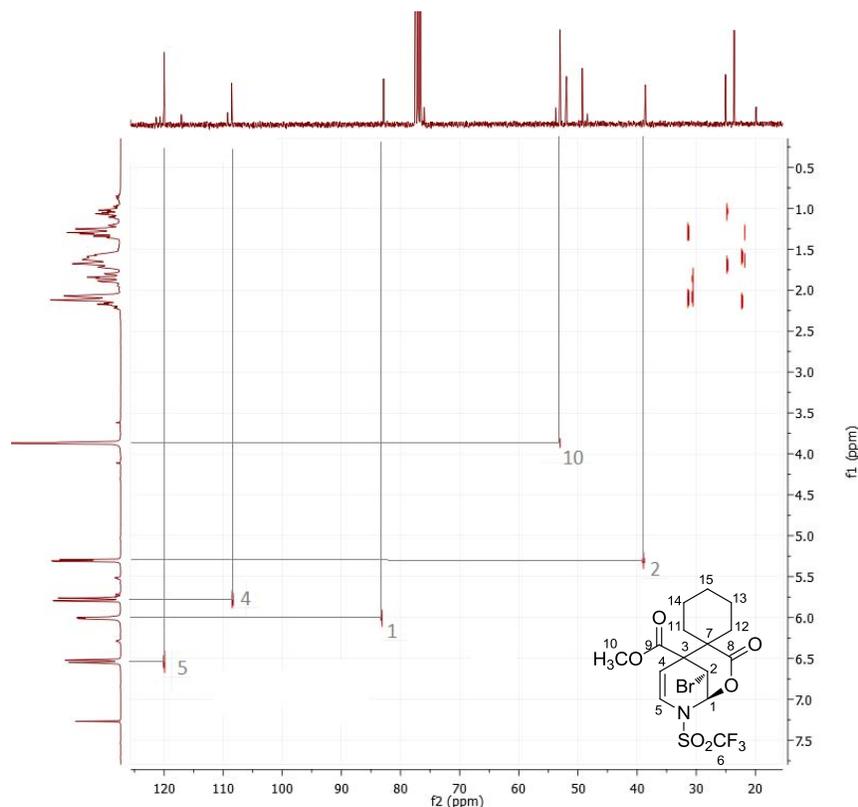
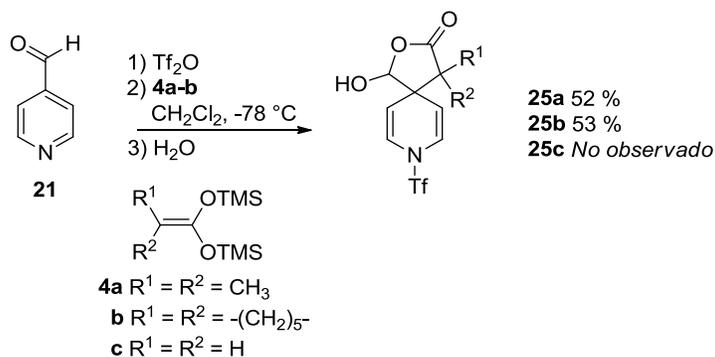


Figura 58. Experimento HECTOR del compuesto **24b**.

4.1.3.3 Síntesis de las hidróxi γ -espirolactonas **25**

De manera particular, cuando el 4-piridincarboxaldehído **21**, activado con anhídrido triflico, reaccionó frente a los acetales **4a-b** solamente un producto fue observado y aislado en cada caso (*Esquema 19*). La información espectroscópica apuntó a la formación de γ -lactonas, que forma parte de compuestos *espiro*, conectados a una molécula de 1,4-dihidropiridina, cuyas estructuras integrales conforman las hidróxi γ -espirolactonas **25a** y **25b** (*Esquema 59*).

4. Resultados y discusión



Esquema 59. Síntesis de las hidroxí γ -spiro lactonas **25a-b** y rendimientos.

En el análisis espectroscópico, la espectroscopía de IR permitió comprobar para ambos compuestos la presencia del grupo hidroxilo, con una banda característica entre 3500 y 3000 cm^{-1} , así como una banda alrededor de 1750 cm^{-1} , representativa del grupo carbonilo de las γ -lactonas (**Figura 59**).

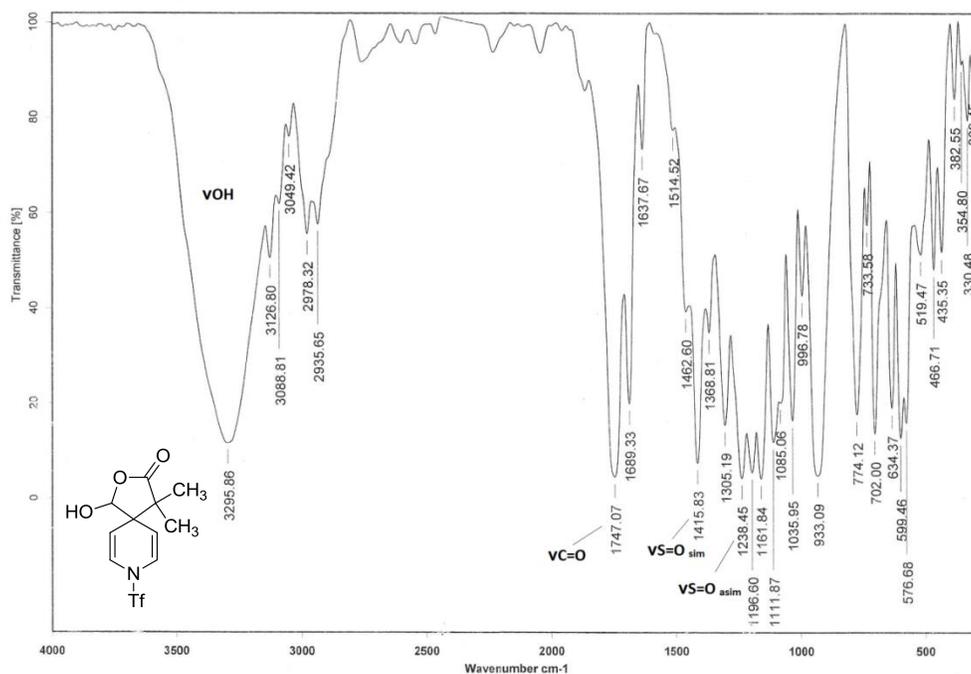


Figura 59. Espectro de IR (KBr) del compuesto **25a**.

La espectroscopía de masas, obtenido por la técnica de FAB^+ , para ambos compuestos **25a** y **25b** mostró los iones de los fragmentos $[\text{M} + 1]^+$, de $m/z = 328$ y $m/z = 368$, respectivamente. Además,

4. Resultados y discusión

de forma análoga a casi la totalidad de los ácidos carboxílicos preparados, la señal de los picos base corresponden a los iones fragmento de la molécula al perder la fracción que originalmente conformaba el acetal de cetena; esto es un pico a $m/z = 240$ (**Figura 60**).

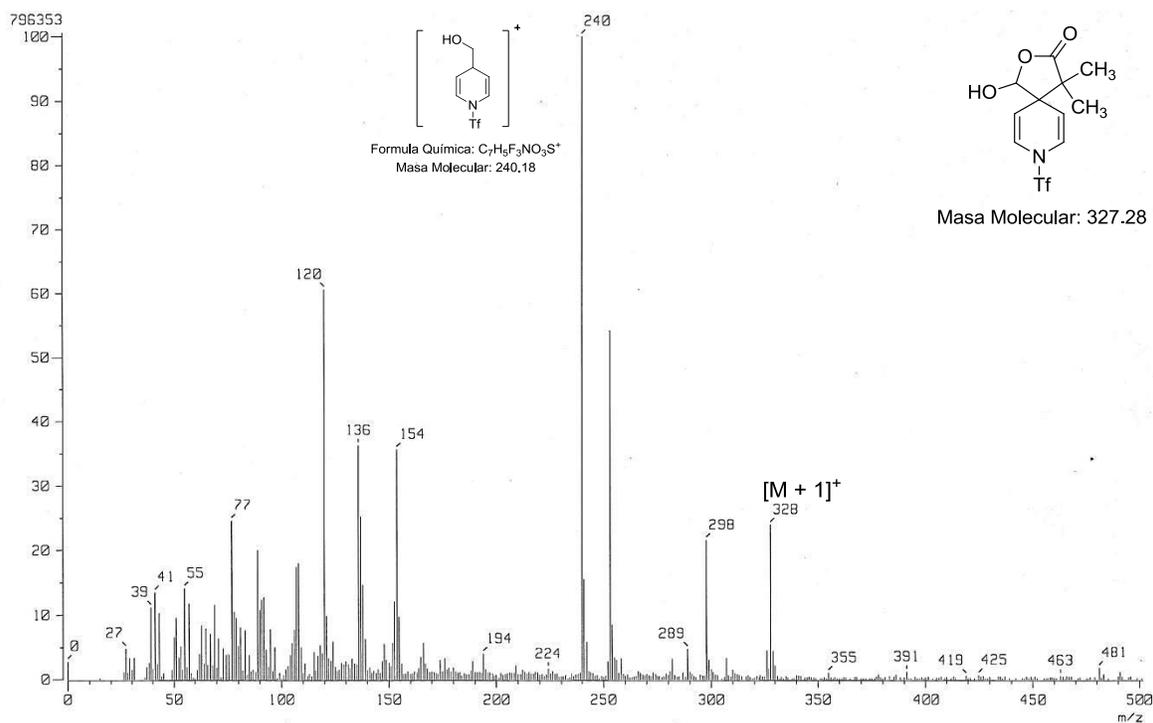


Figura 60. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **25a**.

Con la resonancia magnética nuclear de ¹H también pudimos identificar la señal del protón hidroxilo a 4.5 ppm para **25a** y 4.23 ppm para **26b**. Para estas moléculas, no se pudo observar un sistema AA'BB', revelando su naturaleza asimétrica. En cambio fueron observadas cuatro señales de protones vinílicos en 6.78 (H1), 6.71 (H5), 5.40 (H2) y 4.98 (H4) ppm para **25a** (**Figura 61**).

En el espectro de resonancia magnética de ¹³C, también de **25a** (**Figura 62**), se pudo señalar el carbono de carbonilo C8 en 180.2 ppm de una γ -lactona, el carbono alquílico C9 en 101.5 ppm (desplazado a frecuencias más bajas por el efecto inductivo de dos átomos de oxígeno adyacentes), el carbono espiro C3 en 47.90 ppm, y el resto de señales esperadas para la estructura de la molécula.

4. Resultados y discusión

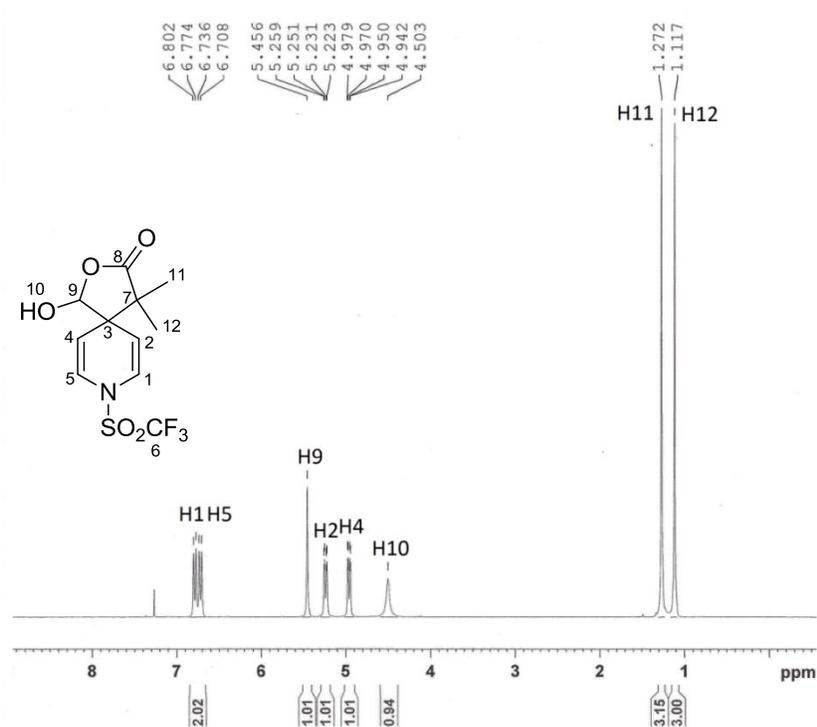


Figura 61. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto 25a.

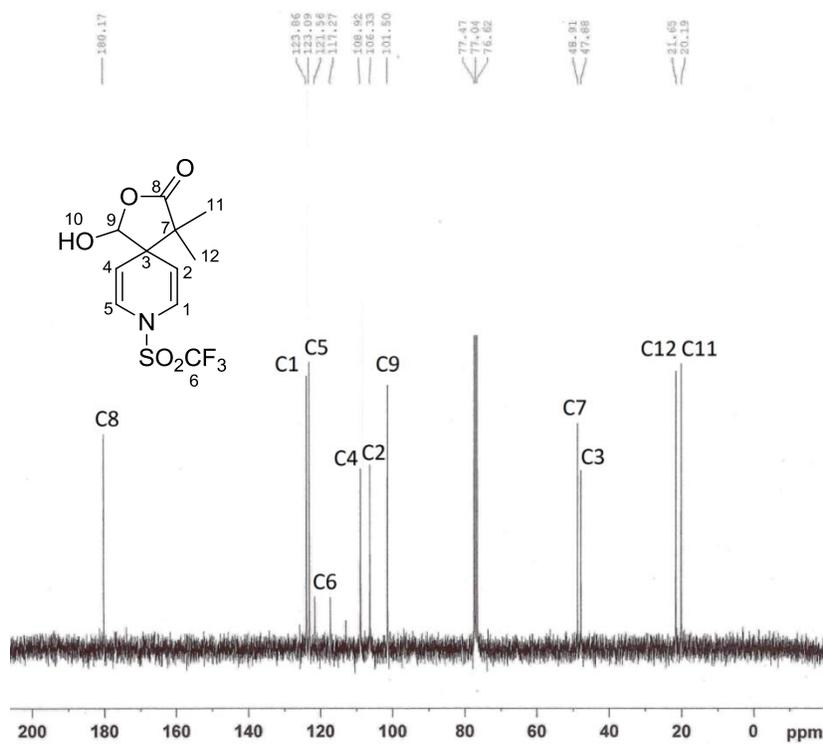


Figura 62. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) del compuesto 25a.

4. Resultados y discusión

Una verificación final de la estructura de **25a** pudo ser establecida por un experimento de difracción de rayos X de un monocristal adecuado hecho crecer en un sistema de disolventes hexano/diclorometano (**Figura 63**). La proyección obtenida comprobó la formación de la γ -lactona y el nuevo carbono espiro, cuyos ángulos de enlace indicaron que posee una distribución tetraédrica distorsionada. La distancia de enlace entre los átomos de carbono en posición α y β del anillo de la piridina es de 1.327 y 1.338 Å, que son característicos de dobles enlaces entre átomos de carbono sp^2 . Así mismo, la suma de los ángulos de enlace entre el átomo de nitrógeno es de 359.6° , lo que advirtió una configuración sp^2 del átomo de nitrógeno y la participación de su par electrónico en el sistema conjugado insaturado.

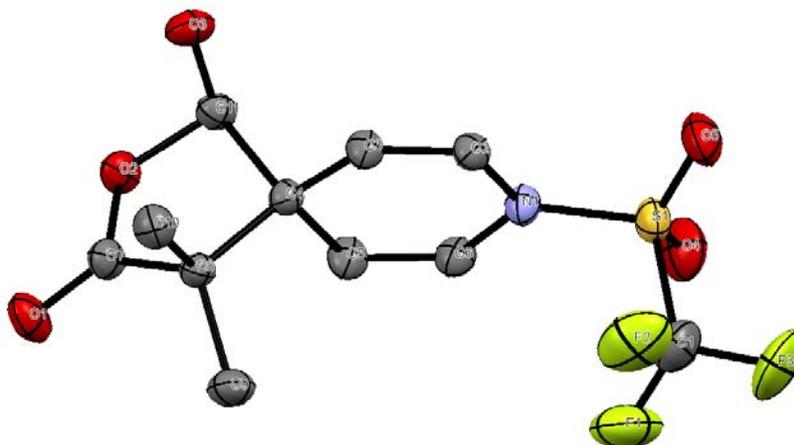
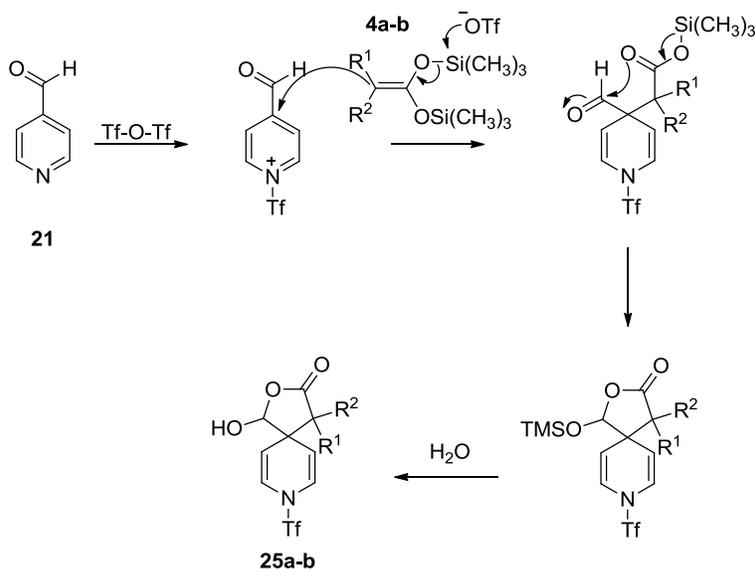


Figura 63. Proyección ORTEP del compuesto **25a**. Elipsoides termales a un nivel de 30% de probabilidad.

El mecanismo propuesto para la formación de las hidróxi γ -espirolactonas **25a-b**. Éste involucra la formación de una sal de piridinio, seguido de la adición nucleofílica del acetal de cetena **4** selectivamente al carbono en posición γ del anillo piridinico. En el producto intermediario se lleva a cabo un segundo ataque nucleofílico del carboxilato de TMS sobre el carbaldehído por efectos de proximidad, y resultando en la formación del anillo de γ -lactona. La hidrólisis del sistema llevaría a la ruptura del éter de TMS, y la formación final de la molécula (**Esquema 60**). En un mecanismo alternativo, el segundo ataque nucleofílico ocurriría después de la hidrólisis de la molécula, en la que la condensación del grupo aldehído y un ácido carboxílico forma la molécula final.

4. Resultados y discusión



Esquema 60. Mecanismo de obtención de hidróxi γ -espirolactonas **25**

El empleo del acetal de cetena **4c** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) bajo las mismas condiciones de reacción llevó a un crudo de reacción muy complejo, del que no pudo ser identificado ni aislado ningún producto.

4.1.4 Conclusiones

- Se preparó una serie de ácidos 1,2 y 1,4-dihidropiridincarboxílicos, utilizando parámetros de reacción y purificación optimizados durante el desarrollo del trabajo experimental.
- Se generalizaron métodos generales eficientes para la preparación de nuevas γ -lactonas y δ -bromolactonas bicíclicas a partir de los respectivos ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos.
- El proceso de adición de los acetales de *bis*-(TMS)cetena sobre el derivado piridínico activado resultó ser altamente regioselectivo. Los efectos electrónicos prevalecieron, promoviendo la adición preferentemente sobre la posición 4, incluso cuando existe un sustituyente sobre dicho átomo de carbono.

4. Resultados y discusión

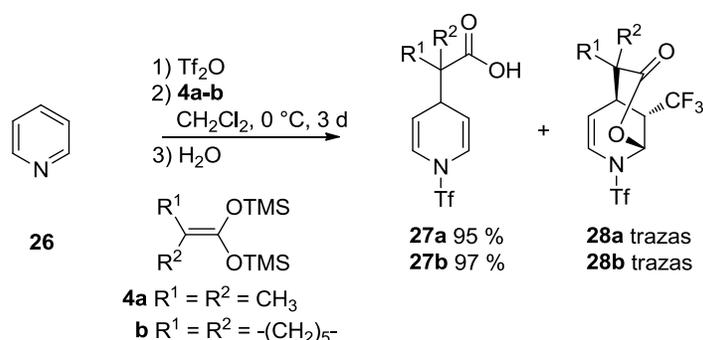
- La presencia del grupo electroattractor (carboxilato de metilo, carbonitrilo y carboxaldehído) en la posición 2 de la piridina promovió efectivamente la anillación intramolecular para la formación de γ -lactonas bicíclicas, vía una adición nucleofílica 1-4 tipo Michael.
- La presencia de los mismos grupo electroattractores en la posición 3 de la piridina no promovió la anillación intramolecular tipo Michael, debido a la formación de un sistema conjugado que compensa el carácter electrofílico del sitio de ciclación.
- A partir de ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos con un sustituyente electroattractor en posición 3, existe competencia entre la formación de γ - y δ -bromolactonas. El carácter inductivo del sustituyente sobre el anillo de la piridina determina la proporción entre ambas. Cuando mayor es el efecto electroattractor, la proporción de la δ -bromolactona correspondiente se incrementa.
- El grupo carboxaldehído y su carácter electroattractor exhibe una reactividad particular una vez que ocurre la adición del acetal de *bis*-(TMS) ceteno: a partir del 2-piridincarboxaldehído impulsa la formación de las γ -lactonas correspondientes en un solo paso; mientras que a partir del 4-piridincarboxaldehído es factor de la formación de hidroxil γ -espirolactonas, también en una etapa.

4. Resultados y discusión

4.2 Reactividad de 1,2-dihidropiridinas frente a anhídrido trifluorometansulfónico

Debido a las interesantes propiedades químicas y biológicas que el fluor (y especialmente el grupo trifluorometilo) le concede a las moléculas orgánicas, continúan habiendo estudios extensivos en los métodos de fluoro-funcionalización.⁹⁴ También continúa siendo un reto atractivo el desarrollar nuevos agentes, baratos y sencillos de acceder, que permitan la funcionalización selectiva del grupo trifluorometilo.⁹⁵

En el reporte de Rudler del 2008⁹⁶ se informó que durante la preparación de ácidos dihidropiridincarboxílicos **27**, ocurría la formación inesperada de las δ -lactonas trifluorometiladas **28**, inicialmente en muy bajos rendimientos (**Esquema 61**).



Esquema 61. Preparación y rendimientos de los ácidos carboxílicos **27**. Primeras evidencias de las δ -lactonas **28**.

Sin embargo, tras un sinnúmero de ensayos los rendimientos pudieron ser mejorados notablemente utilizando un exceso de 5 equivalentes de la sal de triflato de piridinio y un equivalente del correspondiente acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena, para acceder a las δ -lactonas **28** (**Esquema 62**).⁹⁷

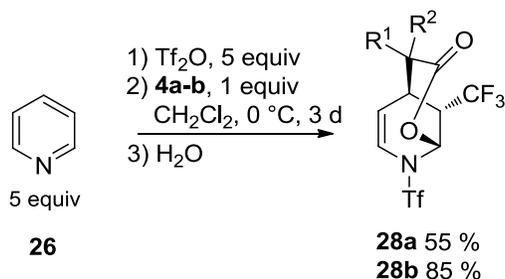
⁹⁴ a) Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., *Chimie Bioorganique et Médicinale du fluor*, EDP Sciences/CNRS Ed., Paris, **2005**. b) Kirk K.L., *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12*, 305–321.

⁹⁵ a) Ritter S.K., *Chem. Eng. News*, **2012**, *90*, 10-17. b) Ma J.A., Cahard D., *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996. c) Billard T., Langlois B., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891-897. d) Wilkinson S.C., Salmon R., Gouverneur V., *Future Med. Chem.* **1**, **2009**, 847-863. e) Uneyama K., Watanabe S., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3909-3912. f) McClinton M. A., McClinton D. A., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6555-6666. g) Dolbier W.R., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557-1584. h) Prakash G.K.S., Yudin A.K., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786. i) O'Hagan D., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319. j) Ji Y., Brueckl T., Baxter R.D., Fujiwara Y., Seiple I.B., Su S., Blackmond D.G., Baran P.S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411-14415. k) Wang Y., Luo Y.C., Hu X.Q., Xu P.F., *Organic Lett.* **2011**, *13*, 5346-5349.

⁹⁶ Rudler, H.; Parlier, A.; Sandoval-Chavez, C.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6843.

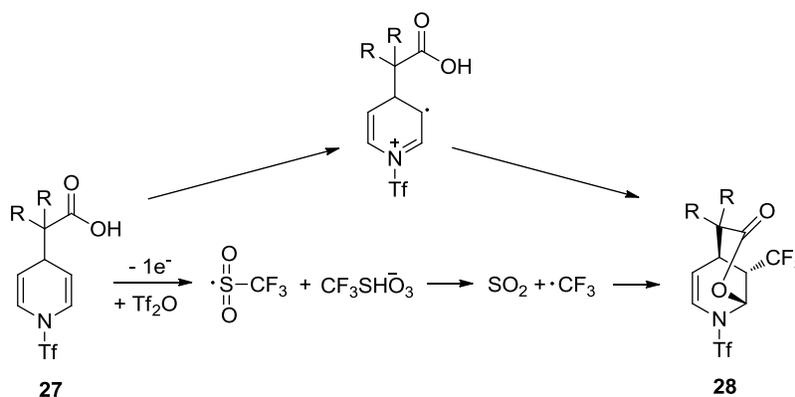
⁹⁷ Rudler, H. *Resultados no publicados*.

4. Resultados y discusión



Esquema 62. Condiciones optimizadas para preparar las lactonas trifluorometiladas **28** y rendimientos.

Se propuso también un mecanismo⁹⁶ que involucraba la transferencia de un electrón (SET, por sus siglas en inglés) desde una dihidropiridina (que actúa como un agente reductor⁹⁸) hacia el anhídrido trifílico (a su vez, el agente oxidante⁹⁹). Esto resultaría en la formación del radical trifluorometilo, vía la extrusión de una molécula de SO₂ del radical trifilo, para finalmente alcanzar la estructura de las lactonas **28**, como se muestra en el **Esquema 63**.



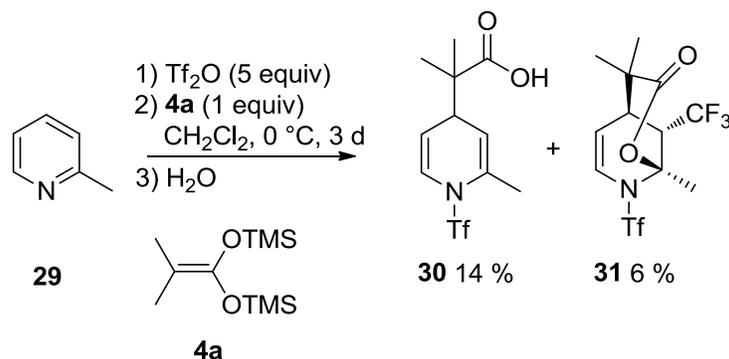
Esquema 63. Mecanismo de obtención de las δ -lactonas trifluorometiladas **28**.

Otro ejemplo, empleando ahora la picolina **29** llevó a resultados análogos, con la preparación del respectivo ácido dihidropiridincarboxílico **30** y la δ -lactona trifluorometilada **31** (**Esquema 64**).⁹⁷

⁹⁸ a) Stout D. M., Meyers A. I., *Chem. Rev.* **1982**, 82 223-243. b) Kumar R., Chandra R., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2001**, A. R., Katritzky Ed. Elsevier, NY, Vol.78, 259-313. c) Rueping M., Antonchick A. P., Theissmann T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683-3686, y las referencias contenidas.

⁹⁹ a) Maas G., Stang P., Smith D. L., McCloskey J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4837-4845. b) Maas G., Stang P., *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1606-1610. c) Dueber T.E., Stang P.J., Pfeifer W.D., Summerville R.H., Imhoff M.A., Schleyer, Ragué P.; Hummel K., Bocher S., Harding C.E., Hanack M., *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1970**, 9, 521-522.

4. Resultados y discusión



Esquema 64. Preparación y rendimientos del ácido carboxílico **30** y la δ -lactona **31**.

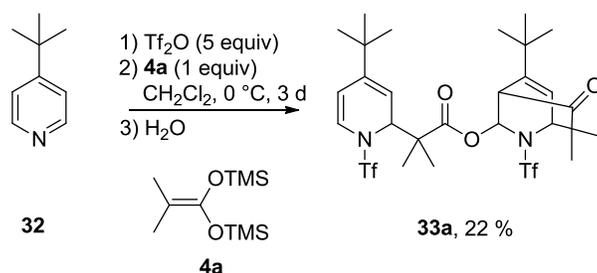
Hasta ahora, los ácidos de las 1,4-dihidropiridinas **27** y **30**, bajo las condiciones de reacción descritas, habían sufrido la adición del grupo trifluorometilo y la formación de las respectivas δ -lactonas fluoradas **28** y **31**. Entonces decidimos explorar si esta transformación es específica para ácidos carboxílicos de 1,4-dihidropiridinas, o si podía ser extendida a ácidos de 1,2-dihidropiridinas.

4.2.1 Formación de cetonas altamente funcionalizadas vía el rearrreglo de anhídridos mixtos

En nuestra experiencia las adiciones nucleofílicas de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena sobre piridinas activadas habían demostrado ser altamente regioselectivas a su posición 4. Para obtener los compuestos producto de la adición nucleofílica de acetales de cetena específica a la posición α del anillo piridínico, y así alcanzar ácidos de 1,2-dihidropiridinas, nos valimos del grupo *tert*-butilo y su alto factor estérico.

Sorpresivamente, utilizando las condiciones de reacción comprobadas para la formación de las δ -lactonas trifluorometiladas (**Esquema 62**), a partir de la 4 *tert*-butil piridina **32** y el acetal de cetena **4a**, se aisló el compuesto **33a** (**Esquema 65**).⁹⁷ Dicho compuesto se compone de dos nucleos heterocíclicos: una 1,2-dihidropiridina y una 1,2,3,6-tetrahidropiridina (generadas por la adición nucleofílica del acetal de cetena sobre la posición 2 de la piridina **32**), ambas moléculas unidas por un grupo funcional éster, que es evidentemente originado del acetal de cetena **4a**. El compuesto **33a** resultó ser muy interesante, debido a la alta funcionalización de la molécula.

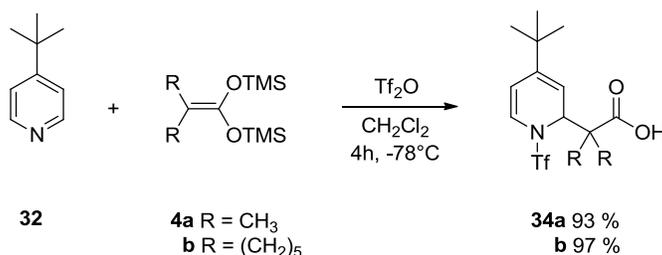
4. Resultados y discusión



Esquema 65. Obtención del compuesto **33a** y rendimiento.

Reparando en las condiciones de reacción descritas en el **Esquema 62**, es posible que la sal de trifilpiridinio fuera la fuente del radical trifluorometilo, puesto que se encuentra en exceso considerando que solamente se requiere 1 equivalente para formar la respectiva lactona. Con esto en mente, examinamos la reacción de una dihidropiridina previamente formada frente a la sal de trifilpiridinio.

La preparación de los ácidos 1,2-dihidropiridincarboxílicos **34**, a partir de la 4-*tert*-butilpiridina **32**, ya había sido reportada.¹⁰⁰ Sin embargo, aplicando las condiciones de reacción optimizadas en este trabajo de la preparación de ácidos carboxílicos, se pudieron mejorar los rendimientos hasta 93 % para **34a** y 97 % para **34b** (**Esquema 66**).

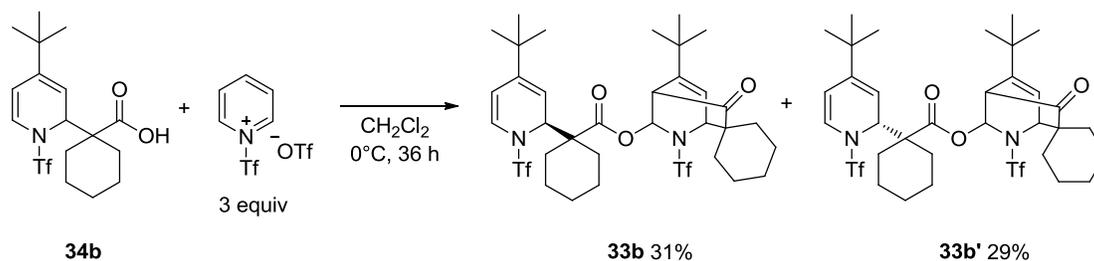


Esquema 66. Obtención de los ácidos carboxílicos **34** y rendimientos.

A una solución de piridina en diclorometano a 0 °C se adicionó anhídrido tríflico, manteniendo dicha temperatura y después de 30 minutos la formación de la sal de trifilpiridinio se hace evidente. A la mezcla de reacción se incorporó el ácido carboxílico **34a**, para que después de 36 horas y el trabajo de reacción se aislara nuevamente el compuesto **33a** (**Esquema 67**), en prácticamente el mismo rendimiento que en el **Esquema 65**.⁹⁷

¹⁰⁰ Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274.

4. Resultados y discusión



Esquema 69. Preparación de los compuestos **33b** y **33b'**, y sus rendimientos.

Considerando que en la estructura molecular de **33b** y **33b'** existen 4 centros estereogénicos, teóricamente existiría la formación de $2^4 = 16$ estereo-isómeros distintos, de los cuales son observables estos dos.

Está claro que los ácidos carboxílicos de las 1,2-dihidropiridinas no conducen a la formación de sus respectivas δ -lactonas a través de su interacción con derivados triflados. Para explicar la formación de los compuestos tipo **33**, **35b** y **36b** debemos considerar que está basada en un mismo principio de reactividad:

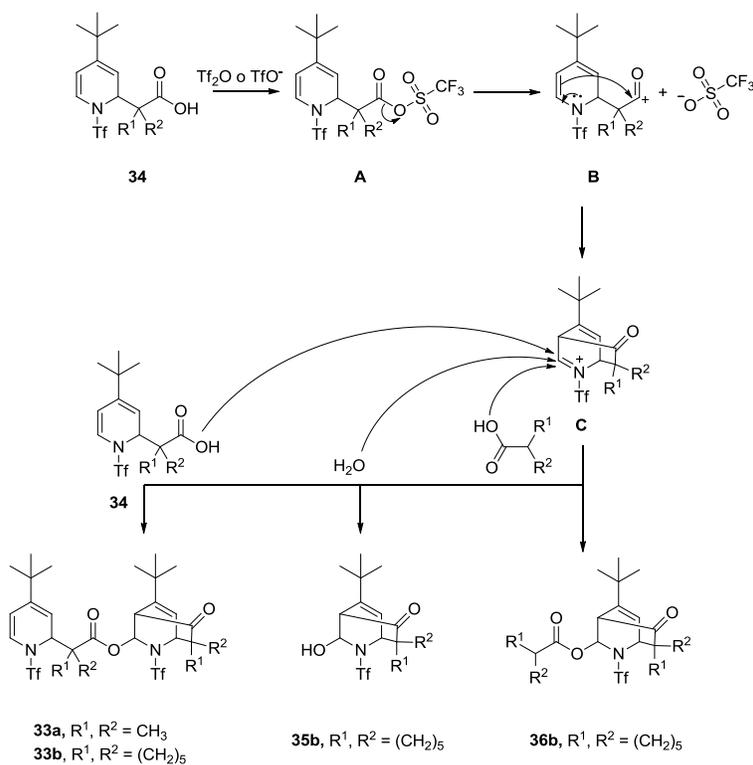
En las condiciones de reacción dadas, los ácidos 1,2-dihidropiridincarbóxicos **34** se comportan como nucleófilos frente al anhídrido triflico o el ión triflato, generando los anhídridos mixtos **A** como intermediarios.¹⁰¹ Estos últimos, al ser inestables pueden sufrir la pérdida del ión trifluorometansulfonato formando el carbocatión acilo **B**, que al estabilizarse pueden conducir a la especie bicíclica catiónica cetona **C**, como ocurre en sistemas heterocíclicos similares.¹⁰² En última instancia, la interacción intermolecular con diversos nucleófilos en el medio llevaría a la formación de los productos observados (**Esquema 70**).

La formación de **35b** y **36b** resultó además interesante, porque indica que el intermediario catiónico **C** persiste en el medio de reacción al momento de realizar el trabajo de reacción, esto es, al agregar agua para lavar la fase orgánica. Es claro que el agua actúa como nucleófilo formando **35b**, pero además el ácido carboxílico que genera **36b** solamente puede formarse al hidratarse el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetona **4b**.

¹⁰¹ a) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119. b) Martínez, A. G.; Fernández, A. H.; Vilchez, D. M.; Gutiérrez, M. L. L.; Subramanian, L. R. *Synlett* **1993**, *1993*, 229-230.

¹⁰² Seong, M. R.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 1253-1254.

