



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE δ -LACTONAS DERIVADAS
DE 2-(PIRIDIN-3-IL)-BENZO[d]TIAZOL**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. MERECIAS APARICIO SAUL ROMAY

TUTOR: DR. CECILIO ALVAREZ Y TOLEDANO
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. OCTUBRE DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE δ -LACTONAS DERIVADAS
DE 2-(PIRIDIN-3-IL)-BENZO[*d*]TIAZOL**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

**PRESENTA
Q. SAUL ROMAY MERECIAS APARICIO**



Ciudad de México, Octubre 2017

H. Jurado

Presidente:	Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas	Instituto de Química, UNAM
Vocal:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal:	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez	UAEMorelos
Secretario:	Dr. Francisco Hernández Luis	Facultad de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 4 del departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química, en la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Cecilio Álvarez y Toledano, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de becario: **583134**

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi alma máter y formarme en lo que me apasiona.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (No. Becario: **583134**, CVU: **57774**) y al proyecto **252020**.

Al proyecto DGAPA-PAPITT IN202917, por el apoyo otorgado.

Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano, por el apoyo incondicional.

Al H. Jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y los comentarios hechos con el fin de mejorarlo.

Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química: QFB. Rocío Patiño, IQ. Luis Velasco, Dr. Javier Pérez, Dra. Carmen García y la M. en C. Teresa Ramírez Apan, por contribuir a la realización de este proyecto.

Al Dr. Alfredo Toscano, por la resolución de la estructura de rayos X presentada en esta tesis.

Al M. en C. Ricardo Ballinas Idili, por la asesoría brindada

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

A mis entrañables colegas del Lab-IN4, por las horas de trabajo y risas compartidas.

**“He who makes a beast of
himself gets rid of the pain of
being a man”**

-Dr. Johnson

Dedicatorias y agradecimientos

Para mi abuelita, mi mamá, mi papá, Emma, Cuauhtli, Claudia y Arturo, Viri y Lazaro; mi familia.
Paz y amor.

Gracias a Mariana, por el tiempo compartido, por su paciencia y comprensión, siempre a mi lado en todo momento. Ahora que lo terminé se lo dedico, porque es suyo.

Índice

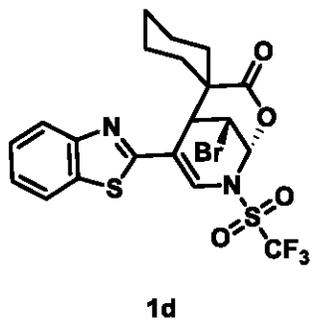
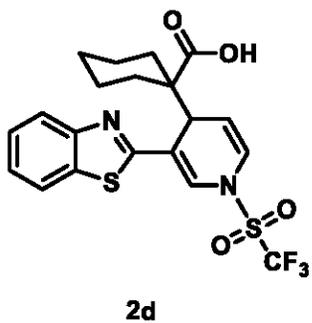
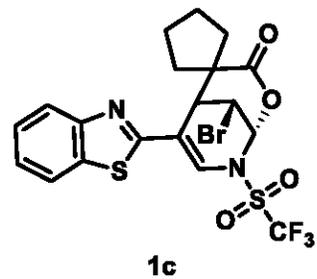
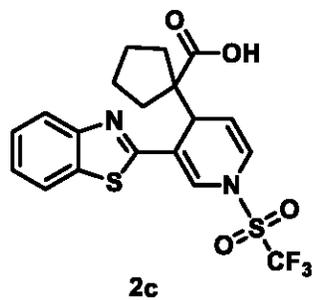
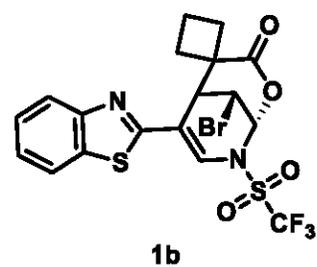
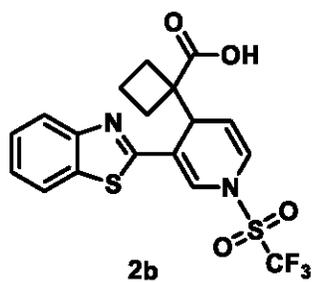
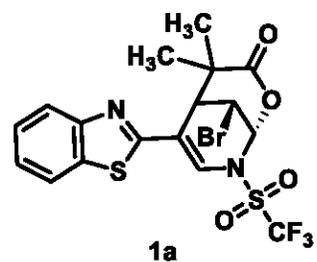
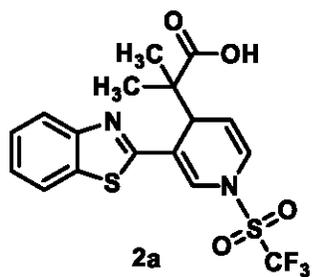
Lista de abreviaturas y acrónimos	<i>i</i>
Nuevos compuestos sintetizados	<i>ii</i>
1. Introducción	1
2. Marco teórico	2
2.1 <i>N</i> -Heterociclos	2
2.1.1 Piridina	3
2.1.1.1 Reactividad de la piridina	4
2.1.1.2 Importancia biológica de la piridina	9
2.1.2 Benzotiazol	12
2.1.2.1 Reactividad del benzotiazol	13
2.1.2.2 Importancia biológica del benzotiazol	15
2.2 Lactonas	17
2.2.1 Importancia biológica de las lactonas	18
2.2.2 Síntesis de lactonas	20
2.2.2.1 Oxidación de Baeyer-Villiger	22
2.2.2.2 Lactonización de Yamaguchi	22
2.2.2.3 Lactonización con halógeno	23
2.3 Compuestos de silicio	24
2.3.1 Reactivos de silicio empleados en síntesis orgánica	25
2.3.2 Nucleófilos derivado de silicio	27
2.3.2.1 Reactividad de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	28
2.3.2.2 Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	31
3. Hipótesis	33
4. Objetivos	34
4.1 Objetivos generales	34
4.2 Objetivos particulares	34

5. Resultados y discusión	35
5.1 Desarrollo experimental	35
5.2 Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	37
5.3 Síntesis del 2-(piridin-3-il)benzo[<i>d</i>]tiazol	38
5.4 Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos	42
5.4.1 Espectroscopia de RMN para ^1H y ^{13}C	43
5.4.2 Espectrofotometría de IR	47
5.4.3 Espectrometría de masas	48
5.4.4 Difracción de rayos-X	52
5.4.5 Mecanismo de reacción	53
5.5 Síntesis de δ -bromolactonas	55
5.5.1 Espectroscopia de RMN para ^1H y ^{13}C	56
5.5.2 Espectrofotometría de IR	61
5.5.3 Espectrometría de masas	62
5.5.4 Mecanismo de reacción	64
5.6 Evaluación de la actividad biológica	66
5.6.1 Ensayos de actividad antiproliferativa	67
6. Conclusiones generales	72
7. Sección experimental	73
8. Anexo	90
9. Referencias	93

Lista de abreviaturas y acrónimos

Å Angstrom	pf Punto de fusión
c Señal cuádruple	ppm Partes por millón
d Señal doble	RMN Resonancia magnética nuclear
DART⁺ Análisis directo en tiempo real	s Señal simple a
DCM Diclorometano	S_EAr Sustitución electrofílica aromática
DMAP Dimetilaminopiridina	S_NAr Sustitución nucleofílica aromática
E Electrófilo	S_N2 Sustitución nucleofílica bimolecular
EM Espectrometría de masas	t Señal triple
EMAR EM de alta resolución	Tf₂O Anhídrido trifluorometansulfónico
ESI⁺ Ionización por electroespray	TMSCI Clorotrimetilsilano
Et₃N Trietilamina	THF Tetrahidrofurano
h horas	α Posición sobre una molécula con respecto a un átomo
Hz Hercios	β Posición sobre una molécula con respecto a un átomo
IR Espectrofotometría de infrarrojo	γ Posición sobre una molécula con respecto a un átomo
LDA Diisopropilamiduro de litio	δ Posición sobre una molécula con respecto a un átomo
m Señal múltiple	μL Microlitros
M Multiplicidad	ν Vibración
mCPBA Ácido metacloroperóxibenzoico	
min Minutos	
m/z Relación masa/carga	
M⁺ Cation radical	
MH⁺ Especie protonada	
MHz Megahercio	
mmol Milimol	
mL Mililitros	
MW Microondas	
NBS <i>N</i> -bromosuccinimida	
Nu Nucleófilo	

Nuevos compuestos sintetizados



1. Introducción.

En este trabajo se presenta la síntesis de nuevas lactonas polifuncionales, a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena al 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol activado, obteniéndose una nueva familia de ácidos carboxílicos que posteriormente fueron transformados en δ -lactonas novedosas.

En los antecedentes se plantea un marco de referencia para darle contexto a este trabajo.

Se abordan inicialmente de manera concreta los aspectos químicos y de reactividad, de los heterociclos piridina y benzotiazol, ilustrando parte de su relevancia como unidades estructurales dentro de moléculas que exhiben amplias y diversas actividades biológicas.

De igual manera para los esteres cíclicos, denominados lactonas, se discuten sus métodos de síntesis y se ejemplifican algunos sistemas encontrados en la naturaleza con relevante actividad biológica.

Finalmente para los compuestos de organosilicio, se aborda su utilidad en síntesis orgánica, como reactivos nucleofílicos para la construcción de enlaces C-C y C-O.

Dentro del análisis y discusión de los resultados obtenidos se abordan los procesos químicos involucrados en cada uno de los pasos de reacción y se presenta la caracterización espectroscópica para los compuestos obtenidos.

Cumpliendo una parte fundamental en los objetivos de este trabajo, se evaluó la actividad biológica para los ácidos carboxílicos precursores y sus correspondientes lactonas, esto mediante ensayos para determinar el porcentaje de inhibición de diversas líneas celulares de cáncer humano.

2. Marco teórico

2.1. N-Heterocícl

Los sistemas heterocíclicos son compuestos que poseen uno o más heteroátomos conformando un ciclo y por lo general se trata de átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. El heterociclo puede contener uno, dos o tres, heteroátomos de la misma naturaleza o no. El tamaño del ciclo puede variar, los más comunes corresponden a los de cinco y seis miembros, existiendo también heterociclos de tres, cuatro, siete y ocho eslabones en el anillo. ^[1] Los sistemas heterocíclicos pueden ser aromáticos, parcial o totalmente insaturados, esto les brinda propiedades químicas características. ^[2]

La gran cantidad de compuestos heterocíclicos creó la necesidad de clasificarlos y de asignarles nomenclatura de acuerdo a su arreglo estructural. Para los heterocíclicos monoanulares, de tres a diez miembros, el sistema de Hantzsch-Widman ^[3] es usado. Este sistema propone que a las estructuras se les puede asignar nomenclatura, empleando un prefijo que indica el tipo heteroátomo, un sufijo para describir el tamaño de anillo, así mismo se contempla la presencia o ausencia de átomos de nitrógeno y el grado de saturación del anillo. ^[91]

Para dar nomenclatura a sistemas heterocíclicos que implican anillos fusionados, se selecciona al heterociclo base y al anillo que se fusiona. Este es indicado mediante un prefijo y el heterociclo base es asignado con su nombre trivial. El enlace de fusión es señalado con una letra minúscula encerrada entre corchetes, localizando la cara del heterociclo a la que se ha fusionado el anillo sustituyente. ^[91]

De manera general los compuestos heterocíclicos pueden agruparse dentro de dos categorías principales; como sistemas monocíclicos y policíclicos. A su vez estos sistemas pueden presentar características estructurales que definen su comportamiento químico; como los son la presencia de insaturaciones, el tamaño de anillo, la presencia de algún otro heteroátomo que podría ser de la misma naturaleza o no. Se muestran algunos compuestos representativos

de heterociclos de nitrógeno, **Figura 1**, que ilustran los tipos de heterocíclicos que se pueden presentar.

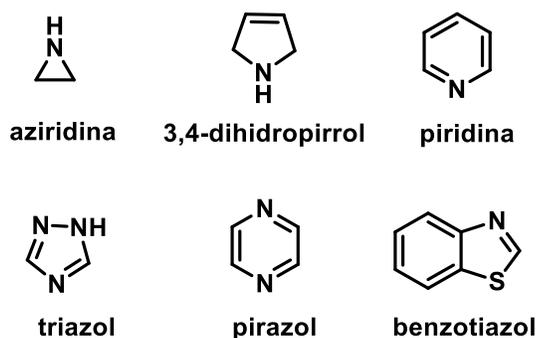
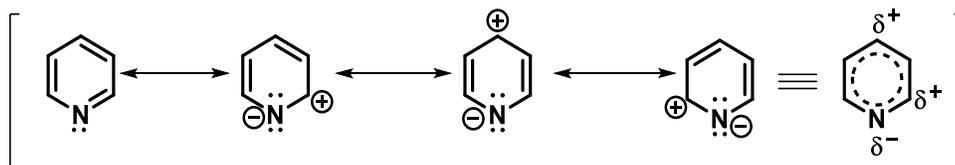


Figura 1. Compuestos *N*-heterocíclicos representativos

2.1.1 Piridina

La piridina es un heterociclo aromático de seis miembros, análogo al benceno, presenta un sistema conjugado de seis electrones π que están deslocalizados sobre el anillo. La molécula es de naturaleza plana y cumple los criterios de Hückel para la aromaticidad. ^[2] La distribución electrónica de la piridina puede ser ilustrada en base a sus formas resonantes. De estas formas canónicas se puede deducir que las posiciones 4 y 2, principalmente, pueden fungir como centros electrofílicos. Mientras que el átomo de nitrógeno y en menor medida la posición 3 pueden actuar como nucleófilos, **Esquema 1**. Se explicará breve y detalladamente la reactividad de la piridina a continuación.



Esquema 1. Formas resonantes e híbrido de resonancia para la piridina

La diferencia estructural entre el benceno y la piridina, **Figura 2**, es que esta última contiene un átomo de nitrógeno, reflejándose en la reactividad de dicha molécula. Este átomo de nitrógeno tiene una hibridación sp^2 y posee un par de electrones libres dispuestos en un orbital sp^2 , que es perpendicular al sistema π de densidad electrónica, por lo que no participa en el sistema aromático. Como resultado, la piridina tiene un comportamiento de base de Brønsted-Løwry, protonándose fácilmente, produciendo un catión piridinio. ^[4]

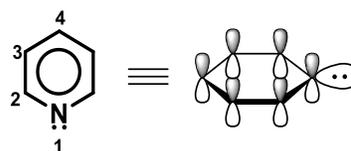


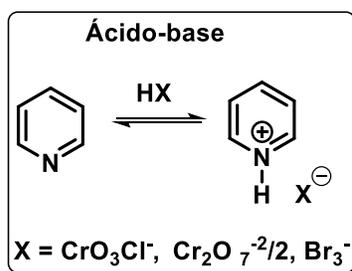
Figura 2. Representación de la estructura electrónica de la piridina

2.1.1.1 Reactividad de la piridina

Reacciones ácido-base

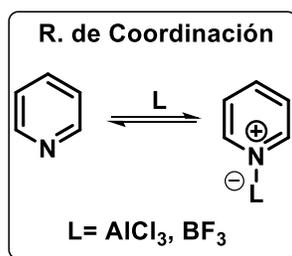
El par libre de electrones en la piridina le confiere propiedades de reactividad especiales, la más evidente es su reactividad como base de Brønsted-Løwry con un $pK_a = 5.2$ para su ácido conjugado. ^[5]

La reacción entre piridina y ácidos de Brønsted-Løwry permite formar sales de piridinio, **Esquema 2**, algunas de ellas son utilizadas como agentes reactivos en síntesis orgánica, por ejemplo, el clorocromato de piridinio ^[6] ($X = CrO_3Cl^-$) y el dicromato de piridinio ^[7] ($X = Cr_2O_7^{2-}$) se usan como oxidantes para transformar alcoholes en aldehídos o cetonas. Otro ejemplo sintético es el perbromuro de piridinio ^[8] ($X = Br_3^-$) usado como agente de bromación.



Esquema 2. Reacción ácido-base de la piridina

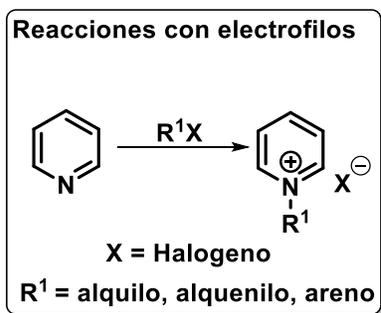
Las reacciones de la piridina con ácidos de Lewis metálicos y no metálicos, forman compuestos iónicos o especies neutras de coordinación, ^[9] **Esquema 3**, algunos ejemplos son cuando $L = \text{AlCl}_3, \text{BF}_3$.



Esquema 3. Formación de compuestos de coordinación

Reacciones del nitrógeno con electrófilos

La piridina puede llevar a cabo reacciones con electrófilos, como haluros y sulfonatos de alquilo (R^1-X , $\text{R}^1 = \text{alquilo}$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{RSO}_3^-$) que dan lugar a sales de *N*-alquilpiridinio, ^[10] **Esquema 4**. Una reacción similar puede ocurrir con alquenos (R^1X , $\text{R}^1 = \text{alqueno}$) y arenos (R^1X , $\text{R}^1 = \text{arilo}$) activados, dando lugar a sales de *N*-alquencilpiridinio y *N*-arilpiridinio respectivamente. ^[11] Es importante mencionar que la *N*-alquilación también se puede producir por reacciones de adición tipo Michael, donde la piridina se adiciona sobre derivados de ácido acrílico o sistemas reactivos análogos. ^[12]

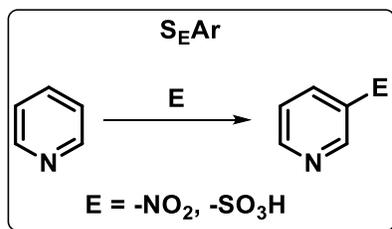


Esquema 4. Formación de sales de *N*-piridinio

Sustitución electrofílica aromática

En comparación con el benceno, las reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) sobre la piridina, **Esquema 5**, se llevan a cabo más lentamente; por lo general requieren condiciones drásticas y se producen exclusivamente en la posición 3. La reactividad de la piridina es comparable a la del nitrobenceno (aproximadamente unas 10^{-7} veces con respecto al benceno). Los sustituyentes electrodonadores, en la piridina, aumentan la reactividad para la S_{EAr} .^[14]

Ejemplos de reacciones de S_{EAr} son aquellas que se llevan a cabo en medio fuertemente ácido como son la; nitración ($E = -\text{NO}_2$) y la sulfonación ($E = -\text{SO}_3\text{H}$) sobre el anillo de piridina.^[14]

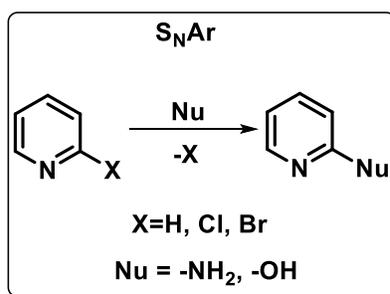


Esquema 5. Esquema general para las reacciones de S_{EAr} sobre la piridina

La regioselectividad sobre el carbono 3 de la piridina en las reacciones de S_EAr puede ser considerada tomando en cuenta los intermediarios de reacción implicados. De acuerdo a la comparación de los complejos- σ resultantes de la adición de electrófilos sobre las posiciones 2, 3 y 4, de la piridina, demuestran que sólo el ataque electrofílico en la posición 3 evita la participación de formas altamente energéticas, con carga positiva en el nitrógeno, desestabilizando los complejos- σ .

Sustitución nucleofílica aromática

Como es bien conocido sobre el benceno no ocurren reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) a no ser que posea grupos electroattractores y/o un buen grupo saliente. Sin embargo, la piridina si ofrece reacciones de S_NAr , aunque bajo condiciones drásticas. Ahora bien, si existe un buen grupo saliente la S_NAr en la piridina se ve favorecida, **Esquema 6**. Como por ejemplo el caso de las halopiridinas ($X = Br, Cl$) donde la sustitución nucleofílica se lleva a cabo en la posición del halógeno. ^[15] La sustitución nucleofílica sobre el anillo de piridina se da preferentemente sobre el carbono 2 o el carbono 4 como se puede deducir de las estructuras resonantes de los intermediarios de reacción, que son estabilizados por resonancia porque la carga negativa aparece distribuida principalmente sobre un átomo de nitrógeno divalente, que es enérgicamente favorecido.



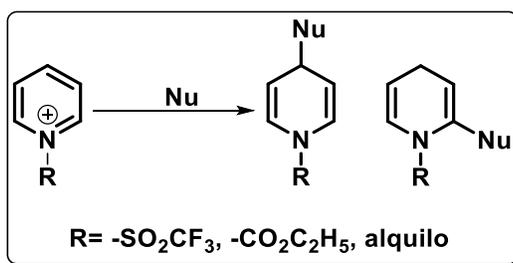
Esquema 6. Esquema general para las reacciones de S_NAr sobre la piridina

Ejemplos de reacciones de S_NAr sobre la piridina son; la reacción de Chichibabin ($Nu = -NH_2$), que consiste en la preparación de 2-aminopiridinas a partir de piridinas y amido de sodio, como agente nucleofílico. ^[16] El ión hidróxilo ($Nu = -OH$), también es un nucleófilo efectivo, sin embargo, el producto final no tiene propiamente la estructura de una hidroxipiridina, sino que existe un equilibrio entre la forma 2-hidroxipiridina y la especie 2-piridona. ^[17]

Reacciones de sales *N*-piridinio

La adición de nucleófilos a sales de *N*-piridinio es un método eficaz para la síntesis de dihidropiridinas. La formación de estas sales de *N*-piridinio se puede hacer a partir de cloroformatos de alquilo, cloruros de acilo, halogenuros de alquilo y anhídrido triflico, entre otros agentes reactivos. ^[18]

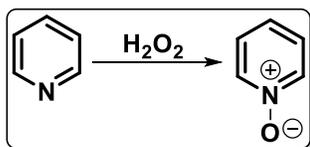
Los cationes de *N*-alquilpiridinio ($R =$ alquilo) y derivados de sales de piridinio como son; las sales derivadas de *N*-trifluorometanosulfonyl de piridinio y *N*-cloroformiato de piridinio, generadas por tratamiento de piridina con los agentes activantes; anhídrido trifluorometansulfónico ^[19] ($R = -SO_2CF_3$) o cloroformiato de etilo ^[20] ($R = -CO_2C_2H_5$) respectivamente, pueden ser susceptibles a sufrir reacciones de adición nucleofílica sobre las posiciones reactivas, 2 y 4. Aunque en estos casos es difícil volver a regenerar el núcleo de piridina, quedando como producto final dihidropiridinas *N*-sustituidas, **Esquema 7**.



Esquema 7. Formación de dihidropiridinas a partir de sales piridinio *N*-sustituidos

N-óxidos de piridina

Otra reacción importante sobre el átomo de nitrógeno de la piridina, es la oxidación de éste con perácidos, lo que permite la formación de *N*-óxidos de piridina, **Esquema 8**, por un proceso de transferencia de un átomo de oxígeno electrofílico. ^[13]



Esquema 8 Formación de *N*-óxidos de piridina

Los *N*-óxidos son ampliamente usados para funcionalizar a la piridina. Ya que pueden experimentar reacciones de sustitución electrofílicas y nucleofílicas. ^[21] La utilidad sintética de los *N*-óxidos de piridina es la capacidad de poder regenerar el núcleo de la piridina, esto gracias al átomo de oxígeno que debido a su carácter como grupo saliente que permite estabilizar, mejor que el nitrógeno, la carga negativa. ^[23]

2.1.1.2 Importancia biológica de la piridina

La piridina se encuentra entre las unidades estructurales heterocíclicas más frecuentes que exhiben propiedades biológicas, ^[24-25] así como agroquímicas, ^[27] incluso sus derivados han encontrado gran auge en el desarrollo de nuevos materiales. ^[28] Las piridinas también son importantes precursores sintéticos, por ejemplo de dihidropiridinas y piperidinas que igualmente son estructuras de importancia biológica. ^[19]

Se presentan algunos ejemplos de compuestos derivados de la piridina con interesante actividad biológica.

En décadas recientes se ha desarrollado múltiples métodos para la síntesis de compuestos derivados de la piridina. Un ejemplo es la síntesis de las 2-amilamino-6-trifluorometil-3-(hidrazonocarbonil)piridinas, **Figura 3**, que ha sido descrito por Onnis y colaboradores. ^[24] A estos derivados de trifluorometilpiridina se les evaluó su actividad anticarcinogénica sobre líneas celulares humanas, demostrando buena inhibición del crecimiento de diversas de estas, además de no mostrar toxicidad.

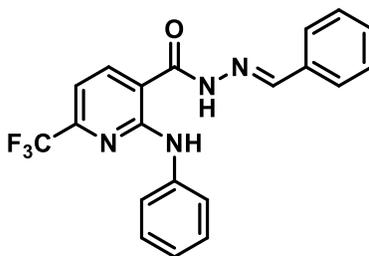


Figura 3. 2-amilamino-6-trifluorometil-3-(hidrazonocarbonil)piridina

En cuanto a la actividad de los derivados de piridina como agentes antibacterianos, el grupo de investigación de Joa ^[25] sintetizó una serie de compuestos que en su estructura contienen otros sistemas heterocíclicos como; la oxazolidinona y sobre la piridina un anillo heteroaromático, en la **Figura 4** se ejemplifica con un ciclo de pirazina. Se evaluaron sus propiedades antibacterianas *in vitro* e *in vivo* exhibiendo muy buenas actividades.

