



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a  
3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA**

**P R E S E N T A:**

**JAZMÍN DELGADO NARVÁEZ**





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.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México**, por ser mi Alma Máter y por todos los medios brindados.

**Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, por la beca otorgada para la realización de mis estudios de licenciatura. (No. Becario: **14699**, CVU: **838327**) y al proyecto **252020**.

**Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN202917**, por el apoyo otorgado.

**Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano**, por el tiempo brindado, la paciencia, por todo el apoyo y por su amistad.

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

**Al M. en C. Ricardo Ballinas Indilli**, por todo su apoyo para que este proyecto se llevara a cabo.

**Al M. en C. Roberto Guerrero**, por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN presentados en esta tesis.

**A la Dra. María del Carmen García González**, por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN presentados en esta tesis.

**A Saulo Rosales**, por su ayuda en la obtención de cristales para la determinación de rayos X.

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

“Lo que cuenta no es mañana,  
sino hoy. Hoy estamos aquí,  
mañana tal vez, nos hayamos  
marchado”

*Lope de Vega*

## **H. JURADO**

**Presidente:** Álvarez y Toledano Cecilio

**Vocal:** Sánchez Mendoza Ana Adela

**Secretario:** Flores Pérez Blas

**1° Suplente:** Audelo Méndez Irene Sara

**2° Suplente:** Pérez Díaz José Óscar Humberto

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM.

---

**Asesor del tema:**

Dr. Álvarez y Toledano Cecilio

---

**Supervisor técnico:**

M en C. Ballinas Indili Ricardo

---

**Sustentante:**

Delgado Narváez Jazmín

## ÍNDICE DE CONTENIDO

Lista de abreviaturas	i
Compuestos químicos sintetizados	iii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
1.1 <i>N</i> -Heterociclos	3
1.1.1 Piridina	3
1.1.1.1 Reactividad de la piridina	5
1.1.1.2 Importancia biológica de la piridina	10
1.2 Alquinos	11
1.2.1 Síntesis de alquinos	12
1.2.2 Reactividad de los alquinos	14
1.2.3 Importancia biológica de los alquinos	16
1.3 Compuestos de silicio	16
1.3.1 Reactivos de silicio empleados en síntesis orgánica	18
1.3.2 Nucleófilos derivados de silicio	18
1.3.2.1 Reactividad de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	19
1.4 Anhídrido trifluorometansulfónico (anhídrido triflico)	22
1.4.1 Reactividad típica del anhídrido triflico	22
1.5 Lactonas	24
1.5.1 Importancia biológica de las lactonas	25

1.5.2 Síntesis de lactonas.	27
1.6 Catálisis con metales de transición	29
<b>HIPÓTESIS</b>	31
<b>OBJETIVOS</b>	
Objetivo general	32
Objetivos particulares	32
<b>CAPÍTULO 2</b>	
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	33
2.1 Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	34
2.2 Preparación de ác. carboxílicos derivados del 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina	36
2.2.1 Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C	45
2.2.2 Espectroscopia de IR	50
2.2.3 Espectrometría de masas	51
2.2.4 Difracción de Rayos X	52
2.2.5 Mecanismo de reacción	55
2.2.6 Evaluación de la actividad biológica	57
2.2.6.1 Ensayos de actividad antiproliferativa	57
<b>CAPÍTULO 3</b>	
<b>CONCLUSIONES</b>	
3.1 Conclusiones generales	61
<b>CAPÍTULO 4</b>	
<b>METODOLOGÍA EXPERIMENTAL</b>	
4.1 Reactivos	63

4.2 Equipo Instrumental	63
4.3 Preparación de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	64
4.4 Preparación de ácidos dihidropiridínicos derivados del 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina.	65
4.5 Caracterización espectroscópica	66
4.6 Pruebas biológicas	70
4.6.1 Pruebas biológicas: ensayo preliminar de citotoxicidad.	70
4.6.1.1 Determinación del porcentaje de inhibición celular	70
4.6.1.2 Preparación de líneas celulares	70
4.6.1.3 Conteo de células viables	71
4.6.1.4 Ensayo de actividad citotóxica.	71
4.6.2 Determinación estructural por difracción de rayos X	72
<b>ANEXO</b>	<b>73</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

**Å:** Ångström

**Ar:** Arilo

**cm:** Centímetros

**°C:** Grados Celsius

**c:** Señal cuádruple

**C<sub>arom</sub>:** Carbonos aromáticos

**d:** señal doble

**DART<sup>+</sup>:** Análisis Directo en tiempo real

**DCM:** Diclorometano

**δ:** Desplazamiento químico

**E:** Electrófilo

**EM:** Espectrometría de masas

**Et:** Etilo

**Eq:** Equivalente químico

**GS:** Grupo saliente

**h:** Horas

**H<sub>arom</sub>:** Protones aromáticos

**IR:** Espectroscopía de infrarrojo

**J:** Constante de acoplamiento

**LDA:** diisopropilamiduuro de litio

**m:** Señal múltiple

**M:** Multiplicidad

**MH<sup>+</sup>:** Especie protonada

**Me:** Metilo

**MeCN:** Acetonitrilo

**mmol:** milimolar

**m/z:** Unidades de masa/carga

**MHz:** Megahercio

**min:** Minuto

**mm:** Milímetro

**mL:** Mililitro

**M<sup>+</sup>:** Ion molecular

**OTf:** Triflato

**p.f:** Punto de fusión

**PM:** Peso molecular

**Ph:** Fenilo

**ppm:** Partes por millón

**R:** Grupo alquilo

**RMN-<sup>1</sup>H:** Resonancia magnética nuclear de protón

**RMN-<sup>13</sup>C:** Resonancia magnética nuclear de carbono

**s:** Señal sencilla

**S<sub>E</sub>Ar:** Sustitución electrofílica Aromática

**S<sub>N</sub>Ar:** Sustitución nucleofílica  
Aromática

**T:** Temperatura

**t:** Tiempo

**t.a:** Temperatura ambiente

**Tf:** Trifilo (trifluorometansulfonilo)

**Tf<sub>2</sub>O:** Anhídrido  
trifluorometansulfónico (anhídrido  
tríflico)

**TMS:** Trimetilsililo

**TMSCl:** Cloruro de trimetilsilano

**α:** Posición sobre una molécula con  
respecto a un átomo

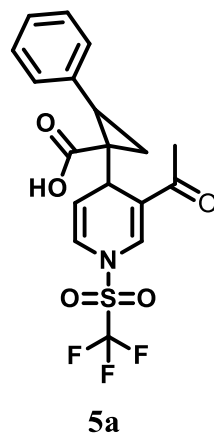
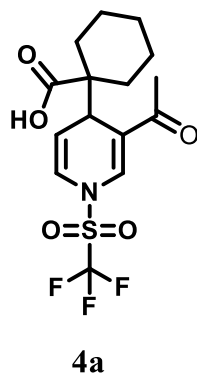
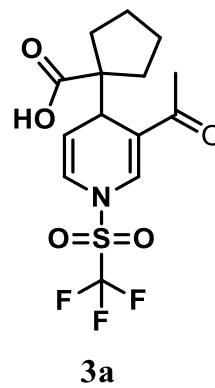
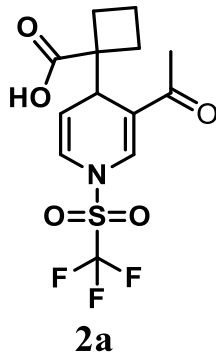
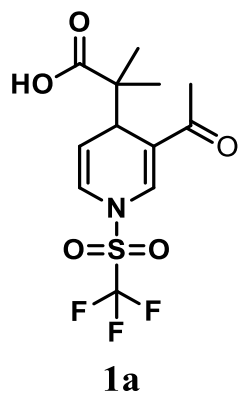
**β:** Posición sobre una molécula con  
respecto a un átomo

**γ:** Posición sobre una molécula con  
respecto a un átomo

**δ:** Posición sobre una molécula con  
respecto a un átomo

**v:** Vibración

## COMPUESTOS NUEVOS SINTETIZADOS



## Introducción

En la actualidad, a nivel mundial existen diversas enfermedades, por lo que se realiza un trabajo constante en busca de nuevas sustancias alternas con la finalidad de brindar una mejor calidad de vida a la población.

Una de las principales aplicaciones de la síntesis orgánica en el campo de la farmacología radica en la posibilidad de sintetizar moléculas con actividad biológica, con la finalidad de crear nuevos medicamentos para combatir enfermedades causadas por bacterias, virus y hongos ubicuos. Las infecciones causadas por estos patógenos disminuyen la calidad de vida de las personas, además de que estos se han vuelto resistentes a los medicamentos actualmente disponibles. Por esta razón, es muy importante buscar nuevos compuestos químicos capaces de reemplazar aquellos que presentan resistencia.

En el presente trabajo se estudian los núcleos de piridina, que al ser tratados con el anhídrido trifluorometansulfónico como agente activante, generan las sales derivadas de *N*-trifluorometansulfonil de piridinio susceptibles de sufrir reacciones de adición nucleofílica sobre las posiciones reactivas 2 y 4, dando como producto final dihidropiridinas *N*-sustituidas.

Los alquinos terminales son importantes porque pueden ser utilizados como nucleófilos después de la desprotonación o como electrófilos después de su activación con un metal de transición adecuado. Los alquinos son compuestos versátiles susceptibles de ser transformados en una amplia variedad de grupos funcionales, esto los hace intermediarios sintéticos valiosos. Además, presentan importantes aplicaciones en el área biológica, así como, en la química de materiales.

Es por ello que el objetivo de este proyecto es sintetizar una nueva familia de ácidos carboxílicos, obtenidos a partir de la reacción de 3-[(trimetilsilil)-

etinil]piridina y diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena. Así como, someter a pruebas citotóxicas los productos sintetizados.

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

## Generalidades

**1.1 N-Heterociclos**

Existen dos categorías principales dentro de las cuales se pueden clasificar los compuestos heterocíclicos: sistemas monocíclicos y policíclicos. Estos sistemas también pueden presentar características estructurales que definen su comportamiento químico, como: el tamaño del anillo, la presencia de insaturaciones o de otro heteroátomo de la misma naturaleza o diferente.<sup>1</sup>

La abundancia de heterociclos de nitrógeno (también conocidos como azaheterociclos) es bastante amplia, debido a que sus subunidades estructurales están presentes en diversos productos en la naturaleza, por ejemplo: en hormonas, antibióticos, vitaminas, etc. Por lo cual, los heterociclos de nitrógeno se emplean para la síntesis de sustancias bioactivas.<sup>2</sup>

**1.1.1 Piridina**

La piridina es un heterociclo aromático de seis miembros, que presenta un sistema conjugado de seis electrones  $\pi$  deslocalizados sobre el anillo (**Esquema 1**).

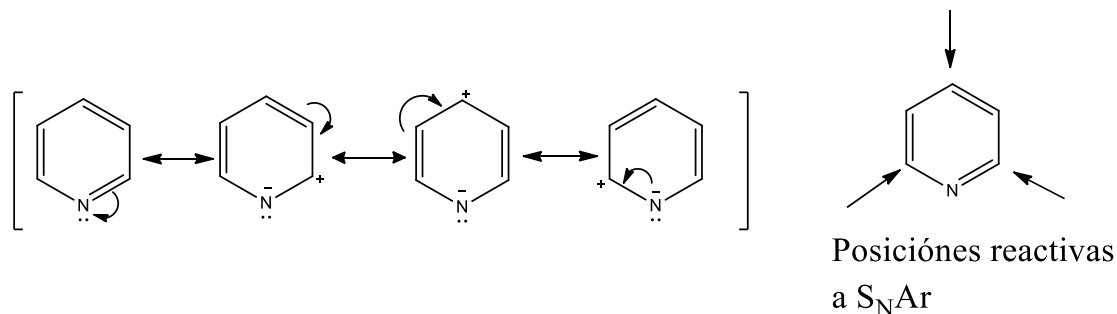
Análogo al benceno, la molécula de piridina presenta una estructura plana con dobles enlaces conjugados que cumplen con el criterio de aromaticidad de Hückel.<sup>1</sup> La piridina es un líquido higroscópico e incoloro de olor característico y

---

<sup>1</sup> Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777.

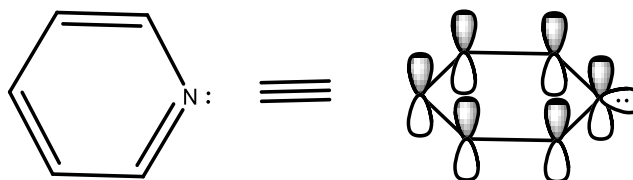
<sup>2</sup> Garduño-Alva, A., Xu, Y., Gualo-Soberanes, N., Lopez-Cortes, J., Rudler, H., & Parlier, A. et al. *Europ. J. Org. Chem.* **2008** (21), 3714-3723.

muy desagradable; es miscible en agua y en la mayoría de disolventes orgánicos. Debido a su carácter aromático es menos básica que las aminas alifáticas.