4. Resultados y discusión



Esquema 70. Ruta de formación de las compuestos **33**, **35b** y **36b**.

La identificación plena de todos los compuestos preparados en esta sección fue llevada a cabo utilizando las técnicas espectroscópicas habituales.

Por ejemplo, en los espectros de IR de los compuestos tipo **33** fue consistente encontrar las bandas de estiramiento de los grupos carbonilo de cetona y éster (probablemente traslapadas entre sí) cerca de 1730 cm^{-1} (Figura 64).

La espectrometría de masas también presenta similitudes entre los compuestos tipo **33**. Por la técnica de FAB^+ , se identificaron los picos correspondientes a $[\text{M}^+ - 1]$, así como el pico que corresponde al ión fragmento producto de la pérdida de una fracción de trifluorometansulfonilo. También el pico base de estas moléculas fue consistente: perteneciendo al ión fragmento $m/z = 268$, de la fracción 4-tert-butil 1,2-dihidropiridina triflada (Figura 65).

4. Resultados y discusión

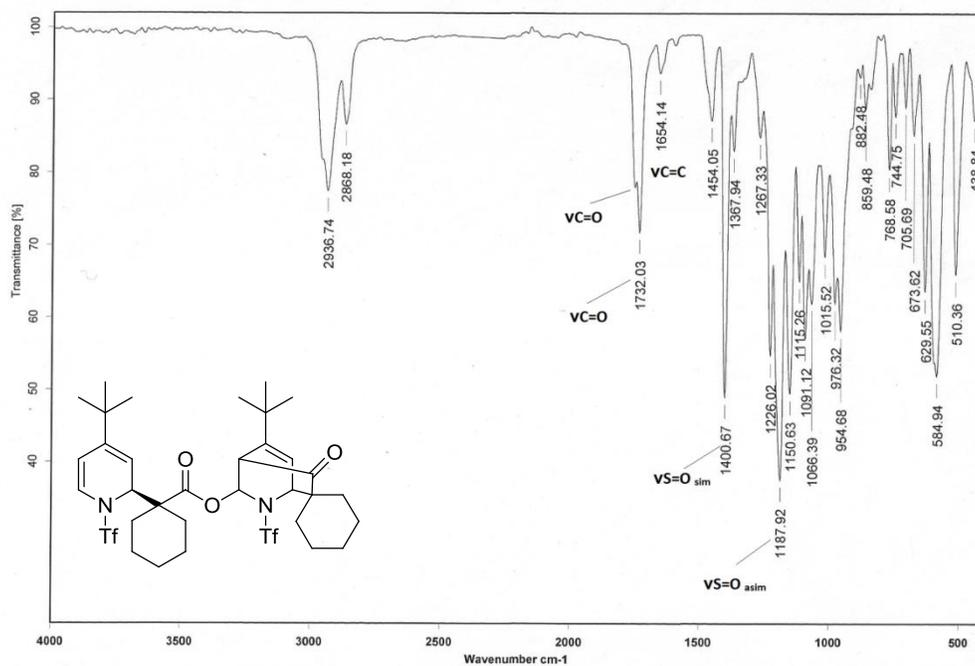


Figura 64. Espectro de IR (KBr) del compuesto 33b.

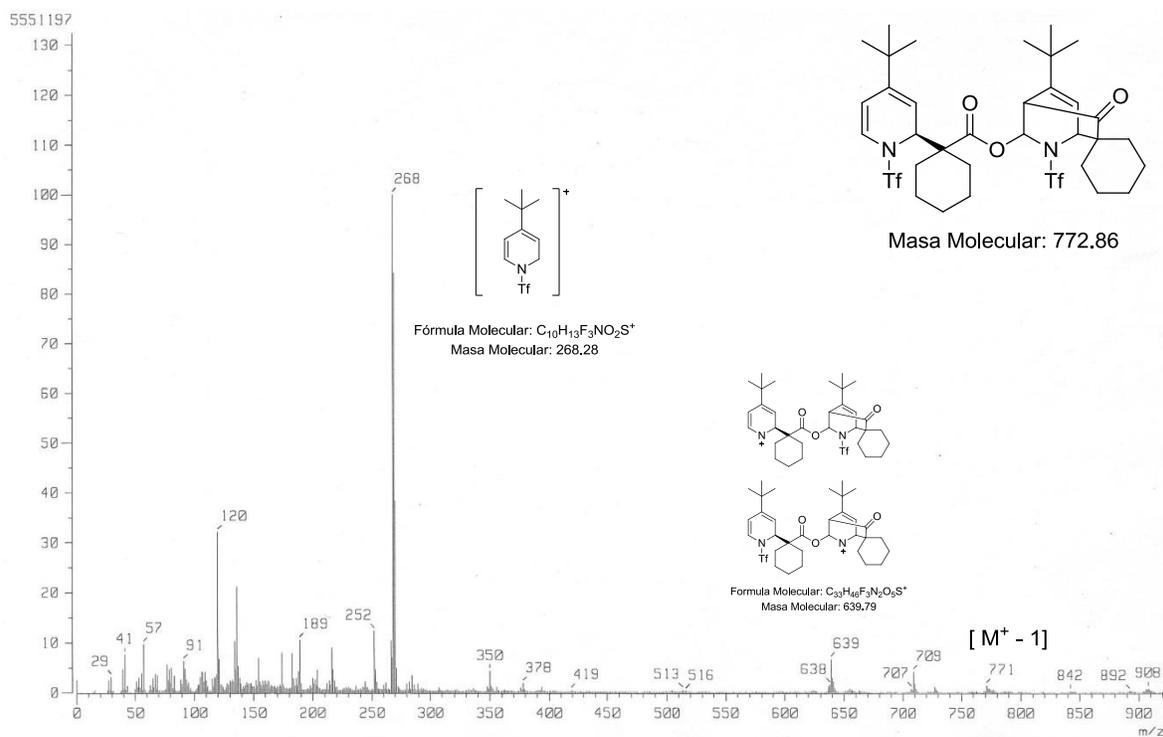


Figura 65. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto 33b.

4. Resultados y discusión

La resonancia magnética nuclear también permitió confirmar la construcción de las estructuras moleculares **33**, que se componen de dos fragmentos 1,2-dihidropiridina y 1,2,3,6-tetrahidropiridina, unidos por un grupo funcional éster. Además, las estructuras de los compuestos **33** fueron plenamente confirmadas por experimentos bidimensionales de resonancia magnética nuclear.

En los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H (**33b**, **Figura 66**) es posible observar cuatro protones vinílicos y cuatro protones alquílicos de las estructuras de los heterociclos. En frecuencias más altas, las señales de los dos grupos *tert*-butilo 1.06 y 1.09 ppm se hicieron evidentes, en **33a** las correspondientes a los cuatro grupos metilo, mientras que en **33b** y **33b'** aparecieron las señales múltiples de los anillos de ciclohexilo entre 2.01 y 1.25 ppm. Es importante resaltar que los espectros de los compuestos **33b** y **33b'** fueron prácticamente equivalentes, a excepción de la señal del protón alquílico H1 que se desplaza 0.09 ppm con respecto a uno del otro, y que corresponde al centro estereogénico que origina el par de epímeros (**Figura 67**).

En el experimento homonuclear a tres enlaces (COSY, **Figura 68**) se pudo precisar la distribución de las señales de los átomos de hidrógeno en la resonancia magnética de ^1H del compuesto **33b**. Se observaron las correlaciones de H1 con H2 y H4 con H5 (en la estructura de la 1,2-dihidropiridina) y H1' con H2' y H4' con H5' (en la estructura de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina).

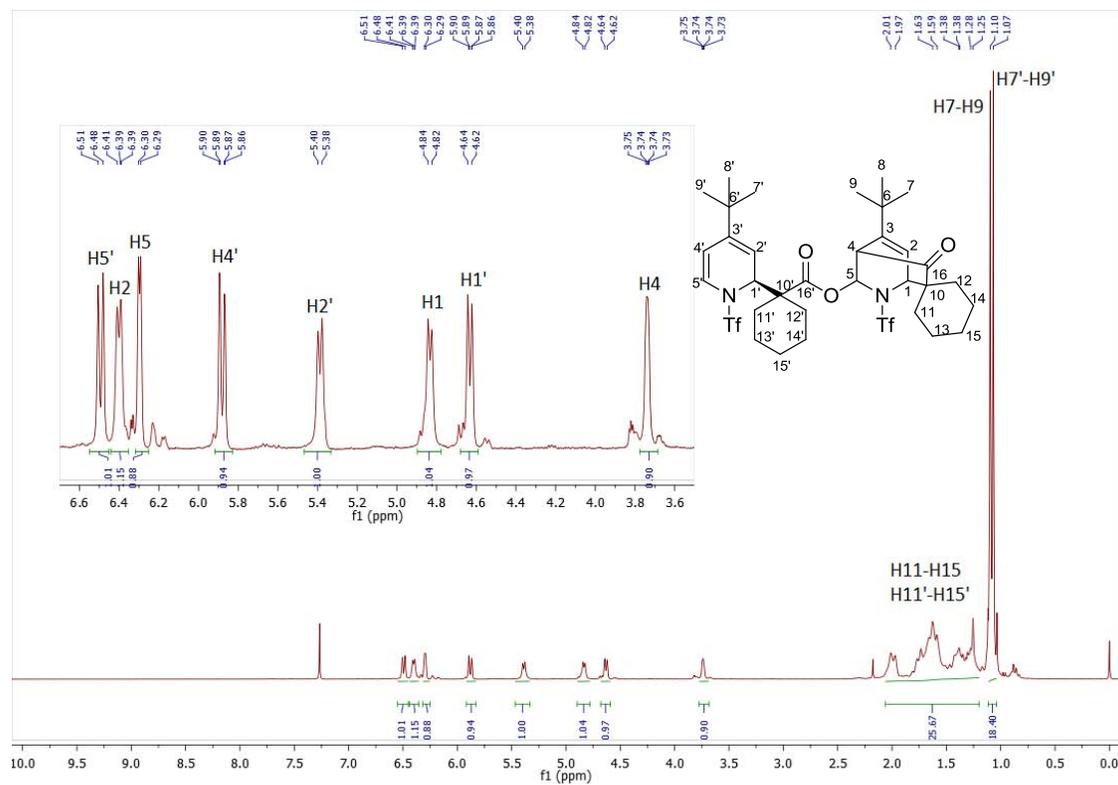


Figura 66. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **33b**.

4. Resultados y discusión

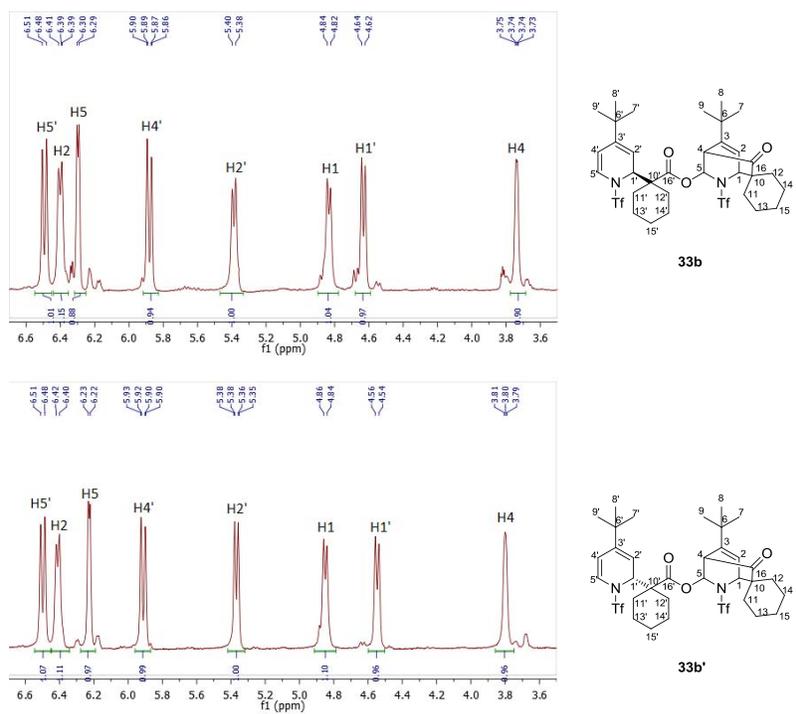


Figura 67. Comparación de los espectros de RMN ^1H de los compuestos **33b** y **33b'**.

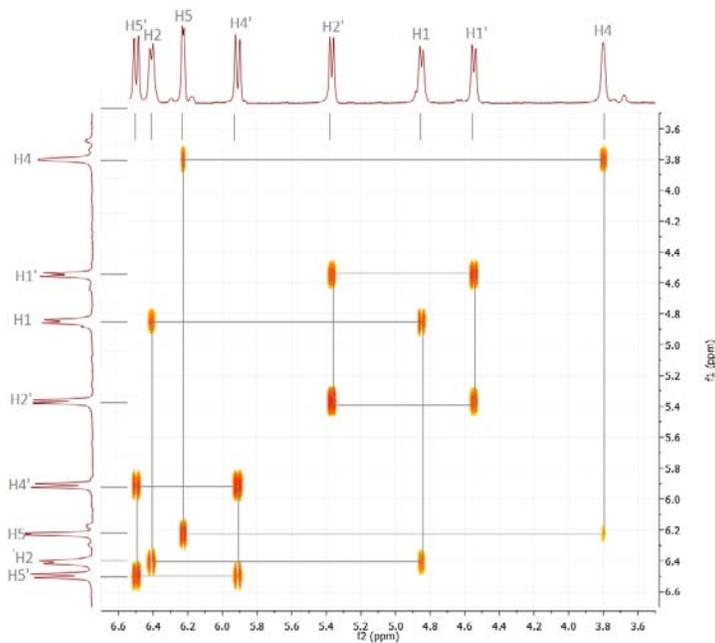


Figura 68. Experimento COSY del compuesto **33b**.

4. Resultados y discusión

La espectroscopía resonancia magnética de ^{13}C también permitió apreciar todas las señales de los compuestos tipo **33**, como los característicos dos carbonos carbonílicos en 207 ppm del grupo cetona y 170 ppm del grupo éster (**33b**, **Figura 69**).

La identidad de los átomos de carbono de los compuestos tipos **33** pudo ser asignada con claridad con el apoyo de los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR, **Figura 70**). En el espectro de **33b** Se pudieron diferenciar los carbonos que pertenecen a la 1,2-dihidropiridina y lo que formar parte de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina. Correlaciones importantes se pudieron observar, como los carbonos cabeza de puente C1 y C4 con sus respectivos protones alquílicos H1 y H4, así como el carbono alquílico C1' con su protón H1' que corresponde al centro estereogénico que discrimina al par de epímeros **33a** y **33b'**.

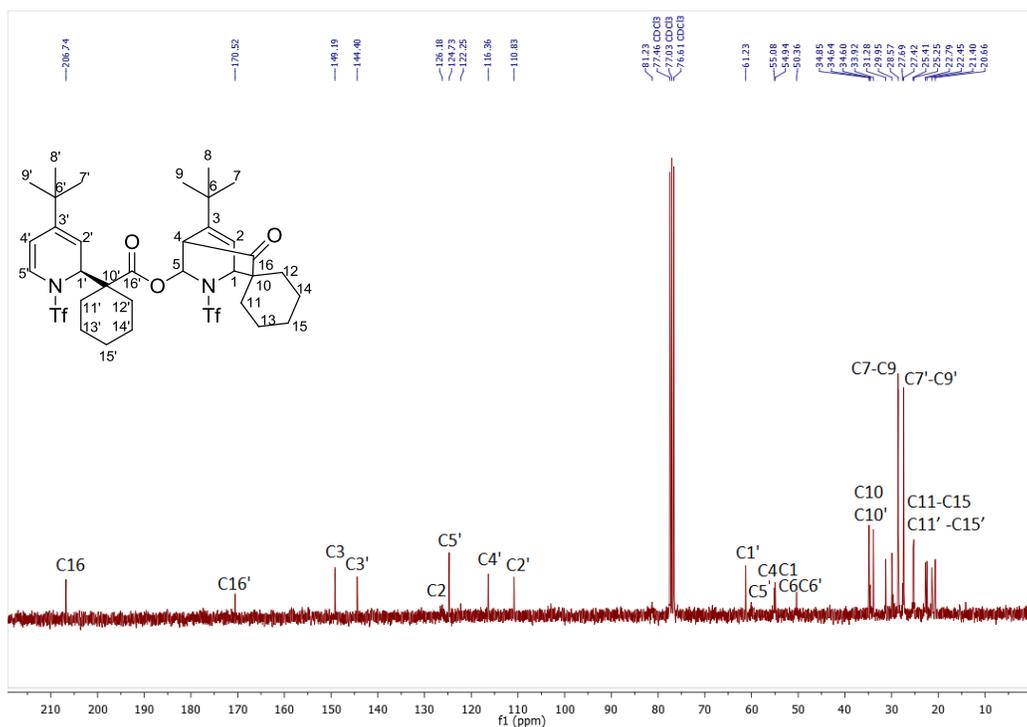


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **33b**.

4. Resultados y discusión

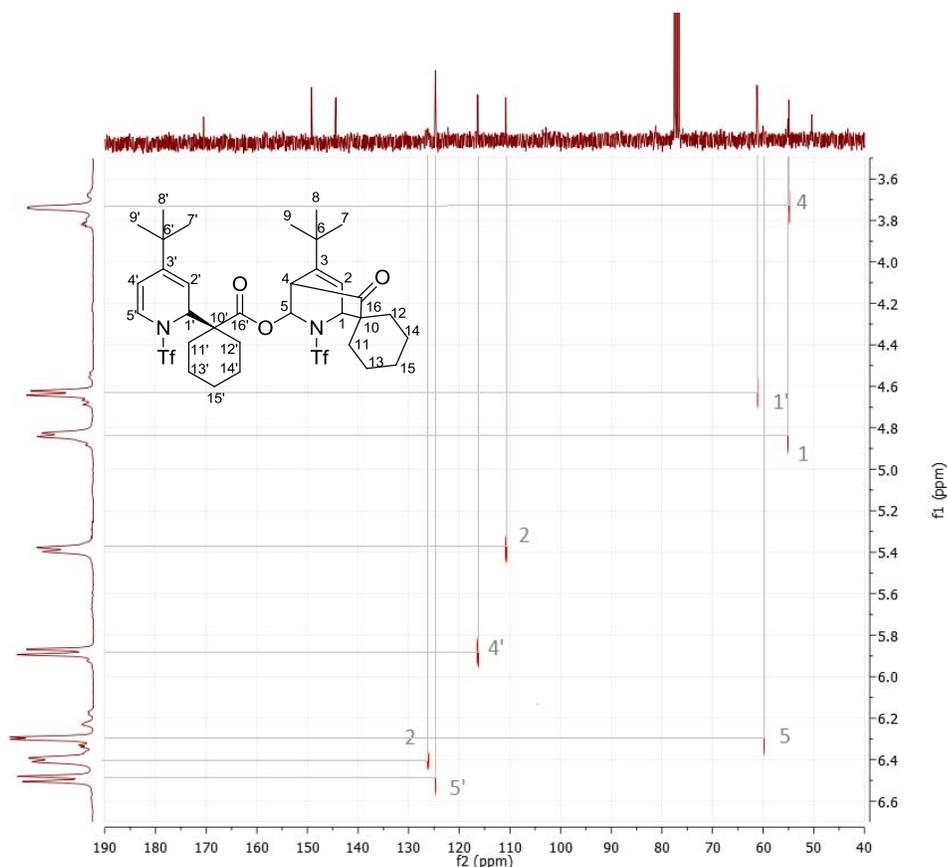


Figura 70. Experimento HECTOR del compuesto **33b**.

Las estructuras de los compuestos **33a** (Figura 71), **33b** (Figura 72) y **33b'** (Figura 73) fueron confirmadas inequívocamente con el apoyo de experimentos de difracción de Rayos X sobre cristales adecuados en cada caso. De esta manera fue posible corroborar en las tres moléculas la formación de los dos heterociclos 1,2-dihidropiridina y 1,2,3,6-tetrahidropiridina unidos por un fragmento que contiene un grupo éster, claramente proveniente del acetal de cetena empleado. También se apreció la construcción de la estructura bicíclica sobre la 1,2,3,6-tetrahidropiridina a través de un puente que contiene una función cetona, que además hace que la tetrahidropiridina adopte una conformación tipo bote. Dicha información concuerda con lo determinado a través de los datos espectroscópicos obtenidos, principalmente a partir de los estudio de resonancia magnética nuclear

4. Resultados y discusión

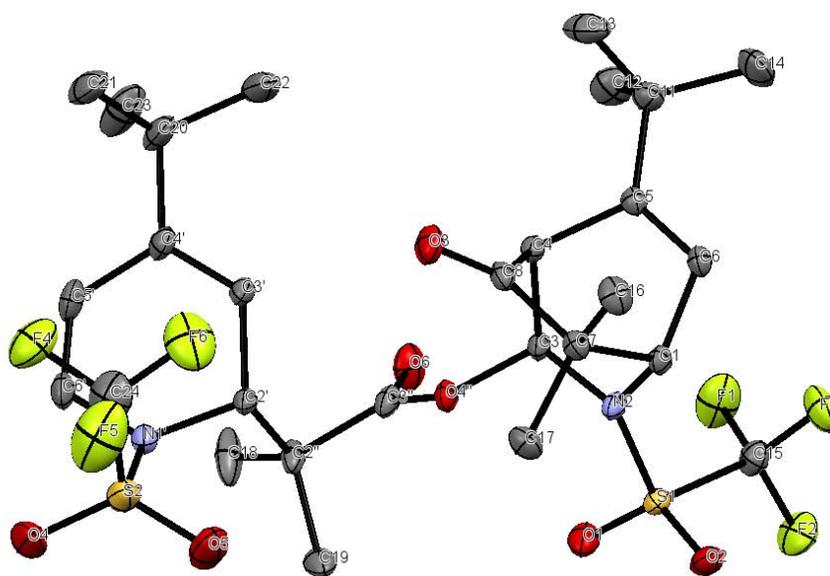


Figura 71. Proyección ORTEP del compuesto **33a**. Elipsoides térmicos a 30% de nivel de probabilidad.

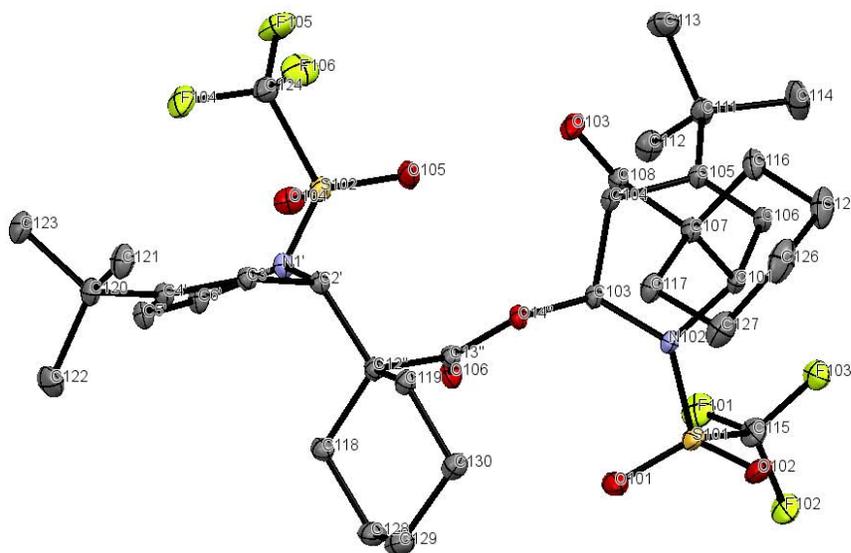


Figura 72. Proyección ORTEP del compuesto **33b**. Elipsoides térmicos a 30% de nivel de probabilidad.

4. Resultados y discusión

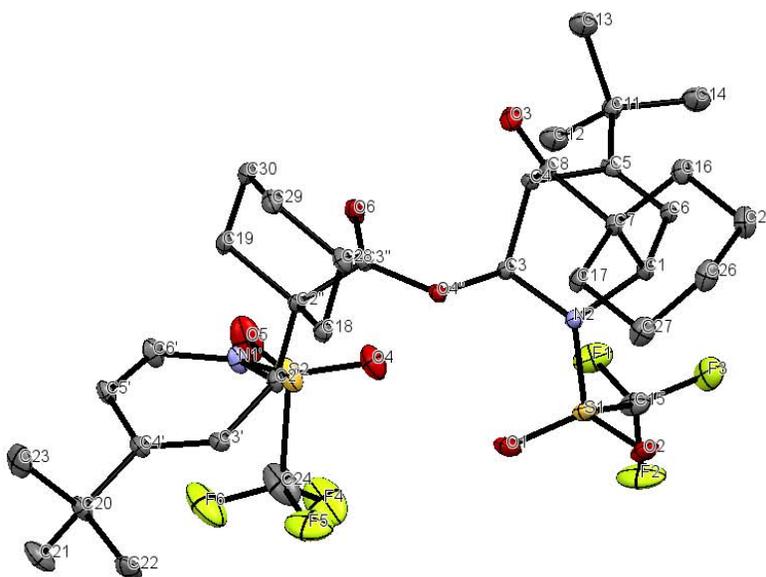


Figura 73. Proyección ORTEP del compuesto **33b'**. Elipsoides térmicos a 30% de nivel de probabilidad.

Adicionalmente, los experimentos de difracción de Rayos X permitieron asignar la configuración sobre los centros estereogénicos, como se muestra en la **Figura 74**. El centro estereogénico que determina la diferenciación entre las moléculas **33b** y **33b'** es el átomo de carbono en posición α con respecto al átomo de nitrógeno en la 1,2-dihidropiridina, que sirve como base del puente del fragmento éster, y que tiene una configuración S en **33b** y R en **33b'**.

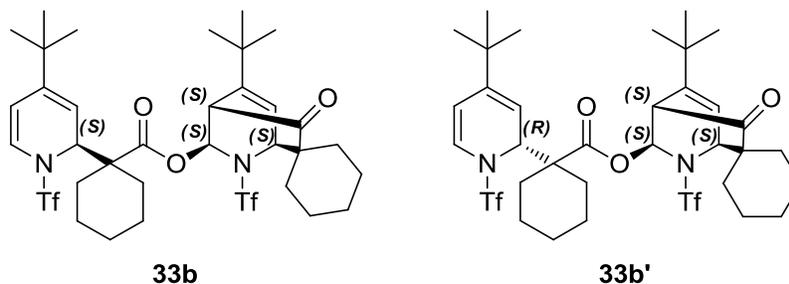


Figura 74. Configuración de los centros estereogénicos de los compuestos **33b** y **33b'**.

La espectroscopia de las 1,2,3,6-tetrahidropiridinas **35b** y **36b** también es consistente con su estructura y son esencialmente equivalentes. Por ejemplo, en el espectro de IR, se encontró la banda ancha alrededor de 3400 cm^{-1} característica del grupo hidroxilo en **35b** (**Figura 75**) y dos

4. Resultados y discusión

bandas cerca de 1730 y 1705 cm^{-1} correspondientes al estiramiento de los grupos carbonilo de ambas moléculas.

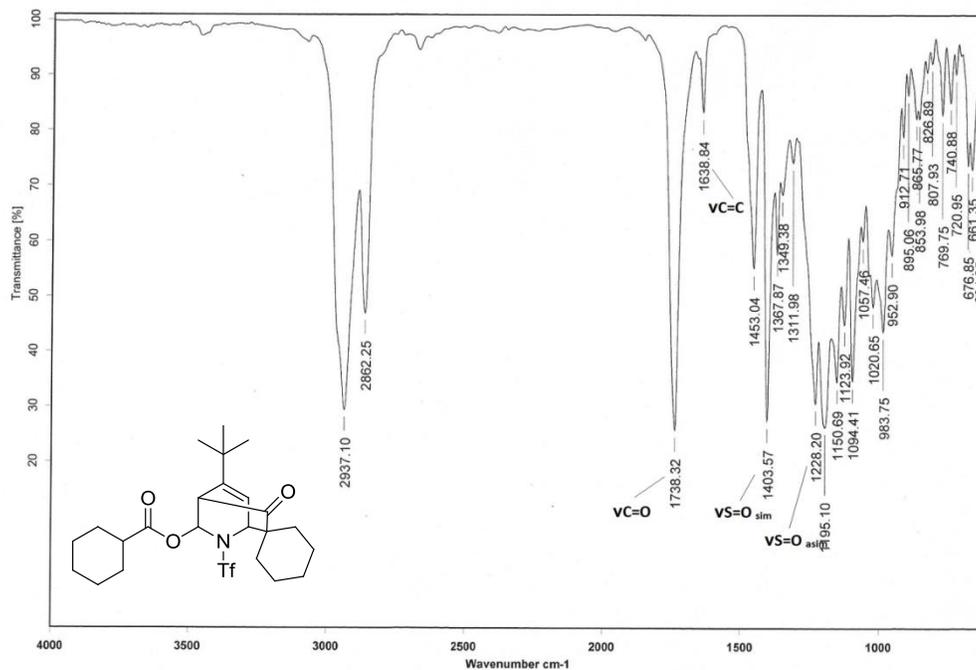


Figura 75. Espectro de IR (KBr) del compuesto **36b**.

La espectrometría de masas de los productos **35b** y **36b** también presentaron similitudes con las moléculas **33**. En el espectro obtenido por la técnica de Impacto Electrónico de **35b** se pudo apreciar el ion molecular a $m/z = 395$, mientras que en el espectro obtenido por la técnica de FAB^+ de **36b** apareció el ión $[\text{M}^+ - 1]$ $m/z = 504$ (**36**, Figura 76). En ambos compuestos el pico base corresponde también al ión fragmento de la 4-tert-butil 1,2-dihidropiridina triflada de $m/z = 268/269$.

4. Resultados y discusión

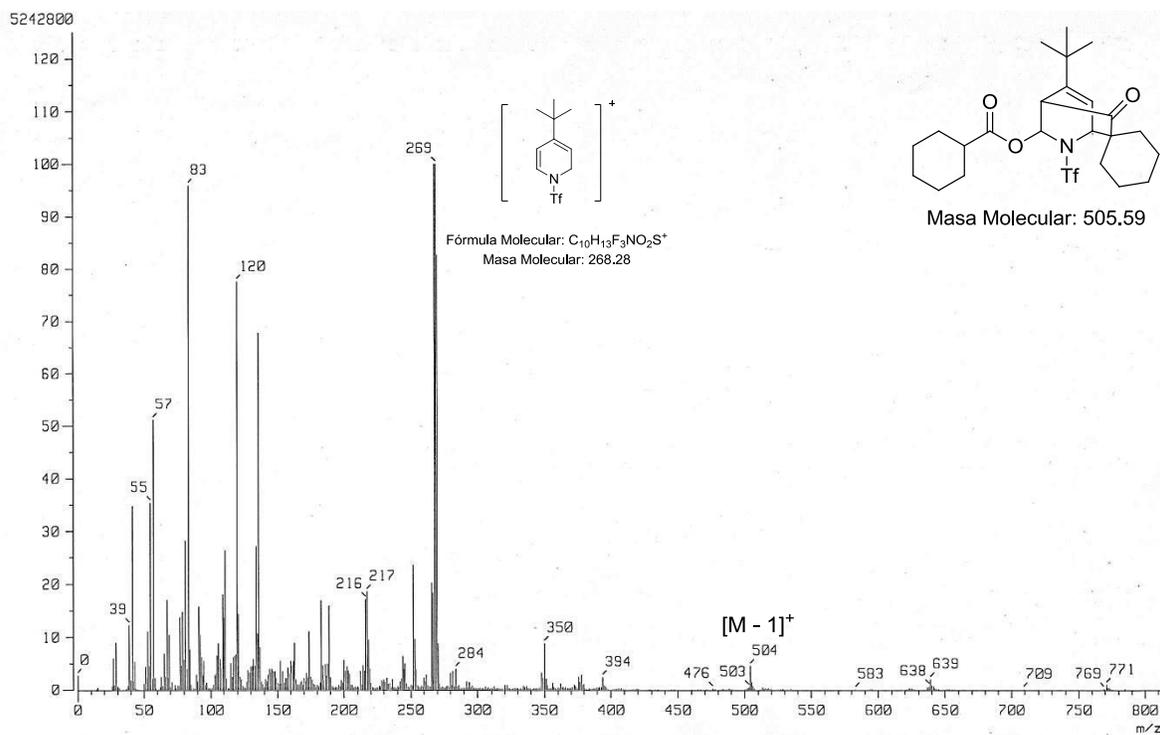


Figura 76. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **16Ic**.

En los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H de **35b** y **36b** (**36b**, **Figura 77**), se encontró el portón vinílico H2 cerca de 6.3 ppm acoplado con el protón alquílico H1 ($J = 5.7$ Hz) en 4.8 ppm, además de otros dos protones alquílicos de la estructura del heterociclo: en 5.27 y 3.61 ppm para **35b** y 6.18 y 3.67 ppm para **36b**. La señal múltiple entre 2.3 y 1.2 ppm integra para 10 protones de un grupo ciclohexilo en **35b**, y para 20 protones de dos grupos ciclohexilo en **36b**.

El experimento homonuclear a tres enlaces (COSY, **Figura 78**) ayudó a corroborar la distribución de las señales de los átomos de hidrógeno en la resonancia magnética de ¹H, con la correlación entre los protones alquílicos H4-H5 y el protón alquílico H1 con el protón alquílico H2.

4. Resultados y discusión

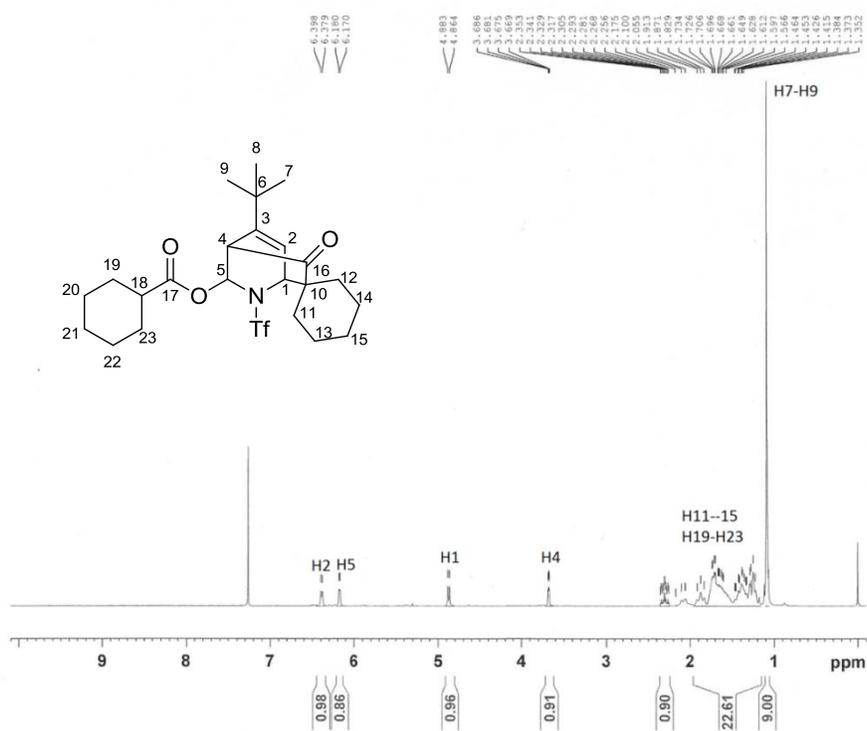


Figura 77. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 36b.

99

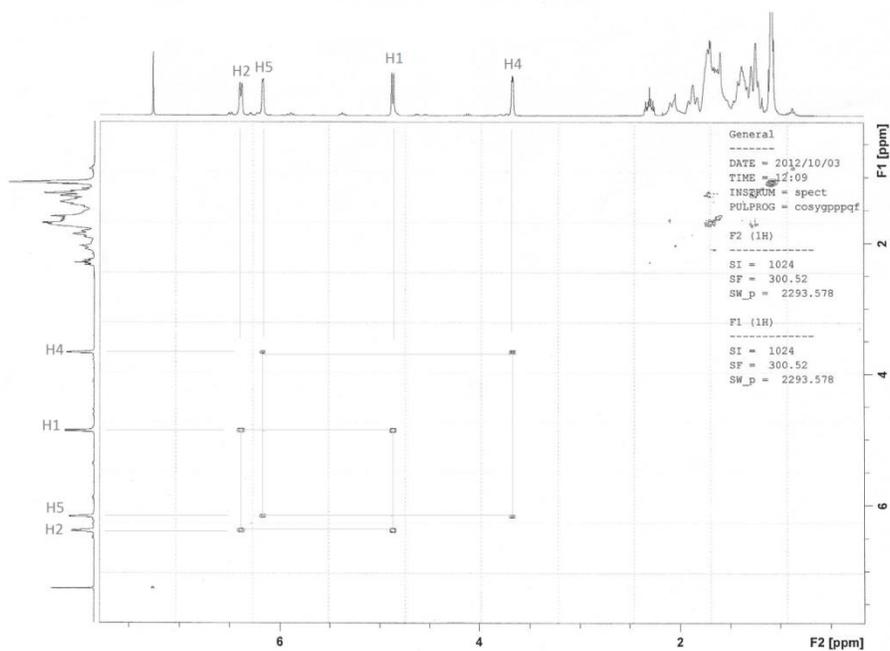


Figura 78. Experimento COSY del compuesto 36b.