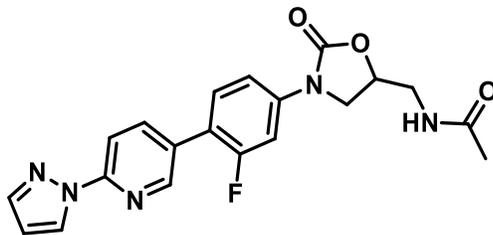


Figura 4. Derivados poliheterociclicos con actividad antibacteriana

Nakamotoa ^[26] y colaboradores han desarrollado la síntesis de derivados de piridina para realizar ensayos con el fin de evaluar su actividad como antifúngicos, logrando sintetizar amidas derivadas de aminopiridina, **Figura 5**, que mostraron una potente actividad antifúngica contra *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*.

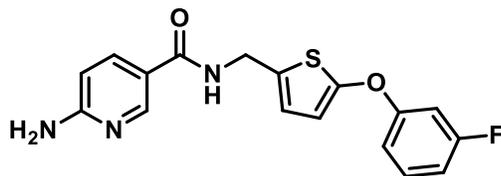


Figura 5. Derivado de 2-aminopiridina con actividad antifúngica

Se ha reportado un número importante de derivados de piridina que han sido probados como herbicidas, **Figura 6**. También se han desarrollado análogos variando el grupo di-acilhidrazina por el grupo acil(arilsulfonil)hidrazina, ambos mostrando actividad contra una variedad de malezas presentes en cultivos de hortalizas. ^[27]

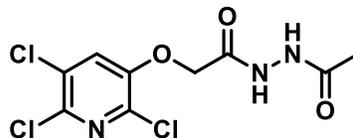


Figura 6. Derivado de di-acilhidrazina con actividad herbicida

Los compuestos con anillos de piridina son ampliamente distribuidos en la naturaleza, exhibiendo propiedades específicas. Estos compuestos se han aislado de una amplia variedad de recursos naturales. Algunos ejemplos de los más conocidos de estos derivados de piridinas, son; la nicotina, la niacina (vitamina B3 o ácido nicotínico) y la piridoxina (vitamina B6), **Figura 7.** ^[29]

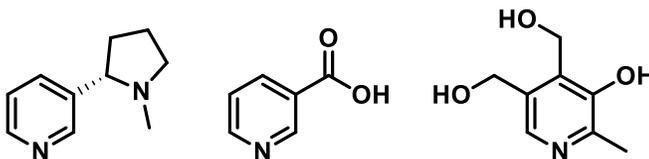


Figura 7. Nicotina, niacina y piridoxina

2.1.2 Benzotiazol

El benzotiazol, **Figura 8**, es un compuesto heterocíclico. Este sistema consta de dos anillos fusionados; un anillo de benceno que se fusiona en la posición 4,5 (cara *d*) del anillo de 1,3-tiazol. Este sistema bicíclico es completamente plano y aunque el criterio para la aromaticidad que predice la regla de Hückel sólo se aplica estrictamente a compuestos monocíclicos, se reconoce que este compuesto conserva sus propiedades aromáticas aunque en forma modificada. ^[30]

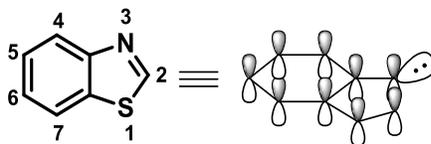
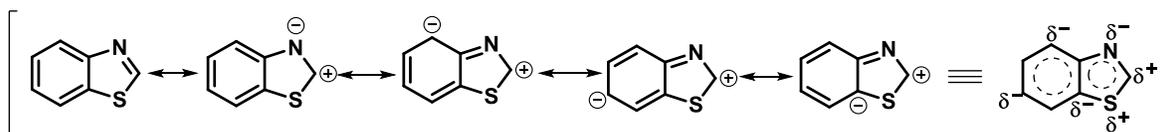


Figura 8. Representación de la estructura del benzotiazol

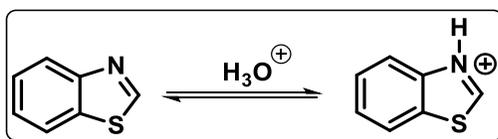
La estructura electrónica del benzotiazol la podemos describir de acuerdo a las formas canónicas que conforman el híbrido de resonancia, **Esquema 9**, evidenciando los centros reactivos que posee y que permiten su funcionalización, reaccionando con nucleófilos así como con electrófilos.



Esquema 9. Estructuras resonantes e híbrido de resonancia del benzotiazol

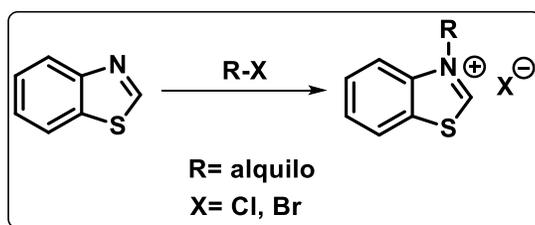
2.1.2.1 Reactividad del benzotiazol

El hecho de que el nitrógeno del núcleo de benzotiazol contenga un par electrónico libre, sin participar en el sistema π , le confiere propiedades para reaccionar como una base débil ($pK_a=1.2$), ^[31] **Esquema 10**.



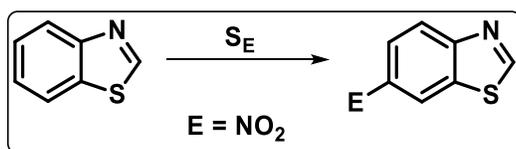
Esquema 10. Reacción ácido-base del benzotriazol

El par electrónico libre del nitrógeno, dentro del benzotriazol, también lo hace actuar como nucleófilo, se han reportado reacciones con halogenuros de alquilo para formar sales de *N*-alquilbenzotriazol, ^[32] **Esquema 11.**



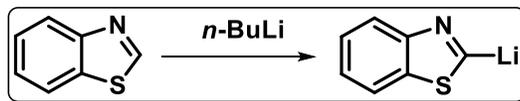
Esquema 11. Esquema general para la formación de sales de *N*-alquilbenzotriazol

Las reacciones de sustitución electrofílica, **Esquema 12**, ocurren únicamente en la parte correspondiente al ciclo de benceno dentro del benzotriazol, preferentemente sobre la posición 6 del sistema bicíclico, algunos ejemplos son; la nitración ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) y reacciones tipo Friedel-Crafts siguiendo el camino clásico de las reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. ^[32]



Esquema 12. Esquema general para las reacciones de SE en el benzotriazol

La acidez relativa del hidrogeno sobre la posición 2 del benzotiazol, promueve fácilmente la metalación con litio, empleando por ejemplo *n*-BuLi, ^[32] esto permite formar compuestos aniónicos que pueden reaccionar frente a diferentes electrófilos, por ejemplo grupos carbonilo, **Esquema 13**.



Esquema 13. Reacción de litiación

2.1.2.2 Importancia biológica del benzotiazol

Los derivados de 1,3-benzotiazol son una clase importante de compuestos heterocíclicos, debido a la amplia gama de actividades biológicas que llegan a exhibir. Se ha desarrollado un número importante de derivados, con propiedades como agentes antimicrobianos, ^[33] anticarcinogénicos, ^[36] antifúngicos ^[35] y antidiabéticos. ^[37]

Los derivados de benzotiazol son compuestos ampliamente usados contra bacterias revelando que estos compuestos poseen un potencial significativo en el desarrollo de novedosos antimicrobianos. ^[33] Se ha reportado la síntesis de un gran número de estos compuestos heterocíclicos que han demostrado ser eficaces inhibidores de una variedad de parásitos. Ejemplos que muestran una actividad significativa en contra de *Trichomonas*, son los nitrocompuestos reportados por Soni y colaboradores, ^[34] **Figura 9**.

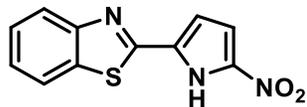


Figura 9. Derivado de benzotiazol con actividad antiparasitaria

Las interesantes propiedades de los compuestos derivados de benzotiazol pueden exponerse con los trabajos de Kumbhare, ^[35] el cual sintetizó nuevos benzotiazoles a partir del 2-amino-5,6-hidroxibenzotiazol y derivados de hidroxibenzisoxal, **Figura 10**. Este tipo de compuestos exhibieron una actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y *E. coli*. Por otra parte, también presentaron actividad antifúngica contra *Aspergillus flavus* y *Candida albicans*.

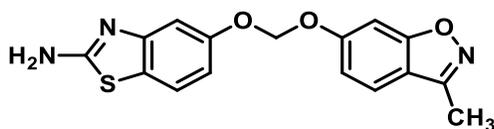


Figura 10. Derivado de benzotiazol con actividad antimicrobiana y antifúngica

Entre los derivados del benzotiazol que atraen considerablemente la atención, son los que poseen actividad como agentes anticancerígenos, habiéndose desarrollado varios métodos para poder modificar su núcleo con el objeto de sintetizar nuevos compuestos que presentaran actividades antitumorales eficientes. Entre ellos, los derivados del 2-(4-amino-3-metilfenil)-5-fluorobenzotiazol, **Figura 11**, demostraron que exhiben selectividad y una potente actividad anticancerígena contra tumores humanos de mama y ovario. ^[36]

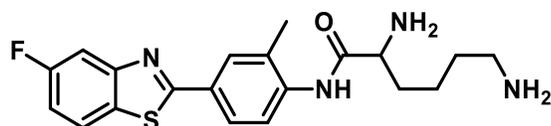


Figura 11. Derivado de benzotiazol con actividad anticancerígena

Se ha sintetizado compuestos derivados de benzotiazol que han demostrado actividad antidiabética. Un ejemplo es el trabajo de Jeon ^[37] y colaboradores, que reportaron la síntesis de derivados de benzotiazol-tiazolidinedionas conjugadas, **Figura 12** y evaluaron su acoplamiento sobre los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, demostrando ser potenciales fármacos contra enfermedades como la obesidad y la diabetes.

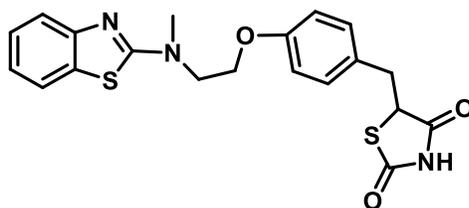


Figura 12. Derivado de benzotiazol con actividad antidiabética

2.2 Lactonas

El grupo funcional lactona, es un éster cíclico, estructuralmente se caracteriza por poseer un átomo de oxígeno formando un enlace doble con un átomo de carbono, el cual está unido a otro átomo de oxígeno que forma parte de un ciclo.

El tamaño de este ciclo, en las lactonas más comunes, es indicado comúnmente con una letra griega (α -, β -, γ -) como sufijo, esto deriva de considerar que cada lactona proviene del correspondiente hidroxilácido. Dependiendo de la posición relativa del grupo hidroxilo y

carboxilo en dicho hidroxácido de partida es como se distinguen los tipos de lactonas. Cabe mencionar que las lactonas macrocíclicas (anillo de 8 miembros o mayores) son llamadas macrólidos.

Las estructuras más estables y comunes de lactonas corresponden a anillos con cinco (γ -lactonas) y seis miembros (δ -lactonas), debido principalmente a la menor tensión en los ángulos del ciclo.

Se muestran las estructuras así como la nomenclatura común de algunas lactonas sencillas, **Figura 13.**

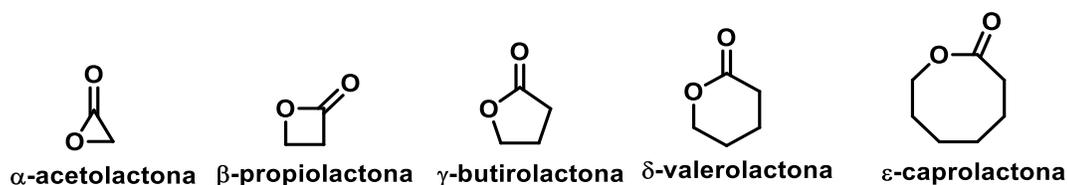


Figura 13. Nomenclatura común de algunas lactonas sencillas

2.2.1 Importancia biológica de las lactonas

Los productos naturales que contienen la funcionalidad lactona, son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza y se hallan tan estructuralmente diversificados, que presentan una amplia gama de propiedades, como organolépticas, ^[38] antimicrobianas, ^[39] anticancerígenas, ^[40] fitotóxicas, etc. ^[41]

La vibrilactona, **Figura 14**, es un β -lactona terpenoide, aislada por primera vez de cultivos de basidiomicetos. Se encontró que inhibe las lipasas pancreáticas altamente relevantes para la absorción de grasa, potenciando su aplicación clínica en el tratamiento de la obesidad. ^[42]

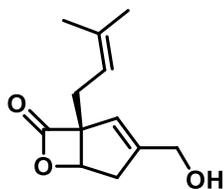


Figura 14. Vibralactona

Otro ejemplo es la moleifantina, **Figura 15**, una lactona estructuralmente compleja, extraída originalmente de *Elephantopus mollis*, un género de plantas perteneciente a la familia de las asteráceas, la moleifantina presenta gran actividad como agente citotóxico antitumoral. ^[43]

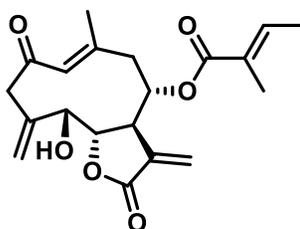


Figura 15. Lactona moleifantina con actividad antitumoral

En la industria de alimentos y del perfume el uso de estos compuestos es recurrente debido a sus propiedades organolépticas, existen varios ejemplos, **Figura 16**; la δ -lactona; 5-heptilpentan-5-olida, característica por su olor a fruta fresca y sabor a durazno ^[44] o la 4-butil-3-metilbutan-4-olida, también conocido como la lactona del whisky, compuesto responsable del aroma en ciertos licores añejados. ^[45]

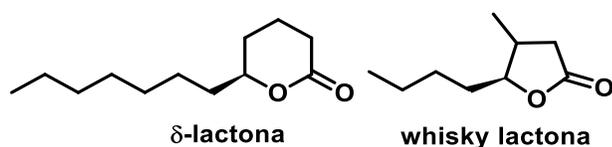


Figura 16. Lactonas con propiedades organolépticas

En agroquímica la búsqueda de nuevos herbicidas ha demostrado que los compuestos sesquiterpénicos que contienen la funcionalidad lactona son agentes aleloquímicos activos. [46] Recientemente en nuestro grupo de trabajo, se reportó la síntesis de γ -lactonas, **Figura 17**, que exhiben actividad fitotóxica inhibiendo la elongación de la raíz e interfiriendo en la respiración de plántulas de *Amaranthus hypochondriacus* y *Solanum lycopersicum*. [47]

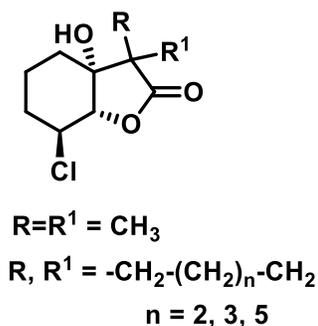
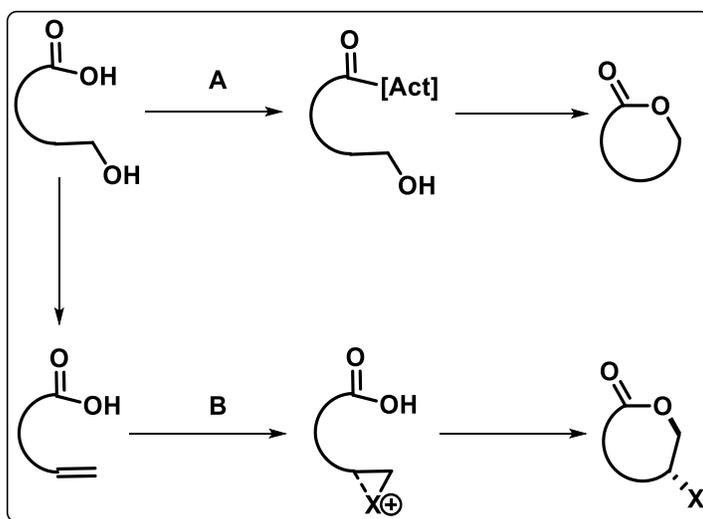


Figura 17. Lactona diseñada y sintetizada con actividad antiherbicida

2.2.2 Síntesis de lactonas

La formación de lactonas en síntesis total, es una estrategia sintética recurrentemente usada, debido al gran número de productos naturales que contienen esta funcionalidad. Por lo que su síntesis ha sido ampliamente estudiada, reportándose hasta ahora una gran variedad de metodologías para acceder a ellas. [48]

Las lactonas por lo general se obtienen mediante esterificación intramolecular de hidroxiácidos, ^[49] se pueden distinguir dos estrategias principales para obtenerlas, **Esquema 14**, que pueden ser; activación del ácido (A) o la activación del alcohol (B), es de relevancia señalar que el grupo a activar puede ser también una olefina. ^[50] Ejemplos de estas estrategias son la reacción de Yamaguchi, donde se activa el ácido carboxílico, y la reacción de lactonización con halógeno donde se activa la olefina.



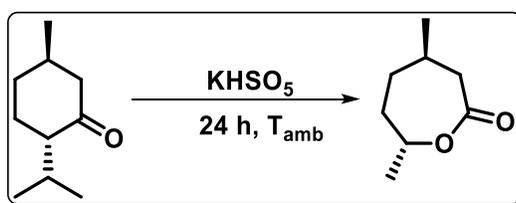
Esquema 14. Estrategias sintéticas para obtener lactonas mediante; Activación del ácido (A) o el alcohol (B)

Las lactonas no sólo se pueden sintetizar a partir de sus precursores lineales, también se ha reportado un gran número de estrategias sintéticas basadas en la oxidación de cetonas cíclicas, empleando peroxiácidos. ^[51]

2.2.2.1 Oxidación de Baeyer-Villiger

La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger es la ruptura oxidativa de un enlace carbono-carbono adyacente a un carbonilo, se puede llevar a cabo con peroxiácidos, tales como *m*-CPBA, o con peróxido de hidrógeno y un ácido de Lewis.

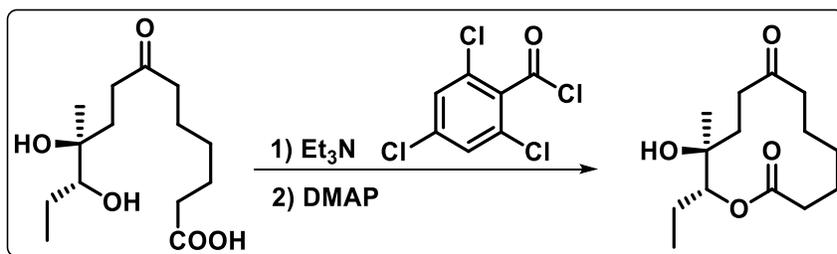
La regioselectividad de la reacción depende de la capacidad migratoria relativa de los sustituyentes unidos al carbonilo. Los sustituyentes que son capaces de estabilizar una carga positiva migran más fácilmente, también se ha descrito que dicha migración ocurre con retención de la configuración tratándose de carbonos estereogénicos. ^[52] **Esquema 15.**



Esquema 15. Ejemplo de síntesis de lactonas mediante la reacción de Baeyer–Villiger

2.2.2.2 Lactonización de Yamaguchi

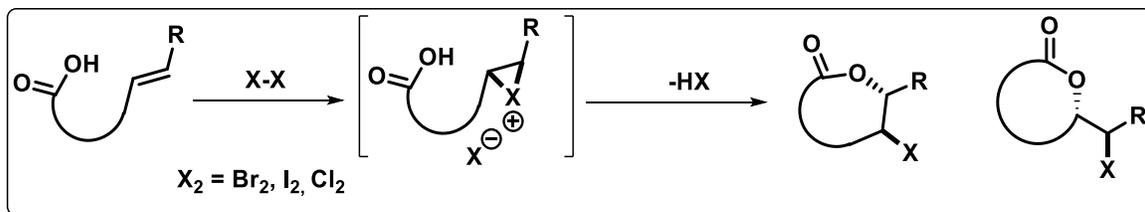
Es una reacción intramolecular para obtener lactonas altamente funcionalizadas, a partir de ácidos carboxílicos y alcoholes (hidroxiácidos), utilizando en cantidades estequiométricas cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo como reactivo de condensación, en presencia de 4-*N,N*-dimetilamino piridina (DMAP). Esta reacción se lleva a cabo generalmente en dos etapas: la formación de un anhídrido mixto entre el ácido carboxílico y el reactivo de Yamaguchi en presencia de trietilamina (Et₃N) y la esterificación del alcohol con el anhídrido mixto formado con DMAP. La utilidad de esta reacción recae en el hecho que selectivamente solo un grupo hidroxilo forma la lactona, ^[53] **Esquema 16.**



Esquema 16. Ejemplo de lactonización de hidroxiácidos mediante la reacción de Yamaguchi

2.2.2.3 Reacción de lactonización con halógeno

Es una reacción sintética y versátil que provee aplicaciones para la síntesis de moléculas biológicamente relevantes, en la cual a partir de una olefina se genera un ion halonio electrofílico, que es abierto intramolecularmente por el ataque nucleofílico del grupo-OH de un ácido carboxílico. El **Esquema 17** ilustra de manera general la reacción de lactonización con halógeno, se debe tomar en cuenta que el mecanismo de la misma dependerá de las condiciones de pH. Se explicará brevemente las principales diferencias mecanísticas tanto para condiciones acidas como básicas. [54]



Esquema 17. Esquema general de reacciones de lactonización con halógeno

La reacción de lactonización con halógeno requiere del empleo de un ácido o una base, dependiendo de estas condiciones, la reacción puede proceder por diferentes vías; En condiciones básicas ocurre primero la formación del ion carboxilato, seguida de la adición del halógeno al doble enlace para formar el intermediario halonio. Posteriormente, el anión carboxilato lleva a cabo una reacción de ciclación tipo S_N2 , sobre el intermediario halonio para formar la correspondiente lactona.

Cuando se emplea un ácido, la adición del halógeno sobre la olefina y el ataque del grupo OH del ácido carboxilo, ocurren de forma concertada, dando como resultado un ión oxonio intermediario, que es desprotonado por un ion halogenuro para formar la lactona deseada.

En ambas condiciones, la lactonización con halógeno es consistente con la regla de Markownikow. Por lo tanto, para ácidos insaturados asimétricamente sustituidos, el oxígeno se adiciona al átomo de carbono más sustituido de la olefina

2.3 Compuestos de silicio

Los compuestos de organosilicio contienen enlaces covalentes entre átomos de carbono y de silicio. Por lo común el silicio es tetravalente y se encuentra enlazado a sustituyentes orgánicos formando compuestos de estructura tetraédrica. Aunque también se ha demostrado la capacidad de formar compuestos hipervalentes del silicio. ^[55]

El silicio tiene un marcado comportamiento de ácido de Lewis, esto es aprovechado principalmente para la formación de nucleófilos generalmente de carbono u oxígeno. Estos compuestos tienen usos variados en síntesis orgánica, identificándose principalmente cuatro campos de aplicación; como grupos protectores, ^[56] como agentes reductores, ^[57] precursores en la química de acoplamiento cruzados ^[58] y alilsilanos utilizados para estabilizar α -carbaniões y β -carbocatiões. ^[58]

2.3.1 Reactivos de silicio empleados en síntesis orgánica

Grupos protectores de silicio

Los grupos protectores de silicio son probablemente los más empleados en síntesis orgánica. Los agentes sililantes se usan principalmente para proteger alcoholes y fenoles, pero también han encontrado aplicación en la protección de aminas, ácidos carboxílicos, amidas, tioles y alquinos. ^[59]

Variando los sustituyentes sobre el silicio, las características estéricas y electrónicas del grupo protector pueden ser moduladas, permitiendo una amplia variedad de condiciones tanto de reacción como de desprotección. La formación de éteres de trialquilsilicio a partir de derivados clorados, **Figura 18**, es recurrente en la química de los grupos protectores de silicio.