**Esquema 1:** Formas canónicas de la piridina.

El átomo de nitrógeno posee un par de electrones libres presentes en un orbital  $sp^2$  perpendicular al sistema  $\pi$  de densidad aromática, el cual no participa en el sistema aromático, (**Figura 1**) por ende, la piridina posee un comportamiento de base de Brønsted-Løwry, que puede ser fácilmente protonado, para formar un catión piridínio.<sup>3</sup>



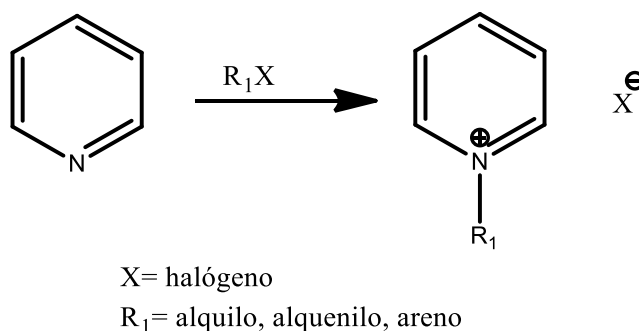
**Figura 1:** Estructura electrónica de la piridina.

<sup>3</sup> Brown, H. C.; McDaniel, D. H.; Häfliger, O.; Nachod, F. C. *Academic Press*, **1955**.

### 1.1.1.1 Reactividad de la piridina

#### Reacciones del nitrógeno con electrófilos

La piridina puede llevar a cabo reacciones con electrófilos, como haluros y sulfonatos de alquilo ( $R_1-X$ ;  $R_1$ =alquilo,  $X=Cl, Br, RSO_3^-$ ) para dar lugar a sales de *N*-alquilpiridinio<sup>4</sup> (**Esquema 2**). 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.<sup>5</sup>



**Esquema 2:** Formación de sales de *N*-piridinio.

#### Sustitución electrofílica aromática

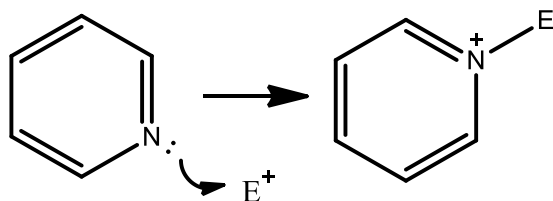
Las reacciones de sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ) y reacciones frente a cualquier especie electrofílica, son poco efectivas en la piridina y se producen exclusivamente en la posición 3 y requiere en la mayoría de los casos condiciones drásticas, debido a la deficiencia electrónica del sistema aromático. Esta baja efectividad en las  $S_{EAr}$  se debe a que el agente electrofílico, o un protón que se

<sup>4</sup> Cram, D., & Elhafez, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1952**, 74(23), 5851-5859.

<sup>5</sup> Wabnitz, T., & Spencer, J. *Org. Lett.* **2003**, 5(12), 2141-2144.

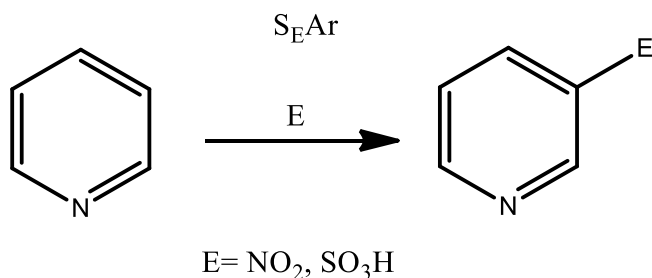


encuentre en el medio de reacción, se adiciona preferentemente al átomo de nitrógeno, generando un catión piridinio<sup>6</sup> (**Esquema 3**). Los sustituyentes electrodonadores en la piridina, aumentan la reactividad para la S<sub>E</sub>Ar.



**Esquema 3:** Reacción electrofílica de la piridina vía donación de su par electrónico.

La nitración (E=-NO<sub>2</sub>) y la sulfonación (E=-SO<sub>3</sub>H) (**Esquema 4**) son ejemplos de reacciones S<sub>E</sub>Ar sobre el anillo de la piridina y se llevan a cabo en medios fuertemente ácidos.<sup>6</sup>



**Esquema 4:** Esquema general para reacciones de S<sub>E</sub>Ar sobre la molécula de piridina.

Comparando los complejos-σ resultantes de la adición de electrófilos sobre las posiciones 2, 3 y 4, de la piridina, solo procede el ataque electrofílico en la

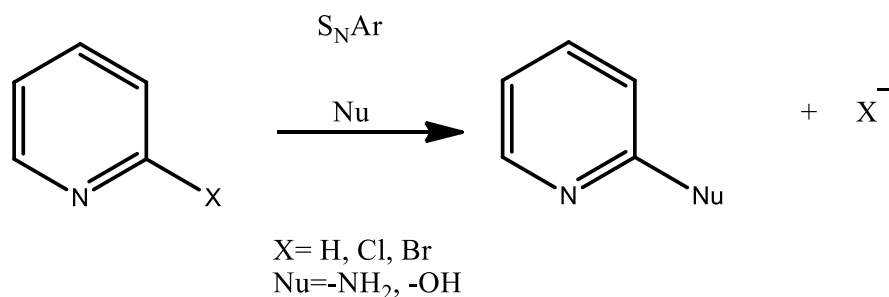
<sup>6</sup> Katritzky, A. R.; Johnson, C. D. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1967**, 6, 608.

posición 3, ya que de esta manera se evita la participación de formas altamente energéticas, con carga positiva en el nitrógeno, desestabilizando los complejos- $\sigma$ .<sup>7</sup>

### Sustitución nucleofílica aromática

Así como la reacción de sustitución electrofílica es característica para compuestos bencénicos y otros sistemas heterocíclicos ricos en electrones, las reacciones de sustitución y adición nucleofílicas son representativas en las piridinas y sus derivados.

Si hay presencia de un buen grupo saliente en la molécula de piridina, la  $S_NAr$  se ve favorecida, como es el caso de las halopiridinas ( $X = Br, Cl$ ) donde la sustitución se lleva a cabo en la posición del halógeno. La sustitución nucleofílica sobre el anillo de la piridina se puede dar sobre el carbono 2 o el 4 (**Esquema 5**), debido a las estructuras resonantes.<sup>8</sup>



**Esquema 5:** Esquema general para reacciones de  $S_NAr$  sobre la molécula de piridina

<sup>6</sup> Katritzky, A. R.; Johnson, C. D. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1967**, 6, 608.

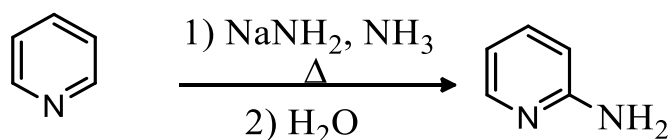
<sup>7</sup> Merecias Aparicio, Saúl Romay. *Tesis maestría*, **2017**.

<sup>8</sup> a) Chupakhin, O. N. & Charushin, V. N. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen, *Academic Press*, **2012**. b) Chupakhin, O., & Charushin, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57(25), 2665-2672.

## Reacción de Chichibabin

Es uno de los ejemplos más representativos de  $S_NAr$  sobre la molécula de piridina (**Esquema 6**). Se realiza calentando la piridina con amiduro sódico a  $110^\circ\text{C}$  y un disolvente inerte (como la *N,N*-dimetilnilina), dando lugar a la formación de la 2-aminopiridina con posterior formación de hidrógeno molecular.

Consiste en la aminación sobre la posición  $\alpha$ . La transferencia de hidruro y la liberación de hidrógeno involucran la interacción del producto 2-aminopiridina con el intermediario aniónico.<sup>9</sup>

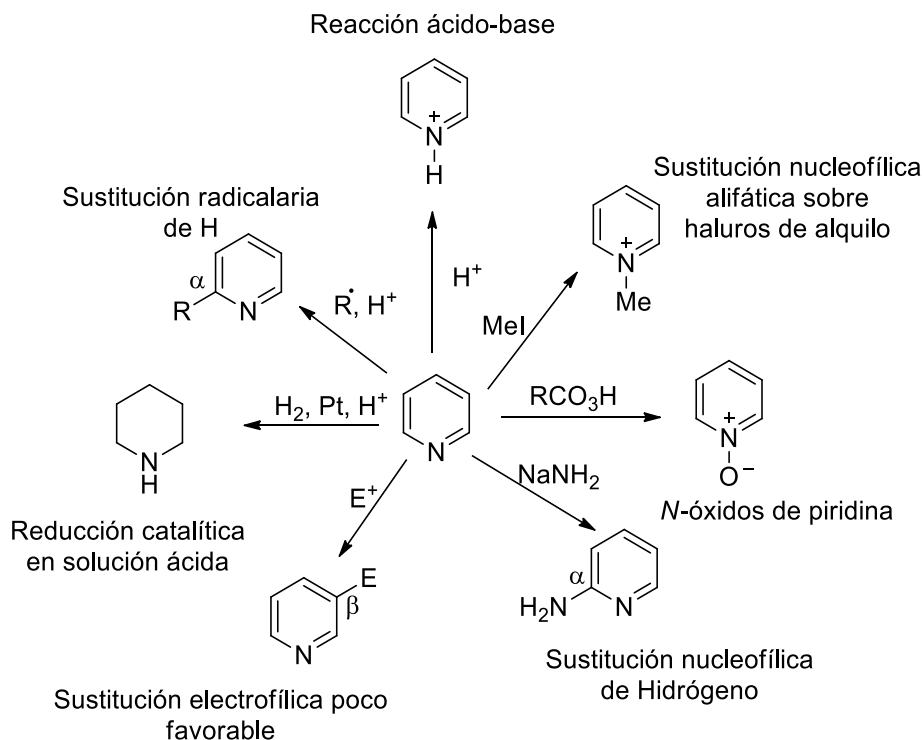


**Esquema 6:** Reacción de Chichibabin

En el **Esquema 7**, se presentan de manera general las reacciones clásicas de la piridina y compuestos derivados.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> a) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A.; J. Russ. Phys. Chem. Soc. **1914**, 46, 1216. b) McGill, C., & Rappa, A. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1988**, 44, 1-79.

<sup>10</sup> Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 47, 1.



**Esquema 7:** Reactividad típica de la piridina y sus derivados.<sup>11</sup>

### Reacciones de sales N-piridinio

La síntesis de dihidropiridinas se obtiene por la adición de nucleófilos a sales de N-piridinio.

El tratamiento de piridina con los agentes activantes; anhídrido trifluorometansulfónico ((CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O) o cloroformiato de etilo (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub>) generan las sales derivadas de N-trifluorometansulfonil piridinio y N-cloroformiato de piridinio, respectivamente; estas sales pueden ser susceptibles a sufrir reacciones de adición nucleofílica sobre las posiciones reactivas, 2 y 4, dando como producto final dihidropiridinas N-sustituidas.<sup>12</sup>

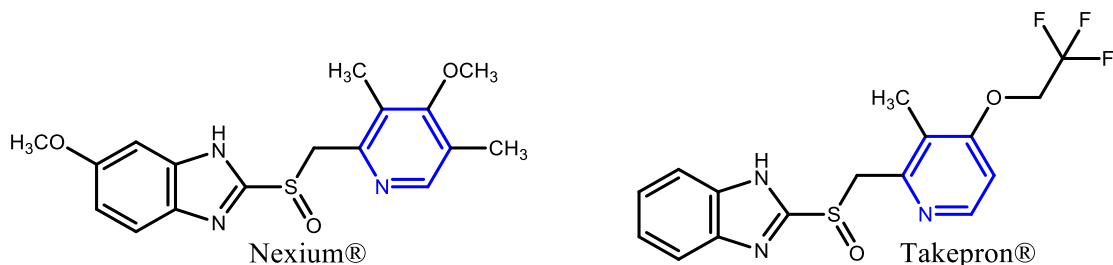
<sup>11</sup> Rivera Hernández Alejandro. *Tesis de doctorado*. 2015.

<sup>12</sup> Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem Rev*. 2012, 112, 2642.

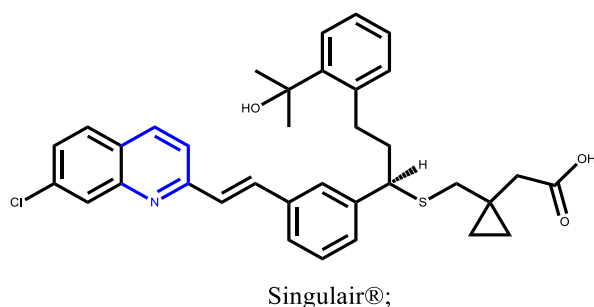
### 1.1.1.2 Importancia biológica de la piridina

Varias de las unidades estructurales heterocíclicas procedentes de la piridina, exhiben propiedades biológicas.<sup>13</sup>

La piridina y sus estructuras derivadas son farmacóforos muy valorados en la medicina. Los fármacos de gran éxito que contienen en su estructura un fragmento de piridina y que son empleados como inhibidores de la bomba de protones, son el Nexium® y el Takepron® (**Figura 2**). Por su parte, el Singulair® (**Figura 3**) es usado como antagonista del receptor de leucotrienos, y finalmente el Actos® (**Figura 4**) en el tratamiento de diabetes tipo 2.<sup>14</sup>



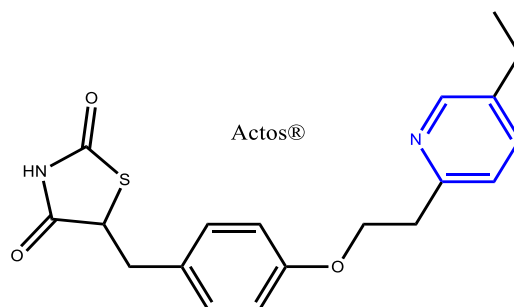
**Figura 2:** Fármacos inhibidores de la bomba de protones.