4. Resultados y discusión

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C **35b** y **36b** (**36b**, **Figura 79**) fue clara la presencia del carbono carbonílico C16 de cetona a 207 ppm, además de otro carbono carbonílico C17 de éster en 174 ppm en el espectro de **36b**. El resto de las señales esperadas (el carbono vinílico C2, los carbonos alquílicos C1, C4 y C5, así como los carbonos metílicos y metilénicos) son análogas en los espectros de ambos compuestos.

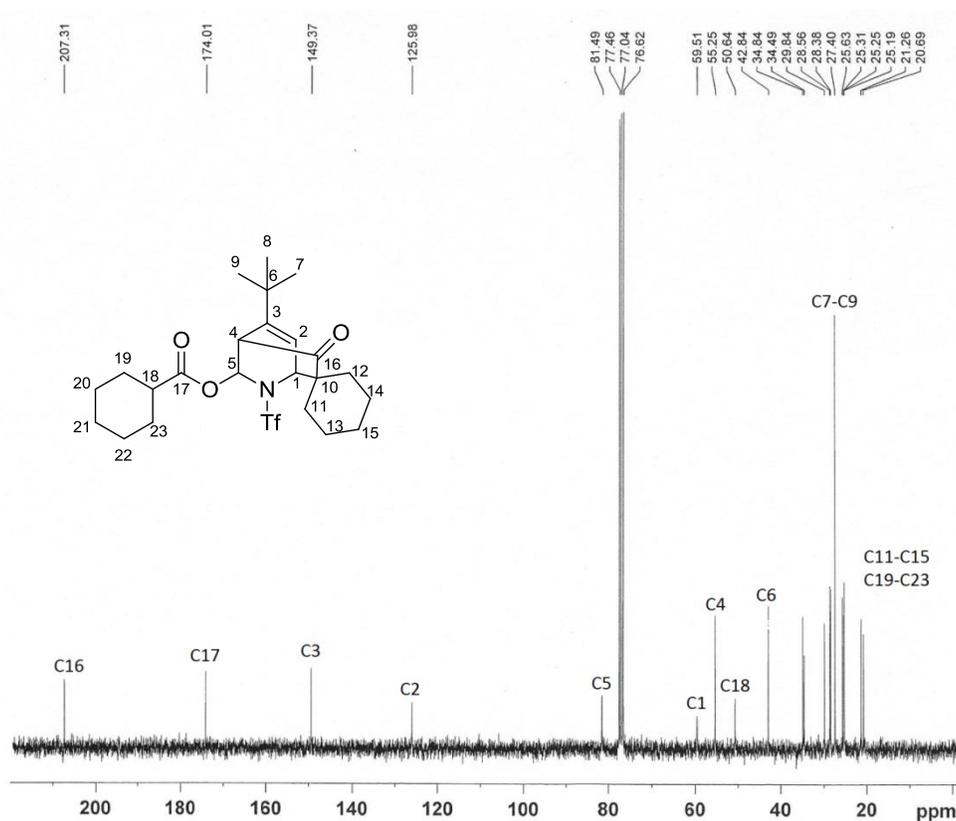


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **36b**.

Adicionalmente, la estructura de **35b** también pudo ser verificada por un experimento de difracción de rayos X de un monocristal adecuado hecho crecer en un sistema de disolventes hexano/diclorometano (**Figura 80**). La proyección obtenida constató la formación del sistema bicíclico, a través de un grupo funcional cetona, así como el grupo hidroxilo. La distancia de enlace entre el átomo de carbono base del grupo *tert*-butilo y los átomos de carbono en posiciones β del anillo piridínico es de 1.551 y 1.337 Å, característicos de un enlace sencillo y un enlace doble C-C respectivamente.

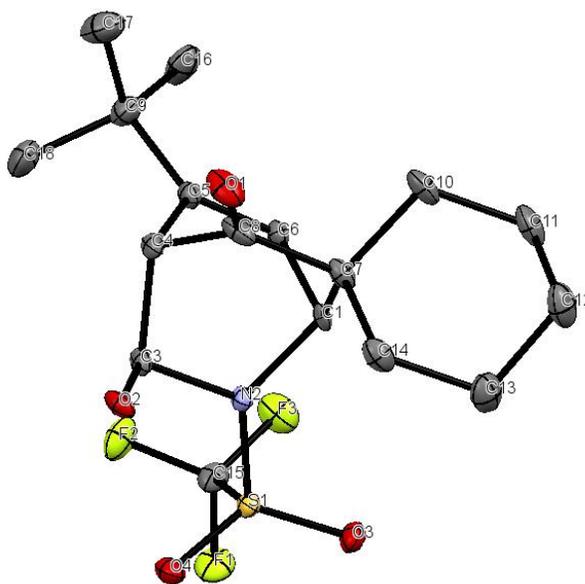


Figura 80. Proyección ORTEP del compuesto **35b**. Elipsoides térmicos a 30% de nivel de probabilidad.

4.2.2 Conclusiones

- Se prepararon nuevos compuestos con una notable diversidad estructural que comparten un núcleo 1,2,5,6-tetrahidropiridina bicíclica, unida ya sea a una 1,4-dihidropiridina, a un grupo éster o a un grupo hidroxilo.
- Se obtuvo una mezcla de compuestos **33b** y **33b'**, cuyas estructuras corresponden a un par de estereoisómeros (epímeros) entre sí, y que pudieron diferenciarse en la cromatografía de gel de sílice.
- El grupo estéricamente demandante *tert*-butilo es capaz de dirigir la adición de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a la posición 2 del anillo de la piridina, sobreponiéndose a los efectos estéricos observados con grupos electroattractores.
- La interacción de los ácidos 4-*t*-butil-1,2-dihidropiridincarboxílicos con fuentes del grupo tríflilo no lleva a la formación de lactonas trifluorometiladas, como se había observado con los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos análogos. En su lugar, se generan compuestos cetónicos de alto grado de funcionalización.
- Las transformaciones que permiten obtener los compuestos aislados parten de un intermediario común: un anhídrido mixto que interacciona con diferentes nucleófilos.

4.3 Ensayos de actividad citotóxica

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, por lo que siempre ha tenido un papel preponderante en la investigación y desarrollo de nuevas terapias y agentes que permitan combatir este mal. Desafortunadamente, a pesar de los esfuerzos dentro del área, el tratamiento del cáncer es todavía un enorme reto para superar.

Nuestro grupo de trabajo ha realizado evaluaciones de citotoxicidad a un buen número de compuestos preparados a partir de sustratos activados (arilos, piridinas, pirazinas, pirimidinas, alquinonas, etc) y acetales de *bis*(trimetilsilil) cetenas. Estos productos han arrojado buenos resultados y en algunos casos muy alentadores en cuanto a la actividad y selectividad sobre líneas celulares cancerosas humanas.^{1,103}

Como ya se abordó en el marco teórico, tanto las lactonas como los derivados aza-heterocíclicos despliegan un amplio espectro de actividad biológica y farmacológica. Desde el punto de vista del diseño molecular, la combinación de dos especies o estructuras activas (farmacóforos) pueden generar un efecto sinérgico, que derive en resultados aún mejores que al ser estudiados de manera individual.

De suerte que nuestros compuestos al poseer grupos funcionales trifililo, lactona y azinas en una sola molécula puedan tener una actividad importante.

Por lo cual decidimos evaluar algunas de las γ -lactonas, δ -bromolactonas e hidróxi γ -espirolactonas (**Figura 80**), preparadas en este trabajo, en pruebas de actividad citotóxica bajo el protocolo del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI por sus siglas en inglés, ver la *Sección Experimental Sección 6.5.1* para la descripción metodológica). Las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas en las pruebas 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); que pertenecen al panel del NCI.

¹⁰³ a) Aldeco Pérez, E. J. Tesis de Doctorado. "Síntesis de lactonas policíclicas via complejos de tricarbonilcromo y acetales de *bis*(trimetilsilil) cetenas", UNAM, México, 2006. Gualo-Soberanes, N. Tesis de Maestría "Síntesis de lactonas bicíclicas via trifluorometansulfonato de 1-[(trifluorometil)sulfonil] piridinio y acetales de *bis*(trimetilsilil) cetenas J", UNAM, México, 2007. b) Garduño Alva, A. Tesis de Maestría "Doble adición nucleofílica de acetales de 1,1-Bis(Trimetilsilil) cetena a sales de pirazina y pirimidina". UNAM, México, 2008. c) Garduño Alva, A. Tesis de Doctorado "Reactividad de diazinas frente a acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena", UNAM, México, 2012. d) López Reyes, M. E. Tesis de Doctorado "Anillación de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos para la síntesis de γ - y δ - lactonas.", UNAM, México, 2014.

4. Resultados y discusión

4.3.1 *Screening* primario de actividad citotóxica

En el ensayo preliminar se valoró la actividad citotóxica de los compuestos seleccionados, trabajando sobre un cernimiento primario donde las células fueron expuestas a las sustancias prueba en una concentración de 50 μM (conocido como *screening* primario).

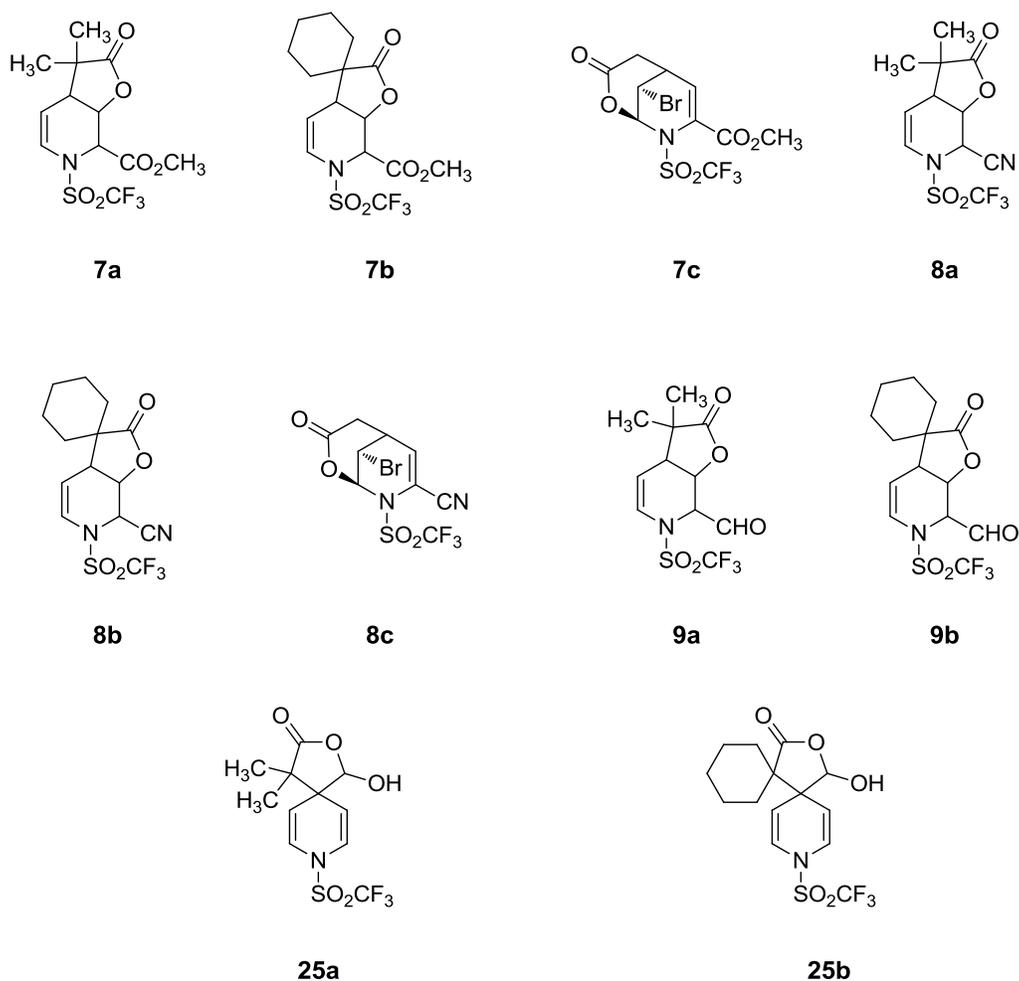


Figura 81. Lactonas evaluadas en los ensayos de citotoxicidad.

El *screening* primario de la citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas arrojaron los resultados mostrados en la **Tabla 4** y visualizados en **Gráfico 1** y **Gráfico 2**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4. Screening primario de actividad citotóxica de lactonas sobre líneas cancerosas humanas.

Lactona	% de inhibición del crecimiento por línea celular					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
7a	5.5	Sa	8.4	10.9	Sa	12.9
7b	10.3	Sa	Sa	5.5	Sa	14.5
7c	98.1	97.8	88.5	86.8	100	95.9
8a	45.3	Sa	73.7	15.5	100	100
8b	23.2	100	36.7	53.4	100	91.1
8c	86.3	64.2	70.6	43.8	64.8	54.7
9a	12.9	Sa	22.3	10.6	9.4	21.1
9b	27.4	7.9	40.8	15.2	16.8	34.4
25a	1.8	Sa	Sa	3.3	10.5	6.7
25b	39.5	31.5	41.8	17.2	49.1	33.9

Concentración = 50 μ M

Vehículo: DMSO

Clave:

U251 = Glía del sistema nervioso central (SNC)

PC-3 = Próstata

K562 = Leucemia

HCT-15 = Colon

MCF-7 = Mama

SKLU-1 = Pulmón

Sa = Sin actividad

Fue muy interesante observar que los compuestos evaluados, a pesar de que forman estructuras moleculares muy semejantes, presentan diferencias significativas en las pruebas preliminares de actividad citotóxica. Por ejemplo, en las estructuras análogas **7a**, **8a** y **9a** el sustituyente en la posición 2 de la piridina es un elemento importante, destacando **8a** entre los tres, que posee al grupo nitrilo.

La lactona **7a** arrojó resultados muy buenos de inhibición de crecimiento celular en todas las líneas, superando el 80 % en todos los casos.

La lactona **8a** inhibió de manera efectiva el crecimiento pero de manera más selectiva, sobre células de mama y pulmón. Lo mismo se observó en la lactona **8b**, sumando además las líneas de células de próstata. La lactona **8c** fue más regular en la actividad inhibitoria, pero modestamente, resaltando la inhibición selectiva de la línea de células de glía del SNC en un 86.1 %.

El resto de las lactonas probadas no reflejó resultados favorables.

En general se pudieron destacar dos factores determinantes en los resultados preliminares de actividad citotóxica de las lactonas evaluadas: la presencia de un átomo de Bromo (**7c** y **8c**) y el

4. Resultados y discusión

sustituyente carbonitrilo (**8a**, **8b** y **8c**); siendo ambos sustituyentes factores conocidos por su influencia en la actividad biológica de diversos compuestos.^{89, 104}

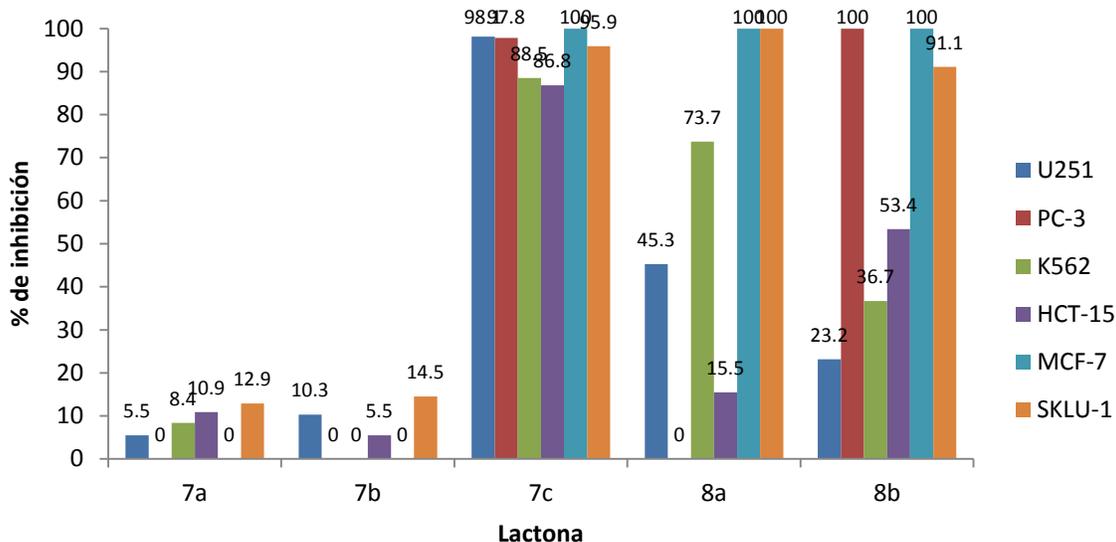


Gráfico 1. Resultados del screening primario de actividad citotóxica de lactonas sobre líneas cancerosas humanas.

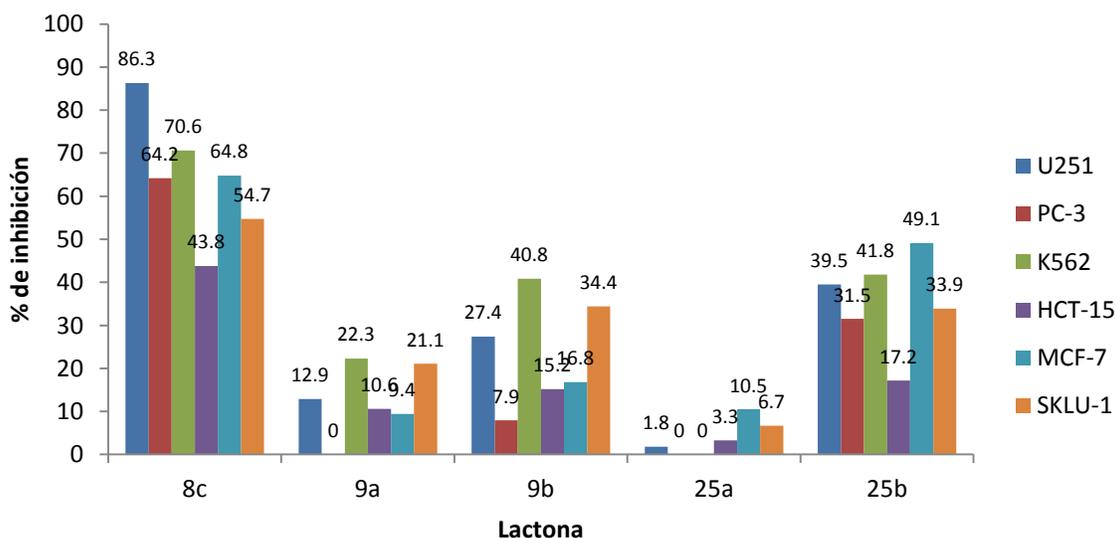


Gráfico 2. Continuación de los resultados del screening primario de actividad citotóxica de lactonas sobre líneas cancerosas humanas.

¹⁰⁴ Fleming, F.F.; Yao, L.; Ravikumar P.C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2011**, *53*, 7902-7917.

4. Resultados y discusión

4.3.2 Cálculo de curvas de Concentración Inhibitoria CI_{50}

Una vez identificados los compuestos líderes (**7c**, **8a**, **8b** y **8c**, con porcentajes inhibitorios mayores a 80 % en una o varias líneas de células cancerosas) se determinaron los valores de CI_{50} , es decir, la concentración mínima que inhibe el crecimiento del 50% de las células cancerosas (ver la *Sección Experimental Sección 6.5.2* para la descripción metodológica). Esta metodología evalúa la capacidad de inhibición de crecimiento de las células cancerosas a diferentes concentraciones del compuesto ensayado.

Los valores de concentración inhibitoria CI_{50} fueron comparados frente a Tamoxifen® y Cis-platino, dos compuestos utilizados en las terapias contra el cáncer. También se agregó al estudio la acción inhibitoria sobre células sanas.

Algunos de los compuestos presentaron problemas de solubilidad en los medios empleados, por lo que los valores de concentración inhibitoria no pudieron ser determinados. Todos estos resultados se agrupan en la **Tabla 5** y visualizados en el **Gráfico 3**.

Tabla 5. Concentración Respuesta IC_{50} sobre líneas cancerosas humanas.

Muestra	Concentración inhibitoria IC_{50} (μ M)					
	MT-2*	U251	PC-3	K562	MCF-7	SKLU-1
7c	56.2 \pm 0.8	Nd	11.9 \pm 0.7	Nd	13.9 \pm 0.3	9.9 \pm 0.8
8a	51.8 \pm 0.1	Nd	45.3 \pm 0.3	Nd	47.0 \pm 2.7	38.6 \pm 3.6
8b	43.6 \pm 6.7	Nd	Nd	Nd	29.7 \pm 2.1	Nd
8c	55.8 \pm 0.3	34.9 \pm 3.2	Nd	41.0 \pm 2.3	37.0 \pm 0.5	Nd
Tamoxifen	NA	13.63 \pm 1.3	11.7 \pm 0.9	NA	12.78 \pm 1.1	12.78 \pm 0.1
Cis-platino	NA	9.5 \pm 0.7	20.3 \pm 1.2	NA	25.8 \pm 2.3	25.78 \pm 0.1

Vehículo: DMSO

Los valores de IC_{50} (μ M) son el promedio de 3 a 4 curvas concentración respuesta.

Todos los valores: Promedio \pm Error estándar de la media ($X \pm$ ESM)

* 50 μ M concentración a la que se probaron las muestras en la línea celular de linfocitos T.

Clave:

MT-2 = Linfocitos T humanos no cancerosos

U251 = Glía del sistema nervioso central

PC-3 = Próstata

K562 = Leucemia

MCF-7 = Mama

SKLU-1 = Pulmón

Nd = No determinada la actividad citotóxica (la muestra no pudo ser solubilizada)

NA = dato no disponible.

4. Resultados y discusión

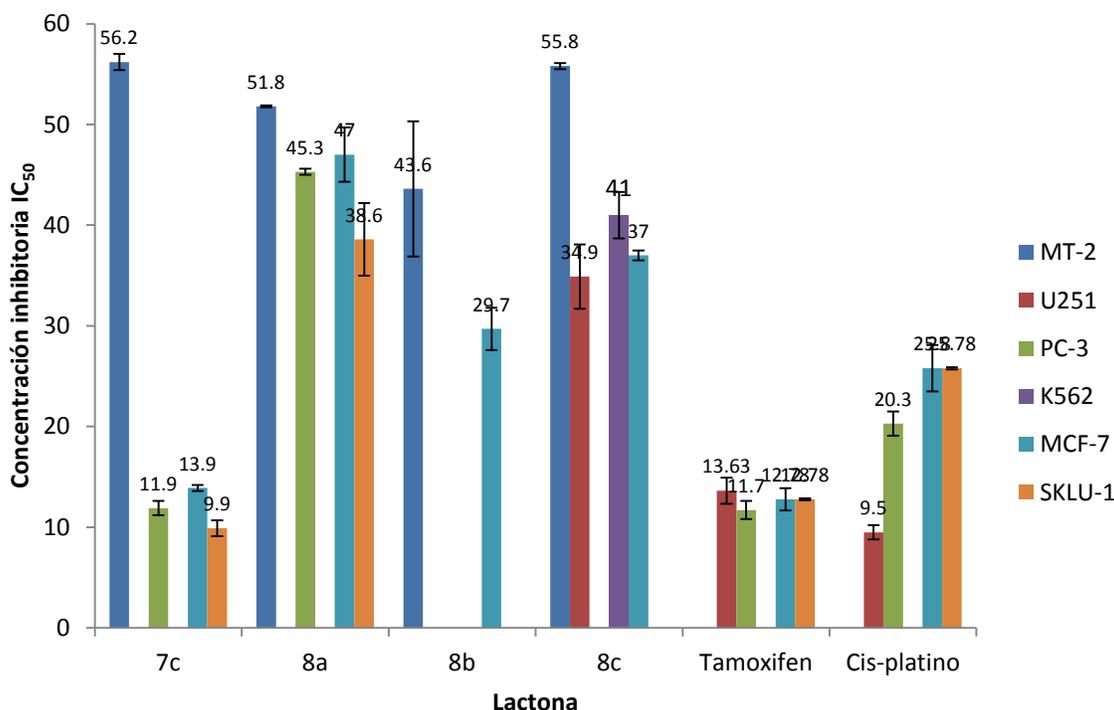


Gráfico 3. Resultados de Concentración-Respuesta IC_{50} sobre líneas cancerosas humanas.

Los resultados de concentración inhibitoria IC_{50} destacan claramente un nuevo compuesto líder, la δ -bromolactona **7c**. Esta lactona arrojó valores de porcentaje inhibitorios muy similares al Temoxifen y mejores que los del *cis*-platino, en tres líneas celulares cancerosas próstata, mama y pulmón.

También es muy importante destacar que el mismo compuesto **7c** mostró una concentración inhibitoria alta (de 56.2 μ M) en la inhibición del crecimiento de linfocitos humanos no cancerosos, es decir, células sanas. Esto es un indicativo valioso, ya que muestra que tiene una actividad hasta siete más selectiva sobre células cancerosas que sobre las células sanas.

El resto de los compuestos no mostraron resultados ni selectividades particularmente destacables. Fue curioso notar que de los factores que se habían planteado importantes en la actividad, la lactona **8c** las posee (el grupo carbonitrilo, el grupo tríflico y el átomo de Bromo), pero sus valores de concentración inhibitoria no son sobresalientes. La función conjunta de todos estos factores no parecería ser favorable en la citotoxicidad.

4. Resultados y discusión

4.3.3 Conclusiones

- Los resultados de los estudios iniciales de actividad citotóxica sobre células cancerosas humanas arrojan datos positivos en cuanto a su desempeño, encontrando algunos de los compuestos evaluados con valores de inhibición mayores del 80 %.
- El grupo funcional nitrilo y el átomo de carbono fueron los factores estructurales que en primera instancia mostraron tener mayor influencia en la citotoxicidad.
- Entre los compuestos usados en el cálculo de CI_{50} la δ -bromolactona **7c** se destacó por bajas concentraciones de inhibición en células cancerosas, y altas en células sanas.
- Estos resultados nos permiten proponer un nuevo protocolo de investigación para la preparación de bromolactonas semejantes a **7c**, haciendo modificaciones sobre la estructura de la misma.

5. CONCLUSIÓN GENERAL

Con este proyecto logramos una interesante contribución en la química que comprende la síntesis de nuevos ácidos carboxílicos y nuevas lactonas bicíclicas, dado que a lo largo de este trabajo se desarrollaron y optimizaron con éxito métodos para su preparación.

Además, los aspectos de regio- y quimioselectividad, tanto de la adición nucleofílica de acetales de cetena sobre los sustratos activados, como en el proceso de ciclación y formación de sistemas bicíclicos, también han sido abordados ampliamente.

Los fundamentos de la reactividad y funcionalización en los productos obtenidos son de relevancia por sí mismos, y adicionalmente podrían ser aprovechados como base en la construcción de sistemas moleculares de mayor valor agregado.

Si bien este proyecto priorizó el enfoque desde la síntesis orgánica, los resultados de la actividad citotóxica de los compuestos ensayados nos brindaron un incentivo adicional en la continuación de proyectos que deriven del aquí presentado. La posibilidad de encontrar potenciales aplicaciones en otras áreas del conocimiento siempre contribuye al ejercicio de la ciencia básica.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 Equipos, reactivos y disolventes

Todos los compuestos obtenidos en este trabajo fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y espectrometría de masas (EM).

Todos los compuestos por espectroscopia infrarroja (IR) utilizando un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla KBr o película. Todos los resultados son expresados en números de onda (ν , cm^{-1}).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) para todos los compuestos se llevó a cabo en un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo ^1H y 75 MHz para ^{13}C . Se utilizaron disolventes deuterados CDCl_3 y acetona- d_6 . Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), con TMS como referencia. Para la descripción de las señales son usadas las siguientes abreviaturas: a (ancha), s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doble de dobles), c (cuadruplete), m (multiplete).

Los espectrometría de masas se obtuvo en un equipo JEOL JMSAX505 HA para la técnica de impacto electrónico (IE^+), y un equipo JEOL JMS-SX102A para la técnica de bombardeo con átomos acelerados (FAB^+) usando como matriz alcohol nitrobenílico y etilenglicol.

Los puntos de fusión de los compuestos reportados fueron medidos con un aparato Melt-Temp II y los datos se reportan sin corrección.

Los acetales de *bis*-(trimetililil)cetena **4** utilizados durante este trabajo se prepararon siguiendo el procedimiento reportado por Ainsworth,¹⁰⁵ usando los ácidos isobutírico, ciclohexilcarboxílico y acético como materiales de partida.

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de proveedores especializados con pureza de grado analítico y fueron utilizados sin ninguna purificación adicional.

¹⁰⁵ Ainsworth, C.; Kuo, Y.-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73-87.

6.2 Determinación estructural por difracción de rayos X

Los monocristales de los compuestos **7c**, **25a**, **33a**, **33b**, **33b'** y **35b**, adecuados para su análisis por difracción de rayos-X, fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla de *n*-hexano-diclorometano a 4 °C. Los cristales fueron montados sobre una fibra de vidrio a temperatura ambiente y la colección de datos fue realizada en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD con un detector de radiación monocromática y radiación de Mo K α $\lambda = 0.71073$ Å. Las ausencias sistemáticas y las estadísticas de intensidad fueron usadas en la determinación del grupo espacial. Una corrección semi-empírica fue aplicada en la estructura **7c**, **33a**, **33b**, **33b'** y **35b** y una corrección analítica para la estructura **25a**. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos¹⁰⁶ y cada estructura fue refinada por un ajuste de mínimos cuadrados. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación, con parámetros térmicos isotrópicos fijados 1.2 veces el valor del átomo unido. Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono fueron insertados en posiciones calculadas. La solución de la estructura y los refinamientos finales fueron hechos usando el programa SHELXTL v 6.10.¹⁰⁷

Los datos obtenidos de las longitudes y ángulos de enlace de todos los compuestos analizados son mostrados en el la *Información Cristalográfica*, en la sección de **Anexos**.

¹⁰⁶ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacovazzo, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Canalli, M. J. *Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435

¹⁰⁷ a) Sheldrick, G. M. Shelxl-97, Program for Refinement of Crystal Structures, University of Goettingen, Germany, **1997**. b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112-122.

6. Sección experimental

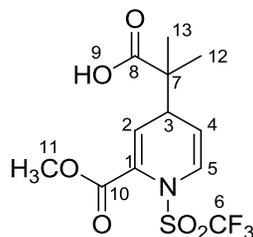
6.3 Procedimientos para el uso piridinas con sustituyentes electroattractores como sustratos

6.3.1 Método general para la preparación de los ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitación magnética y bajo atmósfera inerte, se disolvió el derivado de piridina correspondiente (aproximadamente 3 mmol) en 25 mL de diclorometano anhidro. Después de disminuir la temperatura hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, anhídrido trifluorometansulfónico (1.1 equivalentes) se agregó con una jeringa y se mantuvo la misma temperatura durante 30 minutos, para posteriormente, adicionar el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena (1.1 equivalentes) correspondiente. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura del ambiente y fue mantenida en agitación por 1 hora más. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, los productos se purificaron en cromatografía por columna de gel de sílice y eluidos con mezclas de *n*-hexano y acetona (mezcla 9:1 para la mayoría de los productos).

112

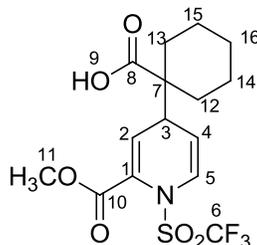
[5a] Ácido 2-{2-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanoico



($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M = 357.30\text{ g/mol}$) Se preparó a partir de picolinato de metilo (0.4 mL, 3.3mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.6 mL, 3.65 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (0.8 mL, 3.65) mmol para obtener 92% de rendimiento. Sólido blanco p.f. $157\text{ }^{\circ}\text{C}$. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (bs, 1H, H9), 6.45 (d, 1H, H5, $J = 7.5\text{ Hz}$), 6.17 (s, 1H, H2), 5.32 (s, 1H, H4), 3.77 (s, 3H, H11), 3.38 (s, 1H, H3), 1.21 (d, 6H, H12-H13). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 182.18 (C8), 162.79 (C10), 130.85 (C2), 126.01 (C5), 125.45 (C1), 119.68 (c, C6, $J = 323\text{ Hz}$), 114.39 (C4), 52.90 (C11), 46.35 (C7), 40.84 (C3), 22.11 (C13), 21.95 (C12). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 3300-2500 (OH), 1736 (C=O), 1698(C=O). **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 356 (8, $[\text{M} - 1]^+$), 270 (100, $\text{M}^+ - 87$). **EMAR**: calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} - 1]^+$ 356.0416; observada 356.0413.

6. Sección experimental

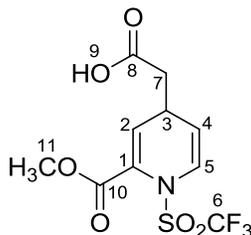
[5b] Ácido 1-{2-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexancarboxílico



($C_{12}H_{14}F_3NO_6S$, $M = 397.37$ g/mol) Se preparó a partir de picolinato de metilo (0.4 mL, 3.3mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.6 mL, 3.65 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1 mL, 3.65 mmol) para obtener 99% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 178 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.16 (bs, 1H, H9), 6.49 (d, 1H, H5, $J = 7.5$ Hz), 6.30 (s, 1H, H2), 5.42 (s, 1H, H4), 3.82 (s, 3H, H11), 3.21 (s, 1H, H3), 2.16-1.20 (bm, 10H, H12-H16). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 180.11 (C8), 162.71 (C10), 130.31 (C2), 126.00 (C5), 125.65 (C1), 120.00 (c, C6, $J = 323$ Hz), 113.97 (C4), 52.87 (C11), 51.78 (C7), 42.15 (C3), 31.36, 30.82, 28.74, 25.32, 23.14 (C12, C16). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 3300-2500 (OH), 1737 (C=O), 1701 (C=O). **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 396 (4, $[M - 1]^+$), 270 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR**: calculada para $C_{15}H_{20}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 398.0875; observada 398.08797.

113

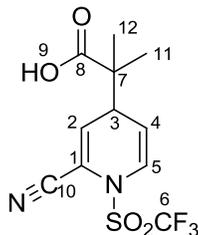
[5c] Ácido {2-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin -4-il}acético



($C_{10}H_{10}F_3NO_6S$, $M = 329.25$ g/mol) Se preparó a partir de picolinato de metilo (0.4 mL, 3.3mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.6 mL, 3.65 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.7 mL, 3.65 mmol) para obtener 60% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 139 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.48 (br. s, 1 H, H9), 6.50 (d, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 1 H, H5), 6.28 (dd, $^1J_{H-H} = 4.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 1.8$ Hz, 1 H, H2), 5.47 (ddd, $^1J_{H-H} = 7.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 3.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 1.7$ Hz, 1 H, H4), 3.83 (s, 3H, H11), 3.54–3.46 (m, 1 H, H3), 2.58 (d, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 6 H, H7) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.9 (C8), 163.1 (C10), 129.8 (C1), 127.6 (C2), 125.1 (C5), 119.5 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 117.3 (C4), 53.1 (C11), 39.6 (C7), 30.3 (C3) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3300-2500$ (OH), 1736 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 328 (21, $[M - 1]^+$), 270 (60, $[M - 57]^+$) **EMAR**: calculada para $C_{10}H_9F_3NO_6S$ $[M - 1]^+$ 328.0103; observada 328.0100.

6. Sección experimental

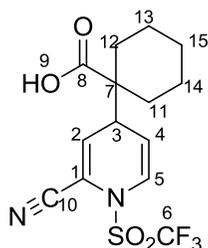
[6a] Ácido 2-{2-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanoico



($C_{11}H_{11}F_3N_2O_4S$, $M = 324.28$ g/mol) Se preparó a partir de 2-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (1 mL, 4.2 mmol) para obtener 70% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 151 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.29$ (br. s, 1 H, H9), 6.62 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 6.17 (dd, $^1J_{H-H} = 4.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.1$ Hz, 1 H, H2), 5.22 (ddd, $^1J_{H-H} = 6.3$ Hz, $^2J_{H-H} = 4.2$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1 H, H4), 3.51 (t, $J_{H-H} = 4.5$ Hz, 1 H, H3), 1.26 (s, 3 H, H11), 1.27 (s, 3 H, H12) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 181.6$ (C8), 130.4 (C2), 125.0 (C5), 119.0 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.1 (C1), 111.8 (C10), 110.0 (C4), 47.0 (C7), 41.0 (C3), 22.0 (C12), 21.6 (C11) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3300-2500$ (OH), 2236 (CN), 1705 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 323 (11, $[M - 1]^+$), 237 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR**: calculada para $C_{11}H_{12}F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 325.0460; observada 325.04644.