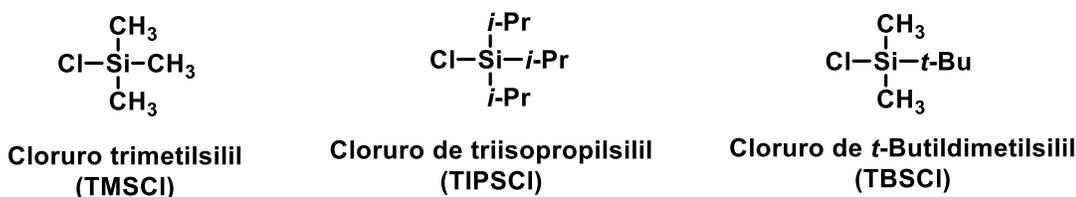
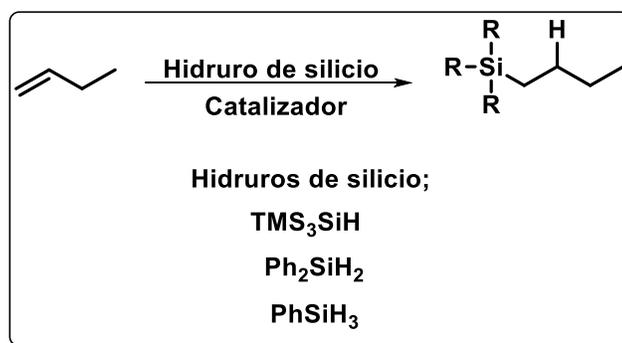


Figura 18. Grupos protectores de silicio frecuentemente empleados en síntesis orgánica

Agentes reductores de silicio

La reacción de hidrosililación permite la adición de hidruros de silicio a enlaces múltiples C-C y C-O, como alquinos, alquenos y cetonas. Esta reacción ofrece un método eficiente para la formación de compuestos de organosilicio, donde la regioselectividad y el control estérico dependen de los sustituyentes en el sustrato, la naturaleza del compuesto de organosilicio y, en particular, del catalizador empleado. ^[60] Se ilustra de manera general la ^[61] **Esquema 18.** hidrosililación junto a algunos hidruros de silicio comercialmente disponibles, ^[61] **Esquema 18.**

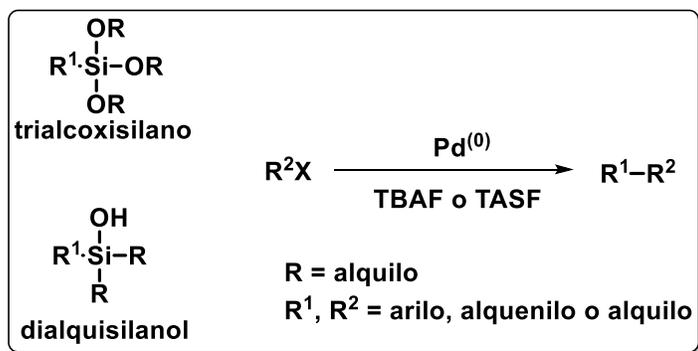


Esquema 18. Esquema general de la reacción de hidrosililación

Precusores organometálicos de silicio en reacciones de acoplamiento cruzado

Se han desarrollado muchos métodos de acoplamiento catalizados con metales de transición, principalmente paladio, para la formación de enlaces carbono-carbono, utilizando una amplia gama de precusores organometálicos. Ejemplos son las reacciones de Stille (Sn), Kumada (Mg), Suzuki (B) y Negishi (Zn) y en más recientes fechas se han empleado precusores innovadores de silicio, como lo ejemplifica la reacción de Hiyama.^[62]

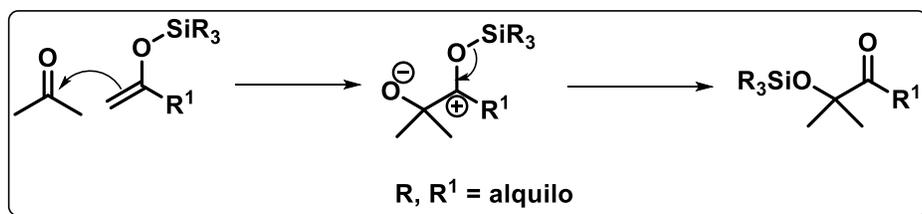
En la reacción de acoplamiento de Hiyama, catalizada por paladio entre haluros o pseudohaluros de arilo, alqueno o alquilo y organosilanos, hay la formación de enlaces C-C. **Esquema 19.** En esta reacción Hiyama y colaboradores implementaron el uso de trialcoxisilanos (como precusores organometálicos) y un agente activante.^[63]



Esquema 19. Esquema general de reacción para acoplamientos cruzados empleando compuestos de organosilicio

2.3.2 Nucleófilos derivados de silicio

Dentro de la química de los compuestos de organosilicio, son punto de referencia los trabajos de Mukaiyama en 1989, ^[88] en los que involucró el uso de sililenol-éteres como equivalentes de enolatos en reacciones de adición sobre carbonilos, catalizadas con ácidos de Lewis, en la cual el grupo trialquilsilicio actúa como un equivalente de hidrógeno estéricamente impedido que activa al enol y atrapa al aldol hidroxilo. La reacción de Mukaiyama es una importante estrategia sintética para funcionalizar la posición α de carbonilos, **Esquema 20**.



Esquema 20. Esquema general de la reacción de Mukaiyama

A partir de entonces se ha visto un crecimiento explosivo no sólo en el uso de sililenol éteres, sino también en el de los acetales de sililcetena y acetales de *bis*(trialquilsilil)cetena, **Figura 19** Por lo general los sustituyentes R son grupos alquílicos y se emplean como reactivos nucleofílicos y bloques de construcción en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C.

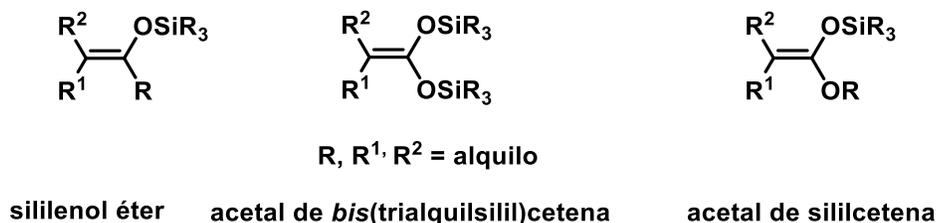


Figura 19. Principales compuestos de organosilicio usados como nucleofílicos en síntesis orgánica

2.3.2.1 Reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

En este contexto, los acetales de *bis*(trialquilsilil)cetena se pueden entender estructuralmente como ácidos carboxílicos dinucleófilos 1,3- oxígeno-carbono los cuales son estabilizados y a su vez enmascarados por grupos de trialquilsilicio, **Figura 20**.

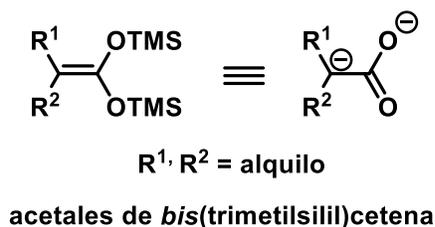
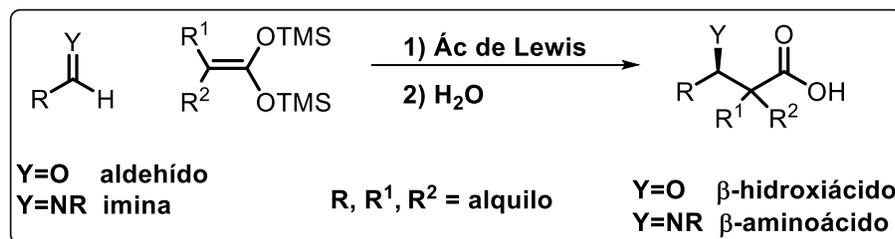


Figura 20. Estructura de acetales de *bis*(trialquilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena son compuestos ricos en densidad electrónica, siendo excelentes nucleófilos de carbono, su reactividad es comparada con los ya mencionados sililenol éteres y acetales de sililcetena, siendo equivalentes sintéticos a estas fuente de aniones enolato para la construcción de enlaces C-C y generar grupos carboxílicos o carbonílicos.

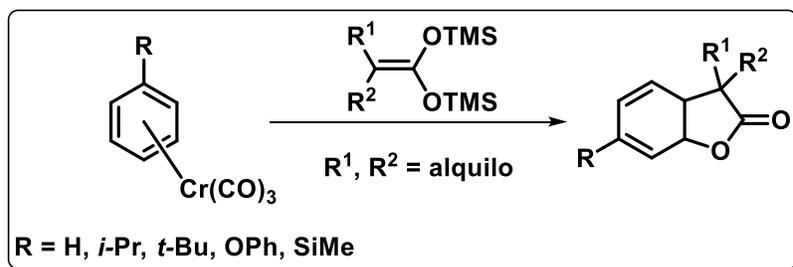
El estudio de la reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena comenzó con la adición sobre electrófilos del tipo carbonilo, como aldehídos y bases de Schiff en reacciones tipo aldólicas.

La reacción entre estos compuestos y aldehídos, en presencia de ácidos de Lewis, permite sintetizar β -hidroxiácidos,^[69] mientras que la reacción, catalizada por un ácido, que ocurre con bases de Schiff permite obtener β -aminoácidos,^[70] **Esquema 21.**



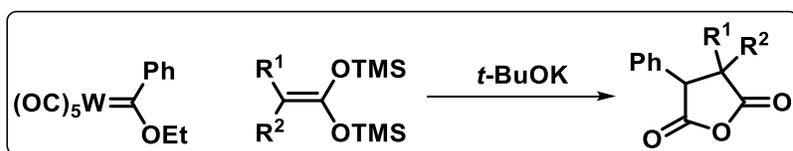
Esquema 21. Esquema general de reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena con aldehídos y bases de Schiff

Las reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena se han estudiado también en compuestos de coordinación de naturaleza organometálica. Ejemplo de estas reacciones son la adición de estos nucleófilos a enlaces dobles, carbono-carbono, de compuestos de areno- tricarbonilcromo para que sucesivamente mediante un tratamiento con *t*-BuOK y I₂, conduzcan a δ -lactonas funcionalizadas en su estructura, con dienos conjugados,^[71] **Esquema 22.**



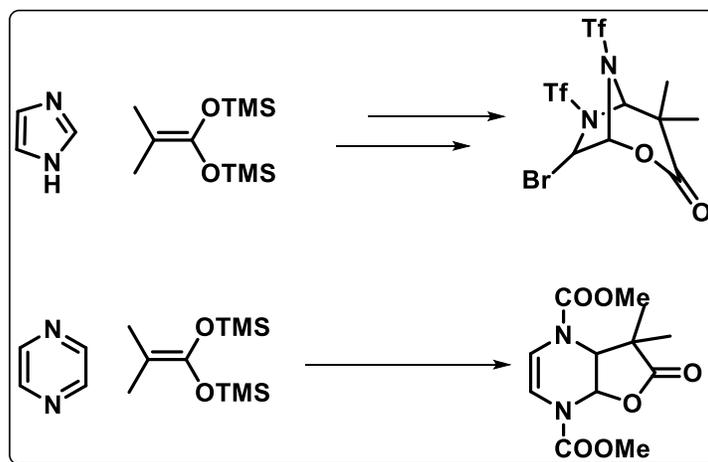
Esquema 22. Reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y compuestos organometálicos.

También se ha desarrollado como estrategia sintética, para la obtención de anhídridos, la reacción entre compuestos organometálicos de coordinación y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena. Un ejemplo es la reacción entre carbenos de tungsteno con acetales de cetena en presencia de *t*-BuOK para obtener anhídridos, ^[72] **Esquema 23**, La adición del nucleófilo al carbeno tipo Fisher, con pérdida de los dos grupos TMS y del grupo etoxilo, junto con la inserción de un grupo carbonilo (CO) arroja el correspondiente anhídrido cíclico.



Esquema 23. Reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y carbenos

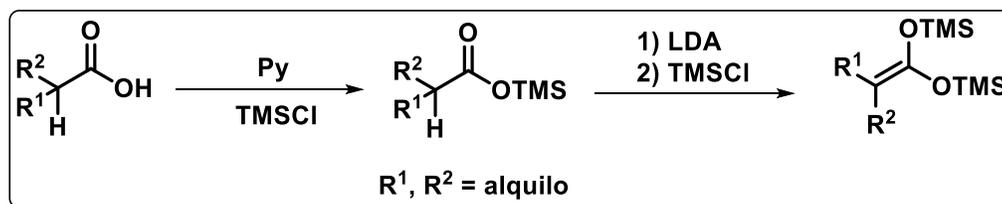
En recientes fechas nuestro grupo de investigación también ha reportado ampliamente el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena para sintetizar lactonas polifuncionales. Se ha probado como nucleófilos sobre algunos *N*-heterociclos como; pirazina, ^[19] imidazol ^[76] entre otros. ^[75] Estos sistemas se activan con anhídrido trifílico o cloroformiato de metilo, ofrecen ácidos carboxílicos que en un segundo paso son transformados en lactonas, **Esquema 24**.



Esquema 24. Síntesis de lactonas a partir de acetales de *bis*(trimetilsilil) y *N*-heterociclos

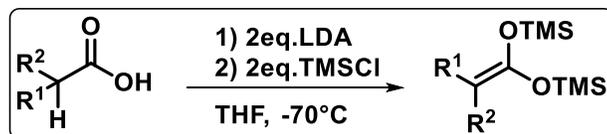
2.3.2.2 Síntesis de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los principales métodos descritos en la literatura para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena fueron descritos por Ainsworth desde 1972 y plantean dos vías; ^[73] El primer método, conocido como método estándar, consiste en tratar ésteres de trimetilsililo, previamente sintetizados con diisopropilamido de litio (LDA) a -78°C en tetrahidrofurano (THF). La posterior adición de clorotrimetilsilano (TMSCl) conduce a los correspondientes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, **Esquema 25**.



Esquema 25. Formación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en dos pasos

El segundo método o método directo, consiste en la formación de dianiones provenientes de los correspondientes ácidos carboxílicos tratados con dos equivalentes de LDA. Estos dianiones reaccionan con dos equivalentes de cloruro de TMS para obtener los esperados acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, **Esquema 26**.



Esquema 26. Formación de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena en un solo paso

3. Hipótesis

En nuestro grupo de investigación con el objetivo de sintetizar ácidos y lactonas polifuncionales, hemos llevado a cabo la funcionalización de *N*-heterociclos activados mediante la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.^[19, 74-76]

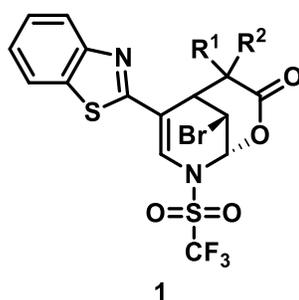
“Se espera que el 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol, al someterse a una reacción con anhídrido triflico, sea únicamente el átomo de nitrógeno de la piridina el que se active debido a su mayor nucleofilia y a efectos estereoelectrónicos de esta sobre el benzotiazol, para así promover la formación de ácidos dihidropiridincarboxílicos”.

Con los ácidos insaturados obtenidos, se llevará a cabo la reacción bromolactonización empleando la metodología desarrollada en nuestro grupo.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Llevar a cabo la síntesis de nuevas lactonas, del tipo **1**, a partir de una reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el sistema activado 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol y evaluarles su posible actividad biológica.



4.2 Objetivos Particulares

Sintetizar utilizando la radiación de microondas, el 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol, a partir del 3-piridincarboxaldehído y el 2-aminobenzotiazol.

Obtener nuevos ácidos dihidropiridincarboxílicos γ , δ -insaturados, a partir de la reacción de nucleofílica, entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y el 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol activado.

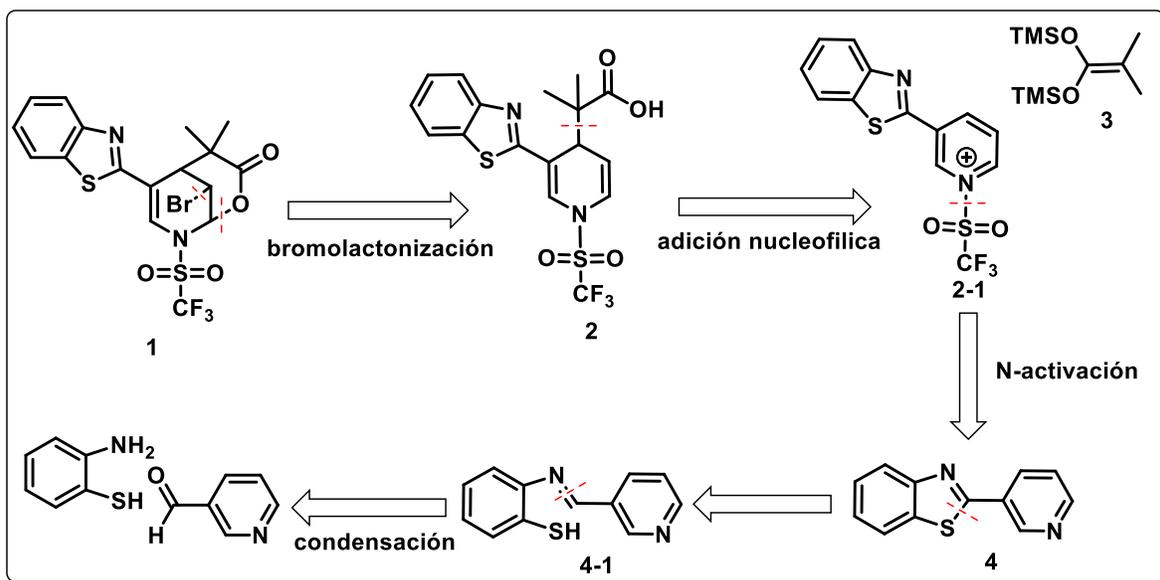
A partir de los ácidos carboxílicos γ , δ -insaturados obtenidos, preparar mediante reacciones de bromolactonización, las correspondientes δ -lactonas.

Evaluar la actividad antiproliferativa de los ácidos carboxílicos y sus correspondientes lactonas, a través de ensayos sobre líneas celulares cancerosas humanas de próstata, colon, mama, pulmón, leucemia y glía del sistema nerviosos central.

5. Resultados y discusión

5.1 Desarrollo Experimental.

El objetivo primordial de este proyecto fue la síntesis de lactonas del tipo **1**. Para lo cual, se realizó un análisis retrosintético, **Esquema 27**, identificándose los intermediarios clave, que son; el ácido carboxílico **2** que dará paso a la lactona deseada, mediante una reacción de bromolactonización; el acetal de cetena **3** que al adicionarse nucleofilicamente formara el enlace C-C en la posición cuatro del núcleo de *N*-sulfonilpiridinio, dentro del 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol **4**, finalmente, este se puede sintetizar a partir de 2-aminotiofenol y 3-piridincarboxaldehído.



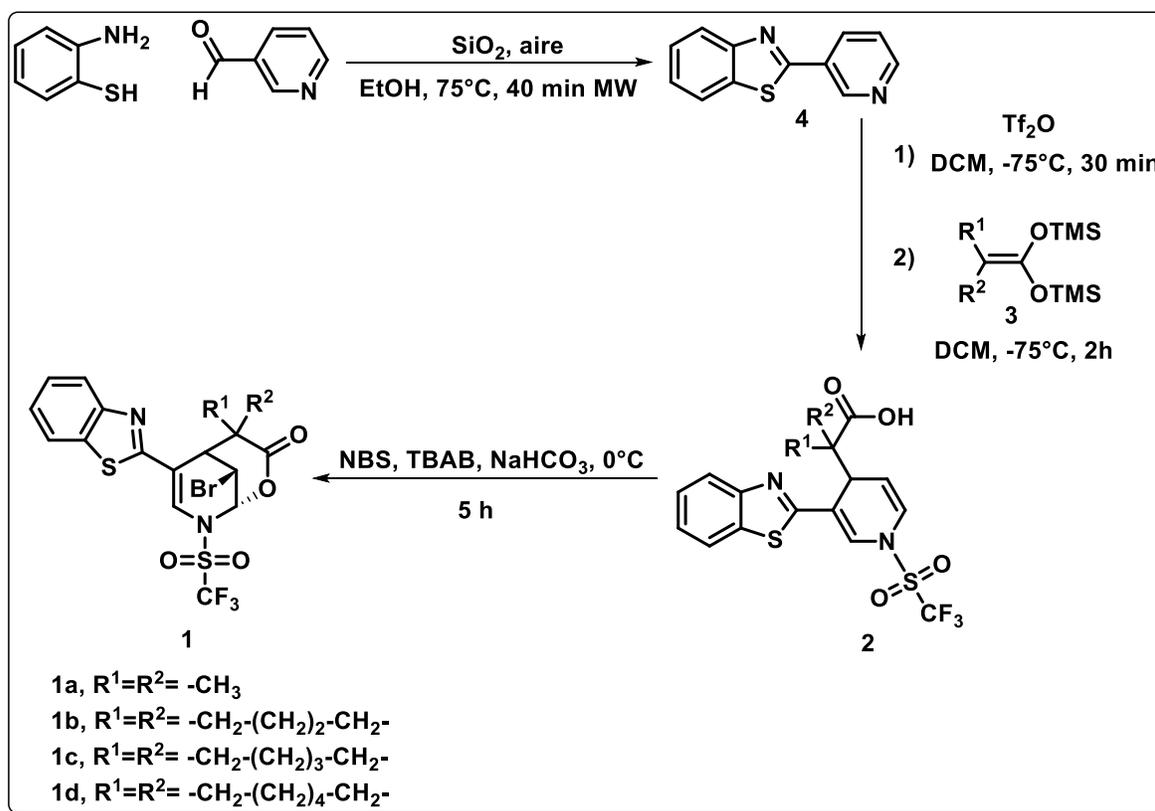
Esquema 27. Análisis retrosintético para los compuestos objetivo **1a-d**

En este sentido nuestro grupo de investigación tiene amplia experiencia en la síntesis de ácidos carboxílicos, mediante la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena a sistemas derivados de *N*-heterocíclicos activados. [75-76] Tomando esto como antecedente y con el estudio del análisis

retrosintético se diseñó una metodología que nos permitió acceder en primera estancia a los ácidos carboxilos deseados, para posteriormente obtener sus correspondientes lactonas.

Las reacciones de la propuesta de síntesis, **Esquema 28**, consisten en una condensación entre el 2-aminotiofenol y el 3-piridincarboxaldehído, para obtener el 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol **4**, en el cual se espera se active únicamente el anillo de piridina con anhídrido trifluorometansulfónico (Tf₂O), para formar la sal de *N*-sulfonilpiridinio, que posteriormente reaccionaria con los diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **3**, para formar los correspondientes ácidos dihidropiridincarboxílicos **2**, que finalmente serán sometidos a una reacción de bromolactonización para la obtención de las lactonas deseadas **1a-d**.

Primeramente, se obtuvieron los precursores sintéticos que son; el núcleo de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol (**4**) y una familia de cuatro acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena (**3a-d**). Posteriormente, se sintetizaron los ácidos dihidropiridincarboxílicos (**2a-d**) que dieron paso a los productos deseados (**1a-d**).

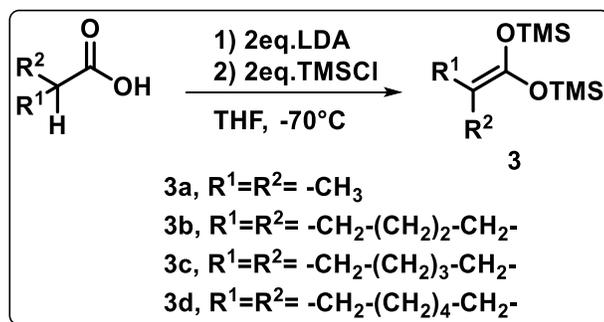


Esquema 28. Propuesta de síntesis para los compuestos objetivo **1a-d**

5.2 Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

La primera parte del proyecto consistió en sintetizar los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, **3a-d**, de acuerdo con la metodología empleada por nuestro grupo de investigación.^[73] Esta consiste básicamente en tratar el correspondiente ácido carboxílico con dos equivalentes de diisopropilamido de litio (generado *in situ*), seguido de la adición de dos equivalentes de TMSCl a -70 °C.

Se sintetizaron un total de cuatro acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, con los sustituyentes alifáticos; dimetilo, **3a**; ciclobutilo, **3b**; ciclopentilo, **3c** y ciclohexilo, **3d**, **Esquema 29**.

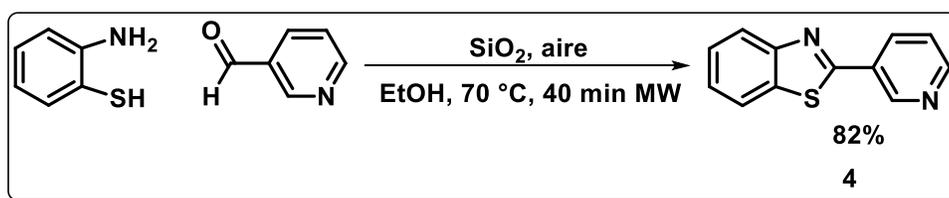


Esquema 29. Esquema de síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

En nuestro grupo de investigación se emplean constantemente acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como precursores de ácidos carboxílicos por lo que ya fueron estudiados y caracterizados previamente. ^[19, 74-76]

5.3 Síntesis de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol

Para la obtención del 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol, con la finalidad de reducir el tiempo de reacción se modificó la metodología descrita por Hu, ^[77] reemplazando el calentamiento convencional por el uso de microondas, en la reacción de condensación entre el 3-piridincarboxaldehído y el 2-aminotiofenol en presencia de SiO_2 y O_2 , **Esquema 30**.



Esquema 30. Reacción de síntesis de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , coinciden con lo reportado en la literatura. [77-79]

Así la asignación de los ocho átomos de hidrogeno para la molécula **4** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^1H se muestran en la **Figura 21**.

Se observan siete señales en la región entre $\delta = 7$ y 10 ppm, seis que integran para un protón y una señal con una integración correspondiente a dos núcleos de ^1H . Siendo de relevancia las señales de los protones; H-15 en $\delta = 8.11$ ppm y H-13 en $\delta = 8.72$ ppm, como señales dobles, las cuales se vieron afectadas al adicionarse los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, como veremos más adelante.