**Figura 3:** Fármaco antagonista del receptor de leucotrienos.

<sup>13</sup> Alford, P.E.; *Progress in Heterocyclic Chemistry*, **2011**, 22, 349.

<sup>14</sup> Onnis, V.; Cocco, M. T.; Fadda, R.; Congiu, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6158.



**Figura 4:** Fármaco empleado en el tratamiento de diabetes tipo 2.

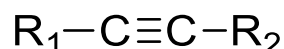
## 1.2 Alquinos

Un triple enlace en un alquino consiste en un enlace  $\sigma$  y dos enlaces  $\pi$ . Como resultado de la geometría de los orbitales híbridos  $sp$ , los dos átomos de carbono provenientes del triple enlace y los dos átomos directamente unidos son colineales.

Existen dos clases de alquinos: monosustituido (terminal) (**Figura 5**) y disustituido (interno) (**Figura 6**).<sup>15</sup>



**Figura 5:** Alquino terminal.



**Figura 6:** Alquino interno.

Los alquinos son moléculas relativamente no polares, y sus puntos de ebullición están controlados por las fuerzas de dispersión de London. Los alquinos terminales poseen pequeños momentos dipolares que son ligeramente más grandes que los de los alquenos terminales. Los alquinos internos no tienen momento dipolar. Las propiedades químicas de los alquinos son similares a las propiedades de los alquenos. La única diferencia es que hay un enlace  $\pi$  extra para reaccionar.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Robert J. Ouellette, J. David Rawn, 7 - Alkynes, Editor(s): Robert J. Ouellette, J. David Rawn, Org Chem. Study Guide, Elsevier, **2015**, 105-116.

Compuesto por un enlace sigma y dos enlaces  $\pi$ , un enlace triple C es fuerte, por lo cual, los alquinos son termodinámicamente bajos en reactividad. No obstante, pueden activarse de manera fácil y selectiva.<sup>16</sup>

Los electrones en el enlace se mantienen unidos más fuertemente por el átomo de carbono, y como consecuencia, la división homolítica del enlace C-H necesita una mayor cantidad de energía. La longitud del enlace C-H, así como, los enlaces a otros átomos son más corta que para los enlaces  $sp^2$  y  $sp^3$  del mismo tipo.<sup>15</sup>

### 1.2.1 Síntesis de alquinos

Como una clase de hidrocarburos insaturados, los alquinos que contienen al menos un triple enlace  $C\equiv C$ , son materias primas importantes en la síntesis orgánica.<sup>17</sup>

Los alquinos pueden ser utilizados como nucleófilos (después de la desprotonación en el caso de alquino terminal) o como electrófilos (después de la activación con un metal de transición adecuado). Se han explorado diversos métodos para la preparación de alquinos, donde una herramienta para su preparación es la homologación de cetonas o aldehídos.<sup>18</sup>

Corey y Fuchs, en 1972 propusieron un método para la obtención de alquinos terminales a partir de aldehídos.<sup>19</sup> Esta homologación consta de dos etapas:

---

<sup>16</sup> Rittleng, V.; Sirlin, C. & Pfeffer, M. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1731-1770

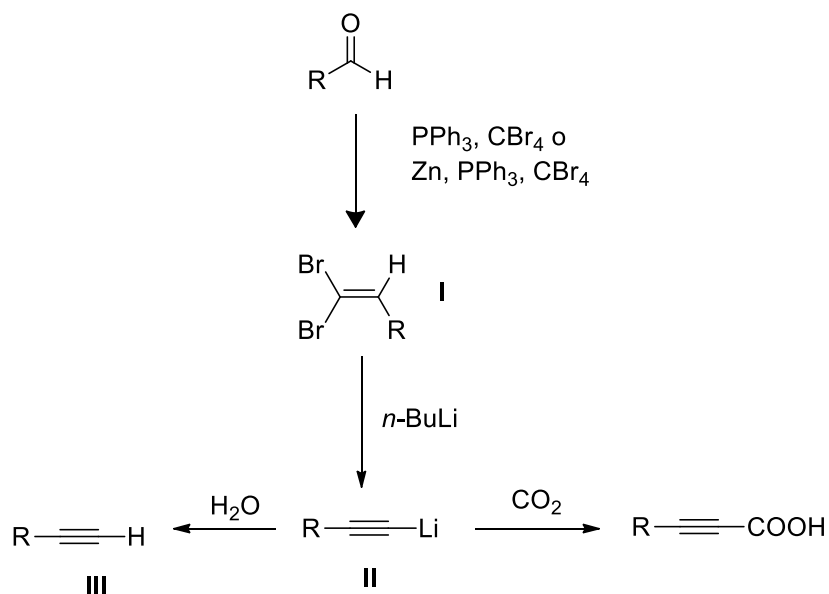
<sup>15</sup> Robert J. Ouellette, J. David Rawn, 7 - Alkynes, Editor(s): Robert J. Ouellette, J. David Rawn, *Org Chem. Study Guide*, Elsevier, **2015**, 105-116

<sup>17</sup> Lei, J., Su, L., Zeng, K., Chen, T., Qiu, R., & Zhou, Y. et al. *Chemical Engineering Science*, **2017**, 171, 404-425.

<sup>18</sup> Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. P. *Chem Soc. Rev.* **2010**, 39, 2007-2017.

<sup>19</sup> Corey, E. F.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.

(Esquema 8) la primera procede mediante la olefinación de Ramírez<sup>20</sup> conduciendo a la formación de la dibromo olefina I. La segunda etapa consiste en tratar I con *n*-BuLi, para formar el acetiluro de litio II, que al hidrolizarse genera el alquino terminal III.



**Esquema 8:** Obtención de alquinos por homologación de cetonas o aldehídos.

<sup>20</sup> Desal, N. B.; McKelvie, N.; Ramirez, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745



## 1.2.2 Reactividad de los alquinos

Los alquinos son compuestos con gran versatilidad para ser transformados en una amplia variedad de grupos funcionales, por lo cual son valiosos intermediarios sintéticos. Además, los alquinos presentan importantes aplicaciones en el área biológica, así como en la química de materiales.<sup>21</sup>

La adición nucleofílica catalizada por metales de transición de grupos carbonilo a alquinos y las transformaciones químicas posteriores han ganado cada vez más atención para la construcción de compuestos cíclicos funcionalizados, con amplias aplicaciones en síntesis orgánica.<sup>22</sup>

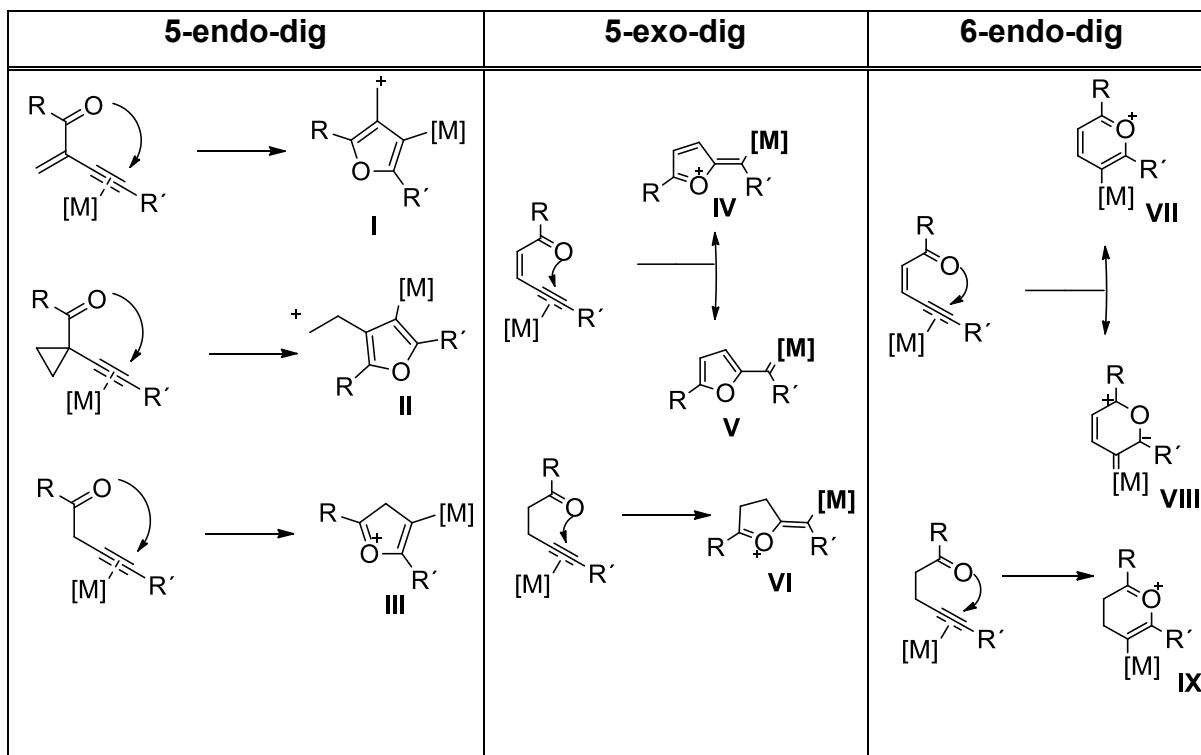
Basado en la regla de Baldwin, se pueden observar para el nucleófilo intramolecular en la adición de grupos carbonilo a alquinos tres posibles patrones de ciclación, 5-endo-dig, 5-exo-dig y 6-endo-dig. Estos dos grupos funcionales son generalmente vinculados con un anclaje de carbono para la ciclación de 5-endo-dig y dos para 5-exo- o 6-endo-dig. Las ciclaciones generan diferentes anillos de cinco o seis miembros para productos intermediarios, como el carbocatión de metal-furano, piridinio, furanilcarbeno y piranilcarbeno / 1,3-dipolo (**Esquema 9**).<sup>23</sup>

---

<sup>21</sup> a) Godoi, B., Schumacher, R., & Zeni, G. *Chem. Rev.*, **2011**, 111(4), 2937-2980. b) Nakamura, I., & Yamamoto, Y. *Chem. Rev.*, **2004**, 104(5), 2127-2198.

<sup>22</sup> a) Gulevich, A.V., Dudnik, A.S., Chernyak, N., and Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3084–3213. b) Siva Kumari, A.L., Siva Reddy, A., and Swamy, K.C.K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6651–6671. c) Wang, H., Kuang, Y., and Wu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 302–312.

<sup>23</sup> Lianfen Chen, Kai Chen, Shifa Zhu, Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Nucleophilic Addition of Carbonyl Groups to Alkynes, *Chem*, **2018**



**Esquema 9:** Sustratos y los intermedios para las ciclaciones 5-endo, 5-exo y 6-endo-dig.

En las últimas décadas, la activación catalítica y la transformación de alquinos han atraído mucha atención, incluida la hidrogenación,<sup>24</sup> acoplamiento<sup>25</sup> y así sucesivamente.<sup>26</sup>

<sup>24</sup> Crespo-Quesada, M.; Cárdenas-Lizana, F.; Dessimoz, A.L. & Kiwi-Minsker, L. *ACS Catal.*, **2012**, 1773-1786.

<sup>25</sup> Trost, B.M. & Cregg, J.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 620-623.

<sup>26</sup> a) Nakamura, I., & Yamamoto, Y. *Chem. Rev.*, **2004**, 104(5), 2127-2198. b) Patil, N.T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3395-3442. c) Dondoni, A. & Marra, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 3955-3969.

### 1.2.3 Importancia biológica de los alquinos

Los alquinos se han utilizado predominantemente en la química y la biología modernas.<sup>27</sup> Es particularmente útil en la reacción de cicloadición alquino-azida (conocida como una reacción de click), que ha permitido la síntesis de andamios moleculares de gran complejidad para aplicaciones en la industria farmacéutica y ciencias de los materiales.<sup>28</sup> Además, el pequeño tamaño del alquino ha permitido sus diversas aplicaciones en química biológica.

La importancia de los alquinos tanto en la química como en la biología motiva al descubrimiento de una ruta de biosíntesis hacia ellos.<sup>29</sup>

### 1.3 Compuestos de silicio

Los compuestos de organosilicio poseen enlaces covalentes entre átomos de carbono y de silicio. Por lo general 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 de silicio.<sup>30</sup>

---

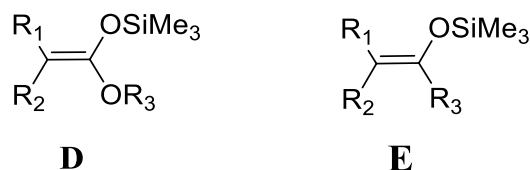
<sup>27</sup> Moses, J. E., & Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36(8), 1249–1262.

<sup>28</sup> a) Jiang, Y., Chen, J., Deng, C., Suuronen, E. J., & Zhong, Z. *Biomaterials*, **2014**, 35(18), 4969–4985. b) Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today*, **2003**, 8(24), 1128–1137. c) Lutz, J. F. 1, 3-Dipolar cycloadditions of azides and alkynes: A universal ligation tool in polymer and materials science. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, **2007**, 46(7), 1018–1025.

<sup>29</sup> Zhu, X., & Zhang, W. Terminal Alkyne Biosynthesis in Marine Microbes. *Methods In Enzymology* Academic Press, **2018**.

<sup>30</sup> Altenbach, H., Reißig, H., Krohn, K., Braun, M., & Mulzer, J. *Organic Synthesis Highlights. Weinheim: Wiley*, **2008**.