[6b] Ácido 1-{2-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}ciclohexancarboxílico

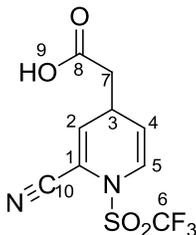
114



($C_{14}H_{15}F_3N_2O_4S$, $M = 364.07$ g/mol) Se preparó a partir de 2-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1.1 mL, 4.2 mmol) para obtener 91% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 168 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (br. s, 1 H, H9), 6.60 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 6.17 (dd, $^1J_{H-H} = 4.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.1$ Hz, 1 H, H2), 5.24 (dt, $^1J_{H-H} = 4.2$ Hz, $^2J_{H-H} = 1.8$ Hz, 1 H, H4), 3.30 (t, $J_{H-H} = 4.5$ Hz, 1 H, H3), 2.13–1.24 (m, 10 H, H11–H15) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9 (C8), 130.1 (C2), 124.7 (C5), 119.0 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 111.9 (C1), 111.8 (C10), 109.7 (C4), 52.7 (C7), 42.3 (C3), 30.9, 30.7, 25.3, 23.1, 23.0 (C11–C15) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2237 (CN), 1716 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 363 (13, $[M - 1]^+$), 237 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{14}H_{16}F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 365.0770; observada 365.07740.

6. Sección experimental

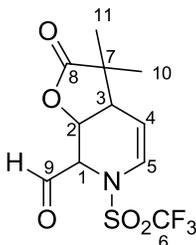
[6c] Ácido {2-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}acético



($C_9H_7F_3N_2O_4S$, $M = 296.22$ g/mol) Se preparó a partir de 2-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.9 mL, 4.2 mmol) para obtener 36% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 140 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (br. s, 1 H, H9), 6.54 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H5), 6.25 (dd, $^1J_{H-H} = 4.5$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.1$ Hz, 1 H, H2), 5.29 (ddd, $^1J_{H-H} = 7.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 3.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.1$ Hz, 1 H, H4), 3.56 (t, $J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H3), 2.60 (d, 2 H, H7) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (C8), 132.2 (C2), 124.0 (C5), 119.0 (c, C6, $J_{C-F} = 323$ Hz), 112.6 (C1), 111.8 (C10), 111.3 (C4), 40.0 (C3), 30.1 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2233 (CN), 1716 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 295 (19, $[M - 1]^+$), 237 (39, $[M - 59]^+$). **EMAR** calculada para $C_9H_7F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 297.0149; observada 297.015139.

[9a] 3,3-dimetil-2-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridine-7-carbaldehído

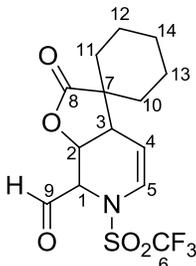
115



($C_{11}H_{12}F_3NO_5S$, $M = 327.28$ g/mol) Se preparó a partir de 2-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (0.6 mL, 4.6 mmol) para obtener 65% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 105 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1 H, H9), 6.77 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.28 (t, $J_{H-H} = 3.6$ Hz, 1 H, H2), 5.16 (m, 1 H, H4), 4.96 (d, $J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1 H, H1), 2.71 (t, $J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H3), 1.41 (s, 3 H, H10), 1.25 (s, 3 H, H11) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.4 (C9), 178.5 (C8), 123.5 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 110.2 (C4) 71.9 (C2), 63.4 (C1), 44.4 (C7), 40.5 (C3), 25.0 (C10), 20.6 (C11) ppm. **IR** (KBr) ν 1773 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 328 (60, $[M + 1]^+$), 240 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{11}H_{13}F_3NO_5S$ $[M + 1]^+$ 328.0467; observada 328.0470.

6. Sección experimental

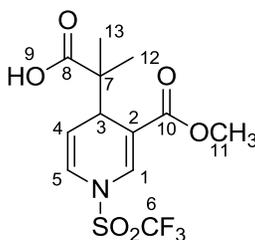
[9b] 2'-oxo-6'-[(trifluorometil)sulfonil]-3a',6',7',7a'-tetrahidro espiro[ciclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-7'-carbaldehído



($C_{14}H_{16}F_3NO_5S$, $M = 367.34$ g/mol) Se preparó a partir de 2-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (0.7 mL, 4.6 mmol) para obtener 86% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 113 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1 H, H9), 6.79 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.24 (m, 2 H, H2 y H4), 4.94 (d, $J_{H-H} = 2.7$ Hz, 1 H, H1), 2.92 (t, $J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H3), 1.82–1.26 (m, 10 H, H10–H14) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.6 (C9), 177.8 (C8), 123.9 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 109.7 (C4), 71.8 (C2), 63.5 (C1), 48.5 (C3), 36.9 (C7), 32.0, 29.2, 25.1, 22.4, 21.9 (C10–C14) ppm. **IR** (Soln. $CHCl_3$) ν 1779 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 367 (15, M^+), 338 (100, $[M - 29]^+$). **EMAR** calculada para $C_{14}H_{17}F_3NO_5S$ $[M + 1]^+$ 368.0780; observada 368.0786.

116

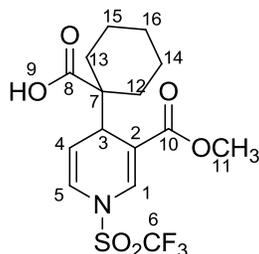
[13a] Ácido 2-{3-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanóico



($C_{12}H_{14}F_3NO_6S$, $M = 357.30$ g/mol) Se preparó a partir de nicotinato de metilo (0.4 g, 3 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.5 mL, 3.3 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (0.7 mL, 3.3) mmol para obtener 85% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 156 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (br. s, 1 H, H9), 7.70 (s, 1 H, H1), 6.70 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H, H5), 5.38 (dd, $^1J_{H-H} = 7.8$, $^2J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1 H, H4), 3.92 (s, 1 H, H3), 3.77 (s, 3 H, H11), 1.13 (s, 3 H, H12), 1.11 (s, 3 H, H13) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5 (C8), 166.6 (C10), 132.4 (C1), 123.0 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.9 (C2), 111.0 (C4), 52.1 (C11), 47.6 (C7), 38.9 (C3), 21.7 (C13), 20.0 (C12) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1719 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 358 (21, $[M + 1]^+$), 270 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{12}H_{15}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 358.0572; observada 358.0571.

6. Sección experimental

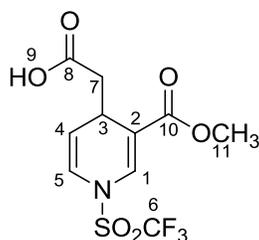
[13b] Ácido 1-{3-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il} ciclohexancarboxílico



($C_{15}H_{18}F_3NO_6S$, $M = 397.37$ g/mol) Se preparó a partir de nicotinato de metilo (0.4 g, 3mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.5 mL, 3.3 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (0.9 mL, 3.3) mmol para obtener 99% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 168 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1 H, H1), 6.70 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H, H5), 5.36 (dd, $^1J_{H-H} = 7.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1 H, H4), 3.79 (d, $J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1 H, H3), 3.75 (s, 3 H, H11), 2.04–1.08 (m, 10H, H12–H16) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.9 (C8), 166.6 (C10), 132.2 (C1), 123.0 (C5), 119.7 (c, C6, $J_{C-F} = 323$ Hz), 112.7 (C2), 110.6 (C4), 52.1 (C11), 42.9 (C7), 40.0 (C3), 29.4, 29.1, 28.8, 25.7, 23.3 (C12–C16) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1727 (C=O), 1685 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int.rel., %) 396 (8, $[M - 1]^+$), 270 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{15}H_{17}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 396.0729; observada 396.0731.

117

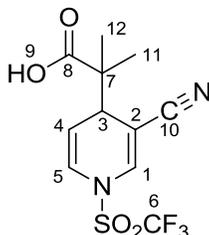
[13c] Ácido {3-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}acético



($C_{10}H_{10}F_3NO_6S$, $M = 329.25$ g/mol) Se preparó a partir de nicotinato de metilo (0.4 g, 3mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.5 mL, 3.3 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.7 mL, 3.3) mmol para obtener 70% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 143 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (br. s, 1 H, H9), 7.59 (s, 1 H, H1), 6.49 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.44 (dd, $^1J_{H-H} = 4.5$ Hz, $^2J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H4), 3.79 (s, 3 H, H11), 3.74 (m, 1 H, H3), 2.78 (dd, $^1J_{H-H} = 16.2$ Hz, $^2J_{H-H} = 1.6$ Hz, 1 H, H7a), 2.55 (dd, $^1J_{H-H} = 16.2$ Hz, $^2J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H7b) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9 (C8), 166.4 (C10), 131.9 (C1), 121.1 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 113.6 (C2), 113.4 (C4), 52.2 (C11), 40.5 (C3), 28.7 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1717 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 330 (21, $[M + 1]^+$), 270 (60, $[M - 57]^+$). **EMAR** calculada para $C_{10}H_{11}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 330.0259; observada 330.0264.

6. Sección experimental

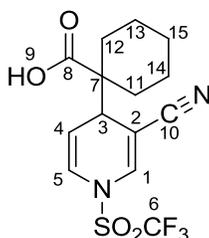
[14a] Ácido 2-{3-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanóico



($C_{11}H_{11}F_3N_2O_4S$, $M = 324.28$ g/mol) Se preparó a partir de 3-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (1 mL, 4.2 mmol) para obtener 87% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 147 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (br. s, 1 H, H9), 7.32 (d, $J_{H-H} = 0.6$ Hz, 1 H, H1), 6.63 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H5), 5.29 (dd, $^1J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 5.1$ Hz, 1 H, H4), 3.62 (d, 1 H, $J_{H-H} = 5.1$ Hz, H3), 1.35 (s, 3H, H11), 1.22 (s, 3 H, H12) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 181.4 (C8), 136.4 (C1), 122.8 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 117.2 (C10), 109.8 (C4), 94.8 (C2), 47.1 (C7), 40.8 (C3), 21.84(C11), 20.6 (C12) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2224 (CN), 1704 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 323 (11, $[M - 1]^+$), 237 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{11}H_{12}F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 325.0470; observada 325.0473.

118

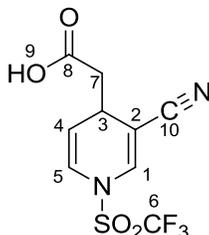
[14b] Ácido 1-{3-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}ciclohexancarboxílico



($C_{14}H_{15}F_3N_2O_4S$, $M = 364.07$ g/mol) Se preparó a partir de 3-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1.1 mL, 4.2 mmol) para obtener 94% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 154 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.11 (br. s, 1 H, H9), 7.31 (s, 1 H, H1), 6.64 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H5), 5.29 (dd, $^1J_{H-H} = 8.1$ Hz, $^2J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1 H, H4), 3.40 (d, $J_{H-H} = 5.1$ Hz, 1 H, H3), 2.13–1.66 (m, 10 H, H11–H15) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.2 (C8), 136.3 (C1), 122.7 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 117.4 (C10), 109.5 (C4), 94.7 (C2), 53.5 (C7), 42.2 (C3), 29.9, 29.9, 25.3, 23.0, 22.9 (C11–C15) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2220 (CN), 1682 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 365 (13, $[M + 1]^+$), 237 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{14}H_{16}F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 365.0783; observada 365.0777.

6. Sección experimental

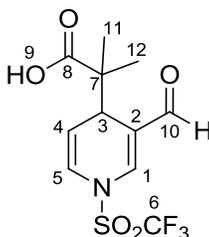
[14c] Ácido {3-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}acético



($C_9H_7F_3N_2O_4S$, $M = 296.22$ g/mol) Se preparó a partir de 3-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.9 mL, 4.2 mmol) para obtener 35% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 139 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (br. s, 1 H, H9), 7.17 (s, 1 H, H1), 6.49 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.33 (dd, $^1J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H4), 3.60 (m, 1 H, H3), 2.82 (dd, $^1J_{H-H} = 16.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 4.2$ Hz, 1 H, H7a), 2.67 (dd, $^1J_{H-H} = 16.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H7b) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (C8), 134.4 (C1), 122.3 (C5), 116.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 116.0 (C10), 111.3 (C4), 96.6 (C2), 39.7 (C3), 30.0 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2224 (CN), 1701 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 295 (11, $[M - 1]^+$), 237 (39, $[M - 59]^+$). **EMAR** calculada para $C_9H_6F_3N_2O_4S [M - 1]^+$ 295.0000; observada 295.0005.

119

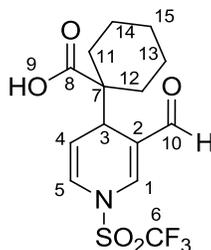
[15a] Ácido 2-{3-formil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanóico



($C_{11}H_{12}F_3NO_5S$, $M = 327.28$ g/mol) Se preparó a partir de 3-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (1 mL, 4.6 mmol) para obtener 45% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 146 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (s, 1 H, H10), 8.80 (br. s, 1 H, H9), 7.50 (s, 1 H, H1), 6.72 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H, H5), 5.46 (dd, $^1J_{H-H} = 7.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1 H, H4), 3.92 (d, $J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1 H, H3), 1.12 (s, 3 H, H11), 1.11 (s, 3 H, H12) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.8 (C10), 182.0 (C8), 140.8 (C1), 123.2 (C2), 123.1 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.0 (C4), 47.5 (C7), 37.0 (C3), 22.3 (C11), 20.3 (C12) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1691 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 328 (11, $[M + 1]^+$), 240 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{11}H_{13}F_3NO_5S [M + 1]^+$ 328.0467; observada 328.0456.

6. Sección experimental

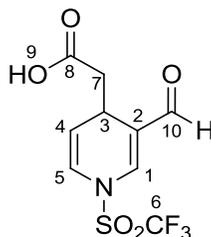
[15b] Ácido 1-{3-formil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il}ciclohexancarboxílico



($C_{14}H_{16}F_3NO_5S$, $M = 367.34$ g/mol) Se preparó a partir de 3-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1.2 mL, 4.6 mmol) para obtener 53% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 149 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1 H, H10), 9.10 (br. s, 1 H, H9), 7.47 (s, 1 H, H1), 6.73 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H, H5), 5.47 (dd, $^1J_{H-H} = 7.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1 H, H4), 3.78 (d, $J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1 H, H3), 2.04–1.19 (m, 10H, H11–H15) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6 (C10), 180.3 (C8), 140.3 (C1), 123.1 (C5), 123.0 (C2), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 111.6 (C4), 53.2 (C7), 38.1 (C3), 29.8, 25.4, 23.3, 23.2 (C11–C15) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1689 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 368 (4, $[M + 1]^+$), 240 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{14}H_{17}F_3NO_5S$ $[M + 1]^+$ 368.0780; observada 368.0784.

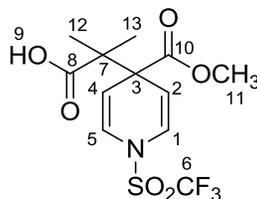
120

[15c] Ácido {3-formil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il}acético

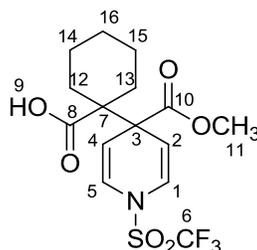


($C_9H_8F_3NO_5S$, $M = 299.22$ g/mol) Se preparó a partir de 3-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.9 mL, 4.6 mmol) para obtener 35% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 129 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1 H, H10), 7.34 (s, 1 H, H1), 6.54 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H5), 5.46 (dd, $^1J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 4.5$ Hz, 1 H, H4), 3.76 (m, 1 H, H3), 2.76 (dd, $^1J_{H-H} = 16.5$ Hz, $^2J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H7a), 2.60 (dd, $^1J_{H-H} = 16.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1 H, H7b) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7 (C10), 176.5 (C8), 140.0 (C1), 123.9 (C5), 121.3 (C2), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 114.0 (C4), 38.9 (C3), 27.0 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1713 (C=O), 1682 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 300 (12, $[M + 1]^+$), 240 (57, $[M - 59]^+$). **EMAR** calculada para $C_9H_7F_3NO_5S$ $[M - 1]^+$ 297.9997; observada 298.0001.

6. Sección experimental

[22a] Ácido 2-{4-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanóico


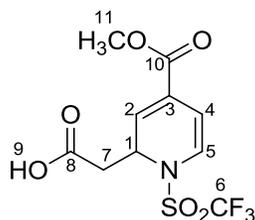
($C_{12}H_{14}F_3NO_6S$, $M = 357.30$ g/mol) Se preparó a partir de isonicotinato de metilo (0.4 mL, 3.4 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.6 mL, 3.7 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (0.8 mL, 3.7 mmol) para obtener 75% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 155 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (br. s, 1 H, H9), 6.70 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2 H, H1 y H5), 5.51 (d, $J_{H-H} = 8.7$ Hz, 2 H, H2 y H4), 3.72 (s, 3 H, H11), 1.24 (s, 6 H, H12–H13). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 181.4 (C8), 171.4 (C10), 122.4 (C1, C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 108.4 (C2, C4), 52.6 (C11), 50.8 (C3), 49.7 (C7), 21.2 (C12, C13) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1737 (C=O), 1692 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 358 (8, $[M + 1]^+$), 270 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{12}H_{15}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 358.0572; observada 358.0563.

[22b] Ácido 1-{4-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,4-dihidropiridin -4-il} ciclohexancarboxílico


($C_{15}H_{18}F_3NO_6S$, $M = 397.37$ g/mol) Se preparó a partir de isonicotinato de metilo (0.4 mL, 3.4 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.6 mL, 3.7 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1 mL, 3.7 mmol) para obtener 78% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 163 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (br. s, 1 H, H9), 6.68 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2 H, H1 y H5), 5.54 (d, 2 H, H2 y H4, $J_{H-H} = 8.7$ Hz), 3.71 (s, 3 H, H11), 2.11 (m, 10 H, H12–H16) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.2 (C8), 170.7 (C10), 122.2 (C1, C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 108.1 (C2, C4), 55.6 (C3), 52.6 (C11), 51.4 (C7), 28.9, 25.1, 23.5 (C12–C16) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1732 (C=O), 1700 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 396 (4, $[M - 1]^+$), 270 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{15}H_{19}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 398.0885; observada 398.0886.

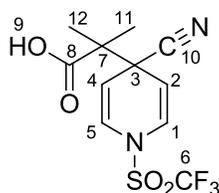
[22c] Ácido {4-(metoxicarbonil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1,2-dihidropiridin-2-il}acético

6. Sección experimental



($C_{10}H_{10}F_3NO_6S$, $M = 329.25$ g/mol) Se preparó a partir de isonicotinato de metilo (0.4 mL, 3.4 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.6 mL, 3.7 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.7 mL, 3.7 mmol) para obtener 68% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 148 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (bs, 1H, H9), 6.83 (d, 1H, H2, $J = 5.4$ Hz), 6.54 (d, 1H, H5, $J = 7.2$ Hz), 5.25 (d, 1H, H4, $J = 7.5$ Hz), 5.17 (s, 1H, H1) 3.83 (s, 3H, H11), 2.90 (dd, 1H, H7a, $J_1 = 16.2$, $J_2 = 9.6$), 2.69 (dd, 1H, H7b, $J_1 = 16.2$, $J_2 = 4.8$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.33 (C8), 164.13 (C10), 129.30 (C5), 127.04 (C2), 123.61 (C4), 119.68 (c, C6, $J = 323$ Hz), 110.28 (C3), 52.55 (C11), 51.76 (C1), 38.60 (C7). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 3300-2500 (OH), 1724 (C=O). **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 328 (3, $[M - 1]^+$), 270 (90, $[M - 57]^+$). **EMAR** calculada para $C_{10}H_{11}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 330.0259; observada 398.0259.

[23a] Ácido 2-{4-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-il}-2-metilpropanóico



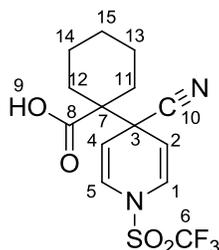
122

($C_{11}H_{11}F_3N_2O_4S$, $M = 324.28$ g/mol) Se preparó a partir de 4-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (1 mL, 4.2 mmol) para obtener 81% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 150 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (br. s, 1 H, H9), 6.76 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 2 H, H1 y H5), 5.33 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2 H, H2 y H4), 1.38 (s, 6 H, H11-H12) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.1 (C8), 124.3 (C1, C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 118.5 (C10), 105.6 (C2, C4), 50.3 (C3), 41.2 (C7), 20.7 (C11, C12) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2237 (CN), 1708 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 325 (16, $[M + 1]^+$), 237 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{11}H_{12}F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 325.0470; observada 325.0469.

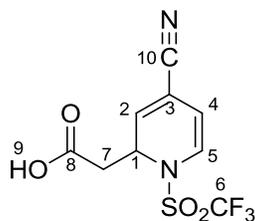
[23b] Ácido
il}ciclohexancarboxílico

1-{4-ciano-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,4-dihidropiridin-4-

6. Sección experimental



($C_{14}H_{15}F_3N_2O_4S$, $M = 364.07$ g/mol) Se preparó a partir de 4-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1.1 mL, 4.2 mmol) para obtener 82% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 158 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (br. s, 1 H, H9), 6.73 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2 H, H1 y H5), 5.24 (d, $J_{H-H} = 8.7$ Hz, 2 H, H2 y H4), 2.28-1.33 (m, 10 H, H11–H15) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1 (C8), 124.0 (C1, C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 117.7 (C10), 105.1 (C2, C4), 53.5 (C3), 42.4 (C7), 28.8, 24.9, 23.2 (C11–C15) ppm. **IR** (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2233 (CN), 1689 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 365 (11, $M^+ + 1$), 237 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{14}H_{16}F_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 365.0783; observada 365.0793.

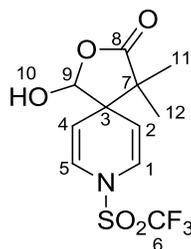
[23c] {4-cyano-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihydropyridin-2-yl}acetic acid


123

($C_9H_7F_3N_2O_4S$, $M = 296.22$ g/mol) Se preparó a partir de 4-piridincarbonitrilo (0.4 g, 3.8mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.7 mL, 4.2 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4c** (0.9 mL, 4.2 mmol) para obtener 63% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 138 °C. **RMN** 1H (300 MHz, Acetona- d_6): δ 6.87 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H2), 6.79 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H5), 6.10 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H4), 5.26 (c, 1H, $J = 6.6$ Hz, H1) 2.95 (dd, 1H, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 8.1$ Hz, H7a), 2.71 (dd, 1H, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 6$ Hz, H7b). **RMN** ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6): δ 170.03 (C8), 136.62 (C5), 126.15 (C2), 119.68 (c, $J = 323$ Hz, C6), 116.68 (C10), 111.58 (C4), 110.47 (C3), 53.29 (C1), 38.40 (C7). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 3300-2500 (OH), 2235 (CN), 1719 (C=O). **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 297 (11, $[M + 1]^+$), 238 (2, $[M - 58]^+$). **EMAR** calculada para $C_9H_7F_3N_2O_4S$ M^+ 296.0079; observada 296.0081.

[25a] 1-hidroxi-4,4-dimetil-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-aza-espiro[4.5]deca-6,9-dien-3-ona

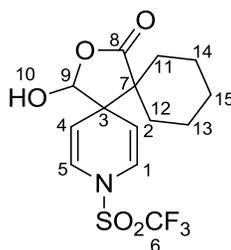
6. Sección experimental



($C_{11}H_{12}F_3NO_5S$, $M = 327.28$ g/mol) Se preparó a partir de 4-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** (1 mL, 4.6 mmol) para obtener 52% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 137 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H1), 6.71 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.45 (s, 1 H, H9), 5.24 (dd, $^1J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1 H, H2), 5.96 (dd, $^1J_{H-H} = 8.7$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.7$ Hz, 1 H, H4), 4.5 (s, 1 H, H10), 1.27 (s, 3 H, H11), 1.11 (s, 3 H, H12). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.2 (C8), 123.9 (C1), 123.1 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 108.9 (C4), 106.3 (C2), 101.5 (C9), 48.9 (C7), 47.9 (C3), 21.6 (C12), 20.2 (C11) ppm. **IR** (KBr) ν 3500–3000 (OH), 1747 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 328 (26, $[M + 1]^+$), 240 (100, $[M - 87]^+$). **EMAR** calculada para $C_{11}H_{13}F_3NO_5S$ $[M + 1]^+$ 328.0467; observada 328.0471.

[25b] 15-hydroxy-3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-14-oxa-3-azadi-espino[5.0.5.3]pentadeca-1,4-dien-13-one

124



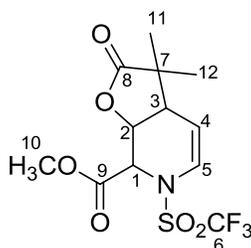
($C_{14}H_{16}F_3NO_5S$, $M = 367.34$ g/mol) Se preparó a partir de 4-piridincarboxaldehído (0.4 mL, 4.2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 mL, 4.6 mmol) y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4b** (1.2 mL, 4.6 mmol) para obtener 53% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 141 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (d, $J_{H-H} = 8.7$ Hz, 1 H, H1), 6.71 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.40 (d, $J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1 H, H9), 5.24 (dd, $^1J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1 H, H2), 5.98 (dd, $^1J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.7$ Hz, 1 H, H4), 4.23 (s, 1 H, H10), 1.75-1.10 (s, 10 H, H11–H15) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1 (C8), 123.9 (C1), 123.3 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 108.8 (C4), 106.6 (C2), 100.7 (C9), 50.6 (C7), 50.4 (C3), 30.1, 29.1, 25.1, 21.4, 21.2 (C11–C15) ppm. **IR** (Soln. $CHCl_3$) ν 3500–3300 (OH), 1752 (C=O) cm^{-1} . **EM FAB** $^+$ m/z (int. rel., %) 368 (15, $[M + 1]^+$), 240 (100, $[M - 127]^+$). **EMAR** calculada para $C_{14}H_{17}F_3NO_5S$ $[M + 1]^+$ 368.0780; observada 368.0787.

6. Sección experimental

6.3.2 Método general para la preparación de las γ -lactonas

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitación magnética se disolvió el ácido carboxílico (1 mmol) en 30 mL de diclorometano y luego agregar silica gel (3 g). Se mantuvo en reflujo la mezcla de reacción y se siguió su curso por cromatografía en capa fina. Una vez que se completa la reacción, la mezcla se filtró por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida para obtener las γ -lactonas puras.

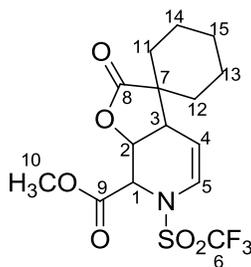
[7a] 3,3-dimetil-2-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c] piridin-7-carboxilato de metilo



($C_{12}H_{14}F_3NO_6S$, $M = 357.30$ g/mol) Se preparó a partir de **4a** (360 mg, 1 mmol) para obtener 97% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 126 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (d, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 1 H, H5), 5.29 (s, 1 H, H2), 5.09 (br. m, 2 H, H1 y H4), 3.85 (s, 3 H, H10), 2.71 (s, 1 H, H3), 1.40 (s, 3 H, H11), 1.24 (s, 3 H, H12) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5 (C8), 166.3 (C10), 123.7 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 108.5 (C4) 72.9 (C2), 57.8 (C1), 53.8 (C10), 44.6 (C7), 40.6 (C3), 25.0 (C11), 20.6 (C12) ppm. **IR** (KBr) ν 1784 (C=O), 1763 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 357 (41, M^+). **EMAR** calculada para $C_{12}H_{15}F_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 358.0572; observada 358.0576.

125

[7b] 2'-oxo-6'-[(trifluorometil)sulfonyl]-3a',6',7',7a'-tetrahidro-espiro[cyclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-7'-carboxilato de metilo

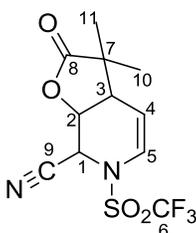


($C_{15}H_{18}F_3NO_6S$, $M = 397.37$ g/mol) Se preparó a partir de **4b** (400 mg, 1 mmol) para obtener 90% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 134 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1

6. Sección experimental

H, H5), 5.23 (t, $J_{H-H} = 3.3$ Hz, 1 H, H4), 5.12 (m, 1 H, H2), 5.06 (s, 1 H, H1), 3.86 (s, 3 H, H10), 2.93 (t, $J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H3), 1.87-1.45 (m, 10 H, H10–H14) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 177.9 (C8), 166.4 (C9), 124.1 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 108.0 (C4), 72.9 (C2), 57.8 (C1), 53.8 (C10), 48.7 (C3), 37.0 (C7), 31.9, 39.1, 25.0, 22.5, 21.9 (C11–C15) ppm. **IR** (KBr) ν 1793 (C=O), 1756 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (rel. int., %) 397 (4, M^+). **EMAR** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ [$\text{M} + 1$] $^+$ 398.0885; observada 398.0888.

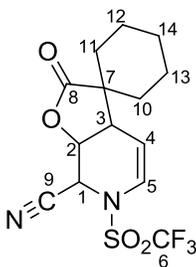
[8a] 3,3-dimetil-2-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridine-7-carbonitrilo



($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M = 324.28$ g/mol) Se preparó a partir de **4a** (320 mg, 1 mmol) para obtener 86% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 122 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.64 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H, H5), 5.34 (m, 2 H, H1 y H4), 5.03 (m, 1 H, H2), 3.00 (t, $J_{H-H} = 4.2$ Hz, 1 H, H3), 1.43 (s, 3 H, H10), 1.29 (s, 3 H, H11) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 177.7 (C8), 122.3 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.5 (C9), 109.8 (C4) 72.5 (C2), 46.3 (C1), 44.5 (C7), 40.6 (C3), 24.8 (C10), 20.6 (C11) ppm. **IR** (Película) ν 1794 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 325 (92, [$\text{M} + 1$] $^+$). **EMAR** calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + 1$] $^+$ 325.0470; observada 325.0467.

126

[8b] 2'-oxo-6'-[(trifluorometil)sulfonyl]-3a',6',7',7a'-tetrahidro-espiro[ciclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-7'-carbonitrilo



($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M = 364.34$ g/mol) Se preparó a partir de **8b** (360 mg, 1 mmol) para obtener 94% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 129 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H, H5), 5.34 (m, 2 H, H1 y H4), 4.97 (m, 1 H, H2), 3.20 (t, $J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H3), 1.85–1.67 (m, 10 H, H10–H14) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 177.0 (C8), 122.7 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.7 (C9), 109.3 (C4) 72.5 (C2), 48.6 (C1), 46.4 (C7), 37.2 (C3), 32.0, 29.2, 24.9, 22.4,

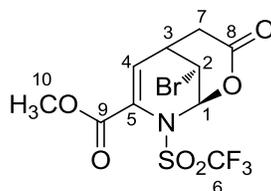
6. Sección experimental

21.8 (C10–C14) ppm. **IR** (Película) ν 1792 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (rel. int., %) 364 (21, M^+), 231 (100, $[\text{M} - 133]^+$). **EMAR** calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + 1]^+$ 365.0783; observada 365.0783.

6.3.3 Método general para la preparación de δ -bromolactonas

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitación magnética se disolvió el ácido carboxílico correspondiente (1.5 mmol), bicarbonato de sodio (1.2 equivalentes), *N*-bromosuccinimida (1.1 equivalentes) y bromuro de tetrabutilamonio (0.2 equivalentes) en 30 mL de diclorometano seco. La agitación se mantuvo a temperatura ambiente, manteniendo la reacción cubierta de la luz. El progreso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina y una vez completada la conversión del material de partida, se adicionaron 30 mL de agua. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, los productos se purificaron en cromatografía por columna de gel de sílice y eluidos con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo.

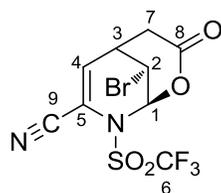
[7c] **9-bromo-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-7-carboxilato de metilo**



($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M = 408.15$ g/mol) Se preparó a partir de **5c** (500 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 65% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 148 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (m, 2 H, H1 y H4), 4.62 (m, 1 H, H2), 4.00 (s, 3 H, H10), 3.08 (m, 1 H, H3), 2.98 (dd, $^1J_{\text{H-H}} = 18$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 5.4$ Hz, 1 H, H7a), 2.86 (dd, $^1J_{\text{H-H}} = 18.0$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 2.1$ Hz, 1 H, H7b) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7 (C9), 161.7 (C8), 120.4 (C4), 119.7 (c, $J_{\text{C-F}} = 323$ Hz, C6), 110.1 (C5), 83.5 (C1), 53.2 (C10), 37.5 (C2), 37.0 (C3), 33.1 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 1770 (C=O), 1746 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 409 (41, $[\text{M} + 1]^+$), 407 (39, $[\text{M} - 1]^+$), 328 (100, $[\text{M} - 80]^+$). **EMAR** calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} + 1]^+$ 407.9364; observada 407.9360.

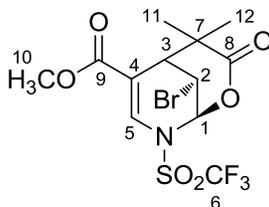
[8c] **9-bromo-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1] non-6-en-7-carbonitrilo**

6. Sección experimental



($C_9H_6BrF_3N_2O_4S$, $M = 375.12$ g/mol) Se preparó a partir de **6c** (440 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 59% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 155 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.30 (dd, $^1J_{H-H} = 6.0$ Hz, $^2J_{H-H} = 1.5$ Hz, 1 H, H4), 6.25 (d, $J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1 H, H1), 4.67 (m, 1 H, H2), 3.16 (m 1 H, H3), 3.03 (dd, $^1J_{H-H} = 18.0$ Hz, $^2J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1 H, H7a), 2.93 (dd, $^1J_{H-H} = 18.3$ Hz, $^2J_{H-H} = 1.8$ Hz, 1 H, H7b) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6 (C8), 127.5 (C4), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 111.1 (C9), 110.2 (C5), 83.2 (C1), 36.6 (C2), 36.0 (C3), 33.5 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 2242 (CN), 1775 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 376 (41, $[M + 1]^+$), 374 (39, $[M - 1]^+$), 295 (82, $[M - 80]^+$). **EMAR** calculada para $C_9H_7BrF_3N_2O_4S$ $[M + 1]^+$ 374.9262; observada 374.9267.

[16Ia] 9-bromo-4,4-dimetil-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxilato de metilo

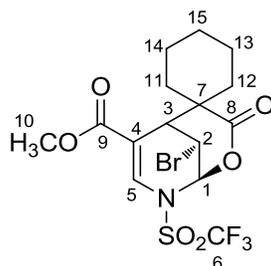


128

($C_{12}H_{13}BrF_3NO_6S$, $M = 436.20$ g/mol) Se preparó a partir de **13a** (530 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 94% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 153 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1 H, H5), 6.06 (s, 1 H, H1), 5.00 (t, $J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1 H, H2), 3.83, (s, 3 H, H10), 3.28 (t, $J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1 H, H3), 1.52 (s, 3 H, H11), 1.31 (s, 3 H, H12) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, (C9), 165.4 (C8), 129.5 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.1 (C4), 82.6 (C1), 52.7 (C10), 45.4 (C7), 42.0 (C3), 35.2 (C2), 27.7 (C12), 25.3 (C11) ppm. **IR** (KBr) ν 1755 (C=O), 1715 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 435 (3, $[M + 1]^+$), 435 (2, $[M - 1]^+$), 130 (100, $[M - 206]^+$). **EMAR** calculada para $C_{12}H_{14}BrF_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 435.9672; observada 435.9678.

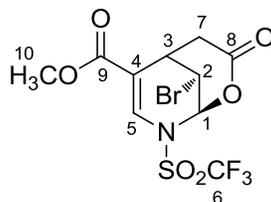
[16Ib] 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-4-oxa-6-aza-espiro[biciclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-8-carboxilato de metilo

6. Sección experimental



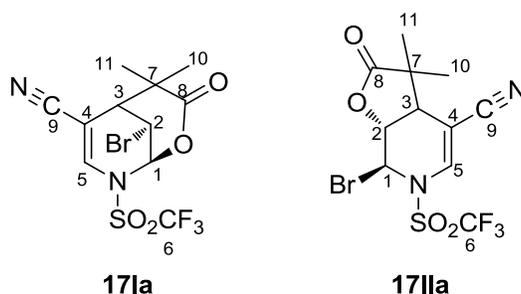
($C_{15}H_{17}BrF_3NO_6S$, $M = 476.26$ g/mol) Se preparó a partir de **13b** (600 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 80% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 169 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1 H, H5), 6.00 (s, 1 H, H1), 5.09 (t, $J_{H-H} = 2.7$ Hz, 1 H, H2), 3.64, (s, 3 H, H10), 3.45 (s, 1 H, H3), 2.10–1.20 (m, 10 H, H11–H15) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, (C9), 165.6 (C8), 129.7 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.0 (C4), 82.5 (C1), 52.7 (C10), 48.9 (C7), 41.2 (C3), 35.1 (C2), 32.9, 29.7, 25.0, 21.4, 21.4 (C11–C15) ppm. **IR** (KBr) ν 1765 (C=O), 1717 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 477 (7, $[M + 1]^+$), 475 (8, $[M - 1]^+$). **EMAR** calculada para $C_{15}H_{18}BrF_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 475.9990; observada 475.9998.