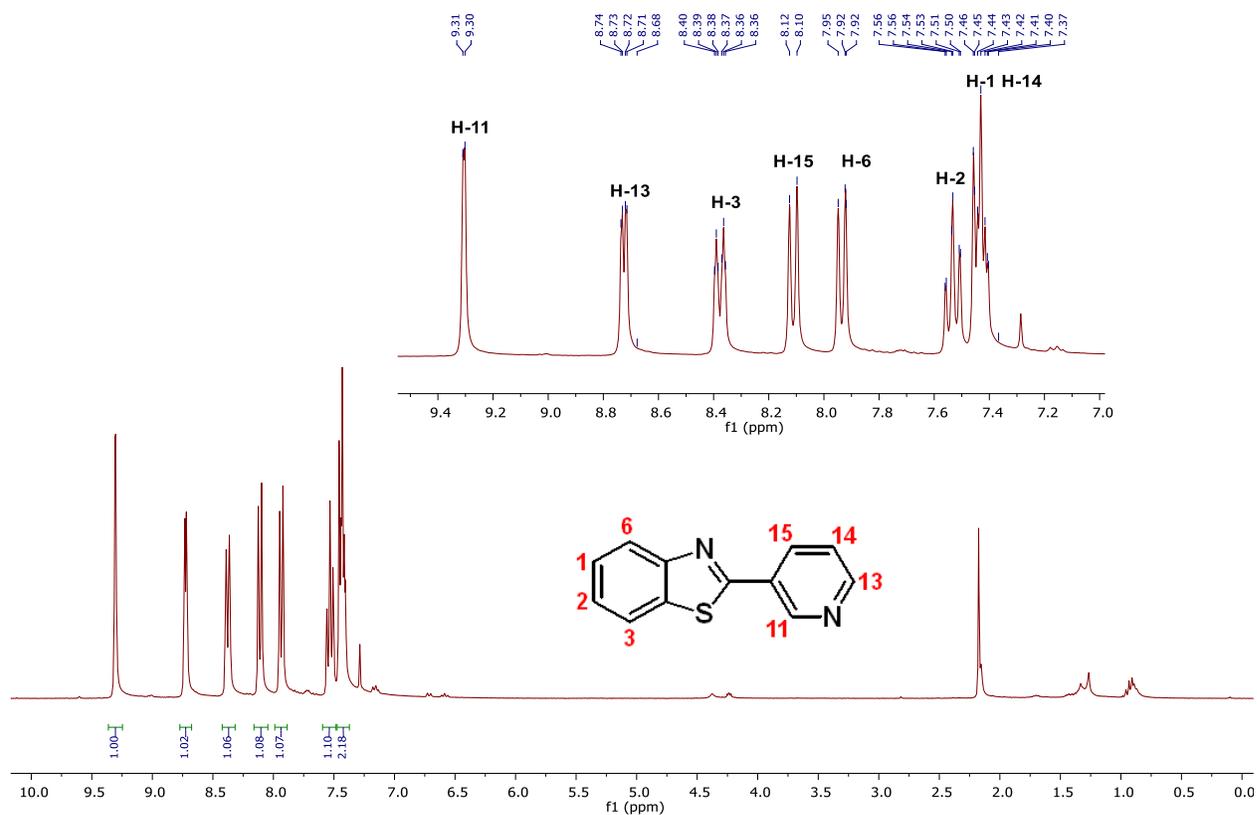


Figura 21. Espectro RMN de ^1H para el compuesto **4** (300 MHz, CDCl_3)

En el espectro de RMN de ^{13}C de **4** **Figura 22**, se observan las doce señales esperadas entre la región de $\delta = 121.72$ y 164.58 ppm. Se pueden distinguir cuatro señales de menor intensidad que corresponden a los ^{13}C cuaternarios C-8, C-5, C-4, C-10. También es de relevancia la señal del C-15 en $\delta = 134.54$ ppm, pues esta será modificada en su desplazamiento químico al adicionarse los acetales de cetena.

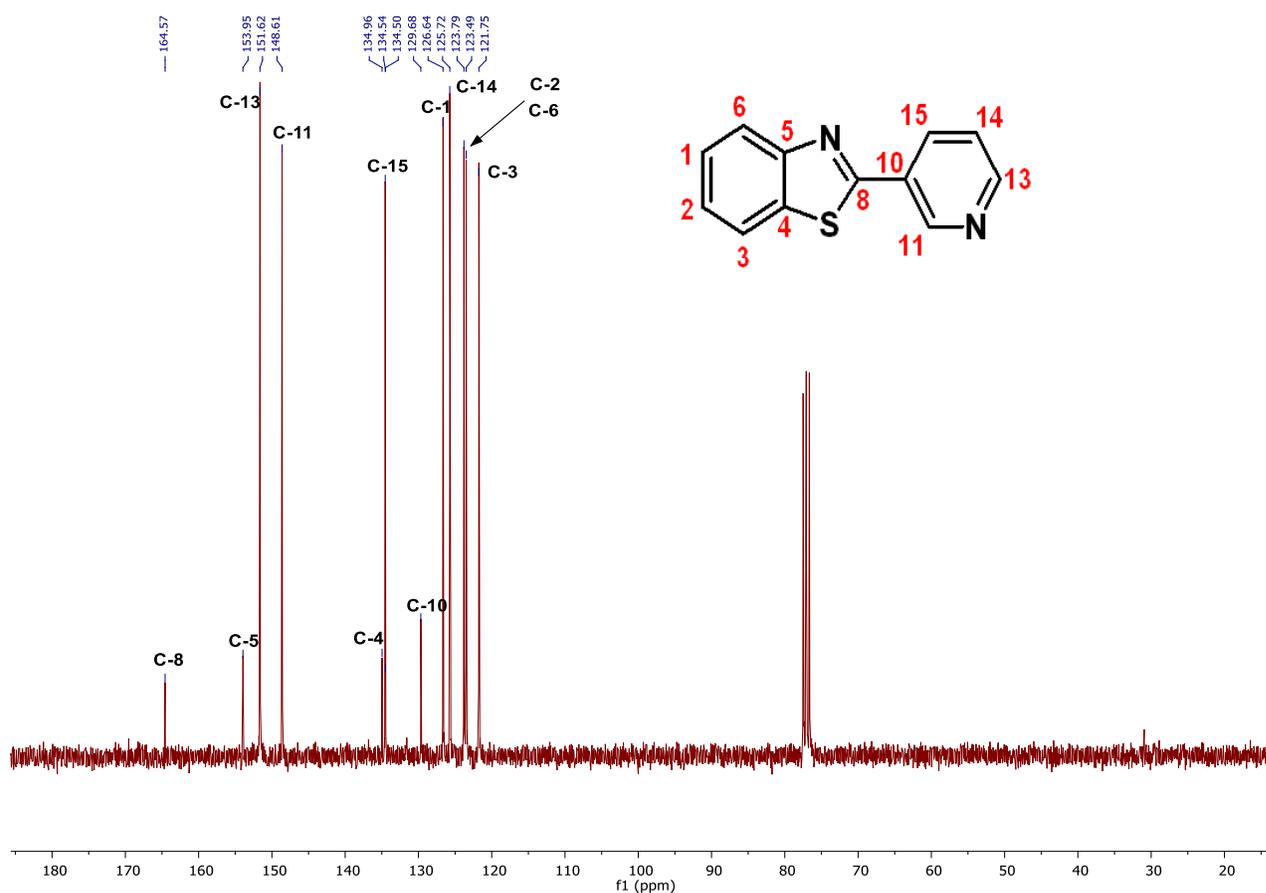
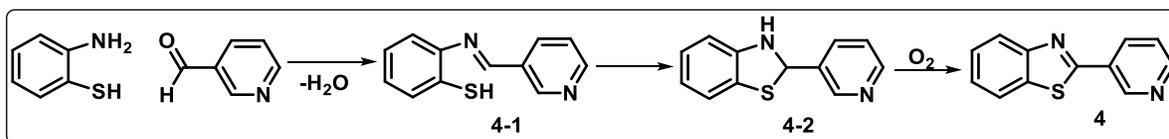


Figura 22. Espectro RMN de núcleo de ^{13}C para el compuesto **4** (75 MHz, CDCl_3)

La formación de **4** ocurre, mediante tres procesos que conforman el mecanismo de reacción, **Esquema 31**; formación de la base de Schiff **4-1** mediante una reacción de condensación; ciclación por parte del átomo de azufre sobre el carbono de imina para formar el 2,3-

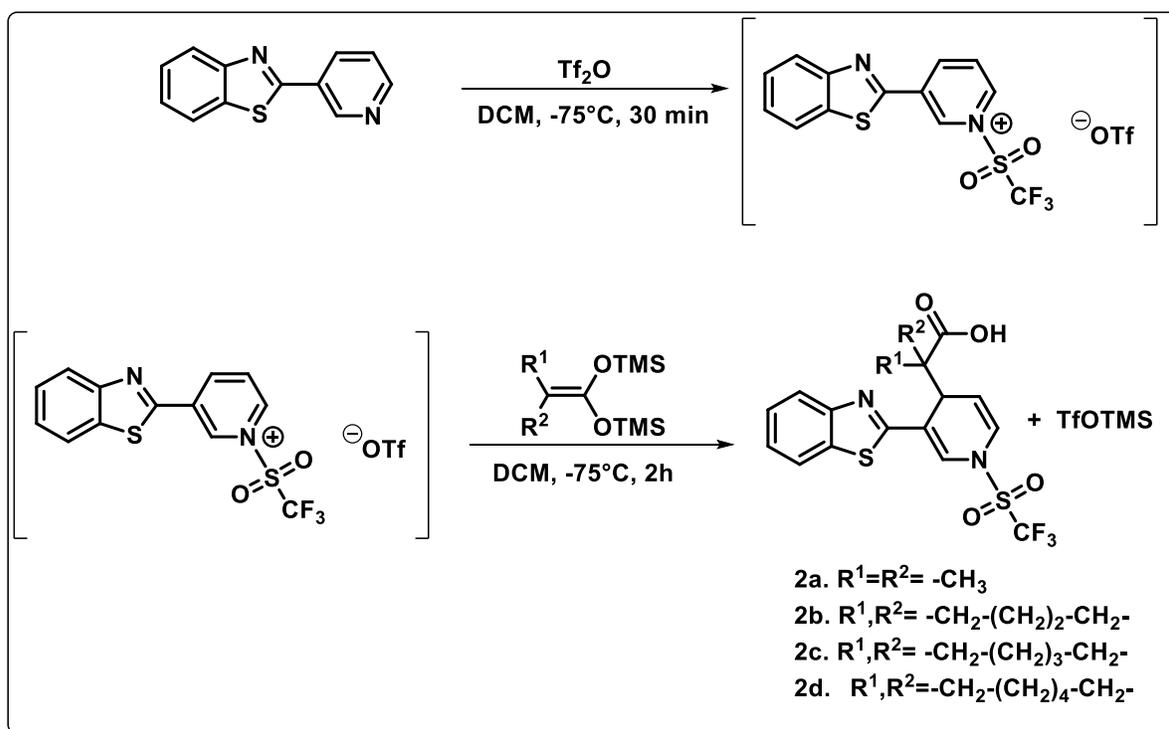
dihidrobenzotiazol intermediario **4-2**, el cual finalmente se oxida para dar lugar al producto de interés.



Esquema 31. Procesos químicos involucrados en la formación de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol

5.4 Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos derivados de 2-(piridin-3-il)benzo[d]tiazol

Una vez obtenidos los precursores, se procedió a la síntesis de los ácidos carboxílicos, que de acuerdo con nuestra propuesta de síntesis contempla; 1) La activación del heterociclo empleando Tf_2O , 2) La adición nucleofílica del acetal de cetena al sitio activado, **Esquema 32**.



Esquema 32. Ruta sintética para la obtención de ácidos carboxílicos

Se sintetizó una familia de ácidos carboxílicos en buenos rendimientos que van del 79% al 93%. Los compuestos **2a-d** se obtuvieron como sólidos polares, solubles en dimetilsulfoxido y acetona. El punto de fusión así como el rendimiento para cada uno de los ácidos, se resume en la **Tabla 1**.

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados estructuralmente mediante, las técnicas espectroscópicas de IR, RMN de ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas (EM), mediante los métodos de ionización DART⁺ y ESI⁺.

Tabla 1. Rendimiento en la síntesis de ácidos carboxílicos.

Compuesto	R ¹ ,R ²	Rendimiento %	p. f. (°C)
2a	-CH ₃	90	198
2b	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	88	184
2c	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	93	193
2d	-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ -	79	216

5.4.1 Espectroscopia de RMN para ^1H y ^{13}C

Los ácidos **2a-d** presentan una similitud estructural, diferenciándose únicamente por el sustituyente alquílico en la posición α a la función ácida. Ante este hecho se encontró que los compuestos **2a-d** muestren un patrón general de señales en sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , en los cuales solo varían las señales, tanto en multiplicidad, integración y desplazamiento químico, para estos sustituyentes alquílicos.

Para ilustrar este patrón general de señales en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se seleccionó al compuesto **2a**. El espectro de RMN ^1H para la molécula **2a** se muestra **Figura 23**.

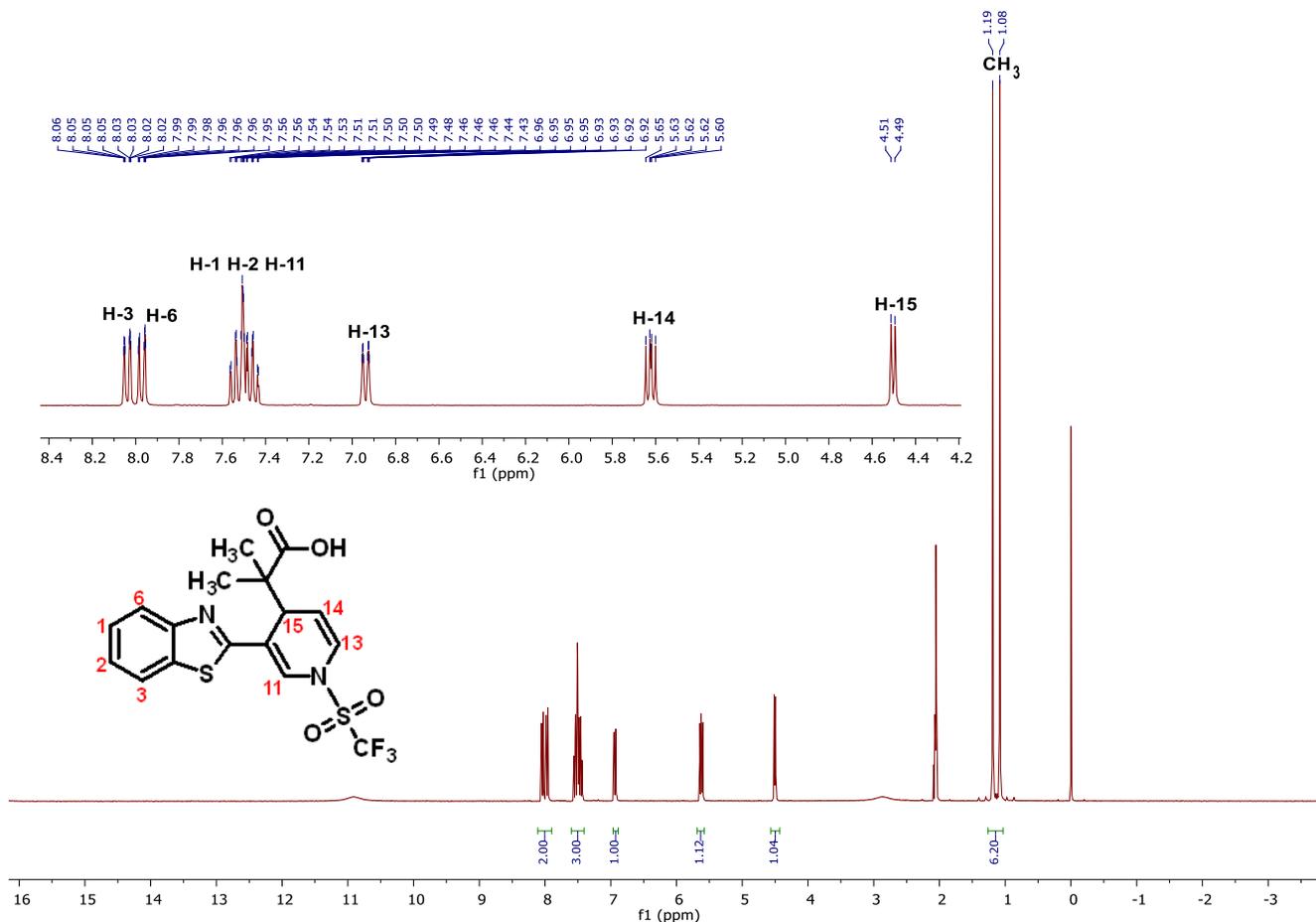


Figura 23. Espectro RMN de ^1H para el compuesto **2a** (300 MHz, acetona- d_6)

En el espectro de RMN ^1H de **2a**, se pueden apreciar dos señales dobles (*d*) en $\delta = 8.4$ y 7.97 ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos H-3 y H-6 y una señal múltiple (*m*) entre $\delta = 7.58$ - 7.42 ppm que integra para tres hidrógenos asignada para H-1, H-2 y H-11. La señal doble (*d*) en $\delta = 6.94$ ppm corresponde a H-13. El protón de la olefina H-14, genera una señal triple (*t*) en $\delta = 5.63$ ppm, mientras que la señal doble 4.5 ppm es asignada al protón alifático H-15. Las dos señales simples (*s*) en $\delta = 1.19$ y 1.08 ppm corresponden a los metilos diastereotópicos distinguibles mediante RMN.

El análisis y asignación del espectro de RMN de ^1H para **2a**, evidenció la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetona en el átomo de carbono C-15 del anillo de piridina. Al comparar el espectro de RMN de ^1H de **4** con el de **2a**, se observa la aparición de dos señales simples (*s*) en

$\delta = 1.19$ y 1.08 ppm debidas a los dos sustituyentes metilo provenientes del precursor de cetena. También, se pudo apreciar el cambio en desplazamiento químico (δ) y la multiplicidad de los protones aromáticos; H-11, H-13, H-15 y H-14 del anillo de piridina, los cuales sufrieron una modificación en su desplazamiento químico hacia campo más alto, debido a la pérdida de aromaticidad en el anillo. Los cuatro hidrógenos de pertenecientes al benzotiazol son afectados mínimamente en sus desplazamientos químicos.

El espectro de RMN ^{13}C para la molécula **2a** y la asignación para todos los átomos de carbono con sus correspondientes señales, se muestran en la **Figura 24**.

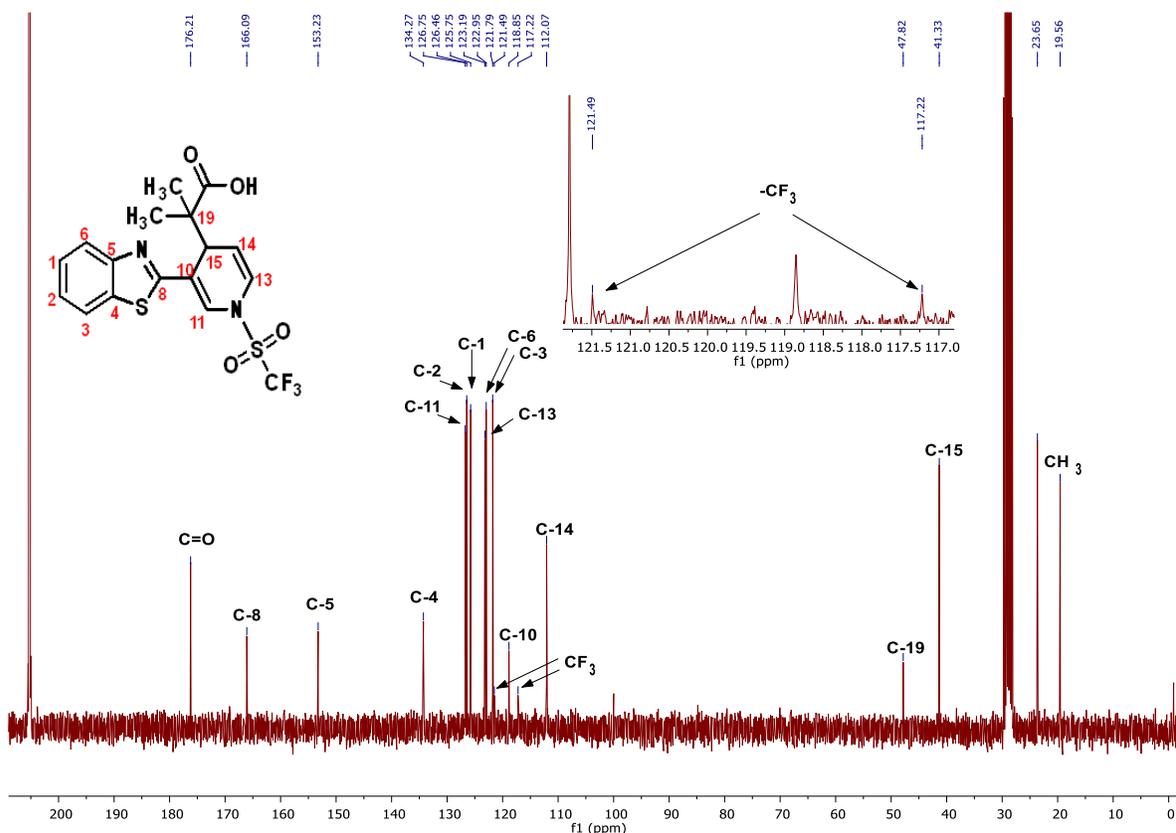


Figura 24. Espectro RMN de núcleo de ^{13}C para el compuesto **2a** (75 MHz, acetona- d_6)

Entre las señales sobresalientes y características para **2a**, se encontraron la generada por el átomo de carbono carboxílico en $\delta = 176.21$ ppm; los dos picos de muy baja intensidad en $\delta = 121.49$ y 117.22 ppm son correspondientes al núcleo de carbono del grupo trifluometansulfónico, esta señal es generada por el acoplamiento ^{13}C - ^{19}F . Por último, la señal generada por C-15 en $\delta = 41.33$ ppm, corresponde al átomo de carbono sobre el cual se llevó a cabo la adición del acetal de cetena.

El análisis y la asignación de las señales del espectro de RMN de ^{13}C para **2a**, confirmó la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el carbono C-15 del anillo de piridina en el núcleo de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol.

Al comparar el espectro de RMN de ^{13}C de **4** con el de **2a** se pueden apreciar la aparición de una señal en $\delta = 176.21$ ppm correspondiente carbono carboxílico (C=O). En la zona de los carbonos de naturaleza alifática, se aprecia la aparición de cuatro señales a $\delta = 47.82$ ppm se observa una señal de pequeña intensidad correspondiente al carbono C-19, una señal de mayor intensidad en $\delta = 41.33$ ppm es generada por C-15, y las dos señales que generan los dos grupos metilo α al ácido carboxílico se observan en $\delta = 23.65$ y 19.56 ppm.

5.4.2 Espectrofotometría de IR

En el espectro de infrarrojo **2a**, **Figura 25**, se observan las bandas correspondientes al ácido carboxílico y en la **Tabla 2** se resumen las principales frecuencias y tipos de vibración, generadas en este compuesto.

Tabla 2. Frecuencias de vibraciones características generadas por el compuesto **2a**

Tipo de vibración	Frecuencia de vibración (cm ⁻¹)
Tensión O-H	3078 a 2500
Tensión C=O	1679
Tensión C-O	1200

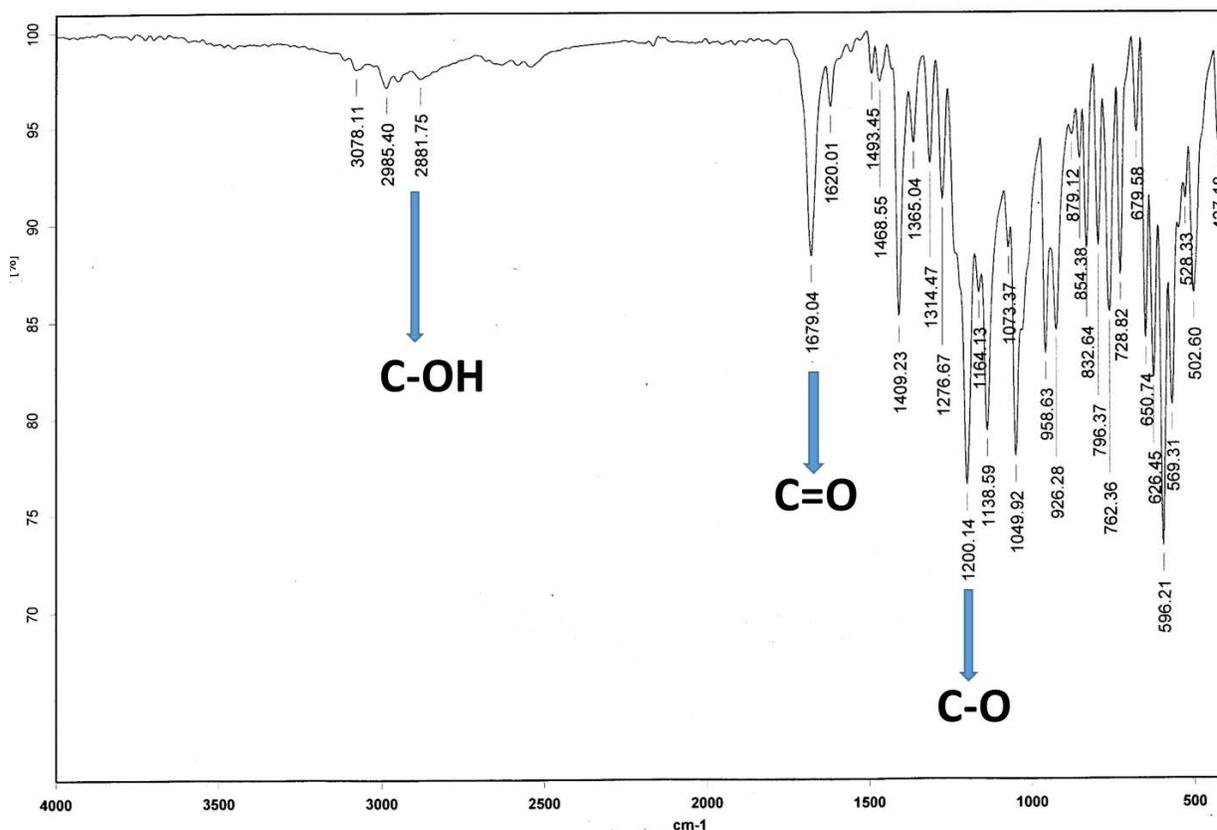


Figura 25. Espectro de IR en pastilla de KBr para el compuesto **2a**.