Los acetales de sililcetena **D** y los sililenol éteres **E**, (**Figura 7**), han sido estudiados en reacciones de adición nucleofílica sobre compuestos carbonílicos, generando nuevos enlaces carbono-carbono y nuevos centros estereogénicos.<sup>31</sup>

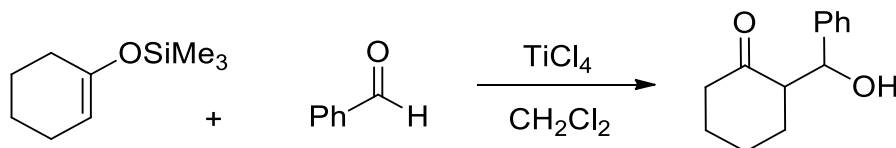


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>= alquino, arilo, alqueno

R<sub>3</sub>= alquino

**Figura 7:** Estructura general de sililenol éter y acetal de sililcetena.

Los compuestos de organosilicio se emplean en condensaciones aldólicas, debido a que el producto aldólico formado es atrapado como un sililo neutro y de esta forma es protegido evitando reacciones laterales. Normalmente estas reacciones son catalizadas por ácidos de Lewis como trifluoruro de boro o cloruro de titanio (**Esquema 10**).<sup>32</sup>



**Esquema 10:** Ejemplo de reacciones de condensación aldólica.

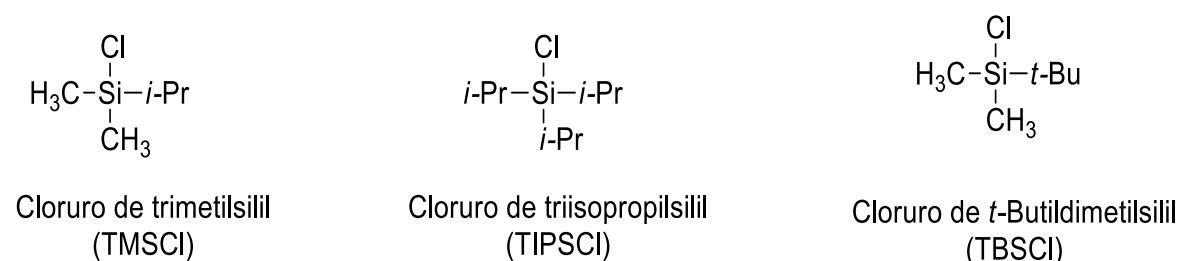
<sup>31</sup> a) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa, G. *Chem Rev.* **2000**, 100, 1929-1972. b) Bellassoued, M.; Roboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5631-5634. c) Rivera Hernández Alejandro. *Tesis doctorado.* **2015**.

<sup>32</sup> a) Nishiyama, Y.; Kaiba, K.; Umeda, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 793-795. b) Borg, T.; Danielsson, J.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1281-1283.

### 1.3.1 Reactivos de silicio empleados en síntesis orgánica

Los agentes silitantes se emplean principalmente para proteger alcoholes y fenoles, pero también en la protección de aminas, amidas, ácidos carboxílicos, tioles y alquinos. Variando los sustituyentes sobre el átomo de silicio, se pueden cambiar las características estéricas y electrónicas del grupo protector.

La formación de éteres de trialquilsilicio provenientes de derivados clorados, (**Figura 8**) es común en los grupos protectores de silicio.<sup>33</sup>



**Figura 8:** Grupos protectores de silicio, más empleados en síntesis orgánica.

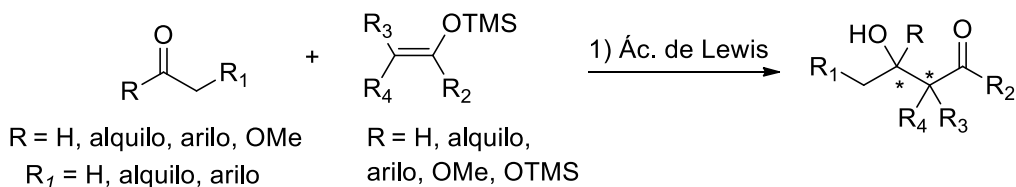
### 1.3.2 Nucleófilos derivados de silicio

En el año de 1989, Mukaiyama<sup>34</sup> realizó experimentos empleando sililenol-éteres como equivalentes de enolatos, en reacciones de adición sobre carbonilos, empleando ácidos de Lewis como catalizadores, para funcionalizar la posición de carbonilos. El resultado es la formación de compuestos β-hidroxi carbonílicos con presencia de uno o dos estereocentros en un solo paso.<sup>35</sup>

<sup>33</sup> Kocienski; P. J. Protecting Groups, Thieme, **1994**.

<sup>34</sup> Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1071-1074

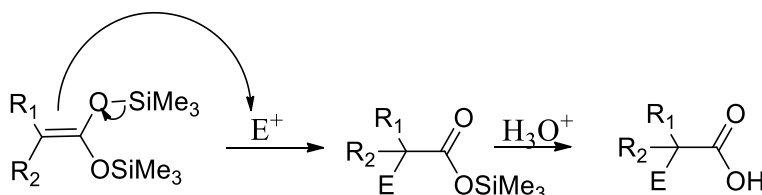
<sup>35</sup> Kan, S. B. J.; Ng, K. K.-H.; Paterson, I. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9097.



**Esquema 11:** Esquema general de reacción de Mukaiyama.

### 1.3.2.1 Reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de cetena se comportan también como enoles, son olefinas ricas en electrones y reaccionan fácilmente con compuestos electrófilos, dando como resultado, ácidos carboxílicos o en algunos casos lactonas. En 1972 Ainsworth llevó a cabo la síntesis de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, usando como materias primas ácidos carboxílicos saturados.<sup>36</sup>



R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = grupo alquilo o arilo

E<sup>+</sup> = electrófilo

**Esquema 12:** Esquema general de reacción de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

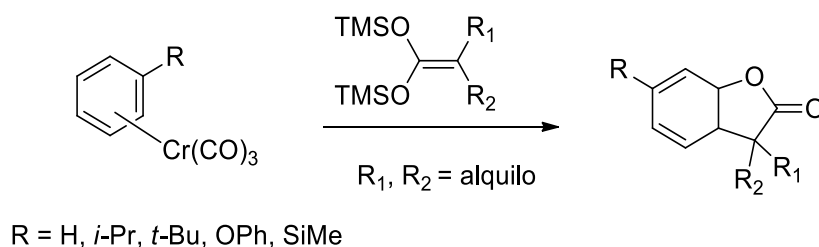
Las reacciones que se llevan a cabo entre los *N*-heterociclos o azaheterociclos, que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en presencia de anhídrido triflico han sido examinadas y las estructuras de los productos resultantes se compararon con las obtenidas usando

<sup>36</sup> Ainsworth, C; Kuo, Y. N. J. *Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73-87

cloroformiato de metilo como agente activante, obteniendo mejores resultados empleando anhídrido triflico.<sup>2</sup>

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena han tenido grandes aplicaciones en la síntesis de lactonas.<sup>37</sup> Existen reportes en la literatura del uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena con complejos orgánicos activados.<sup>38</sup> Otra forma de sintetizar lactonas es a partir de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, empleando heterociclos que contienen uno o dos átomos de nitrógeno.<sup>39</sup>

Las reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena se han estudiado en compuestos de coordinación de naturaleza organometálica. La adición de estos nucleófilos a enlaces dobles, carbono-carbono, de compuestos de areno- tricarbonilcromo mediante un tratamiento con *t*-BuOK y I<sub>2</sub>, conducen a  $\delta$ -lactonas funcionalizadas en su estructura<sup>40</sup> (**Esquema 13**).



**Esquema 13.** Reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y compuestos organometálicos.

<sup>2</sup> Garduño-Alva, A., Xu, Y., Gualo-Soberanes, N., Lopez-Cortes, J., Rudler, H., & Parlier, A. et al. *Europ. J. Org. Chem*, **2008** (21), 3714-3723.

<sup>37</sup> Chavez, Rudler, Parlier, & Herson, Chavez, C., Rudler, H., Parlier, A., & Herson, P. *Tetrahedron Lett*, **2008**, 49(41), 5843-5846.

<sup>38</sup> Rudler, H., Parlier, A., Cantagrel, F., Harris, P., & Bellassoued, M. *Chem. Communications*, **2000**, (9), 771-772.

<sup>39</sup> Rudler, H., Denise, B., Xu, Y., & Vaissermann, J. *Cheminform*, **2005**, 36(36).

<sup>40</sup> Aldeco, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Apan, M. T.; Hersonb, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett*. **2006**, 47, 9053.

La doble adición nucleofílica de acetales de 1,1- *bis*(trimetilsilil)acetona a sales de pirazina y pirimidina ya ha sido reportada.<sup>41</sup> Los acetales de *bis*(trimetilsilil)acetona se han usado en los últimos años de manera más frecuente, debido a que representan una nueva y útil vía de síntesis de lactonas, esto se debe a que se llevan a cabo adiciones nucleofílicas de los dobles enlaces activados de los acetales de *bis*(trimetilsilil)acetona, donde se pueden interpretar como dianiones enmascarados de ácidos, formando nucleófilos 1,3-C-O- bidentados.<sup>42</sup>

La síntesis de lactonas a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)acetona a compuestos aza-aromáticos activados ha sido estudiada en piridinas,<sup>43</sup> piridinas sustituidas,<sup>44</sup> *N*-óxidos de piridina<sup>45</sup> y pirazinas.<sup>37</sup>

---

<sup>41</sup> Garduño, A. Tesis Maestría, **2008**.

<sup>42</sup> a) Garduño-Alva, A., Ortega-Alfaro, M., López-Cortés, J., Chávez, I., Barroso-Flores, J., & Toscano, R. et al. *Can. J. Chem.*, **2012**, 90(5), 469-482. b) Patai, S., Supplement B: The chemistry of acid derivatives, part 1, John Wiley & Sons, **1979**.

<sup>43</sup>. Rudler, H.; Aldeco-Pérez, E.; Parlier, A.; Alvaez, C.; Chaquin, P.; Herson, P.; Toscano, A.; Ramírez-Apan, M. T. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52, 145.

<sup>44</sup> Rivera-Hernández, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1861

<sup>45</sup> Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3186.



## 1.4 Anhídrido triflico

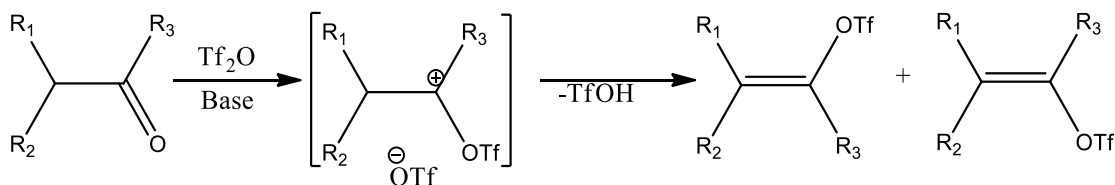
El anhídrido trifluorometansulfónico ((CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O) es un reactivo empleado para llevar a cabo la conversión de varios compuestos a triflatos.<sup>46</sup>

La molécula TfO es un grupo electroatractor fuerte teniendo similitud con la molécula N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>. En algunos casos la adición del grupo triflato resulta en la generación de un nuevo compuesto con actividad farmacológica.<sup>47</sup>

### 1.4.1 Reactividad típica del anhídrido triflico

#### Reacciones con grupos carbonilo

La reacción entre anhídrido triflico y cetonas en presencia de diversas bases como piridina, trietilamina y carbonato de sodio o potasio, generan los respectivos triflatos de vinilo y arilo (**Esquema 14**). Éstos son empleados en su mayoría en reacciones de acoplamiento cruzado con metales de transición.<sup>48</sup>



**Esquema 14:** Formación de triflatos de vinilo o arilo.

<sup>46</sup> a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis*, **1982**, 85-126. b) Ritter, K. *Synthesis*, **1993**, 735-762.

<sup>47</sup> Boyfield, I.; Coldwell, M. C.; Hadley, M. S.; Johnson, C. N.; Riley, G. J.; Scott, E. E.; Stacey, R.; Stemp, G.; Thewlis, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1995-1998.

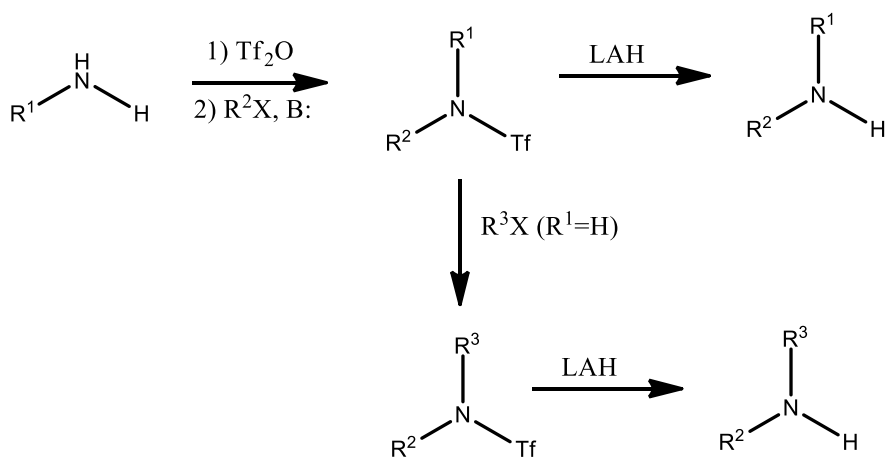
<sup>48</sup> Carret, S.; Deprés, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5642-5644.