[16Ic] **9-bromo-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxilato de metilo**



($C_{10}H_9BrF_3NO_6S$, $M = 408.15$ g/mol) Se preparó a partir de **13c** (500 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 68% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 144 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1 H, H5), 6.13 (s, 1 H, H1), 4.76 (dd, $^1J_{H-H} = 3.3$ Hz, $^2J_{H-H} = 3.0$ Hz, 1 H, H2), 3.86, (s, 3 H, H10), 3.44 (m, 1 H, H3), 2.98 (d, $J_{H-H} = 3.3$ Hz, 2 H, H7) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, (C9), 164.0 (C8), 130.0 (C5), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 112.9 (C4), 82.3 (C1), 52.6 (C10), 37.1 (C3), 37.0 (C2), 32.0 (C7) ppm. **IR** (KBr) ν 1758 (C=O), 1703 (C=O) cm^{-1} . **EM IE** m/z (int. rel., %) 409 (20, $[M + 1]^+$), 407 (18, $[M - 1]^+$), 328 (100, $[M - 80]^+$). **EMAR** calculado para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_6S$ $[M + 1]^+$ 407.9364; observado 407.9355.

6. Sección experimental



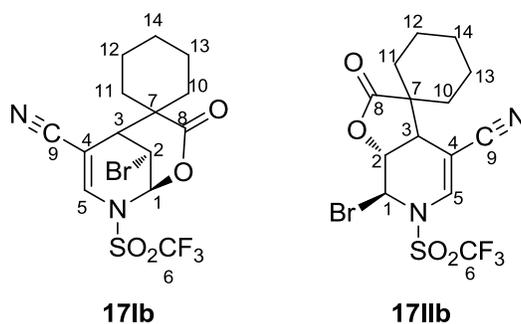
Producto mayoritario: [17Ia] 9-bromo-4,4-dimetil-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carbonitrilo

(C₁₁H₁₀BrF₃N₂O₄S, *M* = 403.17 g/mol). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1 H, H5), 6.06 (s, 1 H, H1), 4.97 (dd, 1 H, H2, ¹*J*_{H-H} = 3.6 Hz, ²*J*_{H-H} = 2.7 Hz), 2.78 (t, 1 H, H3, *J*_{H-H} = 2.4 Hz), 1.58 (s, 3 H, H10), 1.53 (s, 3 H, H11) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C8), 134.5 (C5), 119.7 (c, *J*_{C-F} = 323 Hz, C6), 117.1 (C9), 93.9 (C4), 82.3 (C1), 54.4 (C7), 49.8 (C3), 41.4 (C2), 25.5 (C12), 25.5 (C11) ppm.

Producto minoritario: [17IIa] 7-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-6-[(trifluorometil) sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo

(C₁₁H₁₀BrF₃N₂O₄S, *M* = 403.17 g/mol). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1 H, H5), 6.27 (t, 1 H, H1, *J*_{H-H} = 1.2 Hz), 5.03 (dd, 1 H, H2, ¹*J*_{H-H} = 6.0 Hz, ²*J*_{H-H} = 3.3 Hz), 3.19 (d, 1 H, H3, *J*_{H-H} = 6.0 Hz), 1.53 (s, 3 H, H10), 1.47 (s, 3 H, H11) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.3 (C8), 75.8 (C2) ppm (*Señales destacables*).

Ambos compuestos fueron preparados a partir de **14a** (490 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 79% de rendimiento global.



Producto mayoritario: [17Ib] 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-4-oxa-6-aza-espiro[bicyclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-8-carbonitrilo

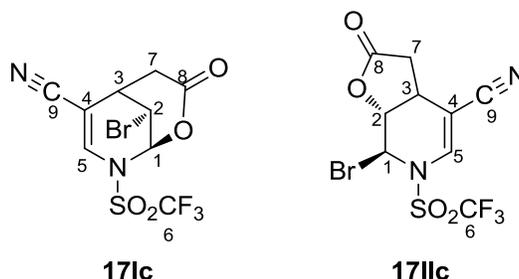
6. Sección experimental

(C₁₄H₁₄BrF₃N₂O₄S, *M* = 443.24 g/mol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1 H, H5), 6.02 (s, 1 H, H1), 5.00 (m, 1 H, H2), 3.14 (t, 1 H, H3, *J*_{H-H} = 2.1 Hz), 2.21-1.53 (m, 10 H, H10–H14) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, (C8), 134.0 (C5), 119.7 (c, *J*_{C-F} = 323 Hz, C6), 116.6 (C9), 93.4 (C4), 81.7 (C1), 53.9 (C7), 49.3 (C3), 40.9 (C2), 34.4, 33.0, 29.5, 25.0, 21.1 (C10-C14) ppm.

Producto minoritario: [17IIb] 7'-bromo-2'-oxo-6'-[(trifluorometil)sulfonil]-3a',6',7',7a'-tetrahidro-espiro [ciclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-4'-carbonitrilo

(C₁₄H₁₄BrF₃N₂O₄S, *M* = 443.24 g/mol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1 H, H5), 6.23 (dd, 1 H, H1, ¹*J*_{H-H} = 3.3 Hz, ²*J*_{H-H} = 1.2 Hz), 5.00 (m, 1 H, H2), 3.27 (d, 1 H, H3, *J*_{H-H} = 5.4 Hz), 2.21–1.53 (m, 10 H, H14) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (C8), 75.2 (C2) ppm (*Señales destacables*).

Ambos compuestos fueron preparados a partir de **14** (550 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 80% de rendimiento global.



Producto mayoritario: [17Ic] 9-bromo-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]non-6-en-6-carbonitrilo

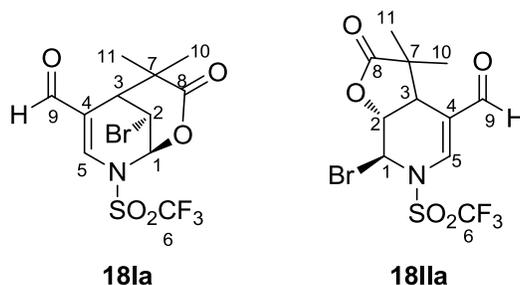
(C₉H₆BrF₃N₂O₄S, *M* = 375.12 g/mol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1 H, H5), 6.14 (s, 1 H, H1), 4.76 (dd, 1 H, H2, ¹*J*_{H-H} = 5.1 Hz, ²*J*_{H-H} = 4.8 Hz), 3.16 (m, 1 H, H3), 3.10-2.82 (m, 2 H, H7) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C8), 133.5 (C5), 119.7 (c, *J*_{C-F} = 323 Hz, C6), 115.4 (C9), 95.3 (C4), 81.9 (C1), 52.5 (C3), 36.3 (C2), 34.6 (C7) ppm.

Producto minoritario: [17IIc] 7-bromo-2-oxo-6-[(trifluorometil) sulfonil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo

(C₉H₆BrF₃N₂O₄S, *M* = 375.12 g/mol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1 H, H5), 6.31 (d, 1 H, H1, *J*_{H-H} = 2.7), 4.76 (dd, 1 H, H2, ¹*J*_{H-H} = 5.4 Hz, ²*J*_{H-H} = 3.3 Hz), 3.62 (t, 1 H, H3, *J*_{H-H} = 6.9 Hz), 3.10-2.82 (m, 2 H, H7) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C8), 76.2 (C2) ppm (*Señales destacables*).

Ambos compuestos fueron preparados a partir de **14c** (440 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 68% de rendimiento global.

6. Sección experimental



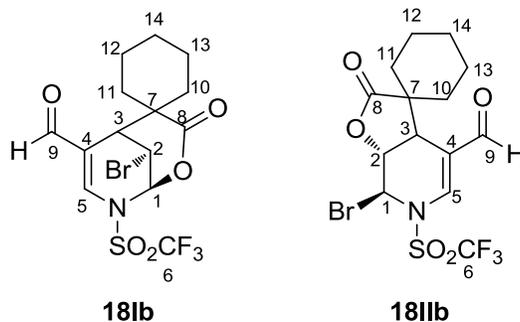
Producto mayoritario: [18Ia] 9-bromo-4,4-dimetil-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carbaldehído

($C_{11}H_{11}BrF_3NO_4S$, $M = 406.17$ g/mol). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1 H, H9), 7.46 (s, 1 H, H5), 6.12 (s, 1 H, H1), 5.01 (t, 1 H, H2, $J_{H-H} = 3.0$ Hz), 3.28 (t, 1 H, H3, $J_{H-H} = 2.4$ Hz), 1.54 (s, 3 H, H10), 1.26 (s, 3 H, H11) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 188.3, (C9), 170.8 (C8), 137.1 (C5), 122.4 (C4), 119.7 (c, $J_{C-F} = 323$ Hz, C6), 83.3 (C1), 55.4 (C7), 45.0 (C2), 39.8 (C3), 27.6 (C11), 25.8 (C10) ppm.

Producto minoritario: [18IIa] 7-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridin-4-carbaldehído

($C_{11}H_{11}BrF_3NO_4S$, $M = 406.17$ g/mol). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1 H, H9), 7.38 (s, 1 H, H5), 6.31 (s, 1 H, H1), 5.11 (m, 1 H, H2), 3.51 (d, 1 H, H3, $J_{H-H} = 6$ Hz), 1.44 (s, 3 H, H10), 1.09 (s, 3 H, H11) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 188.5 (C9), 25.8 (C11), 22.4 (C10) ppm (*Señales destacables*).

Ambos compuestos fueron preparados a partir de **15a** (490 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 46% de rendimiento global.



Producto mayoritario: [18Ib] 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-4-oxa-6-aza-espiro[biciclo[3.3.1]nonan-2,1'-ciclohexan]-7-en-8-carbaldehído

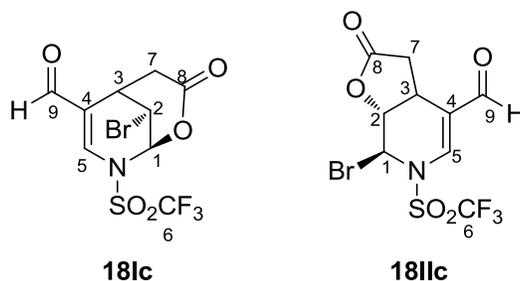
6. Sección experimental

(C₁₄H₁₅BrF₃NO₄S, *M* = 446.24 g/mol). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.501 (s, 1 H, H₉), 7.44 (s, 1 H, H₅), 6.06 (s, 1 H, H₁), 5.11 (t, 1 H, H₂, *J*_{H-H} = 2.4 Hz), 3.46 (t, 1 H, H₃, *J*_{H-H} = 2.1 Hz), 1.99–1.25 (m, 10 H, H₁₀–H₁₄) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 188.2, (C₉), 170.2 (C₈), 138.1 (C₅), 122.5 (C₄), 119.7 (c, *J*_{C-F} = 323 Hz, C₆), 83.4 (C₁), 48.4 (C₇), 38.4 (C₃), 35.0 (C₂), 34.8, 33.4, 24.9, 21.4, 21.2 (C₁₀–C₁₄) ppm.

Producto minoritario: [18IIb] 7'-bromo-2'-oxo-6'-[(trifluorometil)sulfonil]-3a',6',7',7a'-tetrahydro-espiro [ciclohexan-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-4'-carbaldehído

(C₁₄H₁₁BrF₃NO₄S, *M* = 446.24 g/mol). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1 H, H₉), 7.34 (s, 1 H, H₅), 6.23 (s, 1 H, H₁), 5.11 (m, 1 H, H₂), 3.48 (s, 1 H, H₃), 1.99–1.25 (m, 10 H, H₁₀–H₁₄) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ *Intensidad muy pequeña de las señales para ser asignadas.*

Ambos compuestos fueron preparados a partir de **15b** (550 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 36% de rendimiento global.



Compuesto mayoritario: [18Ic] 9-bromo-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carbaldehído

(C₉H₇BrF₃NO₅S, *M* = 378.12 g/mol). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1 H, H₉), 7.46 (s, 1 H, H₅), 6.13 (s, 1 H, H₁), 4.72 (t, 1 H, H₂, *J*_{H-H} = 2.4 Hz), 3.44 (m, 1 H, H₃), 3.01–2.67 (m, 2 H, H₇) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 187.8, (C₉), 163.5 (C₈), 137.5 (C₅), 123.2 (C₄), 119.7 (c, *J*_{C-F} = 323 Hz, C₆), 83.2 (C₁), 53.8 (C₃), 36.4 (C₂), 29.6 (C₇) ppm.

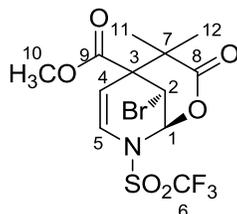
Producto minoritario: [18IIc] 7-bromo-2-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidrofuro[2,3-c]piridin-4-carbaldehído

(C₉H₇BrF₃NO₅S, *M* = 378.12 g/mol). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44, (s, 1 H, H₉), 7.38 (s, 1 H, H₅), 6.32 (m, 1 H, H₁), 4.97 (m, 1 H, H₂), 3.68 (m, 1 H, H₃), 3.01–2.67 (m, 2 H, H₇) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C₈), 77.4 (C₂) ppm (*Señales destacables*).

Ambos compuestos fueron preparados a partir de **15c** (450 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 47% de rendimiento global.

6. Sección experimental

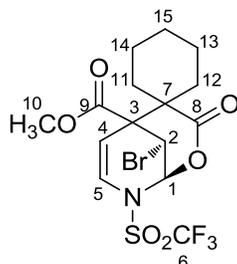
[24a] 9-bromo-4,4-dimetil-3-oxo-8-[(trifluorometil)sulfonil]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-5-carboxilato de metilo



($C_{12}H_{13}BrF_3NO_6S$, $M = 436.20$ g/mol) Se preparó a partir de **22a** (530 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 92% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 153 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (d, 1H, H5, $J = 8.7$ Hz), 6.18 (d, 1H, H1, $J = 3.3$), 5.83 (dd, 1H, H4, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2.4$), 5.34 (dd, 1H, H2, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 2.5$), 1.52 (s, 3H, H11), 1.31 (s, 3H, H12). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.79, (C9), 164.66 (C8), 124.23 (C5), 119.68 (c, C6, $J = 323$ Hz), 110.41 (C4), 84.19 (C1), 54.14 (C3), 53.56 (C7), 51.68 (C10), 37.67 (C2), 27.73 (C12), 25.26 (C11). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 1750 (C=O), 1736 (C=O). **EM IE** m/z (int. rel., %) 436 (4, M^+), 270 (100, $[M - 206]^+$).

134

[24b] 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-4-oxa-6-azaspiro[bicyclo[3.3.1]nonane-2,1'-cyclohexane]-7-ene-1-carboxylate de metilo



($C_{15}H_{17}BrF_3NO_6S$, $M = 476.26$ g/mol) Se preparó a partir de **22b** (600 mg, 1.5 mmol), bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1.65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (90 mg, 0.3 mmol), para obtener 87% de rendimiento. Sólido blanco p.f. 169 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H5), 6.00 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, H1), 5.77 (dd, 1H, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, H4), 5.3 (dd, 1H, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, H2), 3.85 (s, 3H, H3), 2.12-1.25 (m, 10H, H11-H15). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.99, (C9), 167.26 (C8), 121.37 (C5), 119.68 (c, $J = 323$ Hz, C6), 108.42 (C4), 83.19 (C1), 54.14 (C3), 53.16 (C7), 53.08 (C10), 38.98 (C2), 31.41, 30.67, 24.85, 22.36, 21.86 (C11-C15). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 1769 (C=O), 1737 (C=O). **EM IE** m/z (int. rel., %) 477 (1, $[M + 1]^+$), 475 (1, $[M - 1]^+$), 270 (100, $[M - 206]^+$).

6.4 Métodos para la preparación de las cetonas altamente funcionalizadas

6.4.1 Preparación de **33a**

6.4.1.1 Método I para la preparación del compuesto **33a**

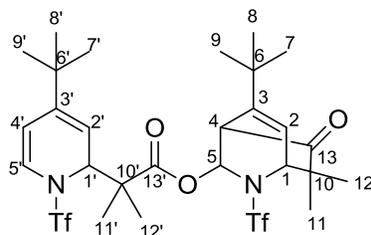
A una solución de piridina (0.3 mL, 3.6 mmol, 3 equivalentes) en 25 mL de diclorometano anhidro a 0 °C y bajo atmosfera inerte, se agregó anhídrido tríflico (0.6 mL, 3.6 mmol, 3 equivalentes) gota a gota con ayuda de una jeringa. Después de 30 minutos y manteniendo la temperatura, el ácido carboxílico **34a** (430 mg, 1.2 mmol) disuelto en 10 mL de diclorometano se agregó con cánula a la mezcla de reacción. Una vez que la reacción alcanzó la temperatura del ambiente se mantuvo la agitación durante 36 horas. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación, se extrajo con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, los productos se purificaron en cromatografía por columna de gel de sílice y eluidos con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo.

6.4.1.2 Método II para la preparación del compuesto **33a**

A una solución de 4-*ter*-butilpiridina (0.7 mL, 5 mmol) en 30 mL de diclorometano anhidro a 0 °C y bajo atmosfera inerte, se agregó anhídrido tríflico (2.5 mL, 15 mmol, 3 equivalentes) gota a gota con ayuda de una jeringa. Después de 30 minutos y manteniendo la temperatura, el acetal de cetena **4a** (0.25 mL, 5.5 mmol, 1.1 equivalentes) se agregó a la mezcla de reacción. Una vez que la reacción alcanzó la temperatura del ambiente se mantuvo la agitación durante 4 días. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación, se extrajo con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, el producto se purificó en cromatografía por columna de gel de sílice y eluido con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo.

6. Sección experimental

[33a] 5-*ter*-butil-7,7-dimetil-8-oxo-2-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-il 2-{4-*ter*-butil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidropiridin-2-il}-2-metilpropanoato



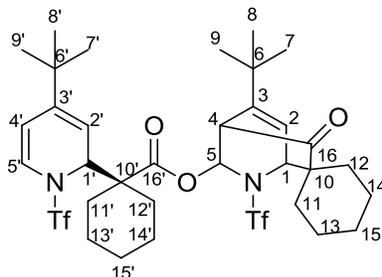
(C₂₈H₃₈F₆N₂O₇S₂, *M* = 692.73 g/mol) 22% de rendimiento. Sólido viscoso, p.f. 144 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.21 (m, 2H, H2, H5'), 5.98 (dd, ¹*J*_{H-H} = 12 Hz, ²*J*_{H-H} = 3 Hz, 1H, H5), 5.66 (d, *J*_{H-H} = 3 Hz, 1H, H4'), 5.17 (dd, ¹*J*_{H-H} = 6 Hz, ²*J*_{H-H} = 21 Hz, 1H, H2'), 4.61 (d, *J*_{H-H} = 6 Hz, 1H, H1'), 4.24 (dd, ¹*J*_{H-H} = 6 Hz, ²*J*_{H-H} = 3 Hz, 1H, H1), 3.49 (s, 1H, H4), 1.16-0.84 (m, 30H, H11, H12 H11', H12', H7-H9 y H7'-H9'). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 207.4 (C13), 173.22 (C13'), 149.13 (C3), 145.16 (C3'), 126.89 (C2), 124.49 (C5'), 119.93 (c, *J*_{C-F} = 322 Hz, CF₃), 116.52 (C4'), 111.75 (C2'), 82.27 (C5), 64.24 (C1), 60.10 (C1'), 55.16 (C4), 49.98 (C10), 46.47 (C10'), 34.90 (C6), 33.92 (C6'), 28.45 (C7-C9), 27.77 (C7'-C9'), 26.05 (C11), 22.89 (C12), 22.15, (C11'), 18.17 (C12'). **IR** (KBr, cm⁻¹): ν 1760 (C=O), 1748 (C=O), 1649 (C=C), 1409 (S=O_{sim}). **EM FAB**⁺ *m/z* (int. rel., %) 691 (2, [M - 1]⁺), 268 (100, [M - 424]⁺).

6.4.2 Preparación de 33b y 33b'

A una solución del ácido carboxílico **34b** (800 mg, 2 mmol) en 25 mL de diclorometano anhidro a -78 °C y bajo atmosfera inerte, se agregó anhídrido triflico (1 mL, 6 mmol, 3 equivalentes) gota a gota con ayuda de una jeringa. Una vez que la reacción alcanzó la temperatura del ambiente se mantuvo la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, los productos observados en la cromatografía en capa fina fueron purificados por cromatografía por columna de gel de sílice, eluido con mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo (v/v 99:1) y *n*-hexano/diclorometano (v/v 93:7), para **33b** y **33b'** respectivamente.

6. Sección experimental

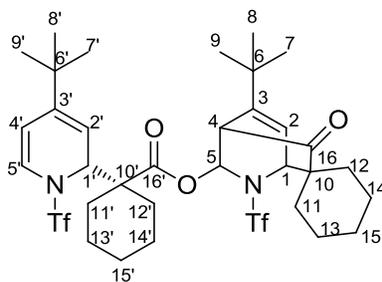
[33b] **8-ter-butil-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-6-aza-espiro[biciclo[2.2.2]octan-2,1'-ciclohexan]-7-en-5-il 1-{4-ter-butil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidropiridin-2-il}ciclohexancarboxilato**



($C_{34}H_{46}F_6N_2O_7S_2$, $M = 772.86$ g/mol) 31% de rendimiento. Sólido blanco, p.f. 145 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.49 (d, $J_{H-H} = 7.5$ Hz, 1H, H5'), 6.40 (d, $J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1H, H2), 6.29 (d, $J_{H-H} = 3.3$ Hz, 1H, H5), 5.87 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1H, H4'), 5.38 (d, $J_{H-H} = 6$ Hz, 1H, H2'), 4.83 (d, $J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1H, H1), 4.63 (d, $J_{H-H} = 6.3$ Hz, 1H, H1'), 3.73 (d, $J_{H-H} = 1.5$ Hz, 1H, H4) 2.01-1.25 (m, 20H, H11-H15 y H11'-H15'), 1.09 (s, 9H, H7-H9) 1.06 (s, 9H, H7'-H9'). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 206.76 (C16), 170.54 (C16'), 149.20 (C3), 144.41 (C3'), 124.91 (C2), 124.74 (C5'), 119.93 (c, $J_{C-F} = 322$ Hz, CF_3), 116.37 (C4'), 110.84 (C2'), 61.23 (C5), 55.08 (C1), 54.95 (C1'), 50.36 (C4), 34.85 (C10), 33.92 (C10'), 34.63 31.28 29.95 27.49 25.41 25.26 22.79 22.46 21.40 20.66 (C11-C15 y C11'-C15'), 28.58 (C7-C9), 27.42 (C7'-C9'). **IR** (KBr, cm^{-1}): ν 1769 (C=O), 1750 (C=O), 1654 (C=C), 1400 (S=O_{sim}). **EM FAB $^+$** m/z (int. rel., %) 771 (1, $[M-1]^+$), 639 (3, $[M-133]^+$), 268 (100, $[M-504]^+$).

137

[33b'] **8-ter-butil-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-6-aza-espiro[biciclo[2.2.2]octan-2,1'-ciclohexan]-7-en-5-il 1-{4-ter-butil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,2-dihidropiridin-2-il}ciclohexancarboxilato**



($C_{34}H_{46}F_6N_2O_7S_2$, $M = 772.86$ g/mol) 31% de rendimiento. Sólido blanco, p.f. 147 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.49 (d, $J_{H-H} = 9$ Hz, 1H, H5'), 6.41 (d, $J_{H-H} = 6$ Hz, 1H, H2), 6.22 (d, $J_{H-H} = 3$ Hz, 1H, H5), 5.91 (dd, $^1J_{H-H} = 9$ Hz, $^2J_{H-H} = 3$ Hz, 1H, H4'), 5.37 (d, $J_{H-H} = 6$ Hz, 1H, H2'), 4.85 (d, $J_{H-H} = 6$ Hz, 1H, H1), 4.55 (d, $J_{H-H} = 6$ Hz, 1H, H1'), 3.80 (m, 1H, H4), 2.03-1.25 (m, 20H, H11-H15 y H11'-H15'), 1.11 (s, 9H, H7-H9) 1.09 (s, 9H, H7'-H9'). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 207.26 (C16), 171.33 (C16'), 149.12 (C3), 144.77 (C3'), 126.14 (C2), 124.81 (C5'), 119.93 (c, J_{C-F}

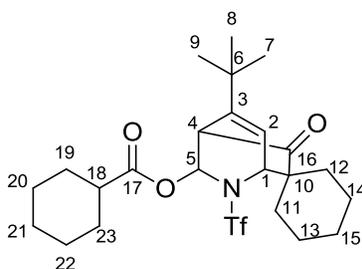
6. Sección experimental

= 322 Hz, CF₃), 116.73 (C4'), 110.73 (C2'), 61.14 (C5), 55.78 (C1), 55.22 (C1'), 50.45 (C4), 34.84 (C10), 34.06 (C10'), 34.44 30.44 29.98 27.40 25.40 25.27 22.88 22.63 21.37 20.69 (C11-C15 y C11'-C15'), 28.62 (C7-C9), 27.33 (C7'-C9'). **IR** (KBr, cm⁻¹): ν 1731 (C=O), 1630 (C=C), 1410 (S=O_{sim}). **EM FAB**⁺ *m/z* (int. rel., %) 771 (2, [M - 1]⁺), 639 (10, [M - 133]⁺), 268 (100, [M - 504]⁺).

6.4.3 Preparación de **35b** y **36b**'

A una solución de 4-*ter*-butilpiridina (0.7 mL, 5 mmol) en 25 mL de diclorometano anhidro a -78 °C y bajo atmosfera inerte, se agregó anhídrido triflico (4.2 mL, 25 mmol, 5 equivalentes) gota a gota con ayuda de una jeringa. Después de 30 minutos y manteniendo la temperatura, el acetal de cetena **4b** (1.5 mL, 5.5 mmol, 1.1 equivalentes) se agregó a la mezcla de reacción. Una vez que la reacción alcanzó la temperatura del ambiente se mantuvo la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación, se extrajo con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada por celita y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, el producto se purificó en cromatografía por columna de gel de sílice y eluido con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo. Finalmente, los productos se purificaron en cromatografía por columna de gel de sílice y eluidos con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo.

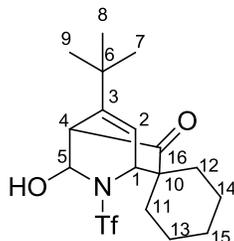
[**36b**] **8-*ter*-butil-3-oxo-6-[(trifluorometil)sulfonyl]-6-aza-espiro[biciclo[2.2.2]octan-2,1'-ciclohexan]-7-en-5-il ciclohexancarboxilato**



(C₂₂H₃₄F₃NO₅S, *M* = 505.59 g/mol) 23% de rendimiento. Sólido viscoso. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (d, *J*_{H-H} = 5.7 Hz, 1H, H2), 6.18 (d, *J*_{H-H} = 3 Hz, 1H, H5), 4.86 (t, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H, H1), 3.67 (dd, ¹*J*_{H-H} = 3.6 Hz, ²*J*_{H-H} = 1.8 Hz, 1H, H4), 2.30–1.22 (m, 20H, H11-H15 y H19-H23) 1.08 (s, 9H, H7-H9). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 207.31 (C16), 174.01 (C17), 149.37 (C3), 125.98 (C2), 81.49 (C5), 59.61 (C1), 55.25 (C4), 42.84 (C18), 34.49 (C6), 34.84 29.84 28.56 28.38 25.63 25.31 25.25 25.19 21.26 20.69 (C10-C15 y C19-C23), 27.40 (C7-C9).). **IR** (KBr, cm⁻¹): ν 1738 (C=O), 1638 (C=C), 1403 (S=O_{sim}). **EM FAB**⁺ *m/z* (int. rel., %) 504 (2, [M - 1]⁺), 269 (100, [M - 503]⁺), 268 (100, [M - 237]⁺).

6. Sección experimental

[35b] **8-*ter*-butil-5-hidroxi-6-[(trifluorometil)sulfonil]-6-aza-espiro[biciclo[2.2.2]octan-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona**



(C₁₇H₂₄F₃NO₄S, *M* = 395.44 g/mol) 19 % de rendimiento. Sólido blanco, p.f. 116 °C . **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (d, *J*_{H-H} = 5.4 Hz, 1H, H2), 5.27 (s, 1H, H5), 4.77 (d, *J*_{H-H} = 5.7 Hz, 1H, H1), 3.61 (dd, ¹*J*_{H-H} = 3 Hz, ²*J*_{H-H} = 1.8 Hz, 1H, H4), 2.38–1.25 (m, 10H, H11–H15) 1.08 (s, 9H, H7–H9). **RMN ¹³C** (62.5 MHz, CDCl₃) δ 207.83 (C13), 149.46 (C3), 125.34 (C2), 82.39 (C5), 58.79 (C1), 56.42 (C4), 50.94 (C10), 42.67 (C6), 34.88 30.18 28.81 25.15 21.28 (C11–C15), 27.40 (C7–C9). **IR** (KBr, cm⁻¹): ν 3407 (OH), 1730 (C=O), 1642 (C=C), 1451 (S=O_{sim}). **EM IE⁺** *m/z* (int. rel., %) 395 (2, M⁺), 268 (100, [M – 127]⁺).

6. Sección experimental

6.5 Pruebas biológicas

6.5.1 Ensayos preliminares de citotoxicidad. Determinación del porcentaje de inhibición celular.

Para los ensayos preliminares de citotoxicidad se utilizaron seis diferentes líneas celulares de cáncer humano que pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute):

- Adenocarcinoma de colón HCT-15
- Leucemia mieloblástica crónica K-562
- Adenocarcinoma de glándulas mamarias MCF-7
- Adenocarcinoma de próstata PC-3
- Adenocarcinoma de pulmón SKLU-1
- Células de cáncer del sistema nervioso central U251.

6.5.1.1 Preparación de las líneas celulares

Las células fueron adaptadas al medio de cultivo RMPI-1640 (medio 1640 del Roswell Park Memorial Institute) adicionando suero fetal bovino al 10% y una mezcla de antibióticos-antimicóticos al 10% y 2 mM de glutamina. Con excepción de la línea K-562, las líneas restantes se adherieron 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 inocuo y se resuspendieron en 0.045 mL de azul de triptófano.

6.5.1.2 Conteo de células viables

Se tomó una alícuota de 10 μ L y el conteo de las células se realizó en una cámara Neubauer con ayuda de un microscopio. El número de células por mL de suspensión se calculó con la siguiente ecuación.

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

Dónde:

C = Número de células en 1 mL de suspensión

RC = Promedio de células obtenidas del conteo de la cámara de Neubauer

6. Sección experimental

Una vez determinado el número de células por mililitro se depositó el inocuo en un volumen celular de 10 μL /pozo.

6.5.1.3 Ensayo de actividad citotóxica

Se utilizaron microplacas de plástico, cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó por 24 horas a 37 °C bajo atmósfera de CO_2 al 5% y 100% de humedad relativa. Una vez que las células se encuentran en fase exponencial de crecimiento se adicionaron soluciones de los compuestos problema en concentración de 50 μL en 100 μL de DMSO y aforando hasta 200 μL , para finalmente incubar las células durante 48 horas bajo las mismas condiciones.

Al finalizar el periodo de incubación se fijaron las células *in situ*, añadiendo 50 μL de ácido tricloroacético al 50% para las células adheridas, y 80% para las células en suspensión, para incubarse nuevamente durante 60 minutos a 4°C.

Las células se tiñeron con 100 μL de sulforodamina B (SRB) al 0.4% e incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar 3 veces con una solución de ácido acético al 1% y secar completamente, se adicionaron 100 μL de solución 10 mM *buffer tris* (Sigma).

Finalmente la densidad óptica (DO) o absorbancia se determinó en un lector de microplacas, con una longitud de onda de 515 nm. La intensidad de color es directamente proporcional al número de células vivas, y por lo tanto, a mayor coloración menor porcentaje de inhibición de crecimiento celular.

La citotoxicidad se calculó conforme a la siguiente ecuación.

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

Dónde:

A = Densidad óptica (DO) de las células sin tratamiento

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

6.5.2 Cálculo de curvas de concentración inhibitoria CI_{50}

Los compuestos que presentaron resultados elevados de inhibición celular (>80%) se utilizaron para determinar la concentración que inhibe el crecimiento del 50% de las células cancerosas. Se realizaron las curvas de concentración de las sustancias problema contra la respuesta para las líneas celulares cancerosas humanas, usando el mismo procedimiento de los ensayos preliminares, para cada uno de los puntos de las curvas.

6. Sección experimental

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

A los datos de cada gráfica se les aplicó una regresión lineal, obteniendo su ecuación tipo $y = mx + b$, de la que se puede despejar:

$$CI_{50} = \frac{50 - b}{m}$$

Se calculó el promedio y la desviación estándar (σ) de los valores observados, así como el error estándar (ES).

ANEXOS

Información cristalográfica

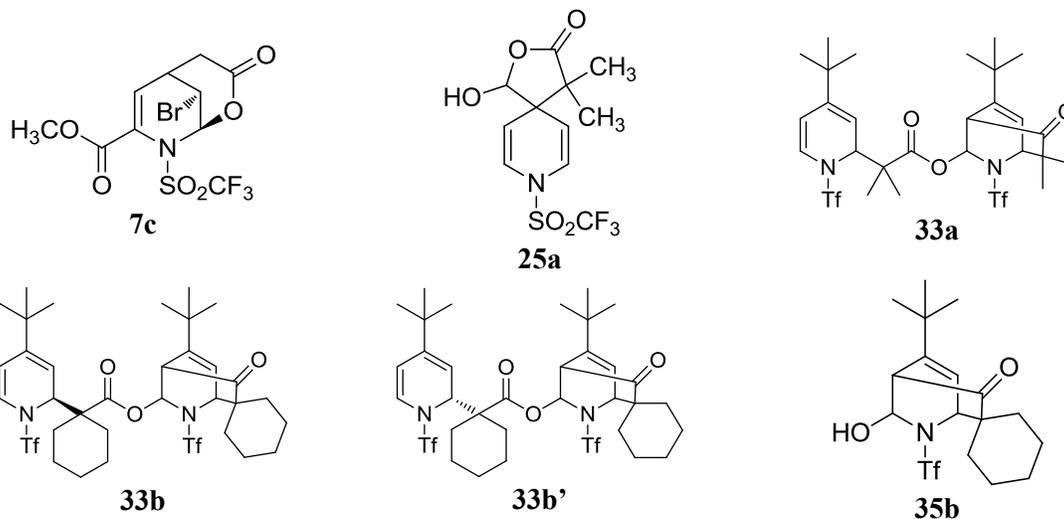


Tabla A1. Datos cristalográficos generales.

Compuesto	7c	25a	32a	33b	33b'	35b
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₉ BrF ₃ NO ₆ S	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₅ S	C ₂₈ H ₃₈ F ₆ N ₂ O ₇ S ₂	C ₃₄ H ₄₆ F ₆ N ₂ O ₇ S ₂	C ₃₄ H ₄₆ F ₆ N ₂ O ₇ S ₂	C ₁₇ H ₂₄ F ₃ NO ₄ S
Peso molecular (g/mol)	408.15	327.28	692.73	772.85	772.85	395.44
Tamaño del cristal (mm)	0.268 x 0.256 x 0.184	0.484 x 0.396 x 0.072	0.11 x 0.14 x 0.15	0.317 x 0.274 x 0.195	0.246 x 0.174 x 0.086	0.12 x 0.20 x 0.25
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.710730	1.54184	0.71073	0.710730
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclinico	Monoclínico	Ortorómbico	Tetragonal
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	P-1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>Pca</i> 2 ₁	I-4
Dimensiones de la celda unidad:						
a (Å)	9.169(1)	6.574(1)	10.1963(5)	21.891(4)	29.133(6)	14.759(5)
b (Å)	14.035(2)	10.314(1)	11.4977(15)	13.209(2)	9.233(2)	14.759(5)
c (Å)	10.743(2)	20.608(2)	16.167(2)	28.295(5)	14.142(3)	19.642(2)
α (°)	90	90	96.097(11)	90	90	90
β (°)	97.213(2)	94.594(2)	98.185(7)	104.510(4)	90	90
γ (°)	90	90	111.335(7)	90	90	90
Volumen (Å ³)	1371.5(3)	1392.8(3)	1721.6(3)	7921(2)	3803.9(14)	4279(2)
Z	4	4	2	8	4	8
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.977	1.561	1.34	1.296	1.349	1.23

Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	3.214	0.288	0.231	1.867	0.217	0.196
Intervalo θ (°)	2.24 a 25.36	1.98 a 27.86	3 a 19	2.08 a 66.85	2.01 a 25.65	1 a 25
Reflexiones colectadas	7392	13622	29940	78205	30023	5882

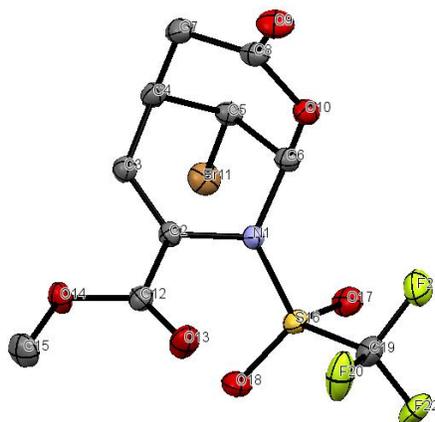


Tabla A2. Distancias de enlace (Å) de **7c**.