De acuerdo a la literatura ^[89] en un espectro de IR para los ácidos carboxílicos se aprecian dos señales principales. En nuestro caso se observan estas dos absorciones que corresponden a la vibraciones de tensión del enlace O-H a 3076 a 2500 cm^{-1} y la del enlace C=O en 1679 cm^{-1} .

En todos los ácidos dihidropiridincarboxílicos, **2a-d**, se pudieron identificar claramente la presencia de dichas bandas.

5.4.3 Espectrometría de masas

En el espectro de masas de **2a** por ionización DART⁺ (Análisis directo en tiempo real, esta técnica opera mediante la ionización por transferencia de protón, por lo que el espectro de masas se caracteriza por la presencia de los picos correspondientes a M^+ o $[M+H]^+$). **Figura 26**, muestra el pico correspondiente al ion molecular esperado, en m/z 433 correspondiente a la especie $[M+H]^+$.

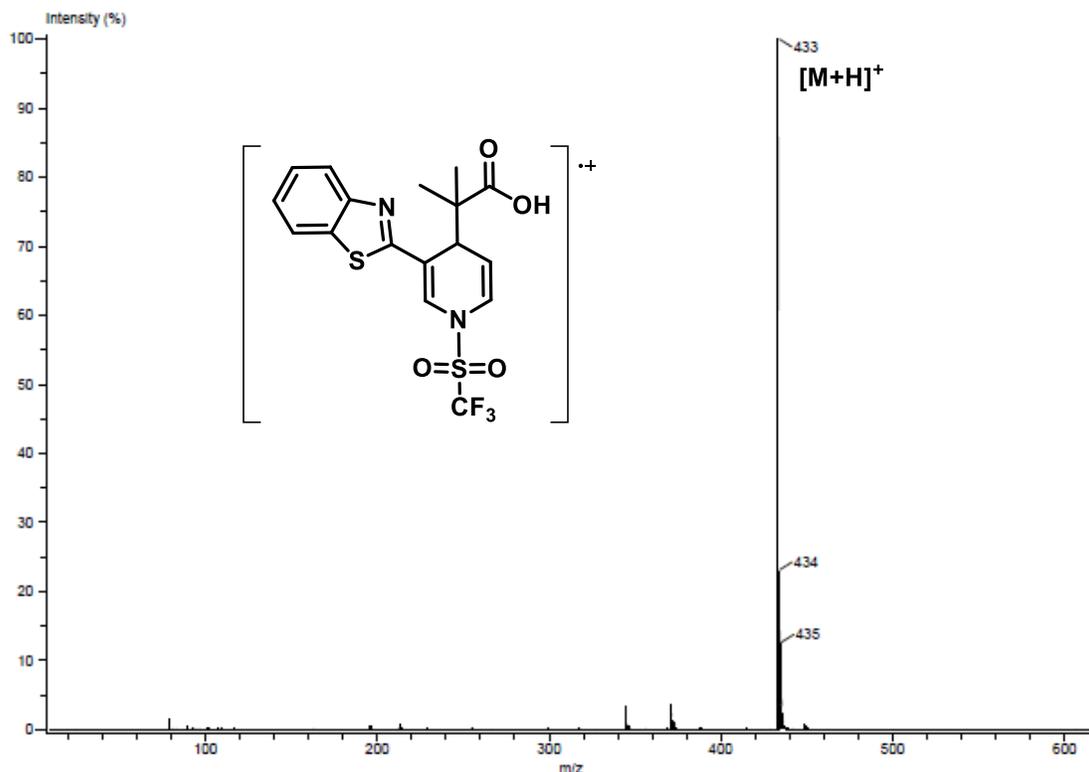


Figura 26. Espectro de masas para modo de ionización DART⁺ del compuesto **2a**

Por otro lado, en la técnica de espectrometría de masas por ionización de impacto electrónico (EI⁺) para el compuesto **2a**, el pico para el ion molecular no es observado, apareciendo el pico base en m/z 345 $[M-87]^+$, que corresponde a la pérdida del fragmento del acetal de cetena $[C_4H_7O_2]^+$. También se observa un pico en m/z 212 $[M-220]^+$, debido a la posterior pérdida del fragmento $[SO_2CF_3]^+$, y el pico en m/z 135 $[M-297]^+$, se explica mediante la consecuente fragmentación de $[C_4H_3N]^+$.

A partir de este análisis se concluyó que la ruta de fragmentación coincide con los procesos de formación de los intermediarios planteados en la síntesis de los compuestos deseados.

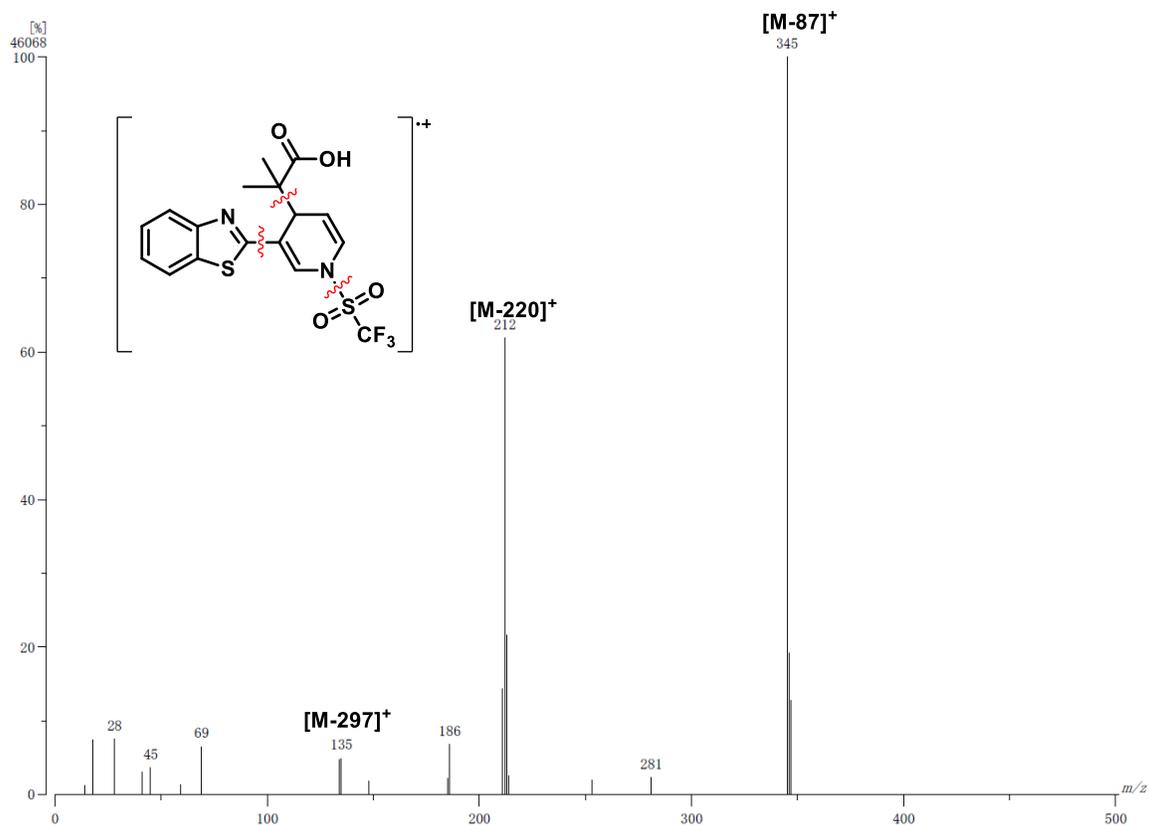


Figura 27. Espectro de masas para modo de ionización EI^+ del compuesto **2a**

El espectro de masas de alta resolución (EMAR) por ionización de electroespray (ESI^+), confirmó la relación masa-carga del compuesto **2a**, **Figura 28**, así como su fórmula mínima, mediante la estimación de su análisis elemental. Los resultados para la masa y fórmula mínima de **2a** se resumen en la tabla 3.

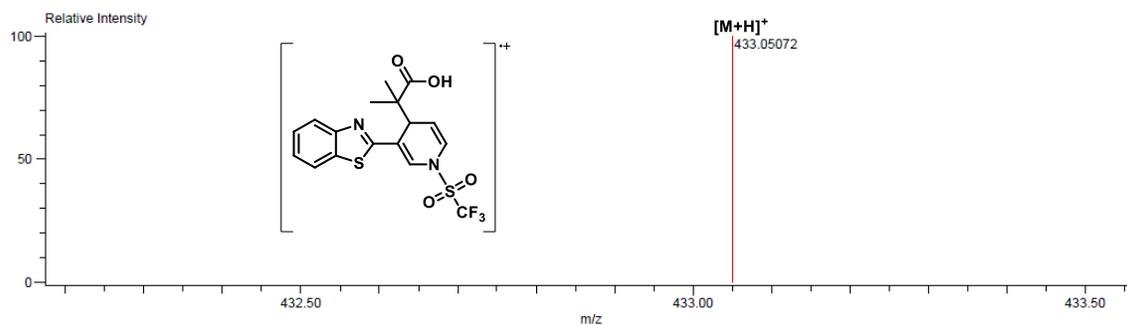


Figura 28. Espectro de masas exactas para modo de ionización ESI⁺ del compuesto **2a**.

Tabla 3. Masa y formula mínima de **2a**

Masa Calculada (uma)	Masa experimental (uma)	Diferencia de masa (mmu)	Composición elemental	Numero de instauraciones
433.05036	433.05072	0.36	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂	9.5

La masa obtenida experimentalmente para el compuesto **2a** es de 433.05072 uma, que concuerda a la composición elemental; C₁₇H₁₆F₃N₂O₄S₂, correspondiente a la especie protonada (MH⁺).

5.4.4 Determinación estructural por difracción de Rayos-X

Finalmente, la proyección de la estructura por difracción de rayos-X de **2b** fue obtenida a partir de un monocristal adecuado, por recristalización de un sistema hexano/diclorometano, confirmo inequívocamente la estructura propuesta para los ácidos. **Figura 29**.

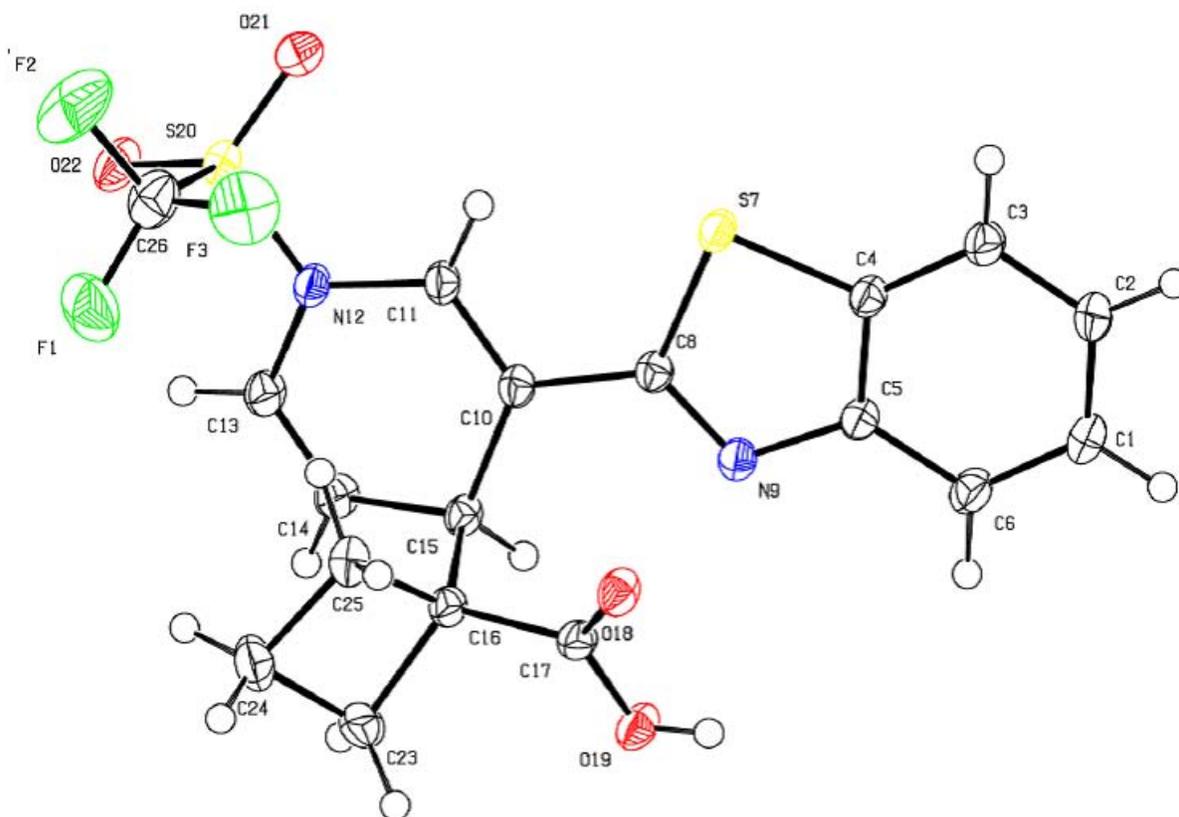


Figura 29. Proyección de rayos-X para la estructura del compuesto **2b**

En la **Tabla 4** se muestran las distancias en Å para los cuatro nuevos enlaces formados en la reacción de adición nucleofílica.

Tabla 4. Algunas distancias (Å) para enlaces sobresalientes en el compuesto **1a**.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C15-C16	1.5661
C10-C11	1.3441
C13-C14	1.3254
C-17-18	1.2243

La distancia entre los átomos C10-C11 y C1-C14 son de $d = 1.3441$ y 1.3254 Å respectivamente, son características para los dobles enlaces carbono-carbono de alquenos presentes en el anillo de la dihidropiridina formada. La distancia entre los átomos C15-C16 es de $d = 1.5661$ Å y corresponde al nuevo enlace sigma formado por la adición del acetal de cetena.

5.4.5 Mecanismo de reacción de formación de los ácidos dihidropiridincarboxílicos

La regioselectividad en la adición del acetal de cetena sobre la sal de *N*-piridinio, se puede explicar aludiendo al modelo de ácidos y bases duros y blandos.^[18] Contemplando la naturaleza del nucleófilo y las condiciones de reacción. En nuestro caso, los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, al igual que los éteres de enol de sililo, son nucleófilos suaves. Dado que el átomo de C-15 del precursor **4** es blando, se esperaba que el acetal de cetena se adicionara con alta regioselectividad en dicha posición.^[18] En la **Figura 30** se ilustran la posición 2, susceptible de ser atacada por nucleófilos duros, y la posición 4 que es atacada por nucleófilos blandos, en la sal *N*-trifilipiridinio derivada de **4**.

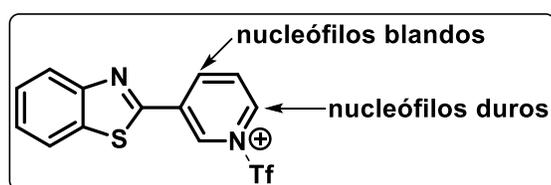
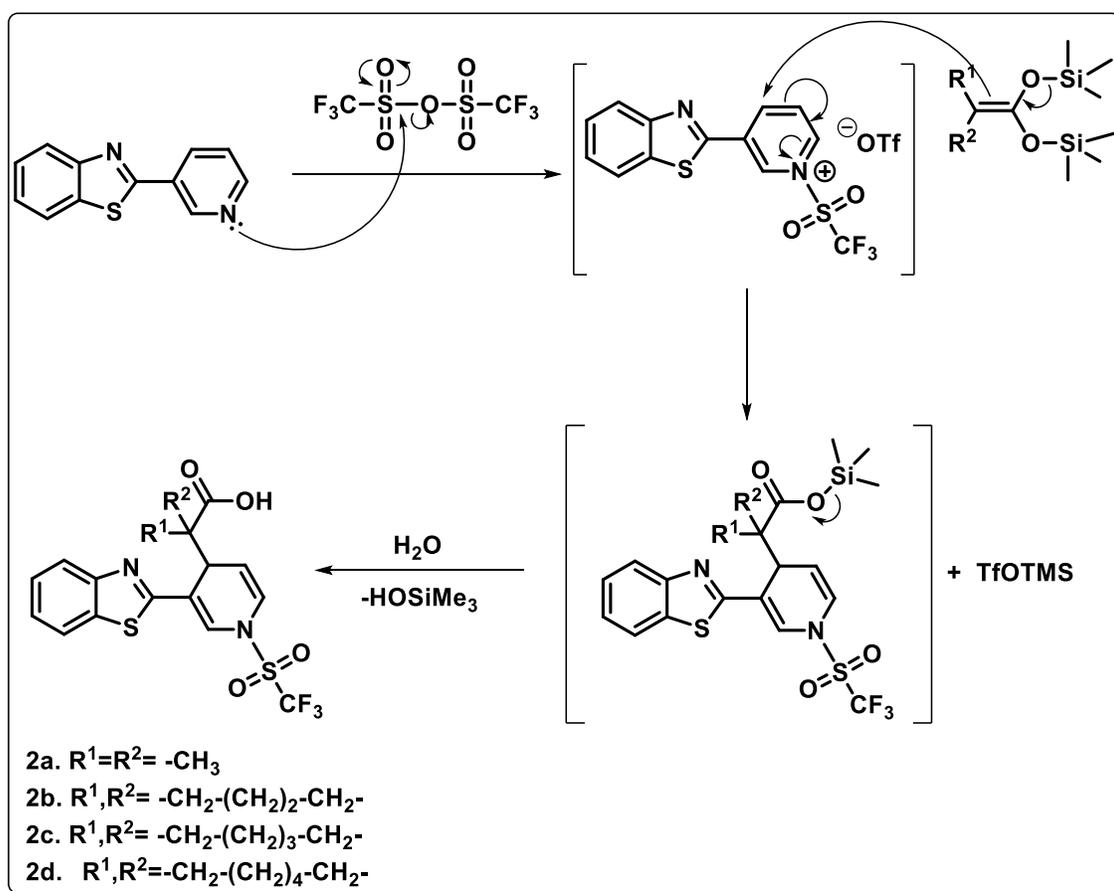


Figura 30. Átomos electrofílicos duros y blandos sobre el catión *N*-trifilpiridinio

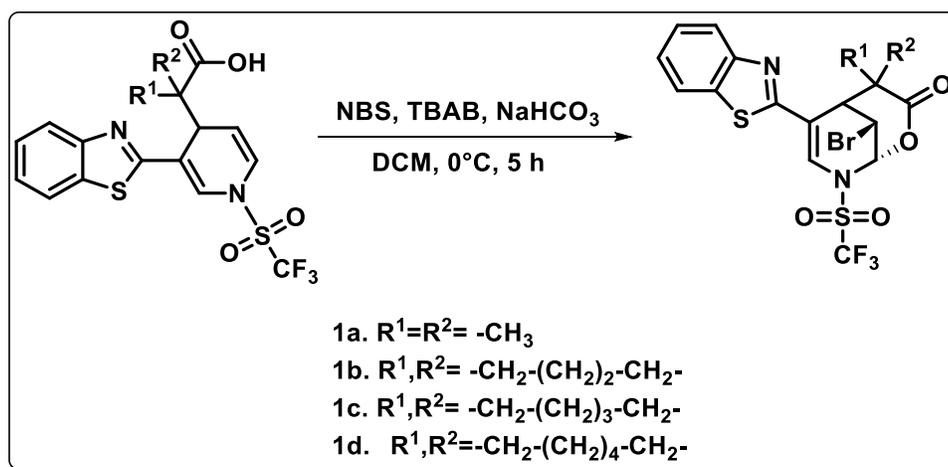
El mecanismo de reacción sugerido para la formación de los ácidos **2a-d**, involucra primeramente una ataque nucleofílico de la piridina sobre un átomo de azufre del anhídrido trifílico, formando la sal de *N*-sulfonilpiridinio. Esta sal es atacada en la posición cuatro por parte del nucleófilo. El posterior tratamiento con H₂O permite obtener los ácidos carboxílicos correspondientes, **Esquema 34**.



Esquema 34. Mecanismo de reacción para la formación de los ácidos carboxílicos **2a-d**

5.5 Síntesis de δ -bromolactonas

Una vez obtenidos los derivados ácidos **2a-d**, fueron sometidos a una reacción de bromolactonización. De este modo, cada uno de los ácidos dihidropiridincarboxílicos γ , δ -insaturados, en diclorometano a 0°C, se hicieron reaccionar durante 5 h, con 1.2 equivalentes de *N*-bromosuccinimida (NBS), 0.3 equivalentes de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y 0.1 equivalentes de bicarbonato de sodio, **Esquema 35**.



Esquema 35. Esquema de síntesis para la formación de las bromolactonas **1a-d**

Obteniéndose cuatro nuevas bromolactonas en buenos rendimientos que van del 65% al 90%. Estas lactonas **1a-d** se obtuvieron como sólidos blancos, su punto de fusión así como el rendimiento para cada una de ellas se resumen en la **Tabla 5**.

La estructura de las lactonas fue elucidada, mediante las técnicas espectroscópicas recurrentes en síntesis.

Tabla 5. Rendimientos de la síntesis de Lactonas.

Compuesto	R ¹ ,R ²	Rendimiento %	p. f. (°C)
1a	-CH ₃	88	218
1b	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	90	168
1c	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	79	192
1d	-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ -	65	210

5.5.1 Espectroscopia de RMN para ¹H y ¹³C

Debido a que los compuestos **1a-d** presentan una disposición estructural general, de manera semejante que para los ácidos **2a-d**, se encontró que los compuestos **1a-d**, originan un patrón general de señales en los espectros de RMN, para los núcleos de ¹H y ¹³C.

Para ilustrar la elucidación de los compuestos **1a-d**, mediante las técnicas de RMN para los núcleos de ¹H y ¹³C, se ha seleccionado al compuesto **1a**.

La asignación de los núcleos de hidrogeno para la molécula **1a** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ¹H se muestran en la **Figura 31**.

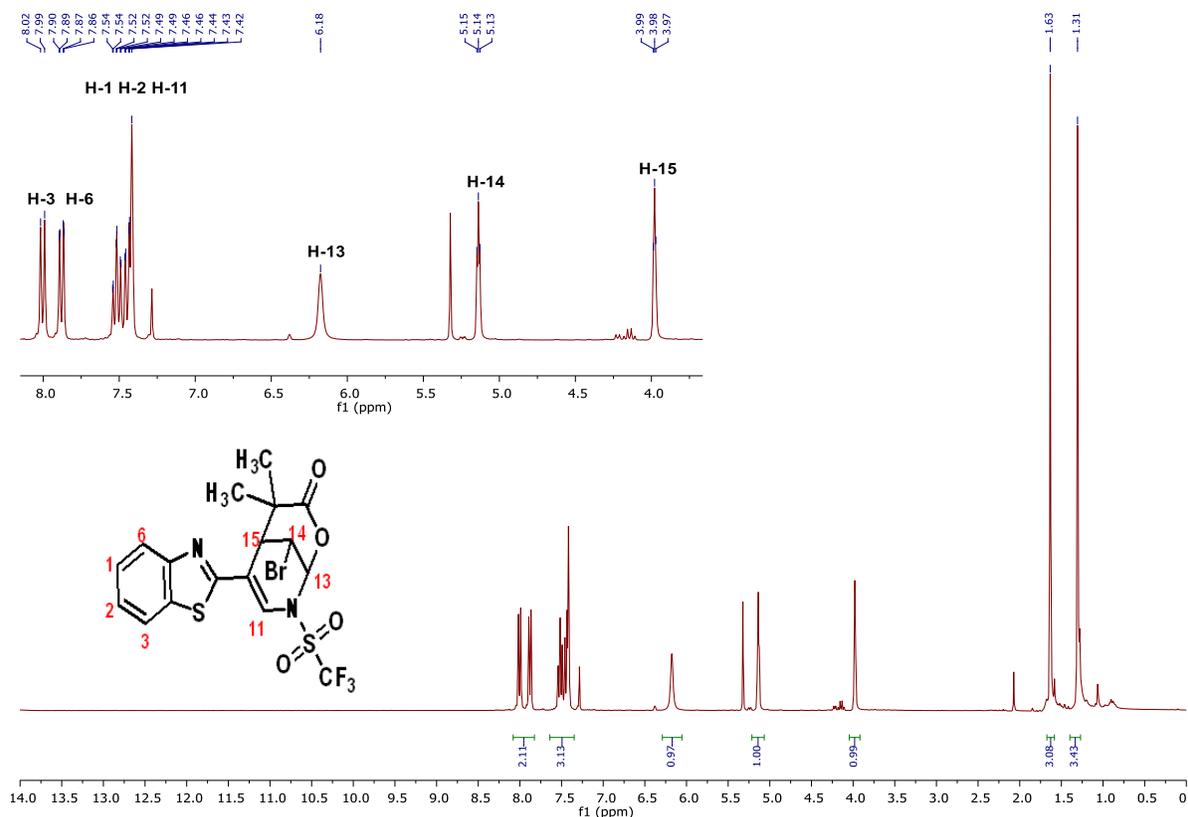


Figura 31. Espectro RMN de núcleo de ¹H para el compuesto **1a** (300 MHz, CDCl₃)

La formación de la bromolactona se evidenció al comparar los espectro de RMN ¹H de **1a** con el correspondiente del ácido **2a**, se puede observar que las señales correspondientes a los núcleos de hidrogeno H-13, H-14 y H-15 son modificados sustancialmente tanto en su desplazamiento químico (δ) como en su multiplicidad, esto en gran medida debido al cambio en la hibridación sp^2 - sp^3 que sufren los carbonos C-13 y C-14, al llevarse a cabo la reacción de bromolactonización. Asimismo, se deber considerar que el cambio electrónico en la vecindad de estos núcleos puede afectar a H-15.