## Reacciones con aminas.

El grupo trifluorometansulfonilo es electroattractor y buen grupo saliente, por lo que es útil en la síntesis de aminas y triflatos de vinilo a partir de enolatos.

Las triflamidas usualmente se obtienen en presencia de una base,<sup>49</sup> a partir de las correspondientes aminas por tratamiento con anhídrido trifílico. Los iones triflamida se forman con facilidad y experimentan alquilación o acilación.

La *N*-alquilación y posterior eliminación del grupo trifilo por reducción permite llevar a cabo la protección o alquilación de las aminas.<sup>50</sup>



**Esquema 15:** Esquema de protección o alquilación de aminas empleando Tf<sub>2</sub>O.

La piridina es una de las bases que se emplean en la preparación de triflatos vinílicos o ésteres de triflato, la interacción que se presenta entre el anhídrido trifílico y los *N*-heterociclos forma la respectiva sal, la cual puede actuar como electrófilo. El uso de anhídrido trifílico como agente activante de compuestos aza y

<sup>49</sup> Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3839-3842.

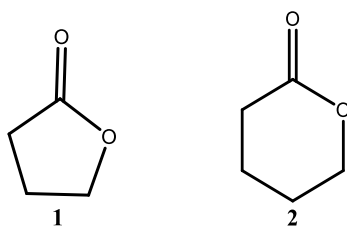
<sup>50</sup> Hendrickson, J. B.; Bergeron, R.; Sternbach, D. D. *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2517-2521.

díaza aromáticos facilita la obtención de productos de mono y doble adición de los acetales de sililcetena, para la formación de ácidos y lactonas funcionalizadas.<sup>51</sup>

## 1.5 Lactonas

Las lactonas son ésteres cíclicos, obtenidas mediante la esterificación intramolecular de ácidos hidroxicarboxílicos, se obtienen cuando están presentes en la misma molécula un grupo hidroxilo y carboxilo.<sup>52</sup>

Se han sintetizado lactonas desde cuatro átomos hasta más de 20, pero las más comunes corresponden a moléculas con cinco y seis átomos. Este grupo de compuestos se nombra remplazando el sufijo oico del ácido carboxílico precursor, por el sufijo olida, indicando la posición del átomo de oxígeno en el anillo. Por ejemplo: la lactona derivada del ácido butanoico se nombra 4-butanólida **1**, y la 5-pentanólida **2** proveniente del ácido pentanoico.<sup>53</sup>



**Figura 9:** Estructura general de lactonas de 5 y 6 miembros respectivamente.

En el sistema trivial, emplean letras griegas ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) para expresar el tamaño del anillo. Cuando el anillo es de cinco miembros se denomina  $\gamma$ -lactonas, y  $\delta$ -lactona cuando es de seis miembros (**Figura 10**).<sup>54</sup>

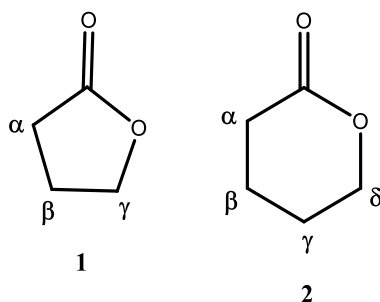
<sup>51</sup> Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; García-Medallo, O.; Del Río Portilla, F.; Amábile-Cuevas, C.; Álvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 957-961.

<sup>52</sup> Bellassoued, M.; Roboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5631-5634.

<sup>53</sup> Patai, S.; Supplement B: The chemistry of acid derivatives, Part 1, John Wiley & Sons, London, **1979**, Chapter 10.

<sup>54</sup> Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. *J. Chem.* **1993**, 58, 2725-2737.

Ejemplo:  $\gamma$ -butirolactona y  $\delta$ -valerolactona.



**Figura 10:** Estructura general de  $\gamma$ - y  $\delta$ -lactona.

Las lactonas son de gran utilidad sintética ya que pueden reaccionar tanto con reactivos nucleofílicos o electrofílicos lo que las hace ser intermediarios versátiles en la obtención de productos naturales (alcaloides, antibióticos, feromonas, etc.), así como productos con actividad biológica.<sup>55</sup>

### 1.5.1 Importancia biológica de las lactonas

En la actualidad, la medicina continúa buscando nuevos medicamentos para combatir enfermedades causadas por bacterias, virus y hongos ubicuos. Las infecciones causadas por estos patógenos disminuyen la calidad de vida de las personas.

Cada vez más patógenos mutantes se han vuelto resistentes a los medicamentos actualmente disponibles. Por esta razón, es muy importante buscar nuevos compuestos químicos capaces de reemplazar aquellos compuestos que ya no son

<sup>55</sup> a) Filippi, J.-J.-, Fernandez, X.; lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6267-6270. b) Decker, M.; Nguyen, T. T. H.; Lehmann, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4567-4578. c) Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, 64, 605-658.

eficientes.<sup>56</sup> Es por ello que la aplicación de las lactonas en la medicina ha sido una de las nuevas alternativas.

Se han examinado las lactonas insaturadas, así como, las hidroxilactonas para determinar su actividad antimicrobiana. Se encontró que algunos de estos compuestos exhibían inhibición del crecimiento frente a cepas patógenas de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens*), levaduras (*Candida albicans*) y hongos filamentosos (*Alternaria* sp., *Penicillium* sp.).<sup>51</sup>

Las hidroxilactonas, poseen propiedades anticancerígenas,<sup>57</sup> antiinflamatorias,<sup>58</sup> antivirales,<sup>59</sup> antimicóticas<sup>60</sup> o antibacterianas.<sup>61</sup>

---

<sup>56</sup> Wińska, K., Grabarczyk, M., Mączka, W., Żarowska, B., Maciejewska, G., & Anioł, M. J. *Of Saudi Chem. Soc.* **2018**, 22(3), 363-371.

<sup>57</sup> Nazari, Z., & Iranshahi, M. *Phytotherapy Research*, **2011**, 315-323.

<sup>58</sup> Wanzola, M., Furuta, T., Kohno, Y., Fukumitsu, S., Yasukochi, S., & Watari, K. et al. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, **2010**, 58(9), 1203-1209.

<sup>59</sup> Kwon, H., Kauffman, C., Jensen, P., & Fenical, W. J. *Org. Chem.* **2009**, 74(2), 675-684.

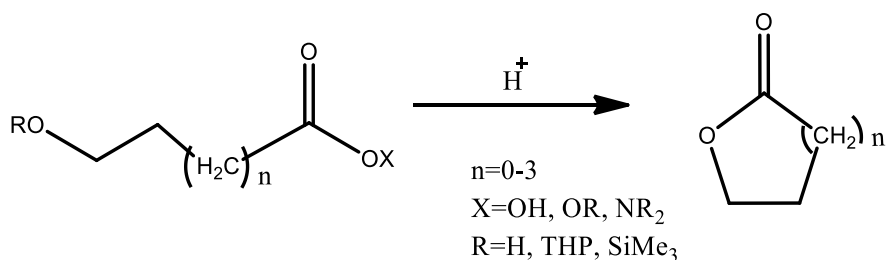
<sup>60</sup> Tarman, K., Palm, G.J., Porzel, A., Merzweiler, K., Arnold, N., Wessjohann, L.A., Unterseher, M., Lindequist, U. *Phytochem. Lett.* **2012**, 5, 83-86.

<sup>61</sup> Ragasa, C.Y., Agbayani, V., Hernandez, R.B., Rideout, J.A. *Tetrahedron*, **1997**, 60 (2004), 5273–5308.

## 1.5.2 Síntesis de lactonas

- i) Anillación intramolecular de hidroxiácidos y sus derivados.

La reacción se lleva a cabo entre un hidroxiácido o un derivado de un hidroxiácido (éster, amida) con un grupo hidroxilo libre o protegido como tetrahidropiraniolo (THP) o un silil éter ( $\text{SiR}_3$ ), empleando un ácido mineral como catalizador.<sup>62</sup>



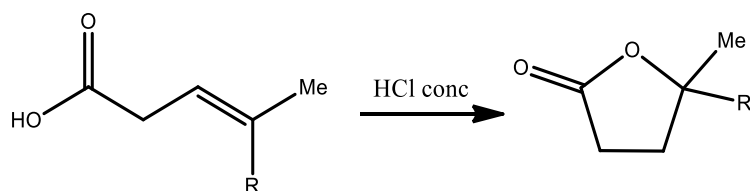
**Esquema 16:** Ejemplo de anillación intramolecular de hidroxiácidos y sus derivados.

- ii) Anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados.

Reacciones catalizadas por ácidos. Los ácidos carboxílicos que poseen un doble enlace en la cadena hidrocarbonada, en presencia de un ácido fuerte forman  $\gamma$ - y  $\delta$ -lactonas.<sup>63</sup>

<sup>62</sup> a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5226-5234. b) Regen, S. L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2064-2065. c) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hameli, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15323-15325.

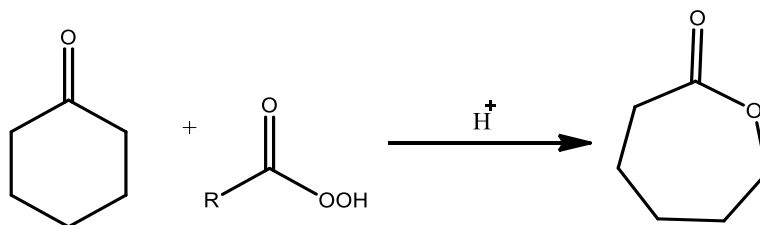
<sup>63</sup> Hofman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.



**Esquema 17:** Ejemplo de anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados.

- iii) Reacciones de oxidación. Anillación a partir de cetonas cíclicas (oxidación de Baeyer-Villiger).

Empleando un peroxiácido (por ejemplo, ácido metacloroperoxibenzoico) se transforma una cetona cíclica a lactona.



**Esquema 18:** Ejemplo de oxidación de Baeyer-Villiger.

La oxidación de Baeyer-Villiger de las cetonas cíclicas proporciona un acceso general a las lactonas de seis y siete miembros. Sin embargo, debido a la disponibilidad relativamente menor de ciclobutanonas, la síntesis de  $\gamma$ -lactonas a través de la oxidación de Baeyer-Villiger no es un proceso tan común.<sup>64</sup>

<sup>64</sup> Uyanik, M.; Ishihara, K. Baeyer-Villiger oxidation using hydrogen peroxide *ACS Catal.*, **2013**, 3, 513–520

## 1.6 Catálisis con metales de transición

En el año de 1986 Ito y Hayashi describieron la primera aplicación de oro (I) en catálisis homogénea.<sup>65</sup> Más de una década después, Teles<sup>66</sup> y Tanaka informaron sobre los primeros ejemplos de activación de alquinos con oro (I),<sup>67</sup> observando el potencial del oro (I) en síntesis orgánica. Ahora, los complejos de oro (I) son los catalizadores más efectivos para la activación electrofílica de alquinos en condiciones homogéneas, y se ha desarrollado una amplia gama de herramientas sintéticas versátiles para la construcción de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.

La investigación llevada a cabo durante la última década, en el campo de la catálisis homogénea de oro, ha resaltado un potencial sintético insospechado que está íntimamente asociado con la excepcional acidez de Lewis de las especies de oro catiónico y su capacidad de activar selectivamente, en condiciones suaves, los sistemas  $\pi$  hacia la adición de una amplia gama de nucleófilos.<sup>68</sup>

Los complejos de oro (I) activan selectivamente los enlaces  $\pi$  de alquinos en configuraciones moleculares complejas.<sup>69</sup> En general, ningún otro metal electrofílico de transición tardía muestra la amplitud de las aplicaciones sintéticas de catalizadores homogéneos de oro (I).

---

<sup>65</sup> Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405–6406.

<sup>66</sup> Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1415–1418.

<sup>67</sup> Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4563–4565.

<sup>68</sup> Gagosz, F. Recent developments in gold catalysis. *Tetrahedron*, **2009**, 65(9), 1757.

<sup>69</sup> a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271–229. b) Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Miller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7736–7737. c) Sohel, S. M. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2269–2281. d) Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817–7831.



A pesar del hecho de que las sales de oro simples como  $\text{NaAuCl}_4$  o  $\text{AuCl}$  son lo suficientemente activas para catalizar varias transformaciones, los complejos de oro (I) que llevan fosfinas o carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes han encontrado aplicaciones de mayor alcance.<sup>70</sup>

---

<sup>70</sup> a) Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Herrero-Gómez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. - Eur. J.* **2010**, 16, 5324–5332. b) Hashmi, A. S. K.; Hengst, T.; Lothsch. tz, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1315– 1337. c) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, 29, 4579–4583.

## Hipótesis

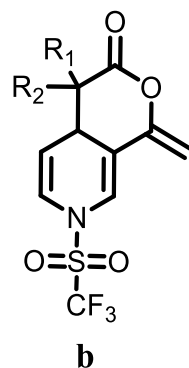
Con la finalidad de sintetizar nuevas moléculas con posible actividad biológica, en nuestro grupo de investigación, se ha realizado la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre *N*-heterociclos aromáticos activados con anhídrido trifluorometansulfónico para la formación de ácidos y lactonas polifuncionales.