N(1)-C(2)	1.434(3)	C(8)-O(9)	1.192(4)
N(1)-C(6)	1.459(4)	C(8)-O(10)	1.372(4)
N(1)-S(16)	1.647(2)	C(12)-O(13)	1.195(4)
C(2)-C(3)	1.325(4)	C(12)-O(14)	1.325(3)
C(2)-C(12)	1.496(4)	O(14)-C(15)	1.442(4)
C(3)-C(4)	1.501(4)	S(16)-O(18)	1.411(2)
C(4)-C(5)	1.503(4)	S(16)-O(17)	1.416(2)
C(4)-C(7)	1.528(4)	S(16)-C(19)	1.843(4)
C(5)-C(6)	1.521(4)	C(19)-F(20)	1.301(5)
C(5)-Br(11)	1.940(3)	C(19)-F(22)	1.313(5)
C(6)-O(10)	1.437(3)	C(19)-F(21)	1.329(5)
C(7)-C(8)	1.494(4)		

Tabla A3. Ángulos de enlace (°) de **7c**.

C(2)-N(1)-C(6)	115.3(2)	O(10)-C(8)-C(7)	118.9(3)
C(2)-N(1)-S(16)	122.5(2)	C(8)-O(10)-C(6)	123.7(2)
C(6)-N(1)-S(16)	117.8(2)	O(13)-C(12)-O(14)	124.9(3)
C(3)-C(2)-N(1)	120.2(3)	O(13)-C(12)-C(2)	124.8(3)
C(3)-C(2)-C(12)	120.4(3)	O(14)-C(12)-C(2)	110.2(2)
N(1)-C(2)-C(12)	118.5(2)	C(12)-O(14)-C(15)	116.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)	124.6(3)	O(18)-S(16)-O(17)	122.2(2)
C(3)-C(4)-C(5)	110.8(2)	O(18)-S(16)-N(1)	109.8(1)
C(3)-C(4)-C(7)	108.3(3)	O(17)-S(16)-N(1)	108.8(1)
C(5)-C(4)-C(7)	106.0(2)	O(18)-S(16)-C(19)	107.7(2)
C(4)-C(5)-C(6)	107.3(2)	O(17)-S(16)-C(19)	101.6(2)
C(4)-C(5)-Br(11)	112.4(2)	N(1)-S(16)-C(19)	105.1(1)
C(6)-C(5)-Br(11)	110.0(2)	F(20)-C(19)-F(22)	109.1(5)
O(10)-C(6)-N(1)	108.1(2)	F(20)-C(19)-F(21)	108.1(5)
O(10)-C(6)-C(5)	110.6(2)	F(22)-C(19)-F(21)	107.5(4)
N(1)-C(6)-C(5)	111.7(2)	F(20)-C(19)-S(16)	116.8(5)
C(8)-C(7)-C(4)	113.5(2)	F(21B)-C(19)-S(16)	112.4(14)
O(9)-C(8)-O(10)	116.4(3)	F(22)-C(19)-S(16)	107.2(6)
O(9)-C(8)-C(7)	124.6(3)	F(21)-C(19)-S(16)	107.8(5)

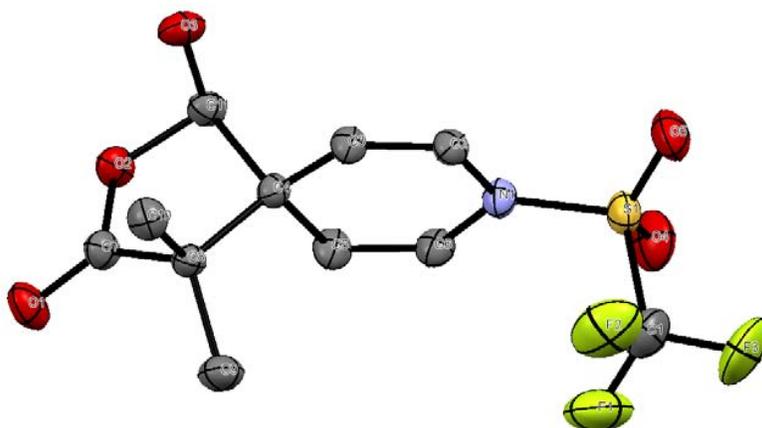


Tabla A4. Distancias de enlace (Å) de **25a**.

C(1)-F(3)	1.277(5)	C(3)-C(4)	1.500(2)
C(1)-F(2)	1.288(6)	C(4)-C(5)	1.503(2)
C(1)-F(1)	1.298(6)	C(4)-C(11)	1.548(2)
C(1)-S(1)	1.821(4)	C(4)-C(8)	1.565(2)
S(1)-O(5)	1.425(5)	O(1)-C(7)	1.204(2)
S(1)-O(4)	1.446(7)	O(2)-C(7)	1.334(2)
S(1)-N(1)	1.618(2)	O(2)-C(11)	1.462(2)
N(1)-C(2)	1.415(3)	O(3)-C(11)	1.357(2)
N(1)-C(6)	1.419(4)	C(7)-C(8)	1.512(2)
C(2)-C(3)	1.327(4)	C(8)-C(9)	1.528(2)
C(6)-C(5)	1.338(4)	C(8)-C(10)	1.529(3)

Tabla A5. Ángulos de enlace (°) de **25a**.

F(3)-C(1)-F(2)	109.1(5)	C(3)-C(4)-C(11)	113.27(14)
F(3)-C(1)-F(1)	111.7(5)	C(5)-C(4)-C(11)	107.06(14)
F(2)-C(1)-F(1)	102.7(6)	C(3)-C(4)-C(8)	114.18(13)
F(3)-C(1)-S(1)	111.0(3)	C(5)-C(4)-C(8)	111.21(15)
F(2)-C(1)-S(1)	110.2(4)	C(11)-C(4)-C(8)	101.53(13)
F(1)-C(1)-S(1)	111.9(4)	C(6)-C(5)-C(4)	124.2(2)
O(5)-S(1)-O(4)	126.4(4)	C(7)-O(2)-C(11)	110.87(13)
O(5)-S(1)-N(1)	108.5(2)	O(1)-C(7)-O(2)	121.40(16)
O(4)-S(1)-N(1)	108.6(3)	O(1)-C(7)-C(8)	127.07(17)
O(5)-S(1)-C(1)	104.5(3)	O(2)-C(7)-C(8)	111.53(15)
O(4)-S(1)-C(1)	102.2(4)	C(7)-C(8)-C(9)	111.90(15)
N(1)-S(1)-C(1)	104.27(17)	C(7)-C(8)-C(10)	106.78(15)
C(2)-N(1)-C(6)	117.5(2)	C(9)-C(8)-C(10)	108.76(16)
C(2)-N(1)-S(1)	121.7(2)	C(7)-C(8)-C(4)	100.86(13)
C(6)-N(1)-S(1)	120.4(2)	C(9)-C(8)-C(4)	114.24(15)
C(3)-C(2)-N(1)	121.8(3)	C(10)-C(8)-C(4)	113.90(14)
C(5)-C(6)-N(1)	121.8(3)	O(3)-C(11)-O(2)	111.17(15)
C(2)-C(3)-C(4)	125.1(2)	O(3)-C(11)-C(4)	112.09(14)
C(3)-C(4)-C(5)	109.23(14)	O(2)-C(11)-C(4)	103.21(13)

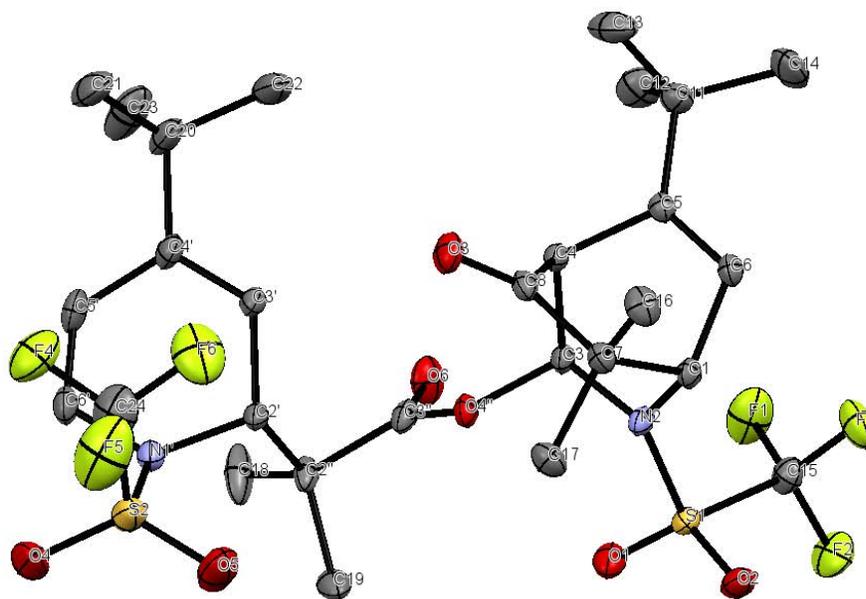


Tabla A6. Distancias de enlace (Å) de 33a.

S(1)-C(15)	1.844(2)	C(11)-C(14)	1.538(4)
S(1)-O(1)	1.4315(17)	C(15)-F(1)	1.317(3)
S(1)-O(2)	1.4344(17)	C(15)-F(2)	1.329(3)
S(1)-N(2)	1.6139(16)	C(15)-F(3)	1.320(3)
S(2)-C(24)	1.858(4)	C(18)-C(2'')	1.533(4)
S(2)-O(4)	1.436(2)	C(19)-C(2'')	1.550(4)
S(2)-O(5)	1.426(2)	C(20)-C(21)	1.551(4)
S(2)-N(11)	1.634(2)	C(20)-C(22)	1.536(5)
C(1)-C(6)	1.522(3)	C(20)-C(23)	1.539(5)
C(1)-C(7)	1.561(3)	C(20)-C(4')	1.530(3)
C(1)-N(2)	1.510(2)	C(24)-F(4)	1.324(4)
C(3)-C(4)	1.550(3)	C(24)-F(5)	1.328(4)
C(3)-O(4'')	1.455(2)	C(24)-F(6)	1.320(5)
C(3)-N(2)	1.467(2)	C(2')-C(3')	1.515(3)
C(4)-C(5)	1.537(3)	C(2')-C(2'')	1.576(3)
C(4)-C(8)	1.538(3)	C(2')-N(11)	1.506(3)
C(5)-C(6)	1.343(3)	C(3')-C(4')	1.345(3)
C(5)-C(11)	1.532(3)	C(4')-C(5')	1.482(3)
C(7)-C(8)	1.546(3)	C(5')-C(6')	1.326(4)
C(7)-C(16)	1.545(3)	C(6')-N(11)	1.442(3)
C(7)-C(17)	1.551(3)	C(2'')-C(3'')	1.539(3)
C(8)-O(3)	1.215(2)	C(3'')-O(6)	1.195(3)
C(11)-C(12)	1.539(4)	C(3'')-O(4'')	1.368(2)
C(11)-C(13)	1.538(4)		

Tabla A7. Ángulos de enlace (°) de 33a.

C(15)-S(1)-O(1)	104.54(11)	C(15)-S(1)-O(2)	104.17(10)
O(1)-S(1)-O(2)	122.78(11)	C(15)-S(1)-N(2)	105.91(10)
O(1)-S(1)-N(2)	108.53(9)	O(2)-S(1)-N(2)	109.51(10)
C(24)-S(2)-O(4)	105.22(17)	C(24)-S(2)-O(5)	105.08(18)

O(4)-S(2)-O(5)	122.89(14)	C(24)-S(2)-N(11)	105.04(13)
O(4)-S(2)-N(11)	108.01(14)	O(5)-S(2)-N(11)	109.17(12)
C(6)-C(1)-C(7)	109.71(15)	C(6)-C(1)-N(2)	106.84(16)
C(7)-C(1)-N(2)	106.53(14)	C(4)-C(3)-O(4")	107.31(14)
C(4)-C(3)-N(2)	107.19(15)	O(4")-C(3)-N(2)	107.56(16)
C(3)-C(4)-C(5)	109.78(15)	C(3)-C(4)-C(8)	106.39(16)
C(5)-C(4)-C(8)	107.10(15)	C(4)-C(5) C(6)	111.76(17)
C(4)-C(5)-C(11)	119.71(17)	C(6)-C(5)-C(11)	128.48(18)
C(1)-C(6)-C(5)	115.03(16)	C(1)-C(7)-C(8)	105.36(16)
C(1)-C(7)-C(16)	110.60(16)	C(8)-C(7)-C(16)	108.78(17)
C(1)-C(7)-C(17)	112.36(17)	C(8)-C(7)-C(17)	110.16(17)
C(16)-C(7)-C(17)	109.46(18)	C(4)-C(8)-C(7)	112.79(15)
C(4)-C(8)-O(3)	123.0(2)	C(7)-C(8)-O(3)	124.2(2)
C(5)-C(11)-C(12)	110.2(2)	C(5)-C(11)-C(13)	108.53(19)
C(12)-C(11)-C(13)	109.0(2)	C(5)-C(11)-C(14)	110.3(2)
C(12)-C(11)-C(14)	108.9(2)	C(13)-C(11)-C(14)	110.0(2)
S(1)-C(15)-F(1)	110.65(16)	S(1)-C(15)-F(2)	109.52(17)
F(1)-C(15)-F(2)	109.2(2)	S(1)-C(15)-F(3)	110.91(16)
F(1)-C(15)-F(3)	108.6(2)	F(2)-C(15)-F(3)	108.0(2)
C(21)-C(20)-C(22)	109.1(3)	C(21)-C(20)-C(23)	109.4(2)
C(22)-C(20)-C(23)	108.5(3)	C(21)-C(20)-C(4')	108.8(2)
C(22)-C(20)-C(4')	111.3(2)	C(23)-C(20)-C(4')	109.7(3)
S(2)-C(24)-F(4)	109.6(3)	S(2)-C(24)-F(5)	109.5(3)
F(4)-C(24)-F(5)	108.7(3)	S(2)-C(24)-F(6)	110.2(2)
F(4)-C(24)-F(6)	110.1(3)	F(5)-C(24)-F(6)	108.7(4)
C(3')-C(2')-C(2")	113.22(19)	C(3')-C(2')-N(11)	109.98(15)
C(2")-C(2')-N(11)	111.09(15)	C(2')-C(3')-C(4')	123.15(19)
C(20)-C(4')-C(3')	123.2(2)	C(20)-C(4')-C(5')	118.8(2)
C(3')-C(4')-C(5')	117.9(2)	C(4')-C(5')-C(6')	121.3(2)
C(5')-C(6')-N(11)	120.8(2)	C(18)-C(2")-C(19)	110.9(2)
C(18)-C(2")-C(2')	113.18(18)	C(19)-C(2")-C(2')	110.2(2)
C(18)-C(2")-C(3")	107.8(2)	C(19)-C(2")-C(3")	108.62(18)
C(2')-C(2")-C(3")	105.90(15)	C(2")-C(3")-O(6)	126.8(2)
C(2")-C(3")-O(4")	110.4(2)	O(6)-C(3")-O(4")	122.8(2)
C(3)-O(4")-C(3")	116.93(16)	S(1)-N(2)-C(1)	123.50(12)
S(1)-N(2)-C(3)	120.72(13)	C(1)-N(2)-C(3)	114.67(14)
S(2)-N(11)-C(2')	119.40(15)	S(2)-N(11)-C(6')	117.11(16)
C(2')-N(11)-C(6')	118.05(19)		

Tabla A9. Ángulos de enlace (°) de 33b.

O(101)-S(101)-O(102)	123.16(17)	O(104)-S(102)-N(1')	109.49(13)
O(101)-S(101)-N(102)	108.76(12)	O(105)-S(102)-C(124)	104.02(15)
O(102)-S(101)-N(102)	108.61(15)	O(104)-S(102)-C(124)	104.20(14)
O(101)-S(101)-C(115)	106.9(3)	N(1')-S(102)-C(124)	105.22(13)
O(102)-S(101)-C(115)	100.7(4)	C(6')-N(1')-C(2')	117.4(2)
N(102)-S(101)-C(115)	107.5(3)	C(6')-N(1')-S(102)	117.80(18)
O(101)-S(101)-C(315)	100.8(4)	C(2')-N(1')-S(102)	121.97(16)
O(102)-S(101)-C(315)	108.9(4)	N(1')-C(2')-C(3')	109.34(18)
N(102)-S(101)-C(315)	105.0(3)	N(1')-C(2')-C(12'')	112.60(19)
C(106)-C(101)-N(102)	106.9(2)	C(3')-C(2')-C(12'')	113.7(2)
C(106)-C(101)-C(107)	109.4(2)	C(4')-C(3')-C(2')	123.5(2)
N(102)-C(101)-C(107)	107.31(18)	C(3')-C(4')-C(5')	117.2(2)
C(103)-N(102)-C(101)	113.63(19)	C(3')-C(4')-C(120)	124.0(2)
C(103)-N(102)-S(101)	120.58(17)	C(5')-C(4')-C(120)	118.8(2)
C(101)-N(102)-S(101)	122.16(15)	C(6')-C(5')-C(4')	122.0(2)
O(14'')-C(103)-N(102)	108.27(19)	C(5')-C(6')-N(1')	120.0(2)
O(14'')-C(103)-C(104)	107.39(18)	C(122)-C(120)-C(4')	109.0(3)
N(102)-C(103)-C(104)	107.10(18)	C(122)-C(120)-C(121)	109.6(3)
C(103)-C(104)-C(105)	109.65(19)	C(4')-C(120)-C(121)	111.7(2)
C(103)-C(104)-C(108)	107.7(2)	C(122)-C(120)-C(123)	109.3(3)
C(105)-C(104)-C(108)	106.5(2)	C(4')-C(120)-C(123)	108.8(3)
C(106)-C(105)-C(111)	128.5(2)	C(121)-C(120)-C(123)	108.4(3)
C(106)-C(105)-C(104)	111.5(2)	F(106)-C(124)-F(105)	110.7(6)
C(111)-C(105)-C(104)	120.0(2)	F(106)-C(124)-F(104)	109.0(6)
C(105)-C(106)-C(101)	115.4(2)	F(105)-C(124)-F(104)	108.5(6)
C(108)-C(107)-C(117)	109.5(2)	F(106)-C(124)-S(102)	106.7(7)
C(108)-C(107)-C(116)	108.4(3)	F(105)-C(124)-S(102)	110.4(8)
C(117)-C(107)-C(116)	108.7(3)	F(104)-C(124)-S(102)	111.5(6)
C(108)-C(107)-C(101)	104.6(2)	C(126)-C(125)-C(116)	111.4(3)
C(117)-C(107)-C(101)	114.1(2)	C(125)-C(126)-C(127)	109.8(4)
C(116)-C(107)-C(101)	111.2(2)	C(126)-C(127)-C(117)	111.9(4)
O(103)-C(108)-C(104)	122.8(3)	C(129)-C(128)-C(118)	112.2(3)
O(103)-C(108)-C(107)	123.8(3)	C(130)-C(129)-C(128)	110.5(3)
C(104)-C(108)-C(107)	113.4(2)	C(129)-C(130)-C(119)	110.6(3)
C(105)-C(111)-C(113)	109.4(3)	C(13'')-C(12'')-C(118)	108.5(2)
C(105)-C(111)-C(112)	109.1(3)	C(13'')-C(12'')-C(119)	111.53(19)
C(113)-C(111)-C(112)	109.6(3)	C(118)-C(12'')-C(119)	109.3(2)
C(105)-C(111)-C(114)	109.7(3)	C(13'')-C(12'')-C(2')	106.08(19)
C(113)-C(111)-C(114)	110.7(4)	C(118)-C(12'')-C(2')	113.0(2)
C(112)-C(111)-C(114)	108.3(4)	C(119)-C(12'')-C(2')	108.45(19)
F(102)-C(115)-F(101)	109.5(6)	O(106)-C(13'')-O(14'')	123.0(2)
F(102)-C(115)-F(103)	109.5(6)	O(106)-C(13'')-C(12'')	125.8(2)
F(101)-C(115)-F(103)	110.0(6)	O(14'')-C(13'')-C(12'')	111.06(19)
F(102)-C(115)-S(101)	108.2(6)	C(13'')-O(14'')-C(103)	117.77(17)
F(101)-C(115)-S(101)	107.4(8)		
F(103)-C(115)-S(101)	112.2(9)		
C(125)-C(116)-C(107)	112.8(4)		
C(107)-C(117)-C(127)	112.5(3)		
C(128)-C(118)-C(12'')	112.1(2)		
C(130)-C(119)-C(12'')	113.6(2)		
O(105)-S(102)-O(104)	122.90(15)		
O(105)-S(102)-N(1')	109.37(12)		

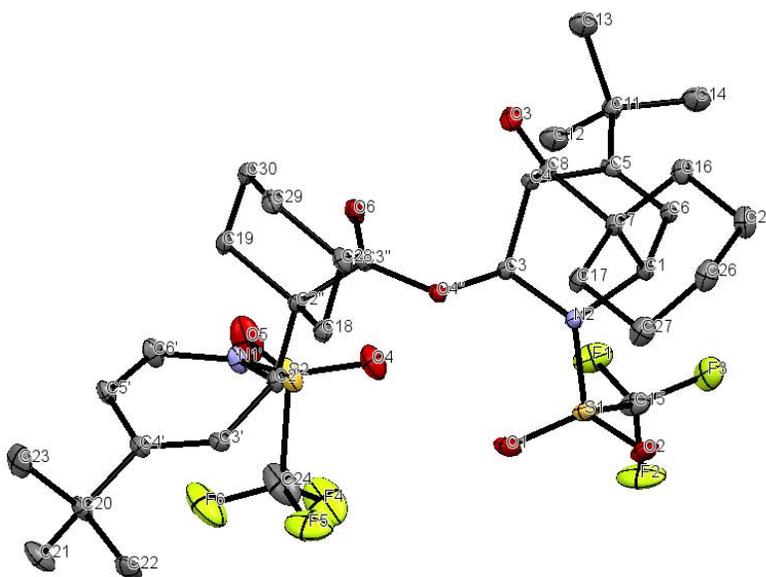
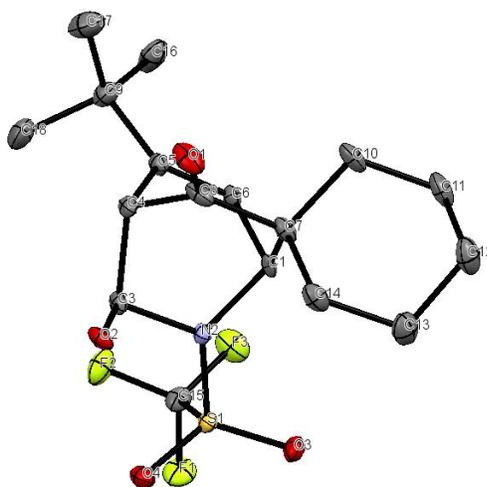


Tabla A10. Distancias de enlace (Å) de **33b'**.

S(1)-O(2)	1.412(4)	C(19)-C(30)	1.510(8)
S(1)-O(1)	1.421(5)	C(19)-C(2'')	1.561(7)
S(1)-N(2)	1.611(4)	S(2)-O(5)	1.394(6)
S(1)-C(15)	1.851(7)	S(2)-O(4)	1.418(5)
O(3)-C(8)	1.210(6)	S(2)-N(1')	1.622(5)
C(1)-C(6)	1.482(7)	S(2)-C(24)	1.835(14)
C(1)-N(2)	1.516(7)	N(1')-C(6')	1.403(8)
C(1)-C(7)	1.518(7)	N(1')-C(2')	1.492(6)
N(2)-C(3)	1.460(6)	C(2')-C(3')	1.517(7)
C(3)-O(4'')	1.453(6)	C(2')-C(2'')	1.568(7)
C(3)-C(4)	1.526(7)	C(3')-C(4')	1.324(7)
C(4)-C(8)	1.508(7)	C(4')-C(5')	1.431(8)
C(4)-C(5)	1.535(7)	C(4')-C(20)	1.543(8)
C(5)-C(6)	1.294(7)	C(5')-C(6')	1.331(8)
C(5)-C(11)	1.507(8)	C(20)-C(21)	1.500(9)
C(7)-C(8)	1.521(7)	C(20)-C(22)	1.520(9)
C(7)-C(17)	1.548(7)	C(20)-C(23)	1.536(9)
C(7)-C(16)	1.551(8)	C(24)-F(4)	1.288(11)
C(11)-C(13)	1.521(7)	C(24)-F(6)	1.302(14)
C(11)-C(14)	1.524(7)	C(24)-F(5)	1.317(14)
C(11)-C(12)	1.530(7)	C(25)-C(26)	1.515(9)
C(15)-F(1)	1.295(8)	C(26)-C(27)	1.544(10)
C(15)-F(2)	1.307(8)	C(28)-C(29)	1.511(8)
C(15)-F(3)	1.316(9)	C(29)-C(30)	1.499(8)
C(16)-C(25)	1.517(9)	C(2'')-C(3'')	1.505(7)
C(17)-C(27)	1.520(8)	C(3'')-O(6)	1.185(6)
C(18)-C(28)	1.532(8)	C(3'')-O(4'')	1.363(6)
C(18)-C(2'')	1.533(7)		

Tabla A11. Ángulos de enlace (°) de **33b'**.

O(2)-S(1)-O(1)	122.9(3)	O(5)-S(2)-N(1')	108.9(3)
O(2)-S(1)-N(2)	109.0(3)	O(4)-S(2)-N(1')	109.8(3)
O(1)-S(1)-N(2)	109.4(3)	O(5)-S(2)-C(24)	104.0(6)
O(2)-S(1)-C(15)	103.5(4)	O(4)-S(2)-C(24)	103.4(5)
O(1)-S(1)-C(15)	105.2(4)	N(1')-S(2)-C(24)	105.2(4)
N(2)-S(1)-C(15)	105.2(3)	C(6')-N(1')-C(2')	118.7(4)
C(6)-C(1)-N(2)	106.7(4)	C(6')-N(1')-S(2)	118.2(4)
C(6)-C(1)-C(7)	110.9(4)	C(2')-N(1')-S(2)	119.9(4)
N(2)-C(1)-C(7)	106.6(4)	N(1')-C(2')-C(3')	107.4(4)
C(3)-N(2)-C(1)	114.0(4)	N(1')-C(2')-C(2'')	112.3(4)
C(3)-N(2)-S(1)	120.9(4)	C(3')-C(2')-C(2'')	115.2(4)
C(1)-N(2)-S(1)	121.8(3)	C(4')-C(3')-C(2')	123.8(5)
O(4'')-C(3)-N(2)	105.2(4)	C(3')-C(4')-C(5')	117.7(5)
O(4'')-C(3)-C(4)	112.1(4)	C(3')-C(4')-C(20)	124.9(5)
N(2)-C(3)-C(4)	106.6(4)	C(5')-C(4')-C(20)	117.4(5)
C(8)-C(4)-C(3)	107.5(4)	C(6')-C(5')-C(4')	121.6(6)
C(8)-C(4)-C(5)	107.1(4)	C(5')-C(6')-N(1')	119.7(6)
C(3)-C(4)-C(5)	107.6(4)	C(21)-C(20)-C(22)	107.9(6)
C(6)-C(5)-C(11)	129.5(5)	C(21)-C(20)-C(23)	110.4(6)
C(6)-C(5)-C(4)	112.0(5)	C(22)-C(20)-C(23)	110.2(6)
C(11)-C(5)-C(4)	118.5(5)	C(21)-C(20)-C(4')	109.1(5)
C(5)-C(6)-C(1)	115.7(5)	C(22)-C(20)-C(4')	111.2(5)
C(1)-C(7)-C(8)	104.4(4)	C(23)-C(20)-C(4')	108.0(5)
C(1)-C(7)-C(17)	114.3(4)	F(4)-C(24)-F(6)	109.8(10)
C(8)-C(7)-C(17)	109.3(4)	F(4)-C(24)-F(5)	109.7(13)
C(1)-C(7)-C(16)	111.4(4)	F(6)-C(24)-F(5)	108.3(11)
C(8)-C(7)-C(16)	109.0(4)	F(4)-C(24)-S(2)	108.8(9)
C(17)-C(7)-C(16)	108.2(5)	F(6)-C(24)-S(2)	110.0(11)
O(3)-C(8)-C(4)	121.4(5)	F(5)-C(24)-S(2)	110.2(8)
O(3)-C(8)-C(7)	124.7(5)	C(26)-C(25)-C(16)	112.2(5)
C(4)-C(8)-C(7)	113.9(4)	C(25)-C(26)-C(27)	109.5(6)
C(5)-C(11)-C(13)	111.0(5)	C(17)-C(27)-C(26)	110.0(6)
C(5)-C(11)-C(14)	112.5(6)	C(29)-C(28)-C(18)	111.2(5)
C(13)-C(11)-C(14)	108.3(5)	C(30)-C(29)-C(28)	110.7(5)
C(5)-C(11)-C(12)	108.4(6)	C(29)-C(30)-C(19)	112.7(5)
C(13)-C(11)-C(12)	108.4(5)	C(3'')-C(2'')-C(18)	113.6(4)
C(14)-C(11)-C(12)	108.2(5)	C(3'')-C(2'')-C(19)	108.5(4)
F(1)-C(15)-F(2)	108.9(7)	C(18)-C(2'')-C(19)	108.5(4)
F(1)-C(15)-F(3)	108.8(7)	C(3'')-C(2'')-C(2')	104.7(4)
F(2)-C(15)-F(3)	107.9(7)	C(18)-C(2'')-C(2')	108.3(4)
F(1)-C(15)-S(1)	110.2(6)	C(19)-C(2'')-C(2')	113.4(4)
F(2)-C(15)-S(1)	110.1(5)	O(6)-C(3'')-O(4'')	122.5(5)
F(3)-C(15)-S(1)	110.9(6)	O(6)-C(3'')-C(2'')	126.3(5)
C(25)-C(16)-C(7)	112.7(5)	O(4'')-C(3'')-C(2'')	111.0(4)
C(27)-C(17)-C(7)	112.5(4)	C(3'')-O(4'')-C(3)	116.6(4)
C(28)-C(18)-C(2'')	112.9(5)		
C(30)-C(19)-C(2'')	110.3(4)		
O(5)-S(2)-O(4)	123.7(4)		


Tabla A12. Distancias de enlace (Å) de **35b**.

S(1)-C(15)	1.866(4)	C(7)-C(8)	1.530(7)
S(1)-O(3)	1.435(3)	C(7)-C(10)	1.561(6)
S(1)-O(4)	1.425(3)	C(7)-C(14)	1.548(7)
S(1)-N(2)	1.600(3)	C(8)-O(1)	1.219(6)
C(1)-C(6)	1.507(6)	C(9)-C(16)	1.530(8)
C(1)-C(7)	1.574(6)	C(9)-C(17)	1.522(9)
C(1)-N(2)	1.517(5)	C(9)-C(18)	1.557(9)
C(3)-C(4)	1.540(6)	C(10)-C(11)	1.517(8)
C(3)-O(2)	1.409(5)	C(11)-C(12)	1.517(9)
C(3)-N(2)	1.511(5)	C(12)-C(13)	1.520(9)
C(4)-C(5)	1.551(6)	C(13)-C(14)	1.524(8)
C(4)-C(8)	1.540(7)	C(15)-F(1)	1.340(5)
C(5)-C(6)	1.337(6)	C(15)-F(2)	1.327(6)
C(5)-C(9)	1.528(7)	C(15)-F(3)	1.318(6)

Tabla A13. Ángulos de enlace (°) de **35b**.

C(15)-S(1)-O(3)	103.3(2)	C(1)-C(6)-C(5)	115.6(3)
C(15)-S(1)-O(4)	104.9(2)	C(1)-C(7)-C(8)	104.8(3)
O(3)-S(1)-O(4)	122.0(2)	C(1)-C(7)-C(10)	109.6(3)
C(15)-S(1)-N(2)	106.20(19)	C(8)-C(7)-C(10)	110.3(4)
O(3)-S(1)-N(2)	109.95(18)	C(1)-C(7)-C(14)	113.9(4)
O(4)-S(1)-N(2)	109.06(17)	C(8)-C(7)-C(14)	109.5(4)
C(6)-C(1)-C(7)	109.0(3)	C(10)-C(7)-C(14)	108.5(4)
C(6)-C(1)-N(2)	107.3(3)	C(4)-C(8)-C(7)	114.4(4)
C(7)-C(1)-N(2)	106.5(3)	C(4)-C(8)-O(1)	121.9(5)
C(4)-C(3)-O(2)	107.4(3)	C(7)-C(8)-O(1)	123.7(5)
C(4)-C(3)-N(2)	106.1(3)	C(5)-C(9)-C(16)	110.4(4)
O(2)-C(3)-N(2)	111.1(3)	C(5)-C(9)-C(17)	110.5(5)
C(3)-C(4)-C(5)	110.4(3)	C(16)-C(9)-C(17)	109.2(5)
C(3)-C(4)-C(8)	106.4(4)	C(5)-C(9)-C(18)	108.2(4)
C(5)-C(4)-C(8)	105.8(3)	C(16)-C(9)-C(18)	109.4(5)
C(4)-C(5)-C(6)	112.1(4)	C(17)-C(9)-C(18)	109.1(5)
C(4)-C(5)-C(9)	119.7(4)	C(7)-C(10)-C(11)	113.3(5)
C(6)-C(5)-C(9)	128.2(4)	C(10)-C(11)-C(12)	111.4(5)

C(11)-C(12)-C(13)	110.9(4)	S(1)-C(15)-F(3)	110.7(3)
C(12)-C(13)-C(14)	111.5(5)	F(1)-C(15)-F(3)	109.2(4)
C(7)-C(14)-C(13)	112.8(4)	F(2)-C(15)-F(3)	109.7(4)
S(1)-C(15)-F(1)	108.4(3)	S(1)-N(2)-C(1)	122.2(2)
S(1)-C(15)-F(2)	110.3(3)	S(1)-N(2)-C(3)	120.3(2)
F(1)-C(15)-F(2)	108.5(4)	C(1)-N(2)-C(3)	114.7(3)

Artículo Publicado

Tetrahedron 70 (2014) 1861–1871



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet



Reactivity of pyridines bearing EWG with bis-(TMS)ketene acetals. Substituent-induced lactonization reaction



Alejandro Rivera-Hernández^{a,*}, Guillermo M. Chans^a, Henri Rudler^b, José G. López Cortés^a, R. Alfredo Toscano^a, Cecilio Álvarez-Toledano^{a,*}

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Mexico

^bInstitut Parisien de Chimie Moléculaire, UMR CNRS 7201, Université P. M. Curie, 4 place Jussieu, 75005 Paris Cedex 5, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 November 2013

Received in revised form 16 January 2014

Accepted 21 January 2014

Available online 25 January 2014

Keywords:

Cyclization
Pyridines
Silyl enol ethers
Nucleophilic additions
γ- and δ-Lactones

ABSTRACT

The nucleophilic addition of bis-(TMS)ketene acetals to pyridines substituted by electron-withdrawing groups, activated with triflic anhydride, leads to their corresponding dihydropyridine carboxylic acids in a first instance. These acids can be efficiently turned into new bicyclic lactones by either of three different methods: first, bicyclic γ-lactones were successfully obtained by an unprecedented Michael-type ring closing procedure assisted by silica gel; second, bicyclic δ-bromolactones were achieved by a NBS-promoted process; and third, the unexpected spontaneous formation of new hydroxy γ-spirolactones was observed. Along the work presented herein, the scope, limitations, and regioselectivity of these lactonization reactions were studied, confirming the utility of bis-(TMS)ketene acetals as 1,3-dinucleophiles in this type of reactions, extending thus the range of synthesis of a wide variety of new aza-compounds.

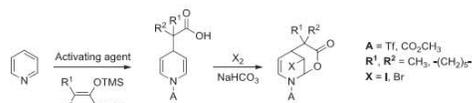
© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Pyridines emerge as one of the most prevalent heterocyclic structural units in pharmaceutical and agrochemical targets, as well as in material science.^{1–3} Pyridine derivatives are widely known as gifted starting materials for the synthesis of di- and tetrahydropyridines, and piperidines, which have been used as intermediates in alkaloid synthesis,^{4,5} in NADH models,^{6,7} and as important biologically active structures.^{8–12} It is known that one key aspect about the reactivity of pyridine and its derivatives is that once activated, they can react with a large variety of nucleophiles to afford substituted dihydropyridines,^{4,13–20} which can further be reactivated to undergo second nucleophilic additions.