En la **Tabla 6** se comparan los principales parámetros espectroscópicos de RMN de ¹H, como son, el desplazamiento químico δ , las constantes de acoplamiento J y multiplicidad para los núcleos H-13, H-14 y H-15 de **1a** y del precursor ácido **2a**.

Tabla 6. Parámetros espectroscópicos de RMN para ^1H

Compuesto	H-13			H-14			H-15		
	δ (ppm)	J (Hz)	M	δ (ppm)	J (Hz)	M	δ (ppm)	J (Hz)	M
2a	6.94	6	<i>d</i>	5.63	6, 12	<i>d</i>	4.50	6	<i>d</i>
1a	6.18	-	<i>s</i>	5.14	3	<i>t</i>	3.98	3	<i>t</i>

El cambio de hibridación (de sp^2 a sp^3) promovida por la reacción de bromolactonización sobre **2a** para la formación de **1a**, fue evidenciado por el cambio en las constantes de acoplamiento, dentro de las que sobresale la señal del núcleo H-13, mientras que para **2a** es una señal doble con una constante de acoplamiento de $J_{cis} = 6$ Hz en $\delta = 6.94$ ppm, debido a su acoplamiento con H-14.^[89] En cambio la señal para H-13 para **1a** se transforma en una señal simple en $\delta = 6.18$ ppm, reflejando un cambio electrónico sobre los núcleos H-13 y C-13.

La asignación de los núcleos de carbono para la molécula **1a** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^{13}C se muestran en la **Figura 32**.

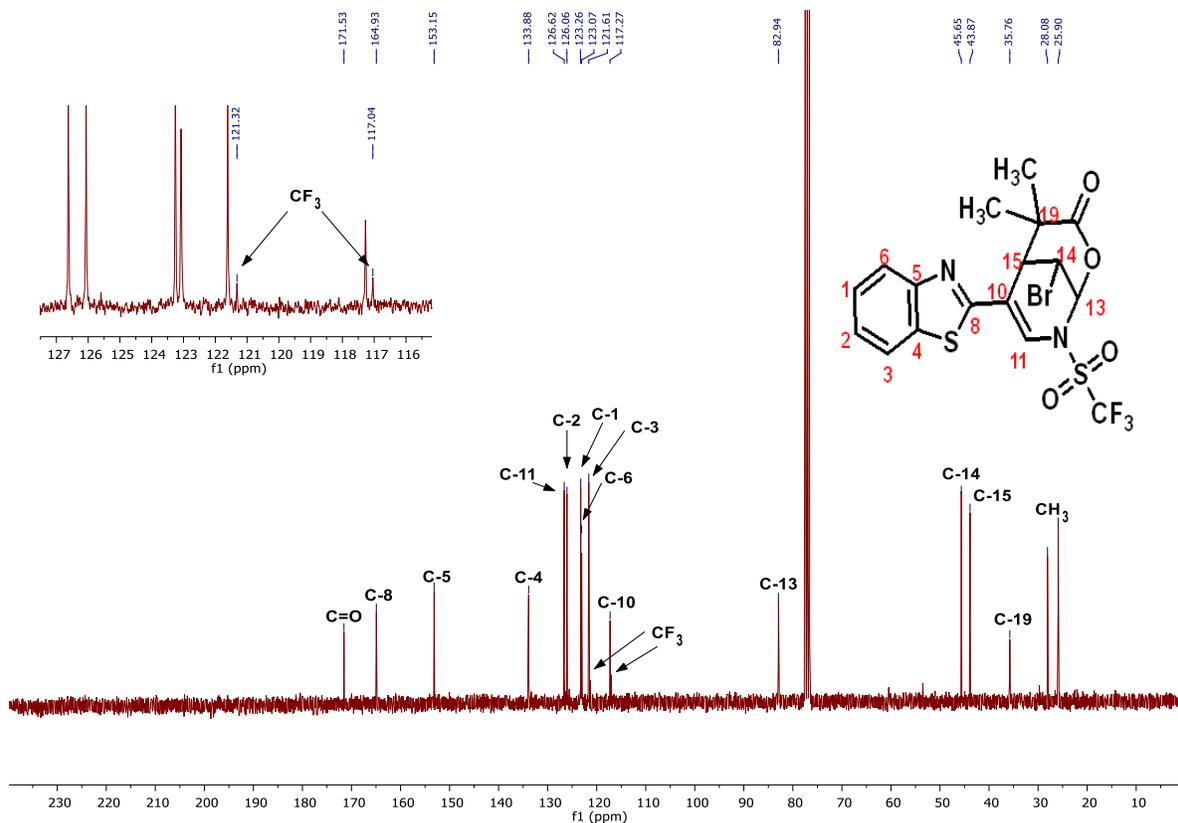


Figura 32. Espectro RMN de núcleo de ^{13}C para el compuesto **1a** (75 MHz, CDCl_3)

Al comparar los espectros RMN ^{13}C del ácido **2a** con la lactona **1a**, se identificaron las señales correspondientes a los átomos de carbono C-13 y C=O, que se modificaron en su desplazamiento químico (δ) al pasar de **2a** a **1a**. En la **Tabla 7** se muestran dichos desplazamientos.

Tabla 7. Desplazamiento químico para el núcleo C=O de **2a** y **1a**

RMN de ^{13}C δ (ppm)		
Compuesto	C=O	C-13
2a.	176.19	123.19
1a.	171.53	82.94

En la **Tabla 7** se compara los desplazamientos químicos (δ) al pasar de un núcleo de carbono C=O del ácido carboxílico **2a** en $\delta = 176.19$ ppm a un carbono C=O de lactona en $\delta = 171.53$ ppm, valor usualmente reportado en la literatura para δ -lactonas. ^[89] Este cambio es debido a un mayor apantallamiento electrónico sobre el C=O en las lactonas que en sus precursores carboxílicos.

En el espectro de RMN de ^{13}C para **1a** se observa el acoplamiento ^{13}C - ^{19}F reflejándose como una señal doble, para este acoplamiento se calculó su constante obteniendo un valor de $J = 321$ Hz. Aunque comúnmente en la literatura el valor de esta constante se reporta con un valor próximo de $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz. Sin embargo, el grupo de investigación de Tung publicó reportes de compuestos con el fragmento $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ con valores similares a los presentados en este trabajo. ^[90]

En la **Tabla 8** se resume el desplazamiento químico promedio que se asigna para la señal doble debida al CF_3 y el valor de su constante de acoplamiento para los compuestos **2a** y **1a**.

Tabla 8. δ (ppm) y J (Hz) para en núcleo CF_3 en los compuestos **2a** y **1a**

RMN de ^{13}C		
Compuesto	δ (ppm)	J (Hz)
	CF_3	C-F
2a.	119.37	320
1a.	119.18	321

La señal correspondiente al grupo CF_3 es confirma la *N*-activación sobre el anillo de piridina del sistema 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol, permaneciendo el fragmento trifluorometansulfonato tanto en el ácido **2a** como en la lactona **1a**.

5.5.2 Espectrofotometría de IR

En el espectro de IR del compuesto **1a**, se identificó la banda de absorción generada por la frecuencia de vibración debida a la tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$ dentro del anillo de la nueva δ lactona. Además se hace evidente la desaparición de la banda ancha, entre $\nu = 3078$ y 2500 cm^{-1} correspondiente al modo de vibración de tensión del enlace $\text{C}-\text{OH}$ del ácido, como resultado de la ciclación correspondiente.

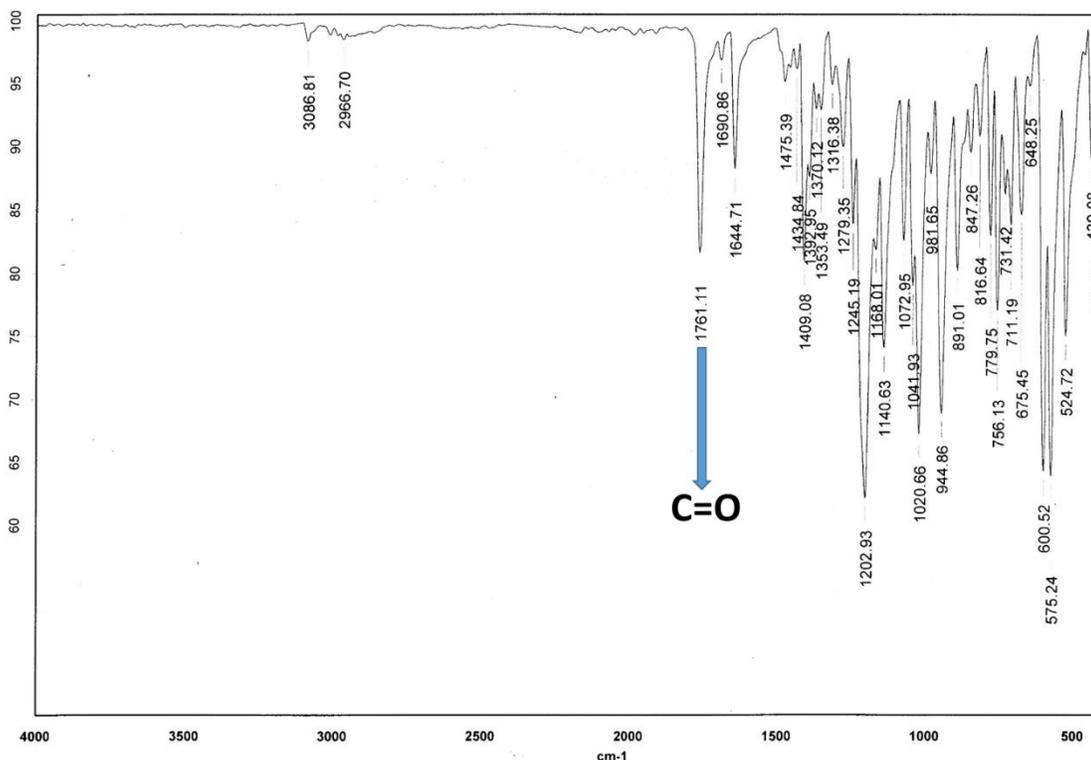


Figura 33. Espectro de IR en pastilla de KBr para el compuesto **1a**

En la **Tabla 9** se comparan las frecuencias de absorción de los modos de vibración del enlace C=O de las lactonas **1a-d**, así como las correspondientes a los ácido **2a-d**. Se aprecia el cambio sobre la banda de absorción correspondiente a la tensión de este enlace, se observa que para la lactonas esta banda aparece a una mayor frecuencia de absorción que para sus precursores.

Para el caso de **1a**, esta banda se observa en $\nu = 1761 \text{ cm}^{-1}$ que se encuentra dentro del intervalo característico para δ -lactonas ⁸⁹. El aumento en la frecuencia al pasar de un ácido carboxílico a una lactona, se debe al cambio en la electrofilia sobre el carbono C=O y al efecto debido a la tensión anular provocado por la formación del anillo.

Tabla 9. Bandas de absorción debidas a la tensión del enlace C=O para los ácidos y lactonas

R^1, R^2	Ác. carboxílico C=O ν (cm^{-1})	Lactona C=O ν (cm^{-1})
-CH ₃	1679	1761
-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	1689	1756
-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	1683	1760
-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ -	1675	1753

5.5.3 Espectrometría de masas

El espectro de masas para la lactona **1a** por el modo de ionización DART⁺, se muestra en la **Figura 34**. Como se puede apreciar, la molécula **1a** al poseer un átomo de bromo genera dos picos de intensidades similares en la región del ion molécula. Se observa el pico correspondiente al ion molecular en m/z 511 [M+H]⁺ y otro pico en m/z 513 [M+H+2]⁺, esto debidos a la presencia de los isótopos de bromo; ⁷⁹Br y ⁸¹Br.

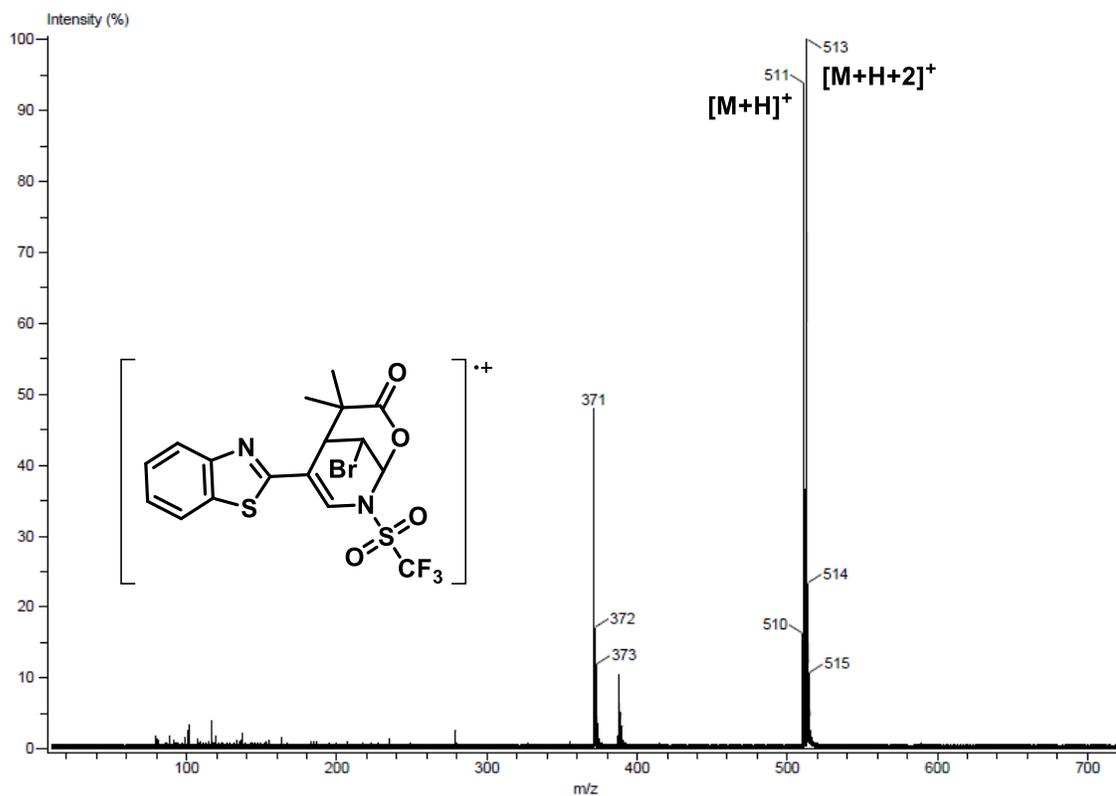


Figura 34. Espectro de masas para modo de ionización DART⁺ del compuesto **1a**

Del espectro de EMAR-ESI de **1a**, **Figura 35**, se obtiene una masa de 510.96142 uma, que concuerda para la composición elemental; C₁₇H₁₆BrF₃N₂O₄S₂, correspondiente a la especie protonada de **1a** (MH⁺), estos resultados se resumen en la **Tabla 10**.

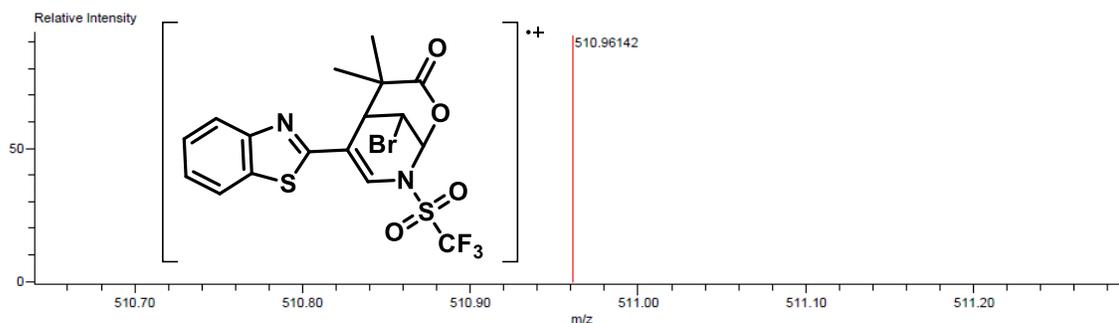


Figura 35. Espectro de masas exactas para modo de ionización ESI⁺ del compuesto **1a**

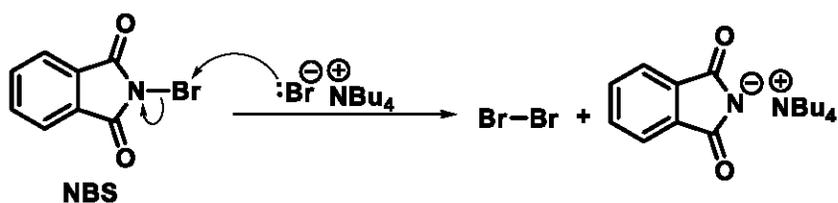
Tabla 10. Masa y formula mínima de **1a**

Masa calculada (uma)	Masa experimental (uma)	Diferencia de masa (mmu)	Composición elemental	Numero de instauraciones
510.96087	510.96142	0.55	C ₁₇ H ₁₅ BrF ₃ N ₂ O ₄ S ₂	9.5

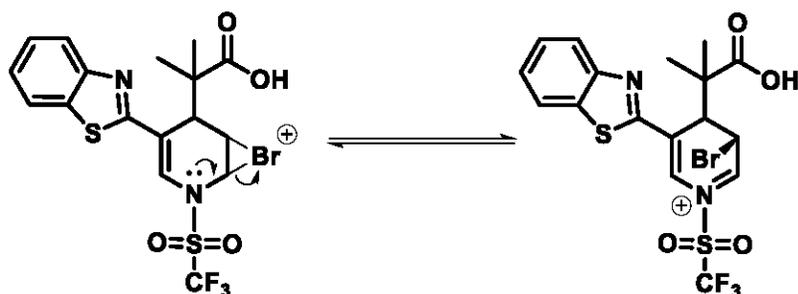
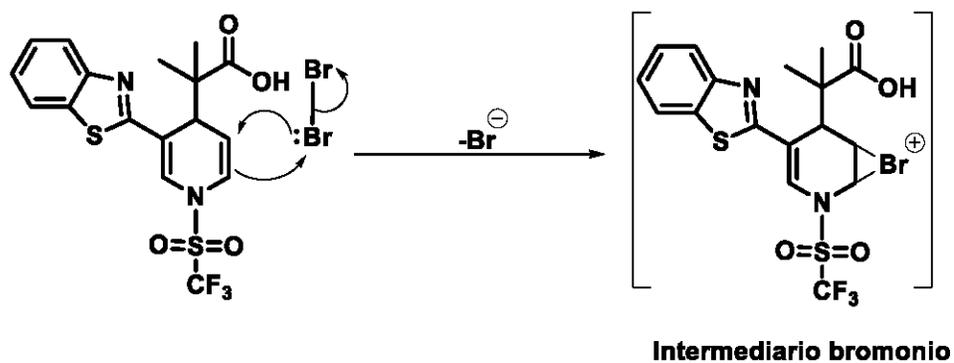
5.5.4 Mecanismo de Reacción de formación de bromolactonas

El mecanismo de reacción propuesto para la formación de las lactonas **1a-d**, consta de tres pasos fundamentales, **Esquema 36**; 1) formación de bromo molecular a partir de *N*-bromosuccinimida (NBS) y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), ^[80] 2) formación del ion bromonio, mediante la adición de Br₂ a la olefina; ^[54] 3) la formación de las lactona por medio del ataque intramolecular *trans* del grupo COO⁻, generando los compuestos de interés **1a-d**.

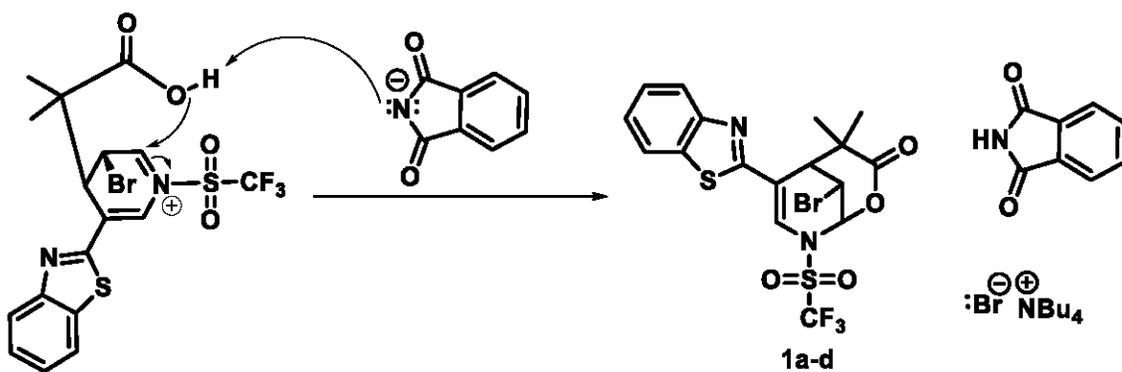
Formación de bromo molecular



Formación del ión bromonio



Apertura de ión bromonio y formación de la lactona



Esquema 36. Mecanismo de reacción para la formación de las bromolactonas 1a-d

5.6 Evaluación de la actividad biológica

De manera general se puede entender a la actividad biológica como la capacidad específica de una entidad molecular de producir una respuesta definida sobre un sistema biológico. [81] La actividad biológica de los compuestos presentados en este trabajo fue determinada evaluando su capacidad antiproliferativa en diversas líneas celulares cancerosas humanas.

El cáncer, una enfermedad crónica no transmisible, provoca la muerte anual de 8.8 millones de personas alrededor del mundo, tan solo en 2015, y sólo en nuestro país, fueron detectados 190 mil casos. A pesar de las extensas campañas de prevención y de que se han invertido una gran cantidad de recursos en investigación sobre el cáncer se pronostica que las muertes asociadas a esta enfermedad a nivel mundial seguirán aumentando y serán de 12 millones en el año 2030. [82]

Ante este hecho, nuestro grupo de investigación se ha dedicado a diseñar y desarrollar nuevas moléculas para evaluar su actividad biológica. Moléculas generadas a partir de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y sistemas heterocíclicos activados, han demostrado ser potenciales candidatos a nuevos hits, al evaluar su respuesta a la actividad antiproliferativa así como su selectividad sobre líneas celulares cancerosas.

Como se ha mencionado anteriormente existe un gran número de sistemas que contienen los heterocíclicos benzotiazol, [36] lactona, [43] y dihidropiridina [24] que exhiben actividades anticancerígenas. [83-86]

5.6.1 Ensayos de actividad antiproliferativa

La actividad biológica de los compuestos **1a-d**, **2a**, **2b** y **2d** (Figura 36), fue corroborada al evaluar su capacidad antiproliferativa en diversas líneas celulares cancerosas humanas. Para este propósito se realizó un ensayo estandarizado conocido como screening primario; el cual consiste básicamente en valorar la actividad antiproliferativa de los compuestos, usando como control positivo al etopósido.