“Cabe esperar que al someter a la 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina con anhídrido trifluorometansulfónico, se lleve a cabo la formación de la sal de piridinio que será susceptible a la adición nucleofílica en posición 4, conduciendo a la obtención de ácidos dihidropiridínicos con un fragmento alquínico en posición 3”.

“Los ácidos dihidropiridínicos experimentarán una reacción de anillación intramolecular, mediante la activación del alquino con sales de Au/Ag para dar lugar a la formación de lactonas”.

## Objetivo general

Llevar a cabo la síntesis de nuevas lactonas, tipo (**b**), a partir de una reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el sistema activado de 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina con anhídrido trifluorometansulfónico, para evaluar su posible actividad biológica.



## Objetivo particular

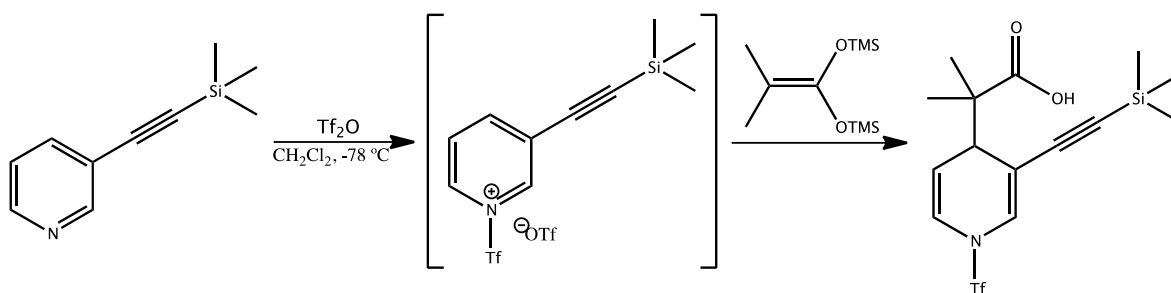
Sintetizar una nueva familia de ácidos carboxílicos obtenidos a partir de la reacción de 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina y diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Encontrar las condiciones óptimas de reacción mediante el uso de sales de Au y Ag, para la anillación de los ácidos dihidropiridínicos correspondientes.

Someter a pruebas de actividad citotóxica los productos sintetizados.

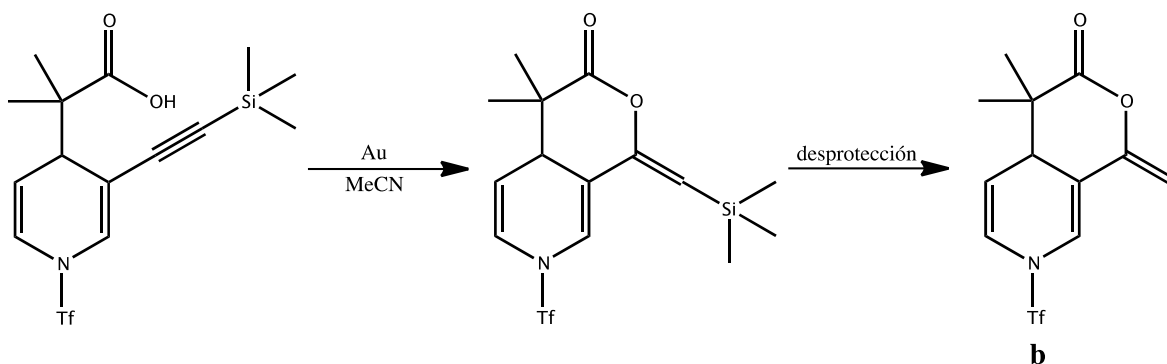
## Resultados y discusión

El objetivo principal del presente trabajo consistió en la obtención de lactonas del tipo **(b)**. Para lo cual, se contempló primeramente activar la 3-[(trimetilsilil)etnil]piridina y la posterior adición nucleofílica de los correspondientes acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, realizando la experimentación con el acetal de dimetilos, para dar lugar a la formación del correspondiente ácido dihidropiridínico.



**Esquema 19:** Reacción de ácidos carboxílicos esperada

Una vez obtenidos los ácidos dihidrocarboxílicos correspondientes, nos propusimos llevar a cabo la obtención de  $\delta$ -lactonas, mediante la anillación de la función ácida en 4 con el alquino en posición 3. Debido a la selectividad observada en la literatura, se propone, para que dicha transformación ocurra, la utilización de sales de Au. Finalmente, mediante la ruptura del fragmento  $\text{SiMe}_3$  formar las lactonas del tipo **(b)**.

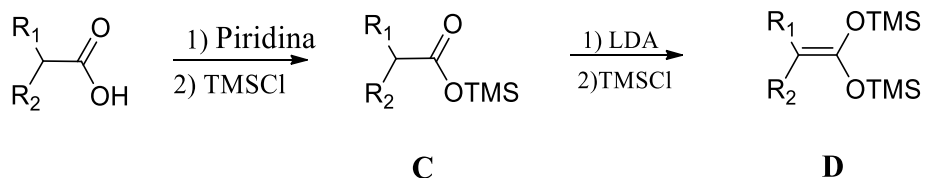


**Esquema 20:** Reacción de formación de lactonas esperado.

## 2.1 Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena se preparan generalmente por dos métodos; en uno o dos pasos, partiendo de los correspondientes ácidos carboxílicos, que posee al menos un átomo de hidrógeno en posición  $\alpha$ .<sup>33</sup>

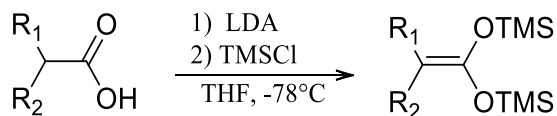
El método estándar consiste en preparar como primer paso el éster de trimetilsilano **C**, partiendo del ácido carboxílico en presencia de piridina y clorotrimetilsilano. Una vez sintetizado el compuesto **C** se purifica por destilación, y se lleva a cabo una segunda reacción con LDA y clorotrimetilsilano, que produce el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena correspondiente.



**Esquema 21:** Formación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en dos pasos.

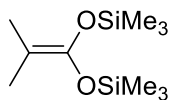
El método directo, es el empleado por el grupo de trabajo y consiste en la formación de dianiones provenientes de los respectivos ácidos carboxílicos

tratados con dos equivalentes de diisopropilamido de litio (LDA) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Los dianiones reaccionan con dos equivalentes de cloruro de trimetilsilano (TMSCl) formando los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.



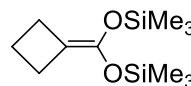
**D**

**Esquema 22:** Formación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en un paso



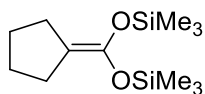
**D1**

2-metil-1,1-*bis*(trimetilsililoxi)propeno



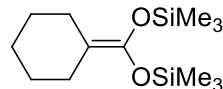
**D2**

1,1-*bis*(trimetilsililoxi)ciclobutilideno



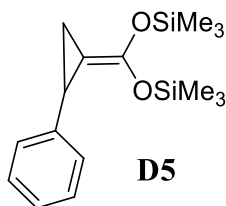
**D3**

1,1-*bis*(trimetilsililoxi)ciclopentilideno



**D4**

1,1-*bis*(trimetilsililoxi)ciclohexilideno



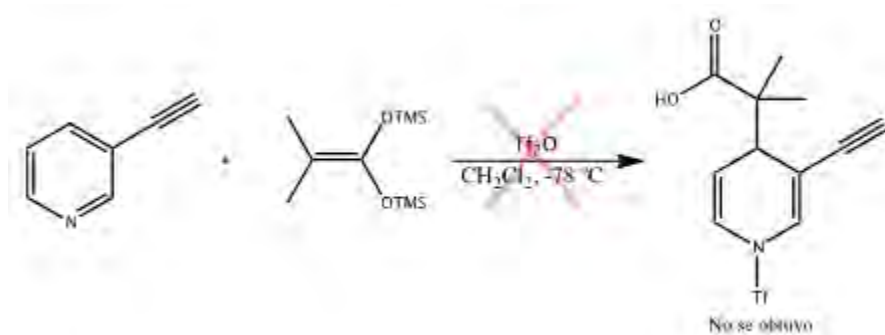
**D5**

**Figura 11:** Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sintetizados.

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 de acuerdo a la literatura.<sup>71</sup>

## 2.2 Preparación de ácidos carboxílicos derivados del 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina

Primeramente, se llevó a cabo la activación de la 3-etinilpiridina con anhídrido trifluorometansulfónico en una relación estequiométrica de 1.2 equivalentes con respecto a la piridina, dejando una hora como tiempo de activación, y la posterior adición del acetal **D1**. Sin embargo, no condujo a la formación del producto esperado. (**Esquema 23**)



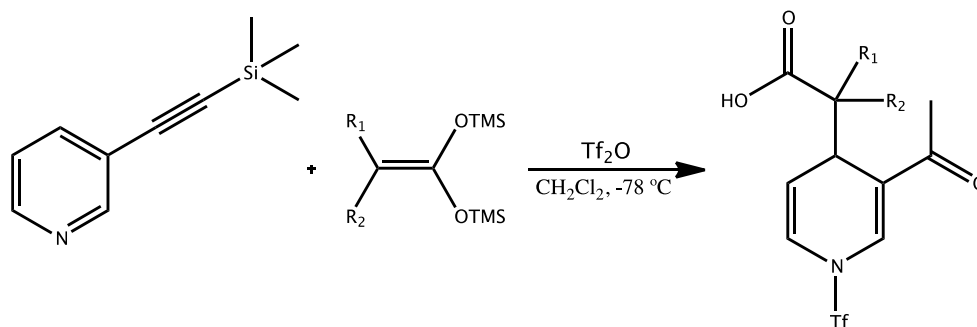
**Esquema 23:** Reacción de la 3-etinilpiridina y el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Por consiguiente, se decidió emplear el alquino protegido, es decir el 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina, efectuando nuevamente la reacción con el mismo acetal de cetena, bajo las mismas condiciones de reacción. Esta vez sí se logró aislar un ácido carboxílico, con el inconveniente de tener un bajo rendimiento, por lo cual,

<sup>71</sup> a) Gualo S., Nadia. Tesis doctorado, **2011**. b) Rivera, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López, J. G.; Toscano, R. A., Álvarez, C. Tetrahedron Lett. **2010**, 51, 3186.

<sup>2</sup> Garduño-Alva, A., Xu, Y., Gualo-Soberanes, N., Lopez-Cortes, J., Rudler, H., & Parlier, A. et al. *Europ. J. Org. Chem*, **2008** (21), 3714-3723.

se decidió incrementar el tiempo de activación. La reacción se mantuvo en agitación y se monitoreó por cromatografía en capa fina, hasta no observar la materia prima. Determinándose que el tiempo óptimo es de 3 horas. El avance de la reacción se detuvo con agua, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó con sulfato de sodio, concentrando posteriormente la fase orgánica. Finalmente, se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo. (**Esquema 24**).

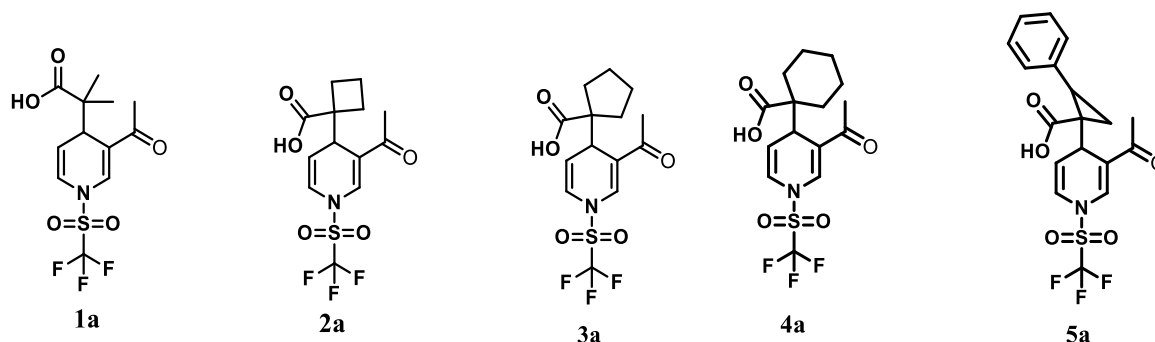


**Esquema 24:** Reacción empleada en la síntesis de ácidos carboxílicos

Aun cuando se pudo aislar un ácido carboxílico, no fue el producto deseado, dado que en su estructura no presentaba el alquino con el fragmento SiMe<sub>3</sub>, esto se determinó mediante el análisis espectroscópico correspondiente, el cual evidenció la ausencia de los carbonos del alquino y la presencia de un metilo y un carbonilo adicional.

Posteriormente, se realizó un barrido con los acetales de cetena disponibles, para ver si la reactividad se mantenía constante, en miras de una posible generalización.





**Figura 11:** Compuestos sintetizados.

Se sintetizó una nueva familia de ácidos carboxílicos (**Figura 11**) con rendimientos que van del 24% al 81%.