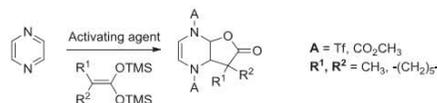
Following this approach, the activation of aza-aromatic compounds can be achieved through the nitrogen atom by alkyl chloroformate,^{21–23} acid chlorides^{24,25} or triflic anhydride,^{26–28} via their pyridinium salts.²⁹ Taking advantage of the pyridine activation versatility, we and other research groups have described the direct synthesis of functionalized polycyclic δ- and γ-lactones^{30–40} via a double nucleophilic addition of bis-(TMS)ketene acetals to previously activated pyridines, using the appropriate halogen to

induce the intramolecular cyclization step as is broadly shown in Scheme 1. Recently, it has been shown that this reaction can be extended to other aza-aromatic substrates, such as pyrazine, qui-



Scheme 1. General procedure for lactones synthesis through pyridine activation.

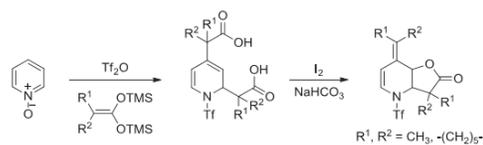
noxaline, and pyrimidine, where the course of the reaction depends on the activating agent and the ring-closure taking place in one-step without further activation (Scheme 2).^{37,41,42} We also reported that this method could be applied to pyridine N-oxide, affording



Scheme 2. General procedure for lactones synthesis through diaza-aromatic compounds activation.

* Corresponding authors. Tel.: +52 1 55 56 22 44 64; e-mail addresses: alejandro.rivera@comunidad.unam.mx (A. Rivera-Hernández), cecilio@unam.mx (C. Álvarez-Toledano).

tetrahydrofuro[3,2-*b*]pyridine-2(3*H*)-ones through a double activation procedure and an unexpected decarboxylation step (Scheme 3).³⁸ Monoaddition products, dihydropyridines, as well as the double addition products, tetrahydropyridine fused lactones, are of interest because of their biological activity^{13,14,43–46} and can be used as scaffolds for pharmaceutically interesting compounds, e.g., in crucial steps in the synthesis of alkaloids⁴⁷ and for both inter- and intramolecular paths to access polycyclic systems starting from pyridines.^{48,49}



Scheme 3. General procedure for lactone synthesis through pyridine *N*-oxide activation.

The preparation of γ - and δ -lactones from their respective dihydropyridine, dihydroquinoline or dihydroisoquinoline carboxylic acids is usually promoted by an appropriate halogen in large excess. Several alternative lactonization methods, which do not involve elemental halogens are increasingly investigated. They include acidic media³⁵ and the use of diverse electrophilic sources, such as CuBr_2 on alumina,^{35,37} silica gel (protolactonization),³¹ fluorine precursors,^{35,37} *m*-chloroperbenzoic acid (hydroxylactonization)³¹ and an excess of triflic anhydride through a radical trifluoromethylation mechanism.³⁶

In continuation of our research and with the objective to obtain insight into the factors governing the regiochemistry of the cyclization reaction as well as the electronic effect in the nucleophilic addition on pyridine derivatives, a variety of substituted pyridines was examined. We report in this paper the systematic study of the nucleophilic addition of bis-(TMS)ketene acetals to pyridines substituted by electron-withdrawing groups (such as methylcarboxylate, carbonitrile or carboxaldehyde, in the 2-, 3- or 4-positions) activated with triflic anhydride, with the aim of obtaining a new family of bicyclic lactones. This study led first to the successful preparation of new bicyclic γ -lactones by an unprecedented Michael-type ring closing procedure assisted by silica gel; second, new bicyclic γ - and δ -bromolactones were achieved by a NBS-promoted process; and finally, an unexpected formation of new hydroxy γ -spirolactones in a one-step procedure was observed. Electron-withdrawing groups were chosen to generate a favorable system for lactonization to undergo by an 1–4 addition process. On the other hand, alkyl substituents were tested in similar conditions by Rudler,³⁷ carrying to a mixture of two different addition products.

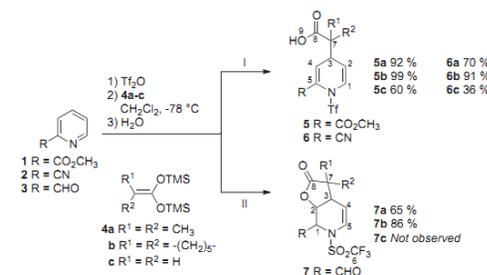
2. Results and discussion

2.1. Reactivity of 2-substituted pyridines as starting materials. Preparation of γ -lactones and δ -bromolactones

There are several known methods to access δ - and γ -lactones from their respective dihydropyridine carboxylic acids involving electrophilic sources to promote the cyclization step. We aimed for the molecular structures 5–6 because they own a conjugated 1,3-unsaturated system, appropriate for undergoing an intramolecular Michael-type 1,4-addition, which might lead selectively to γ -lactones 8–9. Similar cyclizations were successfully reported in the literature^{50–53} and gave access to γ -benzopyranones, δ -

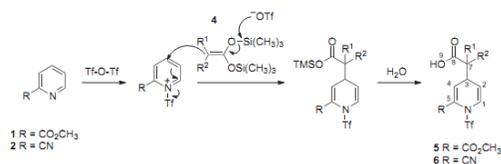
lactones, and 2-halocyclohexanols, generally employing a Lewis acid to promote the cyclization step.

According to the general procedure established by our research group,⁴¹ triflic anhydride (1.1 equiv) was added to a solution of methyl picolinate **1**, 2-cyanopyridine **2** or 2-pyridinecarboxaldehyde **3** in dry CH_2Cl_2 at -78°C , followed by 1.1 equiv of the appropriate bis-(TMS)ketene acetal **4a–c** (Scheme 4).⁵⁴



Scheme 4. Scope of reactivity of 2-substituted pyridines with bis-(TMS)ketene acetals.

Starting from methyl picolinate **1** and 2-cyanopyridine **2** (Route I, Scheme 4) the corresponding 1,4-dihydropyridine derivatives **5–6** were obtained as the result of the nucleophilic addition of the ketene acetal **4** at the 4-position in the pyridine ring. As can be seen, the addition proceeds regioselectively, leading to a single regioisomer (Scheme 5). However, under the same conditions, the reaction with 2-pyridinecarboxaldehyde **3** led directly to lactones **7a,b** (Route II, Scheme 4), although reaction of **3** with **4c** led to a complex reaction mixture where no products could be isolated.

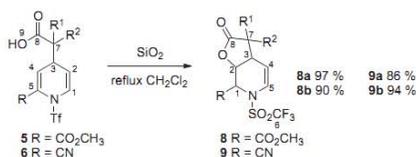


Scheme 5. Proposed mechanism for the formation of dihydropyridine carboxylic acids **5** and **6**.

The resulting carboxylic acids and lactones were isolated as white solids in moderate to excellent yields.

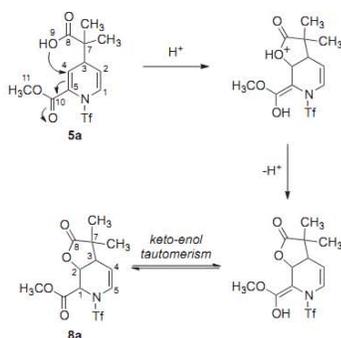
The elucidation of the structures of compounds **5–6** was performed through spectroscopic methods, especially by bidimensional NMR experiments and MS-FAB⁺ spectroscopy, to ensure proper assignments (see the Experimental section).

Once with the dihydropyridine carboxylic acids **5–6** in our hands, optimal conditions were sought to reproduce the lactonization process of compound **3**. Conveniently, we found that long-lasting purification by silica gel chromatography of compound **5a** produced a small amount of a second product, which was later identified as the γ -lactone **8a**. The involvement of silica gel in the cyclization step could be confirmed, since heating in reflux overnight of the isolated acids **5a,b** and **6a,b** in dichloromethane and in the presence of silica gel, led to the lactones **8a,b** and **9a,b**. These compounds could be isolated as white solids in practically quantitative yields without further purification (Scheme 6).



Scheme 6. Synthesis and yields of γ -lactones **8** and **9**.

Thus, it clearly appears that silica gel, displaying acidic behavior, promotes the formation of γ -lactones **8–9** via an intramolecular 1,4-addition of the carboxylic group to the unsaturated ester or to the nitrile, as can be seen in **Scheme 7** (exemplified with acid **5a**). In **3**, the high inductive effect of the carboxaldehyde group, compared to carbonitrile and methylcarboxylate promoted the direct formation of lactones **7a,b** right after the nucleophilic attack of ketene acetal **4** and the reaction work-up.



Scheme 7. Proposed mechanism for the formation of γ -lactone **8a** and analog molecules.

The structures of lactones **7–9** were unequivocally elucidated by spectroscopic means. Lactone formation was verified in the ^{13}C NMR spectra of such compounds by the appearance of the lactone carbonyl C8 signal at ≈ 178 ppm and of the alkyl carbon C2 signal around 72 ppm, the site where the cyclization took place.

On the other hand, despite our efforts, carboxylic acids **5c** and **6c** could not be transformed into their respective γ -lactones upon exposition to silica gel, nor upon treatment under acidic or basic conditions. We then pointed towards bromine-containing lactones, through the well-recognized halolactonization reaction.^{55–60} Also, bromine-containing compounds have interesting biological properties, in contrast to their non-halogenated analogs.^{61–64}

Under the reported conditions^{35,37,65,66} for bromolactonization of γ,δ -unsaturated carboxylic acids, employing *N*-bromosuccinimide (NBS) as a bromine source, in the presence of sodium bicarbonate and using acetonitrile as a solvent, acids **5c** and **6c** led to the δ -bromolactones **8c** and **9c** in low yields, whereas a reaction carried out in DCM gave slightly higher yields, as shown in **Table 1**.

Following the conditions reported by Katzenellenbogen⁶⁷ on the synthesis of halolactones from acetylenic acids, **5c** and **6c** led to **8c** and **9c** in 32% and 29% yields, respectively. Successive assays involving 20% of tetrabutylammonium hydroxide led to even higher yields. Finally, the yields further increased using TBAB, to 65% for **8c** and to 59% for **9c** (**Table 1**).

Table 1
Optimization of reaction conditions for the synthesis of δ -bromolactones **8c** and **9c**^a

Solvent	Additive, mol %	8c ^b	9c ^b
CH ₃ CN	—	12	10
CH ₂ Cl ₂	—	19	18
CH ₂ Cl ₂	TBAOH, 2%	32	29
CH ₂ Cl ₂	TBAOH, 20%	43	39
CH ₂ Cl ₂	TBAB, 20%	65	59

^a Reaction conditions: **5c**, **6c** (1.5 mmol), NBS (1.1 equiv), NaHCO₃ (1.2 equiv), solvent (30 mL), rt.

^b Isolated yields.

The ^1H NMR data of the isolated lactones are in agreement with the molecular structure of **8c** and **9c**, and confirmed the ring-closure and lactone formation (see the **Experimental section**).

Moreover, the molecular structure of δ -bromolactone **8c** was fully established through an X-ray diffraction analysis (**Fig. 1**).

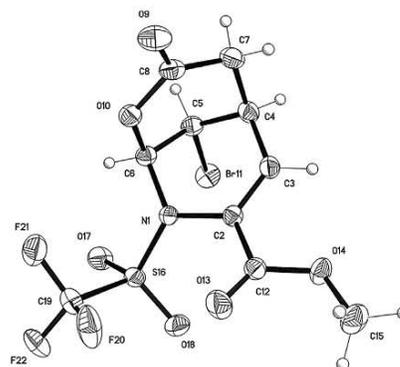


Fig. 1. ORTEP view of compound **8c**. Thermal ellipsoids at 30% probability level.

2.2. Reactivity of 3-substituted pyridines as starting materials. Preparation of γ - and δ -bromolactones

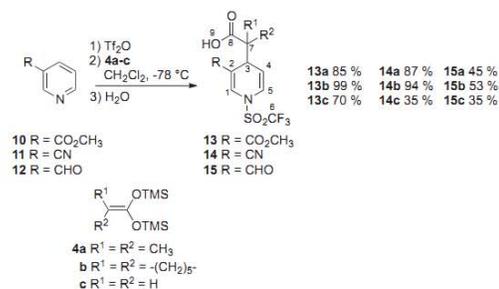
We were able to synthesize dihydropyridine carboxylic acids **13–15** starting from 3-substituted pyridines under the reaction conditions established above (**Scheme 8**), by treatment of a mixture of the corresponding pyridine (methyl nicotinate **10**, 3-cyano pyridine **11** or 3-pyridinecarboxaldehyde **12**), with triflic anhydride and the appropriate ketene acetal **4a–c**, in moderate to good yields. Again, only products of the nucleophilic addition on the 4-position in the pyridine ring were observed, highlighting the regioselectivity of the transformation.

Comparatively lower yields were obtained when 3-pyridine carboxaldehyde **12** was used as starting material, presumably due to the reactivity of carboxaldehyde group towards ketene acetals.⁶⁸

According to the ^1H NMR spectra of acids **13–15**, the addition takes place at position 4 of the pyridine ring, as found in 2-substituted substrates. The presence of a carboxylic acid was

1864

A. Rivera-Hernández et al. / Tetrahedron 70 (2014) 1861–1871



Scheme 8. Synthesis of dihydropyridine carboxylic acids **13–15**, with their respective yields.

confirmed by the ¹³C NMR spectra of **13–15**, which exhibits a carbonyl C8 signal near to 180 ppm.

In an attempt to generalize the preparation of lactones through an intramolecular 1,4-addition process, we expected that the obtained acids might lead to δ-lactones, under the prior established conditions of cyclization assisted by silica gel. However, no direct lactone formation was observed. This could be explained since the presence of the electron-withdrawing group at position 3 promotes the participation of nitrogen lone pair in a conjugated system, not favoring the 1,4-addition process.

Nonetheless, under optimal bromolactonization conditions described earlier, the acids **13** led to the δ-bromolactones **16a–c** in 94%, 80%, and 68% yield, respectively, as white solids. Surprisingly, bromolactonization of carboxylic acids **14** and **15** led to an inseparable mixture of two different products, with equal R_f on TLC: they correspond to δ-bromolactones of type I and to γ-bromolactones of type II. The ratio of the two lactones was determined upon integration of characteristic signals in the ¹H NMR spectra. The results are summarized in Table 2.

Table 2
Synthesis of lactones **16–18**. Yields and ratios^{a,b}

	Yield% (Ratio I:II)		
	16	17	18
a (R ¹ =R ² =CH ₃)	94% (1:0)	79% (10:4)	46% (10:1)
b (R ¹ =R ² =(CH ₂) ₅ -)	80% (1:0)	80% (10:5)	36% (10:0.5)
c (R ¹ =R ² =H)	68% (1:0)	68% (10:4)	47% (10:2)

^a Reaction conditions: **13–15** (1.5 mmol), NBS (1.1 equiv), NaHCO₃ (1.2 equiv), TBAB (0.2 equiv), CH₂Cl₂ (30 mL), rt.

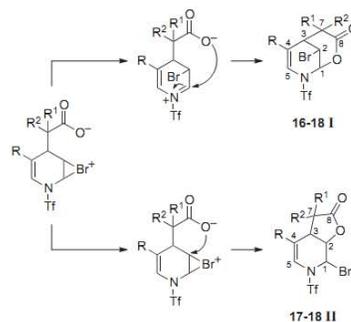
^b Ratios determined by analysis of ¹H NMR spectra.

The ¹H NMR spectroscopic analysis of the singly isolated compounds **16a–c** confirmed the δ-bromolactone formation, and analogously to compounds **8c** and **9c**, signals of alkyl protons H1/H2 could be observed at 6.06/5.00 ppm for **16a**, 6.00/5.09 ppm for **16b**, and 6.13/4.76 ppm for **16c**. In the ¹³C NMR spectra the alkyl bromine-base carbons C2 appear at 35.2, 35.1, and 37.0 ppm, respectively. EI-MS spectra of compounds **17**, show the distinct isotope pattern of two peaks of nearly equal intensity at *m/z*

(*M*–1) and (*M*+1), proving the presence of bromine atom in the molecule.

An analogous evaluation of NMR spectra was carried out to confirm the structure of γ-bromolactones **17** and **18** of type II. Signals corresponding to the carbonyl group around 175 and 169 ppm are indeed observed in the ¹³C NMR spectra for compounds of type I and II, respectively, for γ-bromolactones and δ-bromolactones.

It is clear that less deactivating the R group is, the more the nitrogen lone pair can polarize effectively the unconjugated double bond, favoring the regioselectivity of the cyclization reaction. As far as the mechanistic transition between acids and lactones is concerned, once the bromonium ion intermediate is formed, two sites exist for the ring-closing step (Scheme 9). As expected for γ,δ-unsaturated acids, formation of a six-membered δ-bromolactone is favored over the five-membered γ-bromolactone.⁶⁵



Scheme 9. Cyclization process in the formation of the γ- and δ-bromolactones.

2.3. Reactivity of 4-substituted pyridines as starting materials. Preparation of 4,4-disubstituted dihydropyridine carboxylic acids and γ-spirolactones

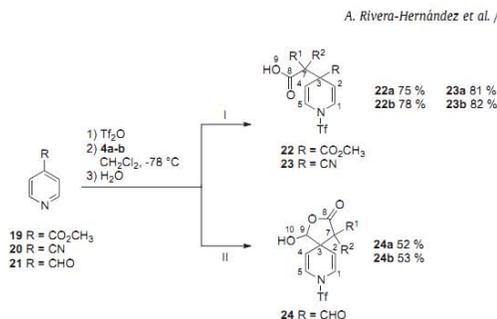
Finally, we focused our attention on the interaction between activated 4-substituted pyridines and ketene acetals **4**. At this stage, we wanted to investigate the steric effect of the substituents as well as the electronic effect of electron-withdrawing groups during the course of the reaction.

As in similar reports,³¹ a mixture of 2- and 4-addition products might be expected; nevertheless, the regioselectivity of the ketene acetal additions were remarkably specific: with the optimized conditions in hand, the 4-substituted pyridines assayed (methyl isonicotinate **19**, 4-cyanopyridine **20** or 4-pyridine carboxaldehyde **21**) led to only one addition product.

Thus, we isolated four 4,4-disubstituted dihydropyridine carboxylic acids **22a,b** and **23a,b**, as white solids in fairly good yields (Route I, Scheme 10). Significantly, the 4,4-disubstituted dihydropyridine ring discloses a symmetric system that can be noted in the ¹H NMR spectra of these acids. In the ¹³C NMR spectrum, only two alkene carbons appear, respectively, around 123 and 108 ppm.

The course of the reaction of 4-pyridine carboxaldehyde **21** provided interesting and rather surprising results: two hydroxy γ-spirolactones were isolated as the only products, upon the direct nucleophilic addition of the ketene acetals **4a,b** (Route II, Scheme 10).

The presence of the hydroxyl group could be ascertained both by IR spectrum, which showed a broad band between 3500 and 3300 cm⁻¹, and by ¹H NMR spectroscopy, showing up a signal for



Scheme 10. Synthesis of dihydropyridine carboxylic acids **22**, **23**, and hydroxy γ -spirolactones **24**.

the geminated proton at 4.50 ppm for **24a** and 4.23 ppm for **24b**. Moreover, only one carbonyl group was detected both by IR (around 1750 cm^{-1}) and by ^{13}C NMR (180.2 ppm and 178.8 ppm, respectively). The ^1H NMR spectra displayed signals for four different alkene protons, revealing the dissymmetric nature of the molecules. Finally, the structure of **24a** was assessed by an X-ray analysis (Fig. 2), which showed the formation of the γ -lactone, the newly formed spiro-carbon atom, possessing a distorted tetrahedral structure.

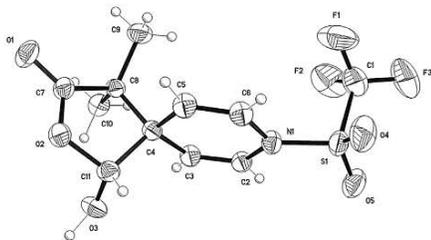


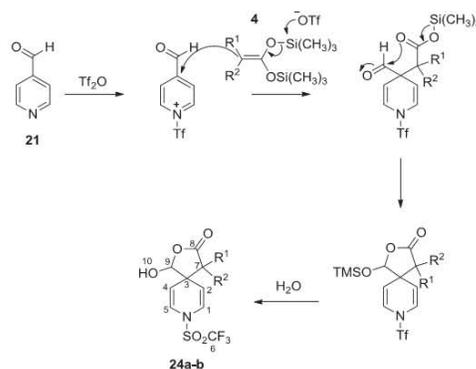
Fig. 2. ORTEP view of compound **24a**. Thermal ellipsoids at 30% probability level.

A tentative mechanism for the formation of **24** can be suggested: it involves the selective addition of the ketene acetal at position 4 of the pyridine ring, probably followed by an intramolecular nucleophilic addition of the TMS carboxylate to the aldehyde carbon with formation of the γ -lactone. Hydrolysis would then give the final hydroxy γ -spirolactone (Scheme 11).

3. Conclusions

In summary, an extensive series of new dihydropyridine carboxylic acids and their corresponding lactones (γ -, δ -lactones or bromolactones, according to the case) has been obtained in fairly good yields by, in a first stage, the activation of pyridine derivatives with triflic anhydride, and then a nucleophilic addition of an appropriate bis-(TMS)ketene acetal. Lactonization was accomplished through methods developed along the experimental work, especially for this purpose. The possibility of accessing a number of aimed and unexpected lactones through one-pot processes has been outlined.

The scope, limitations, and regioselectivity of these reactions were studied, confirming the utility of ketene acetals as 1,3-carbon-oxygen dinucleophiles, also extending the range of possible syntheses of a wide variety of new aza-compounds.



Scheme 11. Proposed mechanism for the formation of the hydroxy γ -spirolactones **24**.

4. Experimental section

4.1. General

All substrates and solvents were purchased from specialized suppliers with analytical purity and were used as received without any further purification. Tetrabutylammonium bromide was dried in an oven at 95°C before its use. Melting points were determined on a Melt Temp II apparatus. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Advance III, at 300 MHz (^1H NMR) and 75 MHz (^{13}C NMR) in chloroform- d . Chemical shifts are given in parts per million with reference to internal TMS. EI-MS spectra were recorded on a JEOL JMS-AX505 spectrometer. FAB $^+$ mass spectra were recorded on a JEOL JMS-SX102A spectrometer. IR spectra were obtained with a Bruker TENSOR 27 spectrophotometer. The bis-(trimethylsilyl)ketene acetals **4a-c** were prepared according to published methods. Acids **5a-c**, **6a-c**, **13a-c**, **14a-c**, **15a-c**, **22a-c** and **23a-c** were recrystallized from a mixture of dichloromethane and *n*-hexane. γ -Lactones **7a,b**, **8a,b**, **9a,b**, hydroxy γ -spirolactones **24a,b**, and δ -bromolactones **8c**, **9c**, and **16-18** were recrystallized from a mixture of ethyl acetate and *n*-hexane.

4.1.1. General procedure for the synthesis of dihydropyridine carboxylic acids 5a-c, 6a-c, 13a-c, 14a-c, 15a-c, 22a-c, 23a-c; γ -lactones 7a,b and hydroxy γ -spirolactones 24a,b. Trifluoromethane sulfonic anhydride (1.1 equiv) was added by syringe to a solution of the appropriate pyridine derivative (5 mmol) in dry dichloromethane (25 mL), cooled at -78°C and under an inert atmosphere. The formation of a muddy solution was observed. After 30 min, the corresponding bis-(trimethylsilyl)ketene acetal **4** (1.1 equiv) was added. The temperature is allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The crude was transferred to a separating funnel and washed with water ($3 \times 20\text{ mL}$). The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through Celite, and the solvent was removed under reduced pressure. The products were purified by silica gel column chromatography, eluted with mixtures of hexane/acetone (v/v 9:1 for most of the compounds synthesized).

4.1.1.1. 2-(2-(Methoxycarbonyl)-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (5a). White solid, mp 157°C , ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=357.30\text{ g/mol}$), prepared from **1** and **4a** (92% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br s, 1H, H9), 6.45 (d, $J_{\text{H-H}}=7.5\text{ Hz}$, 1H, H1), 6.17 (s, 1H, H4), 5.32 (s, 1H, H2), 3.77 (s, 3H,

H11), 3.38 (s, 1H, H3), 1.21 (s, 3H, H12), 1.20 (s, 3H, H13) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.2 (C8), 162.8 (C10), 130.8 (C4), 126.0 (C1), 125.4 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 114.4 (C2), 52.9 (C11), 46.3 (C7), 40.8 (C3), 22.1 (C13), 21.9 (C12) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1736 (C=O), 1698 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 356 (8, $[\text{M}-1]^+$), 270 (100, M^+-87). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}-1]^+$ 356.0416; found 356.0413.

4.1.1.2. 1-(2-(Methoxycarbonyl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**5b**). White solid, mp 178 °C, ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=397.37$ g/mol), prepared from **1** and **4b** (99% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (br s, 1H, H9), 6.49 (d, $J_{\text{H-H}}=7.5$ Hz, 1H, H1), 6.30 (s, 1H, H4), 5.42 (s, 1H, H2), 3.82 (s, 3H, H11), 3.21 (s, 1H, H3), 2.16–1.20 (br m, 10H, H12–H16) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.1 (C8), 162.7 (C10), 130.3 (C4), 126.0 (C1), 125.6 (C5), 120.0 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 114.0 (C2), 52.9 (C11), 51.8 (C7), 42.1 (C3), 31.4, 30.8, 28.7, 25.3, 23.1 (C12–C16) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1737 (C=O), 1701 (C=O). FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 396 (4, $[\text{M}-1]^+$), 270 (100, M^+-127) cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 398.0875; found 398.08797.

4.1.1.3. 2-(2-(Methoxycarbonyl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)acetic acid (**5c**). White solid, mp 139 °C, ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=329.25$ g/mol), prepared from **1** and **4c** (60% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (br s, 1H, H9), 6.50 (d, $J_{\text{H-H}}=7.2$ Hz, 1H, H1), 6.28 (dd, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, $J_{\text{H-H}}=1.8$ Hz, 1H, H4), 5.47 (ddd, $J_{\text{H-H}}=7.4$ Hz, $J_{\text{H-H}}=3.5$ Hz, $J_{\text{H-H}}=1.7$ Hz, 1H, H2), 3.83 (s, 3H, H11), 3.54–3.46 (m, 1H, H3), 2.58 (d, $J_{\text{H-H}}=7.2$ Hz, 2H, H7) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.9 (C8), 163.1 (C10), 129.8 (C5), 127.6 (C4), 125.1 (C1), 119.5 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 117.3 (C2), 53.1 (C11), 39.6 (C7), 30.3 (C3) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1736 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 328 (21, $[\text{M}-1]^+$), 270 (60, M^+-57). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}-1]^+$ 328.0103; found 328.0100.

4.1.1.4. 2-(2-Cyano-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (**6a**). White solid, mp 151 °C, ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=324.28$ g/mol), prepared from **2** and **4a** (70% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (br s, 1H, H9), 6.62 (d, $J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, H1), 6.17 (dd, $J_{\text{H-H}}=4.8$ Hz, $J_{\text{H-H}}=2.1$ Hz, 1H, H4), 5.22 (ddd, $J_{\text{H-H}}=6.3$ Hz, $J_{\text{H-H}}=4.2$ Hz, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz, 1H, H2), 3.51 (t, $J_{\text{H-H}}=4.5$ Hz, 1H, H3), 1.26 (s, 3H, H11), 1.27 (s, 3H, H12) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 181.6 (C8), 130.4 (C4), 125.0 (C1), 119.0 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 112.1 (C5), 111.8 (C10), 110.0 (C2), 47.0 (C7), 41.0 (C3), 22.0 (C12), 21.6 (C11) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2236 (CN), 1705 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 323 (11, M^+-1), 237 (100, M^+-87). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 325.0460; found 325.04644.

4.1.1.5. 1-(2-Cyano-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**6b**). White solid, mp 168 °C, ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=364.07$ g/mol), prepared from **2** and **4b** (91% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (br s, 1H, H9), 6.60 (d, $J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, H1), 6.17 (dd, $J_{\text{H-H}}=4.8$ Hz, $J_{\text{H-H}}=2.1$ Hz, 1H, H4), 5.24 (dt, $J_{\text{H-H}}=4.2$ Hz, $J_{\text{H-H}}=1.8$ Hz, 1H, H2), 3.30 (t, $J_{\text{H-H}}=4.5$ Hz, 1H, H3), 2.13–1.24 (m, 10H, H11–H15) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.9 (C8), 130.1 (C4), 124.7 (C1), 119.0 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 111.9 (C5), 111.8 (C10), 109.7 (C2), 52.7 (C7), 42.3 (C3), 30.9, 30.7, 25.3, 23.1, 23.0 (C11–C15) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2237 (CN), 1716 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 363 (13, $[\text{M}-1]^+$), 237 (100, M^+-127). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 365.0770; found 365.07740.

4.1.1.6. 2-Cyano-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)acetic acid (**6c**). White solid, mp 140 °C, ($\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=296.22$ g/mol), prepared from **2** and **4c** (36% yield). ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (br s, 1H, H9), 6.54 (d, $J_{\text{H-H}}=8.1$ Hz, 1H, H1), 6.25 (dd, $J_{\text{H-H}}=4.5$ Hz, $J_{\text{H-H}}=2.1$ Hz, 1H, H4), 5.29 (ddd, $J_{\text{H-H}}=7.8$ Hz, $J_{\text{H-H}}=3.6$ Hz, $J_{\text{H-H}}=2.1$ Hz, 1H, H2), 3.56 (t, $J_{\text{H-H}}=3.9$ Hz, 1H, H3), 2.60 (d, 2H, H7) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.4 (C8), 132.2 (C4), 124.0 (C1), 119.0 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz), 112.6 (C5), 111.8 (C10), 111.3 (C2), 40.0 (C3), 30.1 (C7) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2233 (CN), 1716 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 295 (19, $[\text{M}-1]^+$), 237 (39, M^+-59). HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 297.0149; found 297.015139.

4.1.1.7. 3,3-Dimethyl-2-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-7-carbaldehyde (**7a**). White solid, mp 105 °C, ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, $M=327.28$ g/mol), prepared from **3** and **4a** (65% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H, H9), 6.77 (d, $J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, H5), 5.28 (t, $J_{\text{H-H}}=3.6$ Hz, 1H, H2), 5.16 (m, 1H, H4), 4.96 (d, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz, 1H, H1), 2.71 (t, $J_{\text{H-H}}=3.9$ Hz, 1H, H3), 1.41 (s, 3H, H10), 1.25 (s, 3H, H11) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.4 (C9), 178.5 (C8), 123.5 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 110.2 (C4), 71.9 (C2), 63.4 (C1), 44.4 (C7), 40.5 (C3), 25.0 (C10), 20.6 (C11) ppm. EI-MS m/z (rel int., %) 328 (60, M^+-1), 240 (100, M^+-87). IR (KBr) ν 1773 (C=O) cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 328.0467; found 328.0470.

4.1.1.8. 2'-Oxo-6'-(trifluoromethyl)sulfonyl)-3a',6',7',7a'-tetrahydrodrospiro [cyclohexane-1,3'-furo[2,3-c]pyridine]-7'-carbaldehyde (**7b**). White solid, mp 113 °C, ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, $M=367.34$ g/mol), prepared from **3** and **4b** (86% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H, H9), 6.79 (d, $J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, H5), 5.24 (m, 2H, H2 and H4), 4.94 (d, $J_{\text{H-H}}=2.7$ Hz, 1H, H1), 2.92 (t, $J_{\text{H-H}}=3.9$ Hz, 1H, H3), 1.82–1.26 (m, 10H, H10–H14) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.6 (C9), 177.8 (C8), 123.9 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 109.7 (C4), 71.8 (C2), 63.5 (C1), 48.5 (C3), 36.9 (C7), 32.0, 29.2, 25.1, 22.4, 21.9 (C10–C14) ppm. IR (Soln CHCl_3) ν 1779 (C=O) cm^{-1} . EI-MS m/z (rel int., %) 367 (15, M^+), 338 (100, M^+-29). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 368.0780; found 368.0786.

4.1.1.9. 2-(3-(Methoxycarbonyl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (**13a**). White solid, mp 156 °C, ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=357.30$ g/mol), prepared from **10** and **4a** (85% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (br s, 1H, H9), 7.70 (s, 1H, H1), 6.70 (d, $J_{\text{H-H}}=7.8$ Hz, 1H, H5), 5.38 (dd, $J_{\text{H-H}}=7.8$, $J_{\text{H-H}}=5.7$ Hz, 1H, H4), 3.92 (s, 1H, H3), 3.77 (s, 3H, H11), 1.13 (s, 3H, H12), 1.11 (s, 3H, H13) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.5 (C8), 166.6 (C10), 132.4 (C1), 123.0 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 112.9 (C2), 111.0 (C4), 52.1 (C11), 47.6 (C7), 38.9 (C3), 21.7 (C13), 20.0 (C12) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1719 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 358 (21, $[\text{M}+1]^+$), 270 (100, M^+-87). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 358.0572; found 358.0571.

4.1.1.10. 1-(3-(Methoxycarbonyl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**13b**). White solid, mp 168 °C, ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=397.37$ g/mol), prepared from **10** and **4b** (99% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H, H1), 6.70 (d, $J_{\text{H-H}}=7.8$ Hz, 1H, H5), 5.36 (dd, $J_{\text{H-H}}=7.8$ Hz, $J_{\text{H-H}}=5.7$ Hz, 1H, H4), 3.79 (d, $J_{\text{H-H}}=5.7$ Hz, 1H, H3), 3.75 (s, 3H, H11), 2.04–1.08 (m, 10H, H12–H16) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.9 (C8), 166.6 (C10), 132.2 (C1), 123.0 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz), 112.7 (C2), 110.6 (C4), 52.1 (C11), 42.9 (C7), 40.0 (C3), 29.4, 29.1, 28.8, 25.7, 23.3 (C12–C16) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1727 (C=O), 1685 (C=O) cm^{-1} . FAB $^+$ MS m/z (rel int., %) 396 (8, $[\text{M}-1]^+$), 270 (100, M^+-127). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 396.0729; found 396.0731.

4.1.1.11. 3-(Methoxycarbonyl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)-1,4-dihydropyridin-4-yl)acetic acid (**13c**). White solid, mp 143 °C, ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=329.25$ g/mol), prepared from **10** and **4c** (70%

yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (br s, 1H, H9), 7.59 (s, 1H, H1), 6.49 (d, *J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H5), 5.44 (dd, *J*_{H-H}=4.5 Hz, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, H11), 3.74 (m, 1H, H3), 2.78 (dd, *J*_{H-H}=16.2 Hz, *J*_{H-H}=1.6 Hz, 1H, H7a), 2.55 (dd, *J*_{H-H}=16.2 Hz, *J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H7b) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (C8), 166.4 (C10), 131.9 (C1), 121.1 (C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 113.6 (C2), 113.4 (C4), 52.2 (C11), 40.5 (C3), 28.7 (C7) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1717 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 330 [21, [M+1]⁺], 270 (60, M⁺–57). HRMS calcd for C₁₀H₁₁F₃N₂O₅ [M+1]⁺ 330.0259; found 330.0264.

4.1.1.12. 2-(3-Cyano-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (**14a**). White solid, mp 147 °C, (C₁₁H₁₁F₃N₂O₄S, M=324.28 g/mol), prepared from **11** and **4a** (87% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (br s, 1H, H9), 7.32 (d, *J*_{H-H}=0.6 Hz, 1H, H1), 6.63 (d, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H5), 5.29 (dd, *J*_{H-H}=8.4 Hz, *J*_{H-H}=5.1 Hz, 1H, H4), 3.62 (d, 1H, H3, *J*_{H-H}=5.1 Hz), 1.35 (s, 3H, H11), 1.22 (s, 3H, H12) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181.4 (C8), 136.4 (C1), 122.8 (C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 117.2 (C10), 109.8 (C4), 94.8 (C2), 47.1 (C7), 40.8 (C3), 21.84 (C11), 20.6 (C12) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2224 (CN), 1704 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 323 [11, [M–1]⁺], 237 (100, M⁺–87). HRMS calcd for C₁₁H₁₂F₃N₂O₄S [M+1]⁺ 325.0470; found 325.0473.

4.1.1.13. 1-(3-Cyano-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**14b**). White solid, mp 154 °C, (C₁₄H₁₅F₃N₂O₄S, M=364.07 g/mol), prepared from **11** and **4b** (94% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (br s, 1H, H9), 7.31 (s, 1H, H1), 6.64 (d, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H5), 5.29 (dd, *J*_{H-H}=8.1 Hz, *J*_{H-H}=5.4 Hz, 1H, H4), 3.40 (d, *J*_{H-H}=5.1 Hz, 1H, H3), 2.13–1.66 (m, 10H, H11–H15) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 180.2 (C8), 136.3 (C1), 122.7 (C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 117.4 (C10), 109.5 (C4), 94.7 (C2), 53.5 (C7), 42.2 (C3), 29.9, 29.9, 25.3, 23.0, 22.9 (C11–C15) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2220 (CN), 1682 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 365 [13, [M–1]⁺], 237 (100, M⁺–127). HRMS calcd for C₁₄H₁₆F₃N₂O₄S [M+1]⁺ 365.0783; found 365.0777.