El etopósido, conocido también como VP-16 o Vepesid, es un fármaco antineoplásico empleado para tratar diferentes tipos de cáncer, como son el cáncer testicular, pulmón, linfoma, leucemia, neuroblastoma y cáncer de ovario entre otros. Este fármaco tiene la capacidad de detener e impedir el desarrollo y proliferación de células cancerosas. [87]

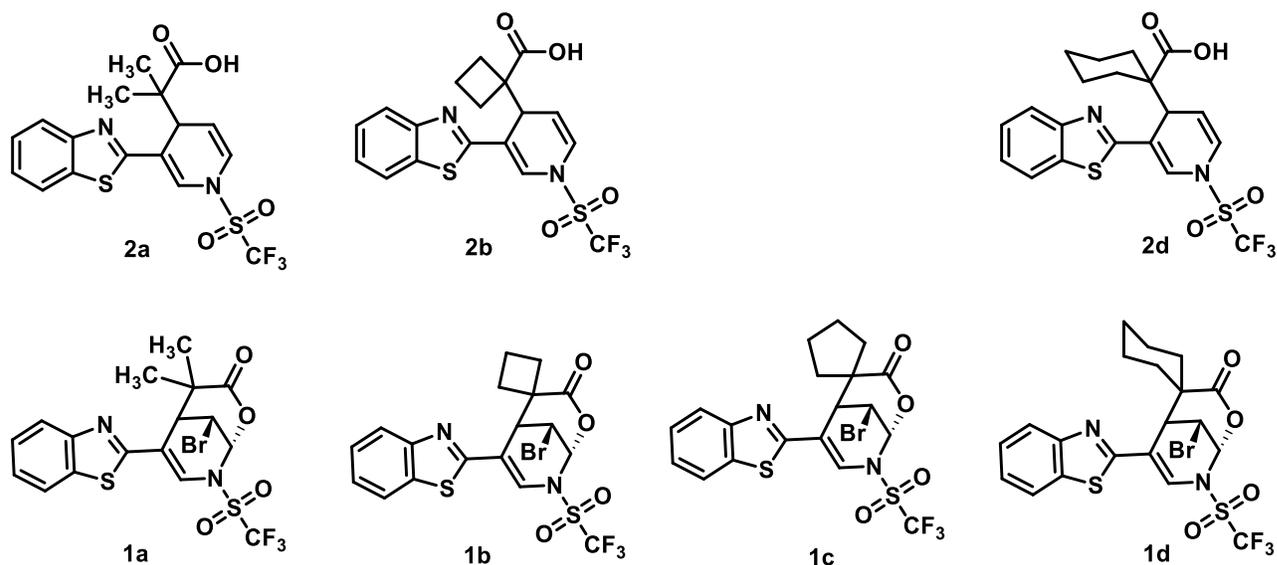


Figura 36. Compuestos seleccionados para su evaluación citotóxica

Se determinó la actividad antiproliferativa de los compuestos **1a-d**, **2a**, **2b** y **2d** sobre las siguientes líneas celulares cancerosas humanas; **U251**= glía de sistema nervioso central, **PC-3**= próstata, **K562**= leucemia, **HCT-15**= colon, **MCF-7**= mama y **SKLU**= pulmón.

Se evaluó la actividad antiproliferativa empleando un cernimiento primario en donde las células fueron expuestas por 48 h, a los compuestos de estudio a una concentración de 50 μM usando como vehículo DMSO.

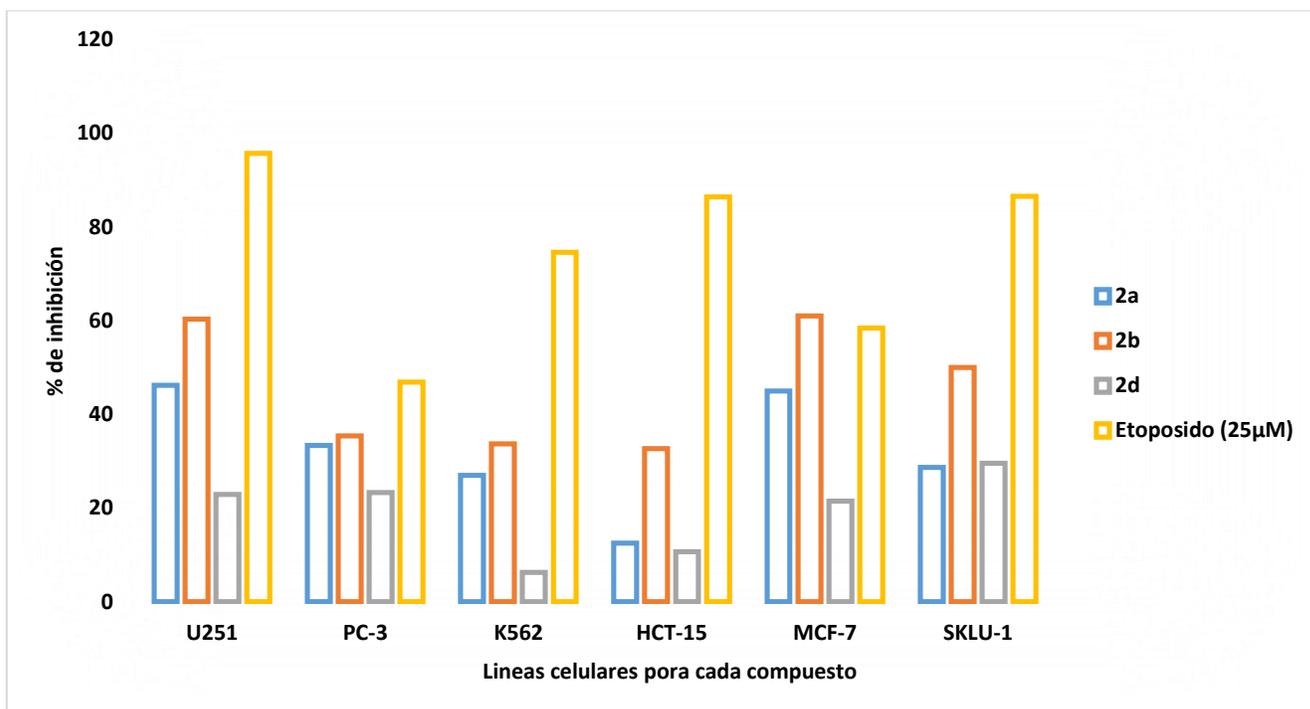
El ensayo del crecimiento celular en las líneas celulares cancerosas humanas, permitió conocer el porcentaje de inhibición que muestra cada uno de los compuestos.

Los resultados obtenidos de este ensayo para los ácidos carboxílicos **2a**, **2b**, y **2d** se muestran en la **Tabla 11** y la **Gráfica 1**, en las que se representa el porcentaje de inhibición que genera cada ácido en cada una de las líneas celulares empleadas, también se muestra la del fármaco de referencia; etopósido.

Tabla 11. Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular de tres ácidos carboxílicos

	% de inhibición del crecimiento por línea celular a 50 μM, 48 h					
Ácido carboxílico	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
2a	46.2	33.4	27.0	12.5	45.0	28.7
2b	60.3	35.4	33.7	32.7	61.0	50.0
2d	22.9	23.3	6.3	10.7	21.5	29.6
Etopósido (25 μM)	95.68	46.87	74.59	86.4	58.4	86.54

Grafica 1. Gráfica del porcentaje de inhibición que genera cada ácido en las líneas celulares



El análisis de los datos muestra que los ácidos carboxílicos **2a**, **2b** y **2d** presentaron actividad antiproliferativa, a la concentración de 50 µM, sobre cada una de las seis líneas celulares en las que fueron evaluadas.

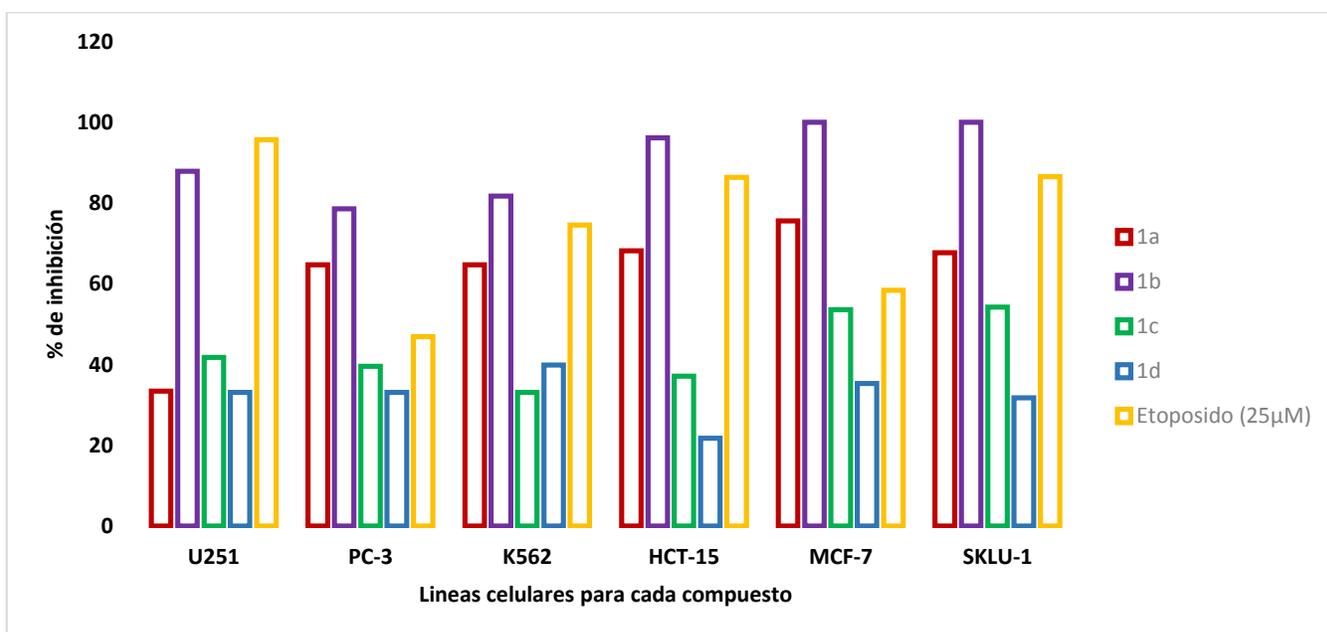
El estudio permitió ver que el ácido carboxílico **2b** tiene un mejor poder de inhibición en comparación de los demás ácidos. Sobresalió el hecho que este compuesto presenta un mayor % de inhibición de 61% sobre la línea celular de cáncer de mama (MCF-7). Dicho ácido se caracteriza estructuralmente por poseer un anillo de ciclobutilo como sustituyente, **Figura 36**

Los resultados obtenidos del ensayo de citotoxicidad para las lactonas **1a-d**, se muestran en la **Tabla 12** y la **Gráfica 2**. En las cuales se puede observar el porcentaje de inhibición que genera cada lactona en cada una de las líneas celulares.

Tabla 12. Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular de las lactonas

	% de inhibición del crecimiento por línea celular a 50 μ M, 48 h					
Lactona	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
1a	33.4	64.7	64.7	68.2	75.6	67.7
1b	87.9	78.6	81.7	96.1	100	100
1c	41.8	39.6	33.1	37.1	53.6	54.2
1d	33.1	33.1	39.9	21.8	35.3	31.8
Etopósido (25 μM)	95.68	46.87	74.59	86.4	58.4	86.54

Gráfica 2. Gráfica del porcentaje de inhibición que genera cada lactona las líneas celulares



Las cuatro lactonas sintetizadas **1a-d** mostraron actividad antiproliferativa sobre las seis diferentes líneas celulares a concentración de 50 μ M usando DMSO como vehículo.

El análisis de los datos de % de inhibición sobre las líneas celulares de cáncer para los compuestos **1a-d** destacó la actividad del compuesto **1b**, este compuesto presentó un % de inhibición mayor, en comparación con el resto de las lactonas, sobre las seis líneas celulares en las que se probó (**U251**, **PC-3**, **K562**, **HCT-15**, **MCF-7**, **SKLU**). Sobresalió el hecho de presentar una inhibición del 100% sobre las líneas celulares cancerígenas de mama (**MCF-7**) y pulmón (**SKLU**). También en una comparación del % de inhibición sobre las líneas celulares de cáncer de esta lactona con el ácido carboxílico, **2b** del cual proviene, se observó un incremento considerable sobre la actividad.

La actividad del compuesto **1a** también presenta una actividad significativa, con un % de inhibición sobre dos de las líneas celulares de cáncer; 64.7%, para próstata (**PC-3**) y 75.6%, para mama (**MCF-7**). Comparando la lactona **1a** con el ácido carboxílico, **2a** del cual proviene, se observa que **1a** presenta un incremento notable sobre el % de inhibición en las líneas celulares **K562**, **HCT-15**, **MCF-7** y **SKLU**. Resulta peculiar el hecho que sobre la línea celular glía de sistema nervioso central (**U251**) la lactona **1a** es menos activa (33.4% de inhibición) que el ácido **2a** (46.2% de inhibición). Los sustituyentes en α para el ácido carboxílico **1a** y la lactona **2a**, son dos grupos metilo.

6. Conclusiones generales

De acuerdo a como se había previsto, la activación del 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol ocurre únicamente sobre el átomo de nitrógeno de la piridina, llevándose a cabo la adición de los acetales de cetena sobre la posición cuatro de este anillo. Obteniéndose una nueva familia de ácidos dihidropiridincarboxílicos.

La reacción de bromolactonización, permitió obtener una serie de cuatro δ -lactonas polifuncionales, a partir de los ácidos dihidropiridincarboxílicos.

Se evaluó la actividad antiproliferativa sobre cinco líneas celulares cancerosas de humanos de cuatro lactonas **1a-d** y de tres ácidos carboxílicos (**2a, 2b, 2d**). Los siete compuestos analizados, presentaron dicha actividad. Se encontró que los compuestos **2b**, y **1b** presentaron un porcentaje de inhibición mayor, de entre todos los compuestos, sobre las líneas celulares evaluadas.

Los **2b** y **1b**, ambos poseen en común la unidad estructural ciclobutilo lo que pone de manifiesto su relevancia en la función biológica.

Como se había contemplado, los compuestos evaluados, que presentan funcionalidades comunes en compuestos con diversas actividades biológicas, presentaron todos buena actividad antiproliferativa.

7. Sección experimental

Material, equipo, reactivos y disolventes

Todos los reactivos químicos y disolventes empleados en la síntesis involucrada en este proyecto se adquirieron de proveedores especializados con una pureza de grado analítico por lo que no requirieron de algún tratamiento de purificación.

La infraestructura tanto de instalaciones, cristalería y equipo especializado para desarrollar este proyecto fue pródigo por el laboratorio 4 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la UNAM.

La reacción que empleo energía de microondas, se efectuó en un reactor cerrado modelo Monowave 300 de la marca Anton Paar.

Todos los compuestos sintetizados en este trabajo de investigación fueron caracterizados por las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en disolución para los núcleos de ^1H y ^{13}C ; espectrofotometría de infrarrojo (IR) en pastilla y espectrometría de masas (EM).

Los experimentos de RMN para los núcleos de ^1H y ^{13}C para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo se desarrollaron en un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo de ^1H y 75 MHz para el núcleo de ^{13}C . Las muestras de los compuestos reportados se disolvieron usando disolventes deuterados como cloroformo (CDCl_3) y acetona- d_6 . En los espectros de RMN para los núcleos de interés los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), con tetrametilsilano (TMS) como referencia.

Los experimentos de IR para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo se desarrollaron en un equipo Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla con KBr. En los espectros de IR la ubicación de la bandas se expresa en números de onda (ν , cm^{-1}).

Los experimentos de espectrometría de masas para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo se desarrollaron en un equipo Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC, para la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺).

Los puntos de fusión para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo fueron determinados empleando un dispositivo Melt-Temp II.

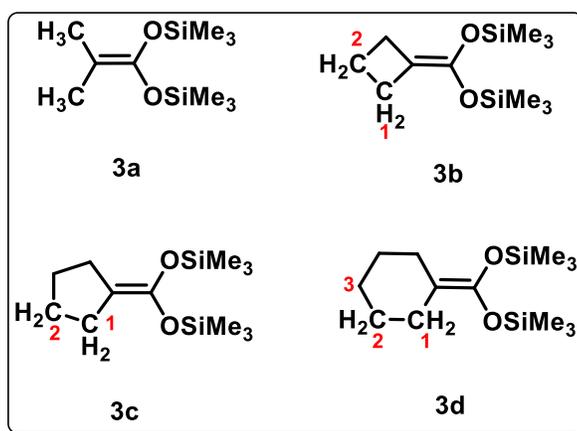
Determinación estructural por difracción de rayos X

El monocristal del compuesto **2b**, adecuado para su análisis por difracción de rayos-X, fue obtenido por evaporación lenta de una mezcla de *n*-hexano/diclorometano a temperatura ambiente. El cristal se montó 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 Molibdeno (Mo) K α λ = 0.71073 Å. Las ausencias sistemáticas y las estadísticas de intensidad fueron usadas en la determinación del grupo espacial. La estructura se resolvió usando métodos directos y la estructura fue refinada por un ajuste de mínimos cuadrados. Los átomos de hidrogeno fueron colocados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación con parámetros térmicos isotrópicos fijados 1.2 veces más al valor del átomo unido. Los átomos de hidrogeno unidos a átomos de carbono fueron insertados en posiciones calculadas. La solución de la estructura, los refinamientos finales y la generación del archivo CIF fueron hechos usando el software SHEXEXTL v 6.10.

Método general para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

La síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **3a-d** fue de acuerdo a la metodología descrita por Ainsworth, ^[73] usando los ácidos isobutírico, ciclobutilcarboxílico, ciclopentilcarboxílico y ciclohexilcarboxílico.

En un Matraz bola de 100 mL, provisto de agitador magnético, previamente purgado y puesto bajo atmosfera de N₂, se disolvieron 0.1 mol del ácido correspondiente en 30 mL de THF anhidro. El sistema se llevó a -78 °C utilizando una mezcla de CO₂ sólido y acetona. Una vez alcanzada esta temperatura se adicionó mediante goteo lento, 2 equivalentes de LDA. Manteniendo la temperatura a -78 °C se dejó transcurrir 30 minutos para posteriormente adicionar 2 equivalentes de TMSCl. Una vez adicionado, la reacción se deja transcurrir por una hora y media a esta temperatura y finalmente se deja alcanzar la temperatura ambiente al sistema. Se monta un equipo de filtración al vacío, muy bien sellado, purgado y bajo atmosfera de N₂, esto para eliminar las sales de silicio formadas. Empleando una cánula se filtra y colecta la fase orgánica en un balón equipado para inmediatamente después purificar mediante un sistema de destilación a presión reducida, bajo condición anhidra e inerte.



3a. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 6H, CH₃), 0.17 (s, 9H, SiCH₃)

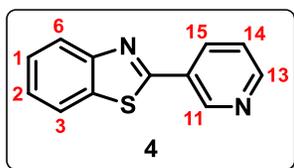
3b. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (*t*, 4H, H-1, CH_2), 2.14-1.71 (*m*, 2H, H-2, CH_2), 0.153 (*s*, 9H, SiCH_3)

3c. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.30-1.88 (*m*, 4H, H-1, CH_2), 1.83-1.45 (*m*, 4H, H-2, CH_2), 0.155 (*s*, 9H, SiCH_3)

3d. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.49-1.78 (*m*, 4H, H-1, CH_2), 1.62-1.11 (*m*, 6H, H-2, H-3, CH_2), 0.150 (*s*, 9H, SiCH_3)

Método para la síntesis de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol

En un vial de reacción de 35 mL, equipado con una barra magnética se agregaron 15 mL de etanol, 0.4 mmol de SiO_2 como catalizador ácido, 7.98 mmol de 2-aminotiofenol y un equivalente de 2-piridincarboxaldehído. El vial sellado se introdujo en un horno monomodo de microondas, durante 20 minutos a una temperatura de 70 °C. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró el SiO_2 . La solución se concentró a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel como fase estacionaria y mezclas hexano/acetato de etilo (97:3) como eluyente. El compuesto **4** se obtuvo como un sólido amarillo en 82 % de rendimiento.

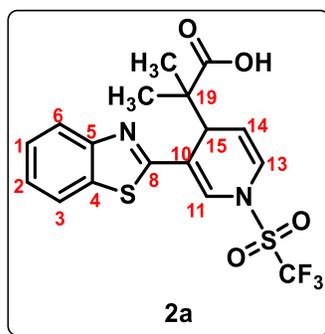


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (*s*, 1H, H-11), 8.72 (*d*, 1H, H-13), 8.38 (*d*, 1H, H-3), 8.11 (*d*, 1H, H-15), 7.94 (*d*, 1H, H-6), 7.53 (*t*, 1H, H-2), 7.47-7.4 (*m*, 2H, H-1, H-14).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 164.57 (C-8), 153.95 (C-5), 151.62 (C-13), 148.61 (C-11), 134.96 (C-4), 134.52 (C-15), 129.68 (C-10), 126.64 (C-1), 125.72 (C-14), 123.79 (C-2), 123.49 (C-6), 121.75(C-3).

Método general para la síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos.

En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitador magnético, se adicionó 0.94 mmol de 2-(piridin-3-il)benzo[*d*]tiazol e inmediatamente después se tapó con un septum para ser purgado y colocado bajo atmósfera de N₂. Bajo estas condiciones se adicionaron 35 mL de diclorometano anhidro, dejando en agitación durante 5 minutos. Una vez disuelto el derivado de benzotiazol, el sistema se llevó a -78 °C utilizando una mezcla de CO₂ sólido y acetona. Una vez alcanzada esta temperatura se adicionó, mediante goteo lento, 1.13 mmol de anhídrido tríflico, observándose a los treinta minutos una turbidez de color anaranjado. Pasado este tiempo se adicionaron mediante goteo 1.13 mmol del acetal de cetena correspondiente, manteniendo la temperatura a -78°C por una hora, al concluir ese tiempo se dejó al sistema alcanzar la temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 15 mL de agua y se extrajo la fase orgánica dos veces con 15 mL de CH₂Cl₂, se secó con Na₂SO₄, se filtró sobre celita y el diclorometano es eliminado por evaporación a presión reducida. Los ácidos carboxílicos obtenidos fueron recristalizados de hexano/diclorometano.



Ácido 2-(3-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico

2a. Sólido blanco, rto. 90%, pf. 198°C.

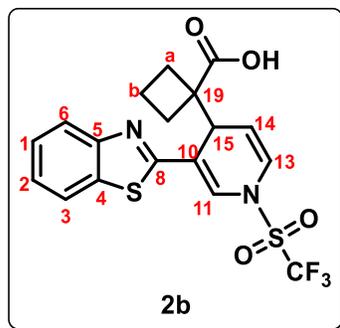
RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 10.94 (*s*, 1H, OH), 8.04 (*d*, 1H, H-3, *J* = 6 Hz), 7.97 (*d*, 1H, H-6, *J* = 6 Hz), 7.58-7.42 (*m*, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.94 (*d*, 1H, H-13, *J* = 6 Hz), 5.63 (*dd*, 1H, H-14, *J* = 6 Hz, *J* = 12 Hz), 4.5 (*d*, 1H, H-15, *J* = 6 Hz.), 1.19 (*s*, 3H, CH₃), 1.08 (*s*, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 176.21 (C=O), 166.09 (C-8), 153.23 (C-5), 134.27 (C-4), 126.75 (C-11), 126.46 (C-1), 125.76 (C-2), 123.19 (C-13), 122.95 (C-6), 121.79 (C-3), 119.37 (*c*, CF₃, *J* = 320 Hz) 118.83 (C-10), 112.06 (C-14), 47.80 (C-19), 41.32 (C-15), 23.66 (CH₃), 19.53 (CH₃).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1679 (C=O).

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 433 [M+H]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 433.05072/calculado 433.05036, C₁₇H₁₆F₃N₂O₄S₂, [M+H]⁺



Ácido 1-(3-(benzo[d]tiazol-2 -il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)ciclobutano-1-carboxílico

2b. Sólido blanco, rto. 88%, pf. 184°C.

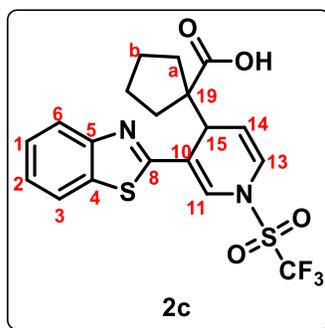
RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 8.05 (*d*, 1H, H-3, *J* = 9 Hz), 7.98 (*d*, 1H, H-6, *J* = 9 Hz), 7.60-7.41 (*m*, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.85 (*d*, 1H, H-13, *J* = 9 Hz), 5.58 (*dd*, 1H, H-14, *J* = 6 Hz, *J* = 12 Hz), 4.44 (*d*, 1H, H-15, *J* = 6 Hz), 2.27-2.02 (*m*, 4H, CH₂), 1.95-1.68 (*m*, 2H, CH₂)

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 176.95 (C=O), 166.05 (C-8), 152.88 (C-5), 133.9 (C-4), 126.86 (C-11), 125.95 (C-1), 125.50 (C-2), 123.9 (C-13), 122.42 (C-6), 121.39 (C-3), 119.08 (C-25, *J* = 322 Hz) 118.48 (C-10), 111.86 (C-14), 55.13 (C-19), 43.44 (C-15), 28.49 (2C, C-a), 15.07 (C-b).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1689 (C=O).

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 445 [M+H]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 445.05024/calculado 445.05036, C₁₈H₁₆F₃N₂O₄S₂, [M+H]⁺



Ácido 1-(3-(benzo[d]tiazol-2 -il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)ciclopentano-1-carboxílico

2c. Sólido blanco, rto. 93%, pf. 193 °C.

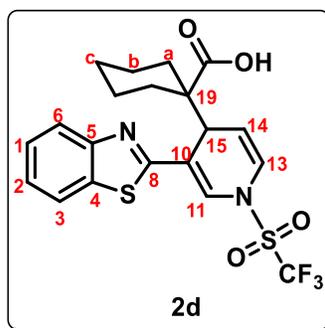
RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ(ppm): 8.04 (*d*, 1H, H-3, *J* = 9 Hz), 7.98 (*d*, 1H, H-6, *J* = 6 Hz), 7.60-7.40 (**m**, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.84 (*d*, 1H, H-13, *J* = 9 Hz), 5.65 (*dd*, 1H, H-14, *J* = 6 Hz, *J* = 12 Hz), 4.51 (*d*, 1H, H-15, *J* = 6 Hz), 2.11-1.94 (*m*, 4H, CH₂), 1.66-1.44 (*m*, 4H, CH₂)

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 175.75 (C=O), 166.21 (C-8), 153.22 (C-5), 134.17 (C-4), 126.54 (C-11), 126.49 (C-1), 125.73 (C-2), 122.91 (C-13), 122.34 (C-6), 121.8 (C-3), 119.32 (*c*, CF₃, *J* = 323 Hz), 118.27 (C-10), 112.68 (C-14), 60.72 (C-19), 40.11 (C-15), 33.73 (2C, C-a), 23.71 (2C, C-b).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1683 (C=O)

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 459 [M+H]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 459.06658/calculado 459.06601, C₁₉H₁₈F₃N₂O₄S₂, [M+H]⁺



Ácido 1-(3-(benzo[d]tiazol-2 -il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1,4-dihidropiridin-4-il)ciclohexano-1-carboxílico

2d. Sólido blanco, rto. 79%, pf. 216 °C.

RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 10.89 (s, 1H,OH), 8.04 (d, 1H, H-6, J=9 Hz), 7.95 (d, 1H, H-3, J=6 Hz), 7.58-7.41 (m, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.94 (d, 1H, H-13, J=6 Hz), 5.61 (dd, 1H, H-14, J=6 Hz, J=12 Hz), 4.34 (d, 1H, H-15, J=6 Hz), 1.66-0.95 (m, 10H, CH₂)

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 174.39 (C=O), 166.12 (C-8), 153.19 (C-5), 134.17 (C-4), 126.7 (C-11), 126.37 (C-1), 125.73 (C-2), 123.11 (C-13), 122.95 (C-6), 121.78 (C-3), 119.29 (c, CF₃, J=325 Hz), 117.11 (C-10), 111.54 (C-14), 65.39 (C-19), 42.5 (C-15), 31.28 (2C-a, CH₂), 25.29 (C-c), 23.33 (2C-b).

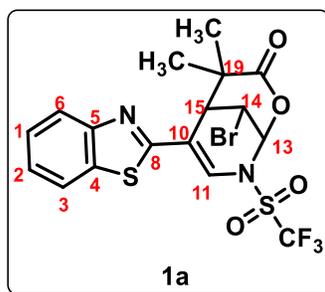
IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1675 (C=O)

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 473 [M+H]⁺

EM-ESI (1 eV): *m/z* observado 473.06591/calculado 473.06504, C₂₀H₂₀F₃N₂O₄S₂, [M+H]⁺

Método general para la síntesis de bromolactonas

En un matraz de bola conteniendo 20 mL de diclorometano bajo agitación a 0 °C, se adicionaron 0.23 mmol del ácido correspondiente, 1.2 equivalentes de *N*-bromosuccinimida, 0.3 equivalentes de bromuro de tetrabutilamonio y 0.1 equivalentes de bicarbonato de sodio, se mantuvieron estas condiciones durante 4 horas. Concluido el tiempo, la reacción se adicionó 10 mL de agua y posteriormente la fase orgánica extrajo con diclorometano (2x15 mL) se desecó sobre Na₂SO₄. Se filtró la solución sobre celita y el diclorometano se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo de reacción de color café oscuro, fue purificado por lavados sucesivos de una mezcla de hexano/acetato de etilo en relación 1:3. Los productos puros así obtenidos son de color blanco.



6-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-9-bromo-4,4-dimetil- 8-((trifluorometil)sulfonyl)-2-oxa-8-azabicyclo[3.3.1] non-6-en-3-ona

1a. Solido blanco, rto. 88%, pf. 218°C.

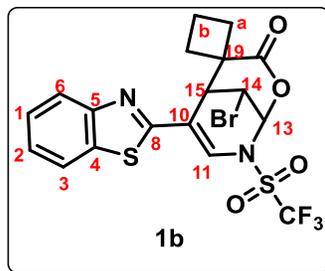
RMN ¹H (300 MHz. CDCl₃) δ (ppm): 8.0 (*d*, 1H, H-6, *J* = 9 Hz), 7.88 (*d*, 1H, H-3, *J* = 6 Hz), 7.57-7.37 (*m*, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.18 (*s*, 1H, H-13), 5.14 (*t*, 1H, H-14, *J* = 3 Hz), 3.98 (*t*, 1H, H-15, *J* = 3 Hz)

RMN ¹³C (75 MHz. CDCl₃) δ 1(ppm): 71.53 (C=O), 164.93 (C-8), 153.15 (C-5), 133.88 (C-4), 126.62 (C-11), 126.06 (C-1), 123. 26 (C-2), 123.07 (C-6), 121.6 (C-3) 119.18 (*c*, CF₃, *J* = 321 Hz), 117.28 (C-10), 82.94 (C-13), 45.65 (C-14), 43.87 (C-19), 35.76 (C-15), 28.08 (CH₃), 25.9 (CH₃).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1761 (C=O)

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 511 [M+H]⁺, 513 [M+H+2]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 510.96142/calculado 510.96087, C₁₇H₁₅BrF₃N₂O₄S₂, [M+1]⁺



8-(benzo[d]tiazol-2-il)-9-bromo-6-((trifluorometil)sulfonyl)-4-oxa-6-azaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-2,1'-ciclobutan]-7-en-3-ona

1b. Sólido blanco, rto. 90 %, pf. 168 °C.

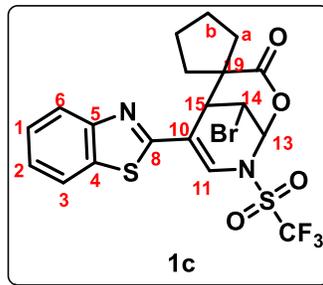
RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 8.09-8.03 (*m*, 2H, H-6, H-3), 7.61-7.47 (*m*, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.37 (*d*, 1H, H-13, *J* = 3 Hz), 5.39 (*t*, 1H, H-14, *J* = 3 Hz), 4.39 (*t*, 1H, H-15, *J* = 3 Hz), 2.8-2.68 (*m*, 2H, CH₂), 2.46-2.13 (*m*, 4H, CH₂)

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 171. 87 (C=O), 165.35 (C-8), 153.22 (C-5), 134.15 (C-4), 126.77 (C-11), 126.57 (C-1), 126. 14 (C-2), 123.05 (C-6), 121.95 (C-3), 119.44 (*c*, CF₃, *J* = 324 Hz), 118.51 (C-10), 83.17 (C-13), 49.91 (C-14), 43.18 (C-19), 36.13 (C-15), 27.16 (C-a) 15.4 (C-b).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1756 (C=O)

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 523 [M+H]⁺, 525 [M+H+2]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 522.98093/calculado 522.9807, C₁₈H₁₅BrF₃N₂O₄S₂, [M+H]⁺



8-(benzo[d]tiazol-2-il)-9-bromo-6-((trifluorometil)sulfonyl)-4-oxa-6-azaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-2,1'-ciclopentan]-7-en-3-ona

1c. Sólido blanco, rto. 79 %, pf. 192 °C.

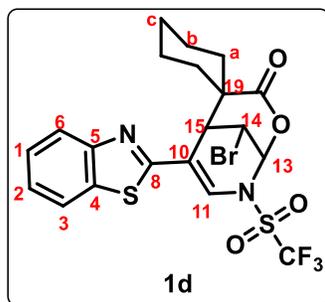
RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 8.08 (*d*, 1H, H-6, *J* = 9 Hz), 8.01 (*d*, 1H, H-3, *J* = 9 Hz), 7.61-7.45 (*m*, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.39 (*s*, 1H, H-13), 5.62 (*t*, 1H, H-14, *J* = 3 Hz), 4.03 (*t*, 1H, H-15, *J* = 3 Hz), 2.43- 1.82 (*m*, 8H, CH₂)

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 171.71 (C=O), 165.42(C-8), 153.23 (C-5), 134.16 (C-4), 126.75 (C-11), 126.08 (C-1), 123.31 (C-2), 123.0 (C-6), 121.96 (C-3), 119.27 (c, CF₃, *J* = 324 Hz), 118.34 (C-10), 83.28 (C-13), 48.75 (C-14), 43.9 (C-19), 39.89 (C-15), 37.58 (2C, C-a), 25.07 (2C-b).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1760 (C=O)

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 537 [M+H]⁺, 539 [M+H+2]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 536.97534/calculado 536.97652, C₁₉H₁₇BrF₃N₂O₄S₂, [M+1]⁺



8-(benzo[d]tiazol-2-il)-9-bromo-6-((trifluorometil)sulfonyl)-4-oxa-6-azaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-2,1'-ciclohexan]-7-en-3-ona

1d. Sólido blanco, rto. 65 %, pf. 210 °C.

RMN ¹H (300 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 8.07 (*d*, 1H, H-6, *J* = 9 Hz), 8.02 (*d*, 1H, H-3, *J* = 9 Hz), 7.61-7.42 (*m*, 3H, H-1, H-2, H-11), 6.33 (*s*, 1H, H-13), 5.81 (*t*, 1H, H-14, *J* = 3 Hz), 4.14 (*t*, 1H, H-15, *J* = 3 Hz, 6 Hz), 2.25-1.97 (*m*, 4H, CH₂), 1.93-1.24 (*m*, 6H, CH₂)

RMN ¹³C (75 MHz. Acetona-*d*₆) δ (ppm): 170.71 (C=O), 165.13 (C-8), 153.17 (C-5), 134.01 (C-4), 126.57 (C-11), 125.96 (C-1), 123.91 (C-2), 123.27 (C-6), 121.61 (C-3), 119.24 (*c*, CF₃ *J* = 321 Hz), 117.14 (C-10), 82.78 (C-13), 49.23 (C-14), 43.38 (C-19), 35.39 (C-15), 33.42 (C-a), 24.94 (C-b), 21.48 (C-c).

IR (ATR, KBr, Pastilla) ν (cm⁻¹) = 1759 (C=O)

EM-DART (19.8 eV): *m/z* 551 [M+H]⁺, 553 [M+H+2]⁺

EMAR-ESI (1 eV): *m/z* observado 550.99174/calculado 550.99217, C₂₀H₁₉BrF₃N₂O₄S₂ [M+1]⁺

Pruebas biológicas.

Actividad citotóxica. Determinación del % de inhibición sobre líneas celulares de cáncer en humano.

Para los ensayos de evaluación citotóxica se emplearon seis diferentes líneas celulares de cáncer humano pertenecientes al panel del NCI (National Cancer Institute):

- Adenocarcinoma de colon 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 nerviosos central U251

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 2mM de glutamina. Con excepción de la línea K-256, las líneas restantes se adhirieron a la botella de cultivo y para cosecharlas se adicionó tripsina-EDTA al 0.05 %. Una vez que las células se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó de 5 a 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 al medio de cultivo para resuspender las células. De la suspensión se tomaron 0.05 mL del inocuo y se suspendieron en 0.045 mL de azul de triptófano.

Conteo de células viables.

Se tomó una alícuota de 10 μL 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 mediante la siguiente ecuación:

$$C = (RC_1)(10^{-4})$$

Dónde:

C = Numero de células en 1 mL de suspensión

RC_1 = Promedio de células obtenido del conteo de la cámara de Neubauer

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

Ensayo de actividad antiproliferativa

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 atmosfera de CO_2 al 5 % y 100 % de humedad relativa. Una vez que las células se encontraron en fase exponencial de crecimiento se adicionaron soluciones de los compuestos bajo estudio en concentración de 50 μL en DMSO para 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 relaciona con el % de inhibición sobre las líneas celulares el cual se calcula conforme 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 el compuesto bajo estudio

8. Anexo

Tabla A1. Información cristalográfica general para 2b

Formula molecular
C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂
Masa molecular (g/mol)
444.44
Sistema cristalino
monoclínico
Grupo espacial
P2 ₁ /c
Tamaño de cristal (mm)
0.476x0.460x0.340
Dimensiones de la celda unidad
a (Å) 10.9089(2)
b (Å) 12.1642(2)
c (Å) 14.2597(2)
α (°) 90
β (°) 103.6240(10)
γ (°) 90
Volumen de Celda (Å³)
1838.99(5)
Z
4
Densidad calcula (Mg/m³)
1.605
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)
0.349
Intervalo θ (°)
2.548-31.978
Reflexiones colectadas
37780

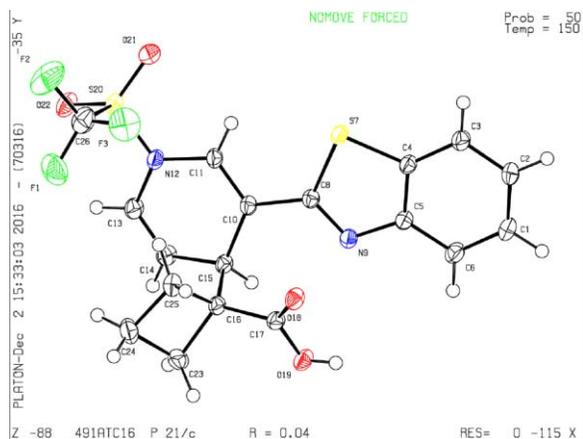


Tabla A2. Distancias de enlace (Å) para **2b**

C1-C6	1.3827(19)	C14-C15	1.5111(16)
C1-C2	1.397(2)	C15-C16	1.5661(18)
C1-H1	0.9500	C15-H15	1.0000
C2-C3	1.3864(17)	C16-C17	1.5103(16)
C2-H2	0.9500	C16-C25	1.5493(18)
C3-C4	1.3935(17)	C16-C23	1.5649(18)
C3-H3	0.9500	C17-O18	1.2243(15)
C4-C5	1.4020(17)	C17-O19	1.3163(15)
C4-S7	1.7316(12)	O19-H19	0.819(19)
C5-N9	1.3892(16)	S20-O21	1.4202(11)
C5-C6	1.4019(17)	S20-O22	1.4217(10)
C6-H6	0.9500	S20-C26	1.8324(15)
S7-C8	1.7575(13)	C23-C24	1.545(2)
C8-N9	1.3014(15)	C23-H23A	0.9900
C8-C10	1.4682(16)	C23-H23B	0.9900
C10-C11	1.3441(16)	C24-C25	1.546(2)
C10-C15	1.5151(17)	C24-H24A	0.9900
C11-N12	1.4092(15)	C24-H24B	0.9900
C11-H11	0.9500	C25-H25A	0.9900
N12-C13	1.4250(17)	C25-H25B	0.9900
N12-S20	1.6277(11)	C26-F1	1.318(2)
C13-C14	1.3254(18)	C26-F3	1.3183(19)
C13-H13	0.9500	C26-F2	1.3239(18)
C14-H14	0.9500		

Tabla A3. Ángulos de enlace (°) para **2b**

C6-C1-C2	120.98(12)	C16-C23-H23A	113.8
C6-C1-H1	119.5	C24-C23-H23B	113.8
C2-C1-H1	119.5	C16-C23-H23B	113.8
C3-C2-C1	121.15(12)	H23A-C23-H23B	111.0
C3-C2-H2	119.4	C23-C24-C25	89.76(10)
C1-C2-H2	119.4	C23-C24-H24A	113.7
C2-C3-C4	117.67(12)	C25-C24-H24A	113.7
C2-C3-H3	121.2	C23-C24-H24B	113.7
C4-C3-H3	121.2	C13-N12-S20	121.30(8)
C3-C4-C5	122.00(11)	C14-C13-N12	120.00(11)
C3-C4-S7	128.74(10)	C14-C13-H13	120.0
C5-C4-S7	109.26(9)	N12-C13-H13	120.0
N9-C5-C6	125.23(12)	C13-C14-C15	124.41(12)
N9-C5-C4	115.54(10)	C13-C14-H14	117.8
C6-C5-C4	119.23(11)	C15-C14-H14	117.8
C1-C6-C5	118.97(12)	C14-C15-C10	108.75(10)
C1-C6-H6	120.5	C14-C15-C16	110.21(10)
C5-C6-H6	120.5	C10-C15-C16	112.76(10)
C4-S7-C8	89.13(6)	C14-C15-H15	108.3
N9-C8-C10	123.41(11)	C10-C15-H15	108.3
N9-C8-S7	115.62(9)	C16-C15-H15	108.3
C10-C8-S7	120.97(9)	C17-C16-C25	114.47(10)
C8-N9-C5	110.44(11)	C17-C16-C23	113.43(10)
C11-C10-C8	118.30(11)	C25-C16-C23	88.94(10)
C11-C10-C15	122.13(11)	C17-C16-C15	109.94(10)
C8-C10-C15	119.52(10)	C25-C16-C15	114.71(10)
C10-C11-N12	121.75(12)	C23-C16-C15	114.10(10)
C10-C11-H11	119.1	O18-C17-O19	124.14(11)
N12-C11-H11	119.1	C25-C24-H24B	113.7
C11-N12-C13	118.30(10)	H24A-C24-H24B	110.9
C11-N12-S20	120.19(9)	C24-C25-C16	89.81(10)
O18-C17-C16	122.58(11)	C24-C25-H25A	113.7
O19-C17-C16	113.27(10)	C16-C25-H25A	113.7
C17-O19-H19	106.0(13)	C24-C25-H25B	113.7
O21-S20-O22	123.20(7)	C16-C25-H25B	113.7
O21-S20-N12	109.49(6)	H25A-C25-H25B	110.9
O22-S20-N12	108.72(6)	F1-C26-F3	108.54(14)
O21-S20-C26	105.11(7)	F1-C26-F2	108.99(14)
O22-S20-C26	105.22(7)	F3-C26-F2	109.51(14)
N12-S20-C26	103.14(7)	F1-C26-S20	110.89(12)
C24-C23-C16	89.28(10)	F3-C26-S20	110.65(11)
C24-C23-H23A	113.8	F2-C26-S20	108.24(11)

9. Referencias.

- [1] Kunied, T.; Mutsanga, H. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Palmer, **2002**
- [2] Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777
- [3] Powell, W. H. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 416
- [4] Brown, H. C.; McDaniel, D. H.; Häfliger, O.; Nachod, F. C. *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, **1955**
- [5] Perrin, D.D.; Dempsey, B.; Serjean, E. P. *pKa prediction for organic acids and bases*, Springer, **1981**
- [6] Corey, E. J.; William, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647
- [7] Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399
- [8] Arrieta, A.; Gamboa, I.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 939
- [9] Gill, N.S.; Nuttall, R.H.; Scaife, D.E.; Sharp, D.W.A. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *18*, 79
- [10] Cram, D. J.; Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5851
- [11] Yagci, Y.; Endo, T. *Adv. Polym. Sci.* **2007**, *127*, 59
- [12] Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2141
- [13] McKillop, A.; Kemp, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299
- [14] Katritzky, A. R.; Jonhson, C. D. *Angew. Chem. internat. Edit.* **1967**, *6*, 608
- [15] Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, **2012**
- [16] McGill, C. K.; Rappa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1
- [17] Schlegel, H. B.; Gund, P.; Fluder, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5347
- [18] Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642

- [19] Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortes, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Álvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714
- [20] Yamada, S.; Morita, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8184
- [21] Epszajn, J.; Bieniek, A.; Kowalska, J. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1697.
- [22] Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1840
- [23] Den Hertog, H. J.; Overhoff, J. *Rec. Trav. Chim.* **1950**, *69*, 468
- [24] Onnis, V.; Cocco, M. T.; Fadda, R.; Congiu, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6158.
- [25] Joa, W. Y.; Bin, W.; Rhee, J. K.; Shim, M. J.; Kim, W. B.; Choi, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5909
- [26] Nakamoto, K.; Tsukada, I.; Tanaka, K.; Matsukura, M.; Haneda, T.; Inoue, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4624
- [27] Chavan, V.; Sonawane, S.; Shingare, M.; Karale, B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 625
- [28] Su, S. J.; Sasabe, H.; Takeda, T.; Kidob, J. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1691
- [29] Klingsberg, E.; Brody, F.; Ruby, P. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *14*, 103
- [30] Yadav, P. S.; Devpraka, Senthilkumar, G. P. *Int. J. Pharma. Sci. Drug Res.* **2011**, *3*, 1
- [31] Duran, M.; Canbaz, M. C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 8355
- [32] Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VCH, **2013**
- [33] Bujdakova, H.; Muckova, M. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **1994**, *4*, 303
- [34] Soni, B.; Ranawat, M.S.; Sharma, R.; Bhandari, A.; Sharma, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2938
- [35] Kumbhare, R. M.; Ingle, V. N. *Ind. J. Chem.* **2009**, *48*, 996
- [36] Hutchinson, I.; Chua, M. S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446

- [37] Jeon, Y.; Kim, Y.; Cheon, J. Ryu, *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 394
- [38] Pittet, A. O.; Klaiber, E. M. *J. Agric. Food Chem.* **1975**, *23*, 1189
- [39] Bergner, E. J.; Helmchen G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419
- [40] Teixeira, M.; Suárez, P.; Gómez, G.; Terán, C.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5889
- [41] Macias, F. A.; Torres, A.; Molinillo, J. G.; Varela, R. M.; Castellano, D. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1205
- [42] Liu, D.-Z.; Wang, F.; Liao, T.-G. ; Tang, J.-G.; Steglich, W.; Zhu, H.-J.; Liu, J.-K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5749
- [43] Lee, K. H.; Ibuka, T.; Furukawa, H.; Kozuka, M.; Wu, R. Y.; Hall, I. H.; Huang, H. C. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *9*, 1050
- [44] Dufossé, L.; Latrasse, A.; Spinnler, H. *Sci Aliments.* **1994**, *14*, 17
- [45] Otsuka, K.; Zenibayashi, Y.; Itoh, M.; Totsuka, A. *Agr. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 485
- [46] Macías, F. A.; Torres, A.; Molinillo, J. G.; Varela, R. M.; Castellano, D. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1205
- [47] Alvarado-Beltrán, I.; Valencia-Galicia, N. A.; Corona-Sánchez, R.; Toscano, R.; Macías, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5094
- [48] Janecki, T. *Natural Lactones and Lactams; Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, **2014**
- [49] Testa, E.; Fontanella, L.; Mariani, L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 181
- [50] Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 91
- [51] Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737
- [52] Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625
- [53] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

- [54] Mulzer, J.; Altenbach, H.-J.; Braun, M.; Krohn, K.; Reissig, H.-U. *Organic Synthesis Highlights*, OVCH Verlagsgesellschaft mbH, **1991**
- [55] Rendler, S.; Qestreich, M. *Synthesis* **2005**, *11*, 1727.
- [56] Greene, T.; Wuts, P. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, **1991**.
- [57] Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.
- [58] Coats, R. M.; Denmark, S. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Reagents, Auxiliaries and Catalysts for C-C Bond Formation*, Wiley, **1999**
- [59] Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, **1994**.
- [60] Nakajima, Y.; Shimada, S. *RSC. Adv.* **2015**
- [61] Burke, S. D.; Danheiser, R. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis - Oxidising and Reducing Reagents*, Wiley, **1999**.
- [62] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442
- [63] Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471
- [64] Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835.
- [65] Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954
- [66] Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L.; Liu, X.; So, J.-Ho.; Chelius, E. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183
- [67] Fürstner, A.; Voigtländer, D. *Synthesis*, **2000**, 959
- [68] Thomas, S. E. *Organic Synthesis. The Roles of Boron and Silicon*. Oxford Uni. Press, **1991**.
- [69] Dubois, J. E.; Axiotis, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2143
- Bellassoued, M.; Dubois, J. E.; Bertouhesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2623
- [70] Mladenovaa, M.; Bellassoued, M. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 725
- [71] Aldeco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez-Toledano, C.; Apan, M. T.; Hersonb, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9053

- [72] Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez-Toledano, C.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4087
- [73] Ainsworth, C.; Kuo, Y. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73
- [74] Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3186
- [75] Rivera-Hernández, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López -Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1861
- [76] Rivera-Hernández, A.; López-Jiménez, I. S.; Carmona-Reyes, G. A.; Toscano, R. A.; Penieres-Carrillo, J. G.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4829
- [77] Hu, R.; Li, X.; Tong, Y.; Miao, D.; Pan, Q.; Jiang, Z.; Gan, H.; Han, S. *Synlett.* **2016**, *27*, 1387
- [78] Gorepatil, P. B.; Mane, Y. D.; Ingle, V. S. *Synlett.* **2013**, *24*, 2241
- [79] Yang, Z.; Chen, X.; Wang, S.; Liu, J.; Xie, K.; Wang, A.; Tan, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7086
- [80] Ganguly, N. C.; De P.; Dutta, S. *Synthesis* **2005**, *7*, 1103
- [81] Jackson, M. C.; Esnouf, M. P.; Winzor J. D.; Duewer, L. D. *Accredit. Qual. Assur.* **2007**, *12*, 283
- [82] Siegel, L. R.; Miller, D. K.; Jemal, A. *Ca. Cancer J. Clin.* **2017**, *0*, 0
- [83] Gualo-Soberanes, N. Tesis de Maestría "Síntesis de lactonas bicíclicas vía trifluorometansulfonatode 1-[(trifluorometil)sulfonyl]piridinio y acetales de bis(trimetilsilil)cetena" UNAM, México, **2007**
- [84] 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**
- [85] Garduño Alva, A. Tesis de Doctorado "Reactividad de diazinas frente a acetales de bis(trimetilsilil)cetena" UNAM, México, **2012**
- [86] Rivera Hernández, A. Tesis de Doctorado "Piridinas activadas como bloque constructor de lactonas" UNAM, México, **2015**
- [87] Rezonja, R.; Knez, L.; Cufer, T.; Mrha, A. *Radiol Oncol.* **2013**, *47*, 1

[88] Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1071

[89] Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, **2009**

[90] Tung, J.-Y.; Chen, J.-H.; Liao, F.-L.; Wang, S.-L.; Hwang, L.-P. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6104

[91] Miranda-Ruvalcaba, R.; Penieres-Carrillo, J., G.; Velasco-Bejarano, B.; Herrera-Rodríguez, L. *Nomenclatura Sistematizada en Química Heterocíclica*, FES-Cuautitlán, **1994**