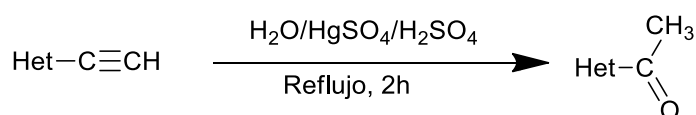
Los compuestos **1-3a** se obtuvieron como sólidos, solubles en diclorometano, el compuesto **4a** se obtuvo como un sólido, soluble en acetona y el producto **5a** se obtuvo como un semisólido. El punto de fusión, así como, el rendimiento para cada uno de los ácidos se resume en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Rendimiento en la síntesis de los ácidos carboxílicos.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	P. Fusión (°C)	Rendimiento (%)
<b>1a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	92-93	81
<b>2a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		78	59
<b>3a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		58	48
<b>4a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		162	71
<b>5a</b>	CH <sub>2</sub> -CHPh-		25	24

Afortunadamente, se pudo observar que la reactividad de la 3-[(trimetilsilil)etil]piridina frente a los diversos acetales de cetena fue la misma, dando lugar a

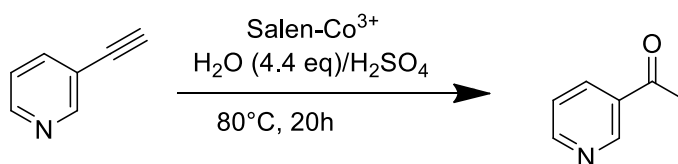
la formación los ácidos carboxílicos. También, se pudo ver cómo en cada uno de ellos había ocurrido la transformación del alquino, para dar lugar a un acetilo, este proceso lo podemos contemplar como una reacción de adición nucleofílica del acetal en la posición cuatro de la piridina y una hidratación del alquino, en un medio acuoso fuertemente ácido, tal como ha sido observado en la literatura, o bien, en una catálisis mediada por metales de transición, como el Hg.<sup>72</sup> (**Esquema 25**).



**Esquema 25:** Reacción empleada en la hidratación de alquinos.

La hidratación de los alquinos ha sido catalizada desde hace mucho tiempo por  $\text{Hg}^{2+}$  en solución acuosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , o emplean tiempos de reacción muy prolongados.

La toxicidad de compuestos de mercurio y los problemas asociados con el manejo y la eliminación de estos compuestos hace que la reacción sea inadecuada para síntesis orgánica sostenible o cualquier aplicación a gran escala.<sup>73</sup>



**Esquema 26:** Reacción empleada en la hidratación de alquinos empleando salen- $\text{Co}^{3+}$  como catalizador.

Es por esto que la síntesis propuesta en esta tesis sea de más viable ya que no se emplean metales de transición en la hidratación de alquinos.

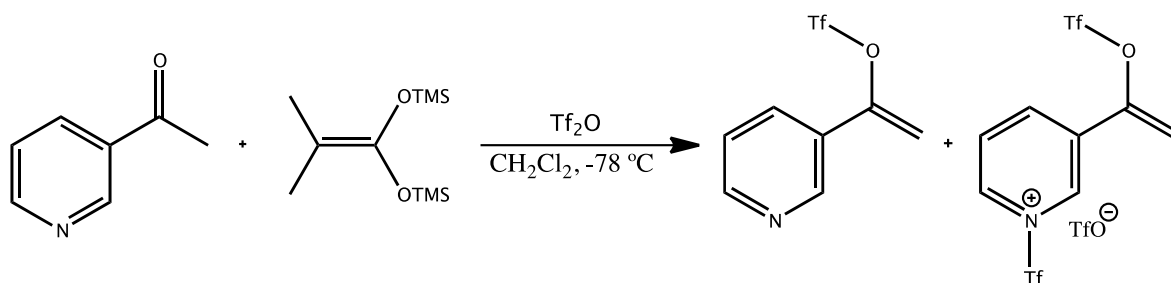
<sup>72</sup> Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Shiraiwa, M.; Yamanaka, H.  $\Omega$ -Methoxylation And Hydration Of Ethynyl-N-Heteroarenes. *Synthesis* 1984, **1984**, 245-247.

<sup>73</sup> Wang, S.; Miao, C.; Wang, W.; Lei, Z.; Sun, W. *Chem. Cat. Chem* **2014**, 6, 1612-1616.

La caracterización de los nuevos compuestos **1a**, **2a**, **3a**, **4a** y **5a** se realizó con las técnicas de IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y EM, confirmando la formación de los ácidos carboxílicos correspondientes.

Debido a que la activación del núcleo piridínico con Tf<sub>2</sub>O, así como la adición nucleofílica del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena requiere de estrictas condiciones anhidras; se puede asegurar que la transformación ocurrida en la molécula es prácticamente instantánea, cuando en la parte final del proceso se agrega H<sub>2</sub>O. Tomando en cuenta lo anterior, se debe hacer notar que la metodología utilizada necesita de tiempos de reacción relativamente cortos y evita el uso de metales de transición sumamente tóxicos.

Es importante de hacer mención que esta metodología permite el acceso a ácidos carboxílicos que con anterioridad no se habían podido obtener en nuestro grupo de investigación, bajo metodologías plenamente análogas, con la particularidad de partir del núcleo de 3-acetilpiridina. (**Esquema 27**).

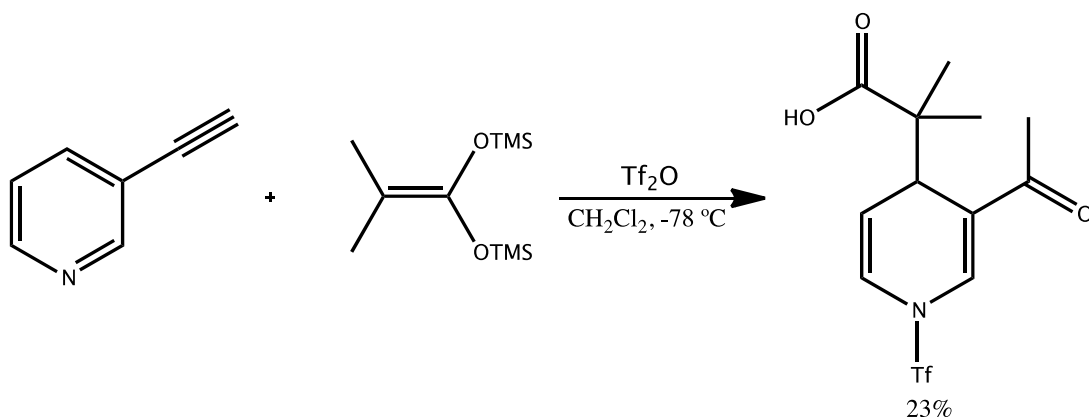


**Esquema 27.** Reacción de activación de la 3-acetilpiridina

Por lo tanto, el procedimiento empleado permite el acceso a una nueva familia de ácidos dihidropiridínicos, mediante una doble funcionalización de la 3-[(trimetilsilil)etnil]piridina, primeramente, en su núcleo piridínico, mediante su activación con Tf<sub>2</sub>O y la adición nucleofílica del acetal de cetena, con la posterior hidratación del alquino.

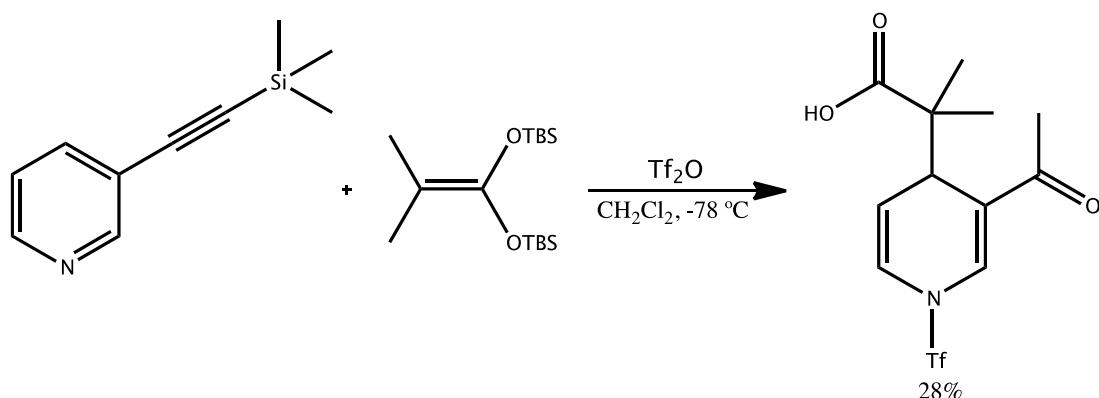
Con el fin de establecer, la transformación y reactividad del alquino con claridad, se plantearon una serie de experimentos que pudieran ayudar a aclarar dicho cambio y ver si la modificación podía ser extrapolada a otros núcleos.

Para lo cual se realizó nuevamente la reacción con la 3-etinilpiridina, esta vez dejando como tiempo de reacción de 3 horas. Observándose que aun cuando se logró la formación del producto de interés, el rendimiento fue muy bajo, de apenas el 23 %. Por lo cual, se puede concluir parcialmente, que es necesaria la presencia del grupo trimetilsililo para que la reacción se efectúe de forma satisfactoria. (**Esquema 28**).



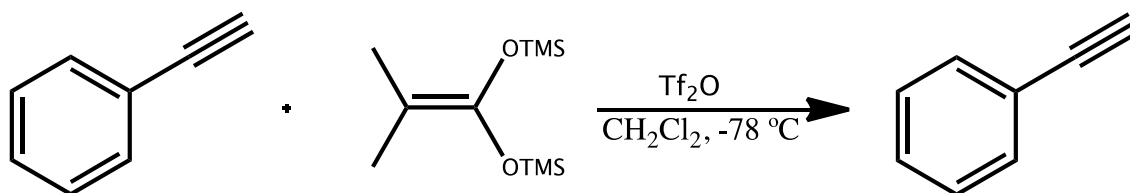
**Esquema 28.** Reacción empleando 3-etinilpiridina.

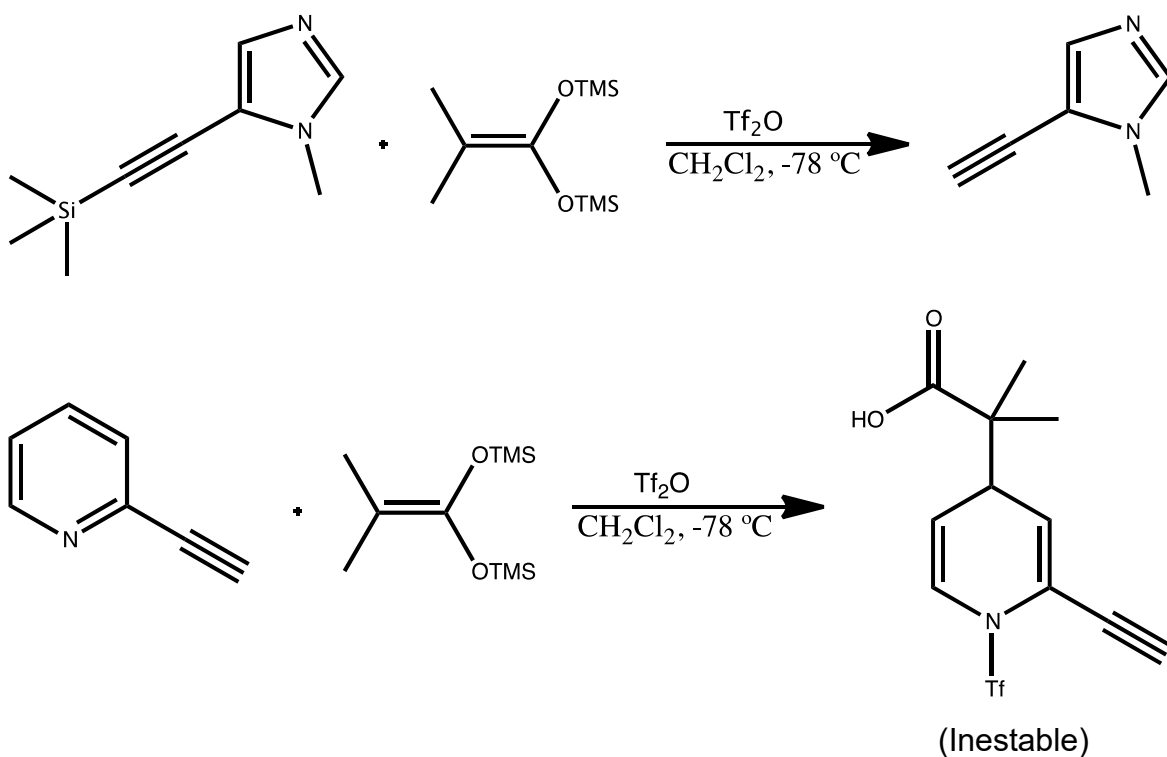
Tomando en cuenta lo anterior, se preparó un acetal de cetena a partir del cloruro de tributilsilano, para estudiar si en la hidratación del alquino había cierta participación de este grupo. No obstante, se determinó que el producto formado fue el mismo, con bajo rendimiento; esto puede deberse a que al ser un grupo tributilsililo el impedimento estérico no permite el acercamiento necesario a la sal de piridinio, además, este grupo hace más estable al acetal de cetena y debido a que no se cuenta con una fuente de fluoruro para el correcto rompimiento del enlace O-Si, la forma enólica no se lleva a cabo y por lo tanto el nucleófilo permanecerá enmascarado. (**Esquema 29**).