4.1.1.14. 3-(3-Cyano-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)acetic acid (**14c**). White solid, mp 139 °C, (C₉H₇F₃N₂O₄S, M=296.22 g/mol), prepared from **11** and **4c** (35% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (br s, 1H, H9), 7.17 (s, 1H, H1), 6.49 (d, *J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H5), 5.33 (dd, *J*_{H-H}=8.4 Hz, *J*_{H-H}=3.9 Hz, 1H, H4), 3.60 (m, 1H, H3), 2.82 (dd, *J*_{H-H}=16.8 Hz, *J*_{H-H}=4.2 Hz, 1H, H7a), 2.67 (dd, *J*_{H-H}=16.8 Hz, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H7b) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C8), 134.4 (C1), 122.3 (C5), 116.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 116.0 (C10), 111.3 (C4), 96.6 (C2), 39.7 (C3), 30.0 (C7) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2224 (CN), 1701 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 295 [11, [M–1]⁺], 237 (39, M⁺–59). HRMS calcd for C₉H₆F₃N₂O₄S [M–1]⁺ 295.0000; found 295.0005.

4.1.1.15. 2-(3-Formyl-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (**15a**). White solid, mp 146 °C, (C₁₁H₁₂F₃N₂O₅S, M=327.28 g/mol), prepared from **12** and **4a** (45% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H, H10), 8.80 (br s, 1H, H9), 7.50 (s, 1H, H1), 6.72 (d, *J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, H5), 5.46 (dd, *J*_{H-H}=7.8 Hz, *J*_{H-H}=5.4 Hz, 1H, H4), 3.92 (d, *J*_{H-H}=5.4 Hz, 1H, H3), 1.12 (s, 3H, H11), 1.11 (s, 3H, H12) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 189.8 (C10), 182.0 (C8), 140.8 (C1), 123.2 (C2), 123.1 (C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 112.0 (C4), 47.5 (C7), 37.0 (C3), 22.3 (C11), 20.3 (C12) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1691 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 328 [11, [M+1]⁺], 240 (100, M⁺–87). HRMS calcd for C₁₁H₁₃F₃N₂O₅S [M+1]⁺ 328.0467; found 328.0456.

4.1.1.16. 1-(3-Formyl-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**15b**). White solid, mp 149 °C, (C₁₄H₁₆F₃N₂O₅S, M=367.34 g/mol), prepared from **12** and **4b** (53% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H, H10), 9.10 (br s, 1H, H9), 7.47 (s, 1H, H1), 6.73 (d, *J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, H5), 5.47 (dd, *J*_{H-H}=7.8 Hz, *J*_{H-H}=5.7 Hz, 1H, H4), 3.78 (d, *J*_{H-H}=5.4 Hz, 1H, H3), 2.04–1.19 (m, 10H, H11–H15) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 189.6 (C10), 180.3 (C8), 140.3 (C1), 123.1 (C5), 123.0 (C2), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 111.6 (C4), 53.2 (C7), 38.1 (C3), 29.8, 25.4, 23.3, 23.2 (C11–C15) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1689 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 368 [4, [M+1]⁺], 240 (100, M⁺–127). HRMS calcd for C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S [M+1]⁺ 368.0780; found 368.0784.

4.1.1.17. 3-(3-Formyl-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)acetic acid (**15c**). White solid, mp 129 °C, (C₉H₈F₃N₂O₅S, M=299.22 g/mol), prepared from **12** and **4c** (35% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H, H10), 7.34 (s, 1H, H1), 6.54 (d, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H5), 5.46 (dd, *J*_{H-H}=8.4 Hz, *J*_{H-H}=4.5 Hz, 1H, H4), 3.76 (m, 1H, H3), 2.76 (dd, *J*_{H-H}=16.5 Hz, *J*_{H-H}=3.9 Hz, 1H, H7a), 2.60 (dd, *J*_{H-H}=16.8 Hz, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H7b) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 189.7 (C10), 176.5 (C8), 140.0 (C1), 123.9 (C5), 121.3 (C2), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 114.0 (C4), 38.9 (C3), 27.0 (C7) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1713 (C=O), 1682 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 300 [12, [M–1]⁺], 240 (57, M⁺–59). HRMS calcd for C₉H₇F₃N₂O₅S [M–1]⁺ 297.9997; found 298.0001.

4.1.1.18. 2-(4-(Methoxycarbonyl)-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (**22a**). White solid, mp 155 °C, (C₁₂H₁₄F₃N₂O₆S, M=357.30 g/mol), prepared from **19** and **4a** (75% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (br s, 1H, H9), 6.70 (d, *J*_{H-H}=8.4 Hz, 2H, H1 and H5), 5.51 (d, *J*_{H-H}=8.7 Hz, 2H, H2 and H4), 3.72 (s, 3H, H11), 1.24 (s, 6H, H12–H13). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181.4 (C8), 171.4 (C10), 122.4 (C1, C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 108.4 (C2, C4), 52.6 (C11), 50.8 (C3), 49.7 (C7), 21.2 (C12, C13) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1737 (C=O), 1692 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 358 [8, [M–1]⁺], 270 (100, M⁺–87). HRMS calcd for C₁₂H₁₅F₃N₂O₆S [M+1]⁺ 358.0572; found 358.0563.

4.1.1.19. 1-(4-(Methoxycarbonyl)-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**22b**). White solid, mp 163 °C, (C₁₅H₁₈F₃N₂O₆S, M=397.37 g/mol), prepared from **19** and **4b** (78% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (br s, 1H, H9), 6.68 (d, *J*_{H-H}=8.4 Hz, 2H, H1 and H5), 5.54 (d, 2H, H2 and H4, *J*_{H-H}=8.7 Hz), 3.71 (s, 3H, H11), 2.11 (m, 10H, H12–H16) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.2 (C8), 170.7 (C10), 122.2 (C1, C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 108.1 (C2, C4), 55.6 (C3), 52.6 (C11), 51.4 (C7), 28.9, 25.1, 23.5 (C12–C16) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 1732 (C=O), 1700 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 396 [4, [M–1]⁺], 270 (100, M⁺–127). HRMS calcd for C₁₅H₁₉F₃N₂O₆S [M+1]⁺ 398.0885; found 398.0886.

4.1.1.20. 2-(4-Cyano-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methylpropanoic acid (**23a**). White solid, mp 150 °C, (C₁₁H₁₁F₃N₂O₄S, M=324.28 g/mol), prepared from **20** and **4a** (81% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br s, 1H, H9), 6.76 (d, *J*_{H-H}=8.1 Hz, 2H, H1 and H5), 5.33 (d, *J*_{H-H}=8.4 Hz, 2H, H2 and H4), 1.38 (s, 6H, H11–H12) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.1 (C8), 124.3 (C1, C5), 119.7 (q, *J*_{C-F}=323 Hz, C6), 118.5 (C10), 105.6 (C2, C4), 50.3 (C3), 41.2 (C7), 20.7 (C11, C12) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2237 (CN), 1708 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS *m/z* (rel int., %) 325 [16, [M+1]⁺], 237 (100, M⁺–87). HRMS calcd for C₁₁H₁₂F₃N₂O₄S [M+1]⁺ 325.0470; found 325.0469.

4.1.1.21. 1-(4-Cyano-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-dihydropyridin-4-yl)cyclohexanecarboxylic acid (**23b**). White solid,

mp 158 °C, (C₁₄H₁₅F₃N₂O₄S, M=364.07 g/mol), prepared from **20** and **4b** (82% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (br s, 1H, H9), 6.73 (d, J_{H-H}=8.4 Hz, 2H, H1 and H5), 5.24 (d, J_{H-H}=8.7 Hz, 2H, H2 and H4), 2.28–1.33 (m, 10H, H11–H15) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C8), 124.0 (C1, C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 117.7 (C10), 105.1 (C2, C4), 53.5 (C3), 42.4 (C7), 28.8, 24.9, 23.2 (C11–C15) ppm. IR (KBr) ν 3300–2500 (OH), 2233 (CN), 1689 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS m/z (rel int., %) 365 (11, M⁺+1), 237 (100, M⁺-127). HRMS calcd for C₁₄H₁₅F₃N₂O₄S [M+1]⁺ 365.0783; found 365.0793.

4.1.1.22. 1-Hydroxy-4,4-dimethyl-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-3-one (**24a**). White solid, mp 137 °C, (C₁₁H₁₂F₃N₂O₅S, M=327.28 g/mol), prepared from **21** and **4a** (52% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H1), 6.71 (d, J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H5), 5.45 (s, 1H, H9), 5.24 (dd, J_{H-H}=8.4 Hz, J_{H-H}=2.4 Hz, 1H, H2), 5.96 (dd, J_{H-H}=8.7 Hz, J_{H-H}=2.7 Hz, 1H, H4), 4.5 (s, 1H, H10), 1.27 (s, 3H, H11), 1.11 (s, 3H, H12). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 180.2 (C8), 123.9 (C1), 123.1 (C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 108.9 (C4), 106.3 (C2), 101.5 (C9), 48.9 (C7), 47.9 (C3), 21.6 (C12), 20.2 (C11) ppm. IR (KBr) ν 3500–3000 (OH), 1747 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS m/z (rel int., %) 328 (26, [M+1]⁺), 240 (100, M⁺-87). HRMS calcd for C₁₁H₁₂F₃N₂O₅S [M+1]⁺ 328.0467; found 328.0471.

4.1.1.23. 15-Hydroxy-3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-14-oxa-3-azadispiro[5.0.5.3]pentadeca-1,4-dien-13-one (**24b**). White solid, mp 141 °C, (C₁₄H₁₆F₃N₂O₅S, M=367.34 g/mol), prepared from **21** and **4b** (53% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, J_{H-H}=8.7 Hz, 1H, H1), 6.71 (d, J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H5), 5.40 (d, J_{H-H}=5.7 Hz, 1H, H9), 5.24 (dd, J_{H-H}=8.4 Hz, J_{H-H}=2.4 Hz, 1H, H2), 5.98 (dd, J_{H-H}=8.4 Hz, J_{H-H}=2.7 Hz, 1H, H4), 4.23 (s, 1H, H10), 1.75–1.10 (s, 10H, H11–H15) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.1 (C8), 123.9 (C1), 123.3 (C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 108.8 (C4), 106.6 (C2), 100.7 (C9), 50.6 (C7), 50.4 (C3), 30.1, 29.1, 25.1, 21.4, 21.2 (C11–C15) ppm. IR (Soln CHCl₃) ν 3500–3300 (OH), 1752 (C=O) cm⁻¹. FAB⁺ MS m/z (rel int., %) 368 (15, M⁺+1), 240 (100, M⁺-127). HRMS calcd for C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S [M+1]⁺ 368.0780; found 368.0787.

4.1.2. General procedure for the synthesis of γ-lactones **8a,b** and **9a,b**. In a 100 mL round-bottom flask, it was added the proper carboxylic acid **5a,b** or **6a,b** (approx. 1 mmol) and SiO₂ (silica gel, 3 g) in dichloromethane (30 mL). This mixture was stirred and heated under reflux. The progress of the reaction was analyzed by TLC. Once the reaction is completed, the reaction mixture was filtered, which allowed the γ-lactones **8a,b** and **9a,b** to be isolated as white solids after evaporation of the solvent under reduced pressure.

4.1.2.1. Methyl 3,3-dimethyl-2-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-7-carboxylate (**8a**). White solid, mp 126 °C, (C₁₂H₁₄F₃N₂O₆S, M=357.30 g/mol), prepared from **5a** and **4a** (97% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (d, J_{H-H}=7.2 Hz, 1H, H5), 5.29 (s, 1H, H2), 5.09 (br m, 2H, H1 and H4), 3.85 (s, 3H, H10), 2.71 (s, 1H, H3), 1.40 (s, 3H, H11), 1.24 (s, 3H, H12) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.5 (C8), 166.3 (C10), 123.7 (C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 108.5 (C4) 72.9 (C2), 57.8 (C1), 53.8 (C10), 44.6 (C7), 40.6 (C3), 25.0 (C11), 20.6 (C12) ppm. IR (KBr) ν 1784 (C=O), 1763 (C=O) cm⁻¹. EI-MS m/z (rel int., %) 357 (41, M⁺). HRMS calcd for C₁₂H₁₅F₃N₂O₆S [M+1]⁺ 358.0572; found 358.0576.

4.1.2.2. Methyl 2'-oxo-6'-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-3a',6',7',7a'-tetrahydro spiro[cyclohexane-1,3'-furo[2,3-c]pyridine]-7'-carboxylate (**8b**). White solid, mp 134 °C, (C₁₅H₁₈F₃N₂O₆S, M=397.37 g/mol), prepared from **5b** and **4b** (90% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (d, J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H5), 5.23 (t, J_{H-H}=3.3 Hz, 1H, H4), 5.12

(m, 1H, H2), 5.06 (s, 1H, H1), 3.86 (s, 3H, H10), 2.93 (t, J_{H-H}=3.9 Hz, 1H, H3), 1.87–1.45 (m, 10H, H10–H14) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.9 (C8), 166.4 (C9), 124.1 (C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 108.0 (C4), 72.9 (C2), 57.8 (C1), 53.8 (C10), 48.7 (C3), 37.0 (C7), 31.9, 39.1, 25.0, 22.5, 21.9 (C11–C15) ppm. IR (KBr) ν 1793 (C=O), 1756 (C=O) cm⁻¹. EI-MS m/z (rel int., %) 397 (4, M⁺). HRMS calcd for C₁₅H₁₉F₃N₂O₆S [M+1]⁺ 398.0885; found 398.0888.

4.1.2.3. 3,3-Dimethyl-2-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-7-carbonitrile (**9a**). White solid, mp 122 °C, (C₁₁H₁₁F₃N₂O₄S, M=324.28 g/mol), prepared from **6a** and **4a** (86% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (d, J_{H-H}=7.8 Hz, 1H, H5), 5.34 (m, 2H, H1 and H4), 5.03 (m, 1H, H2), 3.00 (t, J_{H-H}=4.2 Hz, 1H, H3), 1.43 (s, 3H, H10), 1.29 (s, 3H, H11) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (C8), 122.3 (C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 112.5 (C9), 109.8 (C4) 72.5 (C2), 46.3 (C1), 44.5 (C7), 40.6 (C3), 24.8 (C10), 20.6 (C11) ppm. EI-MS m/z (rel int., %) 325 (92, M⁺+1). IR (Film) ν 1794 (C=O) cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₁H₁₂F₃N₂O₄S [M+1]⁺ 325.0470; found 325.0467.

4.1.2.4. 2'-Oxo-6'-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-3a',6',7',7a'-tetrahydro spiro [cyclohexane-1,3'-furo[2,3-c]pyridine]-7'-carbonitrile (**9b**). White solid, mp 129 °C, (C₁₄H₁₅F₃N₂O₄S, M=364.34 g/mol), prepared from **6b** and **4b** (94% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (d, J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, H5), 5.34 (m, 2H, H1 and H4), 4.97 (m, 1H, H2), 3.20 (t, J_{H-H}=3.9 Hz, 1H, H3), 1.85–1.67 (m, 10H, H10–H14) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.0 (C8), 122.7 (C5), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 112.7 (C9), 109.3 (C4) 72.5 (C2), 48.6 (C1), 46.4 (C7), 37.2 (C3), 32.0, 29.2, 24.9, 22.4, 21.8 (C10–C14) ppm. IR (Film) ν 1792 (C=O) cm⁻¹. EI-MS m/z (rel int., %) 364 (21, M⁺), 231 (100, M⁺-133). HRMS calcd for C₁₄H₁₆F₃N₂O₄S [M+1]⁺ 365.0783; found 365.0783.

4.1.3. General procedure for the synthesis of δ-bromolactones **8c, 9c**, and **16–18**. A 100 mL round-bottom flask was charged with the corresponding dihydropyridine carboxylic acid (1.5 mmol), sodium bicarbonate (1.2 equiv), N-bromosuccinimide (1.1 equiv), and tetrabutylammonium bromide (0.2 equiv) in dry dichloromethane (30 mL). The mixture was stirred at room temperature and kept away from the light. The reaction progress was monitored by TLC and once reached the reaction time, the crude mixture was washed with water (3×30 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The obtained δ-bromolactones were purified by silica gel column chromatography, eluted with hexane/ethyl acetate solvent mixture.

4.1.3.1. Methyl 9-bromo-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-7-carboxylate (**8c**). White solid, mp 148 °C, (C₁₀H₉BrF₃N₂O₆S, M=408.15 g/mol), prepared from **5c** (65% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (m, 2H, H1 and H4), 4.62 (m, 1H, H2), 4.00 (s, 3H, H10), 3.08 (m, 1H, H3), 2.98 (dd, J_{H-H}=18 Hz, J_{H-H}=5.4 Hz, 1H, H7a), 2.86 (dd, J_{H-H}=18.0 Hz, J_{H-H}=2.1 Hz, 1H, H7b) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (C9), 161.7 (C8), 120.4 (C4), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 110.1 (C5), 83.5 (C1), 53.2 (C10), 37.5 (C2), 37.0 (C3), 33.1 (C7) ppm. IR (KBr) ν 1770 (C=O), 1746 (C=O) cm⁻¹. EI-MS m/z (rel int., %) 409 (41, [M+1]⁺), 407 (39, [M-1]⁺), 328 (100, M⁺-80). HRMS calcd for C₁₀H₁₀BrF₃N₂O₆S [M+1]⁺ 407.9364; found 407.9360.

4.1.3.2. 9-Bromo-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-7-carbonitrile (**9c**). White solid, mp 155 °C, (C₉H₈BrF₃N₂O₄S, M=375.12 g/mol), prepared from **6c** (59% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (dd, J_{H-H}=6.0 Hz, J_{H-H}=1.5 Hz, 1H, H4), 6.25 (d, J_{H-H}=3.9 Hz, 1H, H1), 4.67 (m, 1H, H2), 3.16 (m, 1H, H3), 3.03 (dd, J_{H-H}=18.0 Hz, J_{H-H}=5.7 Hz, 1H,

H7a), 2.93 (dd, $^1J_{\text{H-H}}=18.3$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=1.8$ Hz, 1H, H7b) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.6 (C8), 127.5 (C4), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 111.1 (C9), 110.2 (C5), 83.2 (C1), 36.6 (C2), 36.0 (C3), 33.5 (C7) ppm. IR (KBr) ν 2242 (CN), 1775 (C=O) cm^{-1} . EI-MS m/z (rel int., %) 376 (41, $[\text{M}+1]^+$), 374 (39, $[\text{M}-1]^+$), 295 (82, M^+-80). HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S} [\text{M}+1]^+$ 374.9262; found 374.9267.

4.1.3.3. Methyl 9-bromo-4,4-dimethyl-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylate (**161a**). White solid, mp 153 °C, ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=436.20$ g/mol), prepared from **13a** (94% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H, H5), 6.06 (s, 1H, H1), 5.00 (t, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz, 1H, H2), 3.83 (s, 3H, H10), 3.28 (t, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz, 1H, H3), 1.52 (s, 3H, H11), 1.31 (s, 3H, H12) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3 (C9), 165.4 (C8), 129.5 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 112.1 (C4), 82.6 (C1), 52.7 (C10), 45.4 (C7), 42.0 (C3), 35.2 (C2), 27.7 (C12), 25.3 (C11) ppm. IR (KBr) ν 1755 (C=O), 1715 (C=O) cm^{-1} . EI-MS m/z (rel int., %) 435 (3, $[\text{M}-1]^+$), 435 (2, $[\text{M}-1]^+$), 130 (100, M^+-206). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S} [\text{M}+1]^+$ 435.9672; found 435.9678.

4.1.3.4. Methyl 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-4-oxa-6-azaspiro[bicyclo[3.3.1]nonane-2,1'-cyclohexane]-7-ene-8-carboxylate (**161b**). White solid, mp 169 °C, ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=476.26$ g/mol), prepared from **13b** (80% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H, H5), 6.00 (s, 1H, H1), 5.09 (t, $J_{\text{H-H}}=2.7$ Hz, 1H, H2), 3.64 (s, 3H, H10), 3.45 (s, 1H, H3), 2.10–1.20 (m, 10H, H11–H15) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (C9), 165.6 (C8), 129.7 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 112.0 (C4), 82.5 (C1), 52.7 (C10), 48.9 (C7), 41.2 (C3), 35.1 (C2), 32.9, 29.7, 25.0, 21.4, 21.4 (C11–C15) ppm. IR (KBr) ν 1765 (C=O), 1717 (C=O) cm^{-1} . EI-MS m/z (rel int., %) 477 (7, $[\text{M}+1]^+$), 475 (8, $[\text{M}-1]^+$). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S} [\text{M}+1]^+$ 475.9990; found 475.9998.

4.1.3.5. Methyl 9-bromo-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylate (**161c**). White solid, mp 144 °C, ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}$, $M=408.15$ g/mol), prepared from **13c** (68% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H, H5), 6.13 (s, 1H, H1), 4.76 (dd, $^1J_{\text{H-H}}=3.3$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=3.0$ Hz, 1H, H2), 3.86 (s, 3H, H10), 3.44 (m, 1H, H3), 2.98 (d, $J_{\text{H-H}}=3.3$ Hz, 2H, H7) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.4, (C9), 164.0 (C8), 130.0 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 112.9 (C4), 82.3 (C1), 52.6 (C10), 37.1 (C3), 37.0 (C2), 32.0 (C7) ppm. IR (KBr) ν 1758 (C=O), 1703 (C=O) cm^{-1} . EI-MS m/z (rel int., %) 409 (20, $[\text{M}+1]^+$), 407 (18, $[\text{M}-1]^+$), 328 (100, M^+-80). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S} [\text{M}+1]^+$ 407.9364; found 407.9355.

Both compounds were prepared from **14a** (79% yield, global).

4.1.3.6. Major product 9-bromo-4,4-dimethyl-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carbonitrile (**171a**). White solid ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=403.17$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H, H5), 6.06 (s, 1H, H1), 4.97 (dd, 1H, H2, $^1J_{\text{H-H}}=3.6$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=2.7$ Hz), 2.78 (t, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz), 1.58 (s, 3H, H10), 1.53 (s, 3H, H11) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3 (C8), 134.5 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 117.1 (C4), 93.9 (C9), 82.3 (C1), 54.4 (C7), 49.8 (C3), 41.4 (C2), 25.5 (C12), 25.5 (C11) ppm.

4.1.3.7. Minor product 7-bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-4-carbonitrile (**1711a**). White solid ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=403.17$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H, H5), 6.27 (t, 1H, H1, $J_{\text{H-H}}=1.2$ Hz), 5.03 (dd, 1H, H2, $^1J_{\text{H-H}}=6.0$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=3.3$ Hz), 3.19 (d, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=6.0$ Hz), 1.53 (s, 3H, H10), 1.47 (s, 3H, H11) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.3 (C8), 75.8 (C2) ppm (Remarkable signals).

Both compounds were prepared from **14b** (80% yield, global).

4.1.3.8. Major product 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-4-oxa-6-azaspiro[bicyclo[3.3.1]nonane-2,1'-cyclohexane]-7-ene-8-carbonitrile (**1711b**). White solid ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=443.24$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H, H5), 6.02 (s, 1H, H1), 5.00 (m, 1H, H2), 3.14 (t, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=2.1$ Hz), 2.21–1.53 (m, 10H, H10–H14) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C8), 134.0 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 116.6 (C4), 93.4 (C9), 81.7 (C1), 53.9 (C7), 49.3 (C3), 40.9 (C2), 34.4, 33.0, 29.5, 25.0, 21.1 (C10–C14) ppm.

4.1.3.9. Minor product 7'-bromo-2'-oxo-6'-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-3a',6',7,7a'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,3'-furo[2,3-c]pyridine]-4-carbonitrile (**1711b**). White solid ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=443.24$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H, H5), 6.23 (dd, 1H, H1, $^1J_{\text{H-H}}=3.3$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=1.2$ Hz), 5.00 (m, 1H, H2), 3.27 (d, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=5.4$ Hz), 2.21–1.53 (m, 10H, H14) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.7 (C8), 75.2 (C2) ppm (Remarkable signals).

Both compounds were prepared from **14c** (68% yield, global).

4.1.3.10. Major product 9-bromo-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carbonitrile (**171c**). White solid ($\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=375.12$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H, H5), 6.14 (s, 1H, H1), 4.76 (dd, 1H, H2, $^1J_{\text{H-H}}=5.1$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=4.8$ Hz), 3.16 (m, 1H, H3), 3.10–2.82 (m, 2H, H7) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (C8), 133.5 (C5), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 115.4 (C4), 95.3 (C9), 81.9 (C1), 52.5 (C3), 36.3 (C2), 34.6 (C7) ppm.

4.1.3.11. Minor product 7-bromo-2-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-4-carbonitrile (**1711c**). White solid ($\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, $M=375.12$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H, H5), 6.31 (d, 1H, H1, $J_{\text{H-H}}=2.7$), 4.76 (dd, 1H, H2, $^1J_{\text{H-H}}=5.4$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=3.3$ Hz), 3.62 (t, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=6.9$ Hz), 3.10–2.82 (m, 2H, H7) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (C8), 76.2 (C2) ppm (Remarkable signals).

Both compounds were prepared from **15a** (46% yield, global).

4.1.3.12. Major product 9-bromo-4,4-dimethyl-3-oxo-8-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carbaldehyde (**181a**). White solid ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, $M=406.17$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H, H9), 7.46 (s, 1H, H5), 6.12 (s, 1H, H1), 5.01 (t, 1H, H2, $J_{\text{H-H}}=3.0$ Hz), 3.28 (t, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz), 1.54 (s, 3H, H10), 1.26 (s, 3H, H11) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.3 (C9), 170.8 (C8), 137.1 (C5), 122.4 (C4), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 83.3 (C1), 55.4 (C7), 45.0 (C2), 39.8 (C3), 27.6 (C11), 25.8 (C10) ppm.

4.1.3.13. Minor product 7-bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-4-carbaldehyde (**1811a**). White solid ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, $M=406.17$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H, H9), 7.38 (s, 1H, H5), 6.31 (s, 1H, H1), 5.11 (m, 1H, H2), 3.51 (d, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=6$ Hz), 1.44 (s, 3H, H10), 1.09 (s, 3H, H11) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.5 (C9), 25.8 (C11), 22.4 (C10) ppm (Remarkable signals).

Both compounds were prepared from **15b** (36% yield, global).

4.1.3.14. Major product 9-bromo-3-oxo-6-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-4-oxa-6-azaspiro[bicyclo[3.3.1]nonane-2,1'-cyclohexane]-7-ene-8-carbaldehyde (**1811b**). White solid ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, $M=446.24$ g/mol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.501 (s, 1H, H9), 7.44 (s, 1H, H5), 6.06 (s, 1H, H1), 5.11 (t, 1H, H2, $J_{\text{H-H}}=2.4$ Hz), 3.46 (t, 1H, H3, $J_{\text{H-H}}=2.1$ Hz), 1.99–1.25 (m, 10H, H10–H14) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.2 (C9), 170.2 (C8), 138.1 (C5), 122.5 (C4), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz, C6), 83.4 (C1), 48.4 (C7), 38.4 (C3), 35.0 (C2), 34.8, 33.4, 24.9, 21.4, 21.2 (C10–C14) ppm.

1870

A. Rivera-Hernández et al. / Tetrahedron 70 (2014) 1861–1871

4.1.3.15. *Minor product 7'-bromo-2'-oxo-6'-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-3a',6',7',7a'-tetrahydrospiro [cyclohexane-1,3'-furo[2,3-c]pyridine]-4'-carbaldehyde (18Iib)*. White solid (C₁₄H₁₁BrF₃NO₄S, M=446.24 g/mol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H, H9), 7.34 (s, 1H, H5), 6.23 (s, 1H, H1), 5.11 (m, 1H, H2), 3.48 (s, 1H, H3), 1.99–1.25 (m, 10H, H10–H14) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ Signal intensities too low to be assigned.

Both compounds were prepared from **15c** (47% yield, global).

4.1.3.16. *Major product 9-bromo-3-oxo-8'-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carbaldehyde (18Ic)*. White solid (C₉H₇BrF₃NO₅S, M=378.12 g/mol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H, H9), 7.46 (s, 1H, H5), 6.13 (s, 1H, H1), 4.72 (t, 1H, H2, J_{H-H}=2.4 Hz), 3.44 (m, 1H, H3), 3.01–2.67 (m, 2H, H7) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.8 (C9), 163.5 (C8), 137.5 (C5), 123.2 (C4), 119.7 (q, J_{C-F}=323 Hz, C6), 83.2 (C1), 53.8 (C3), 36.4 (C2), 29.6 (C7) ppm.

4.1.3.17. *Minor product 7-bromo-2-oxo-6'-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-c]pyridine-4-carbaldehyde (18Ic)*. White solid (C₉H₇BrF₃NO₅S, M=378.12 g/mol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H, H9), 7.38 (s, 1H, H5), 6.32 (m, 1H, H1), 4.97 (m, 1H, H2), 3.68 (m, 1H, H3), 3.01–2.67 (m, 2H, H7) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C8), 77.4 (C2) ppm (Remarkable signals).

4.2. X-ray crystal structure determination of compounds **8c** and **24a**

Suitable X-ray quality crystals of compounds **8c** and **24a** were grown by slow evaporation from *n*-hexane/dichloromethane solutions at 4 °C. Details of collected data and refinement parameters are summarized in Table 3.⁶⁹ Diffraction data were collected in a Bruker Smart Apex CCD diffractometer with detector of monochromatic radiation area, with Mo K α radiation λ =0.71073 Å. Systematic absences and intensity statistics were used in space group determination. A semi-empirical correction from equivalents

Table 3
Crystal data and structure refinement for **8c** and **24a**

	8c	24a
Empirical formula	C ₁₀ H ₉ BrF ₃ NO ₅ S	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₅ S
Formula wt (g mol ⁻¹)	408.15	327.28
Crystal size (mm)	0.268×0.256×0.184	0.484×0.396×0.072
Color	Colorless	Colorless
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	9.169(1)	6.574(1)
<i>b</i> (Å)	14.035(2)	10.314(1)
<i>c</i> (Å)	10.743(2)	20.608(2)
α (°)	90	90
β (°)	97.213(2)	94.594(2)
γ (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1371.5(3)	1392.8(3)
<i>Z</i>	4	4
<i>D</i> _{calcd} (g cm ⁻³)	1.977	1.561
No. of collected reflections	7392	13,622
No. of independent reflections (<i>R</i> _{int})	2496 (0.0296)	3310 (0.0407)
Absorption correction method	Semi-empirical from equivalents	Analytical
Maximum and minimum transmission	0.5861 and 0.4406	0.9793 and 0.8609
Data/parameters	2496/228	3310/286
Final <i>R</i> indices [<i>i</i> >2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ =0.0352, <i>wR</i> ₂ =0.0801	<i>R</i> ₁ =0.0522, <i>wR</i> ₂ =0.1298
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ =0.0460, <i>wR</i> ₂ =0.0844	<i>R</i> ₁ =0.0522, <i>wR</i> ₂ =0.1298
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.022	0.972

absorption was applied for the structure of **8c**, and an analytical absorption correction was applied for the structure of **24a**. The structures were solved by direct methods⁷⁰ and each structure was refined by full-matrix least-squares on *F*² using all data with non-hydrogen atoms assigned anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms bound to carbon atoms were inserted at calculated positions. The program used in the final refinements was SHELXL 97.⁷¹

Acknowledgements

This work was financially supported by DGAPA PAPIIT project IN201212 and CONACYT project 127796. We thank Rocio Patiño, Luis Velasco, Javier Perez and María Isabel Chávez Uribe for their technical assistance. We would also like to thank CONACYT for the PhD grant extended to A.R.-H. and TWAS-CONACYT for a post-doctoral fellowship granted to G.M.C.

Supplementary data

Supplementary data with room temperature ¹H and ¹³C NMR spectra of all prepared compounds are available. Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.01.044>.

References and notes

- Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Elsevier: New York, NY, 1999.
- Boulton, A. J.; McKillop, A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Alan, R. K., Charles, W. R., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1984.
- Harper, J. B. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Alan, R. K., Christopher, A. R., Eric, F. V. S., Richard, J. K. T., Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 2008.
- Bosch, J.; Bannasar, M. L. *Synlett* **1995**, 587–596.
- Sinclair, A.; Stockman, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 298–326.
- Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; England, B. P.; Jonnalagadda, S.; Combs, J. D.; Gordon, E. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 883–889.
- Burgess, V. A.; Davies, S. G.; Skerlj, R. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 299–328.
- Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559–1578.
- Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701–1729.
- Felplin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3693–3712.
- Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347.
- Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253–258.
- Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223–243.
- Kumar, R.; Chandra, R. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic: 2001; pp 269–313.
- Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 291–314.
- Kutney, J. P. *Heterocycles* **1977**, *7*, 593–614.
- Comins, D. L.; O'Connor, S. In ; Alan, R. K., Ed.; Academic: 1988; pp 199–267; *Advances in Heterocyclic Chemistry*.
- Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Matsuya, Y.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1768–1773.
- Wada, M.; Nishihara, Y.; Akiba, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3267–3270.
- Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642–2713.
- Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292–298.
- Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300–9301.
- Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **1997**, *46*, 83–86.
- Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829–11830.
- Raussou, S.; Gosmini, R.; Mangeny, P.; Alexakis, A.; Commerçon, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5433–5436.
- Toscano, R. A.; Hernandez-Galindo, M. D. C.; Rosas, R.; Garcia-Mellado, O.; Rio Portilla, F. D.; Amabile-Cuevas, C.; Alvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 957–961.
- Toscano, R. A.; Rosas, R.; Hernandez-Galindo, M. D. C.; Alvarez-Toledano, C.; Garcia-Mellado, O. *Transition Met. Chem.* **1998**, *23*, 113–116.
- Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Kurz, T.; Wang, M.; Steel, P. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2807–2809.
- Moody, C. J. In *Advances in Nitrogen Heterocycles: 1996 Greenwich, CT*.
- Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J.-C. *Chem. Commun.* **2002**, 940–941.
- Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 3724–3744.
- Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8997–8999.

33. Schmidt, A.; Michalik, D.; Rötzoll, S.; Ullah, E.; Fischer, C.; Reinke, H.; Gorls, H.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2804–2814.
34. Xu, Y.; Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4553–4556.
35. Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Chaquin, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5552–5562.
36. Rudler, H.; Parlier, A.; Sandoval-Chavez, C.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6843–6846.
37. Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274–7279.
38. 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.
39. Xu, Y.; Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Chaquin, P.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4541–4544.
40. Rudler, H.; Aldeco-Pérez, E.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Chaquin, P.; Herson, P.; Toscano, R. A.; Apan, M. T. R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, *52*, 145–174.
41. Garduno-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortes, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3714–3723.
42. Garduno-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 469–482.
43. Stang, P. J.; Maas, G.; Smith, D. L.; McCloskey, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4837–4845.
44. Cheng, C. C. *Prog. Med. Chem.* **1969**, *6*, 61–67.
45. Cheng, C. C.; Roth, B. *Prog. Med. Chem.* **1970**, *7*, 285–287.
46. Maas, G.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1606–1610.
47. Wenkert, E.; Chang, C.-J.; Chawla, H. P. S.; Cochran, D. W.; Hagaman, E. W.; King, J. C.; Orito, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3645–3655.
48. Lavilla, R.; Spada, A.; Carranco, I.; Bosch, J. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1487–1491.
49. Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141–1156.
50. Kanoh, N.; Sakanishi, K.; Iimori, E.; Nishimura, K. I.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2864–2867.
51. Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526–4529.
52. Yagi, K.; Turitani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3111–3114.
53. Demir, A. S.; Gross, R. S.; Dunlap, N. K.; Bashir-Hashemi, A.; Watt, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5567–5570.
54. Ainsworth, C.; Kuo, Y.-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73–87.
55. Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171–197.
56. Cook, C.-H.; Cho, Y.-S.; Jew, S.-S.; Suh, Y.-G.; Kang, E.-K. *Arch. Pharm. Res.* **1983**, *6*, 45–53.
57. Fang, C.; Paull, D. H.; Hethcox, J. C.; Shugrue, C. R.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6290–6293.
58. Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Hu, J.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2472–2475.
59. Zhu, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462–12465.
60. Kim, K. M.; Ryu, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1441–1444.
61. Gorshkov, B. A.; Gorshkova, I. A.; Makarieva, T. N.; Stonik, V. A. *Toxicol* **1982**, *20*, 1092–1094.
62. Finkelstein, M. B.; Vamvakas, S.; Bittner, D.; Anders, M. W. *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, *7*, 157–163.
63. Hladón, B.; Sloderbach, A.; Laskowska, H. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1998**, *49*, 127–136.
64. Jung, M. E.; Lew, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1347–1349.
65. Denmark, S. E.; Burk, M. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20655–20660.
66. Cook, C.-H.; Cho, Y.-S.; Jew, S.-S.; Jung, Y.-H. *Arch. Pharm. Res.* **1985**, *8*, 39–41.
67. Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459–5466.
68. Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
69. CCDC-954073 (for **8c**), -954074 (for **24a**) contain the supplementary crystallographic data. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
70. Altomare, A.; Casciaro, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.
71. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.