**Esquema 29:** Reacción empleada en la síntesis de ácidos carboxílicos, con un grupo tributilsililo.

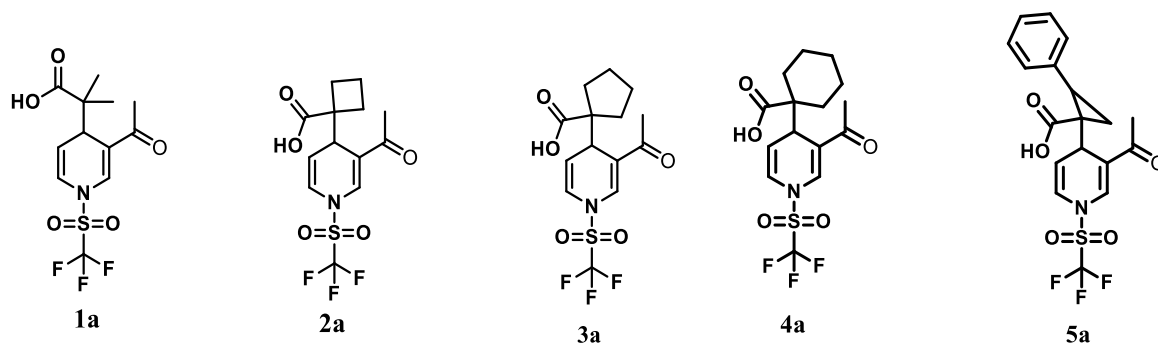
Posteriormente, se realizaron experimentos con alquinos que presentan otros anillos aromáticos en su estructura con el propósito de ver si el  $\text{Tf}_2\text{O}$  es el que está promoviendo la hidratación del alquino, o bien, es la estructura del sistema aromático el que la provoca. Sin embargo, no se tuvieron resultados satisfactorios pues en ningún caso se obtuvo la molécula deseada. Esto nos da lugar a ciertas observaciones interesantes, debido a que nos podemos dar cuenta que el  $\text{Tf}_2\text{O}$  sí puede remover el fragmento del  $\text{SiMe}_3$  para generar el alquino desprotegido. Por último, el alquino en la posición 2 en la piridina nos conduce a la formación del ácido dihidropiridínico, evidenciado por resonancia magnética nuclear y por espectrometría de masas, pero se descompone fácilmente adquiriendo una tonalidad oscura y precipitando en disolución, sin embargo, nos arroja la información de la importancia de la posición del alquino para su transformación del alquino en acetilo. (**Esquema 30**)





**Esquema 30:** Experimentos realizados con alquinos que presentan otros anillos aromáticos en su estructura.

Por otro lado, la transformación del alquino no permitió el acceso al objetivo principal del presente trabajo; la obtención de lactonas del tipo **b**, tomando en consideración que los compuestos obtenidos podrán ser lactonizados en el núcleo de la dihidropiridina y la función acetilo permitirá funcionalizar la molécula con otros grupos funcionales.



**Figura 12:** Compuestos sintetizados.

La caracterización de los nuevos compuestos **1a**, **2a**, **3a**, **4a** y **5a** se realizó con las técnicas de IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y EM, confirmando la formación de los ácidos carboxílicos correspondientes.

A modo de ejemplo se utilizarán los espectros del compuesto **1a** para mostrar los datos espectroscópicos que permitieron corroborar la estructura de los ácidos. Asimismo, se presentan los espectros de RMN de la materia prima para observar el cambio en los respectivos desplazamientos.

## 2.2.1 Espectroscopía de RMN para $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

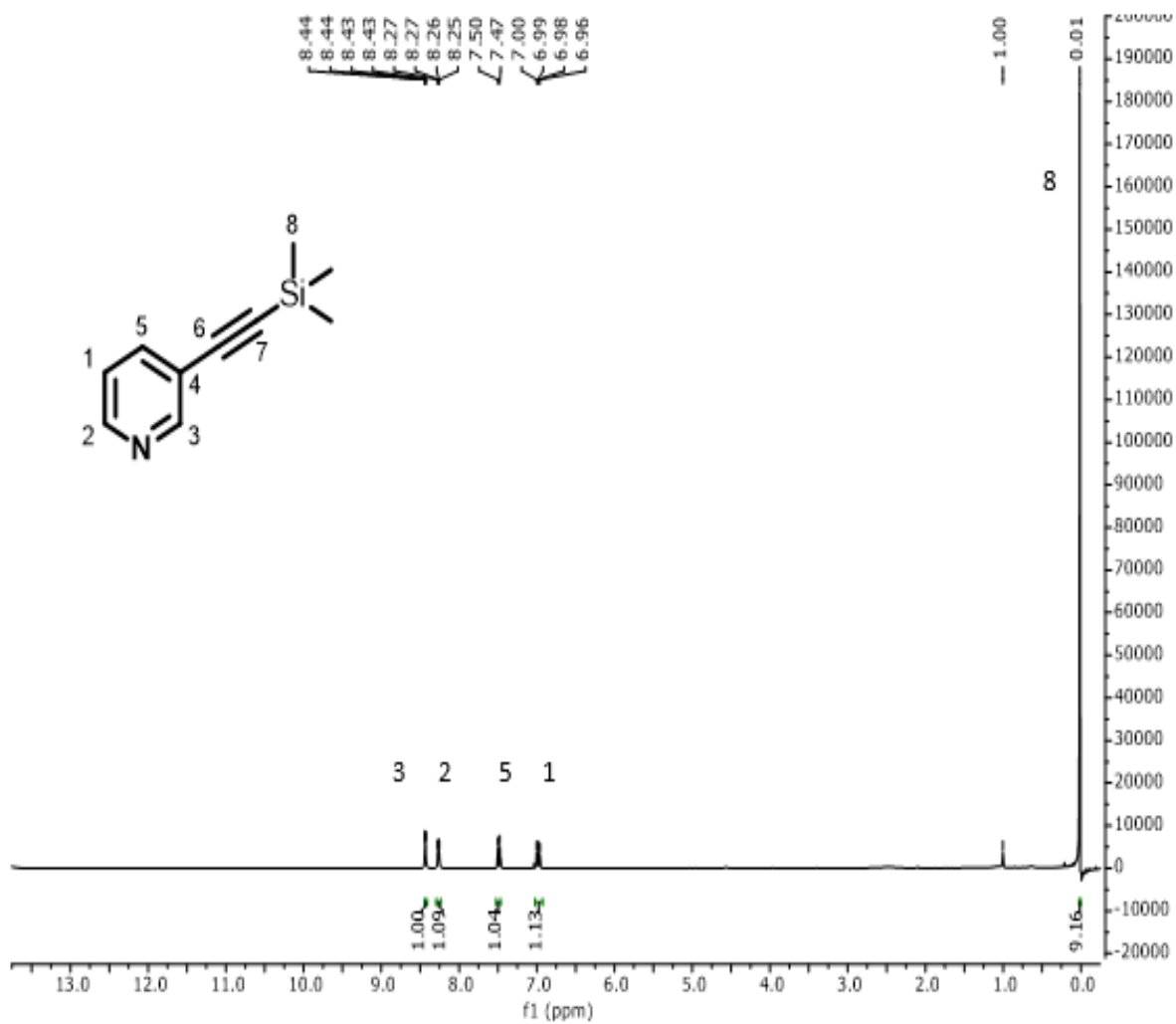
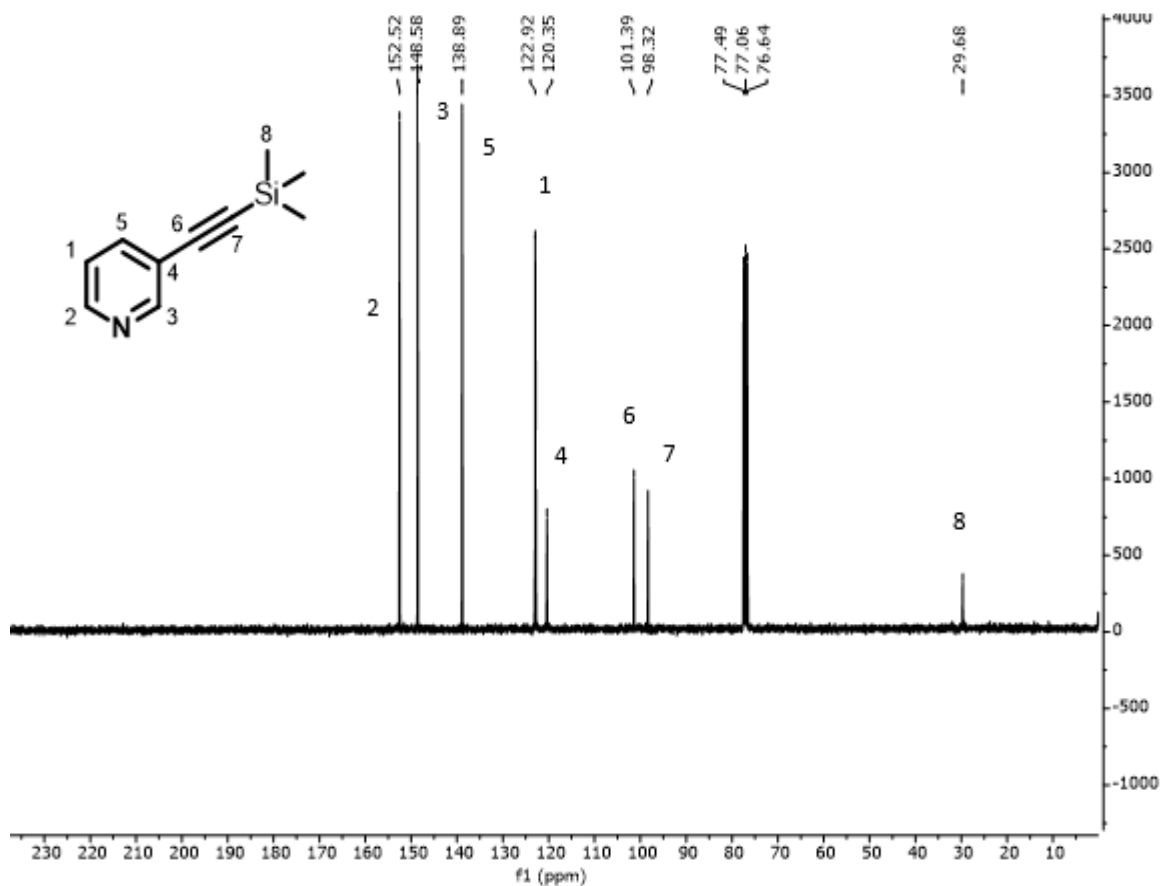


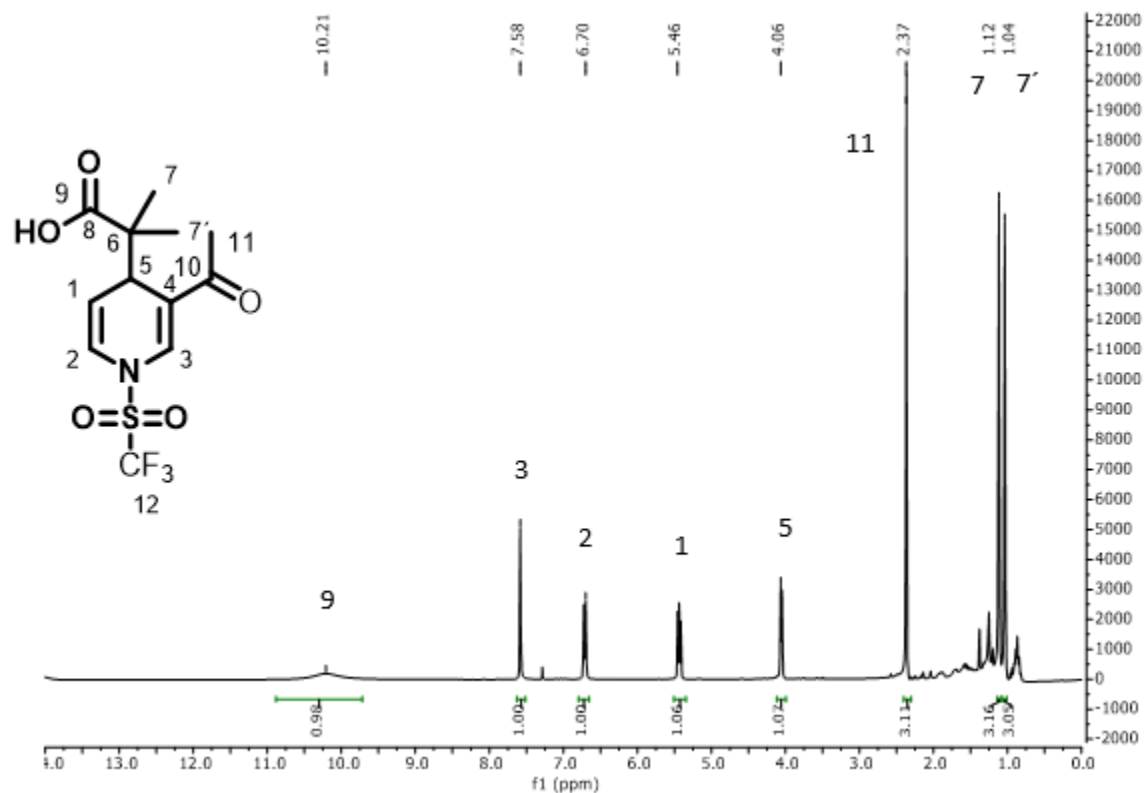
Figura 13: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para la materia prima.





**Figura 14:** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para la materia prima.

Los ácidos **1-5a** presentan similitud estructural, a excepción por el sustituyente alquílico en la posición  $\alpha$  a la función ácida. Por lo cual los compuestos **1-5a** presentan un patrón general de señales en sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , diferenciándose en el desplazamiento químico, integración y multiplicidad para los respectivos sustituyentes alquílicos.

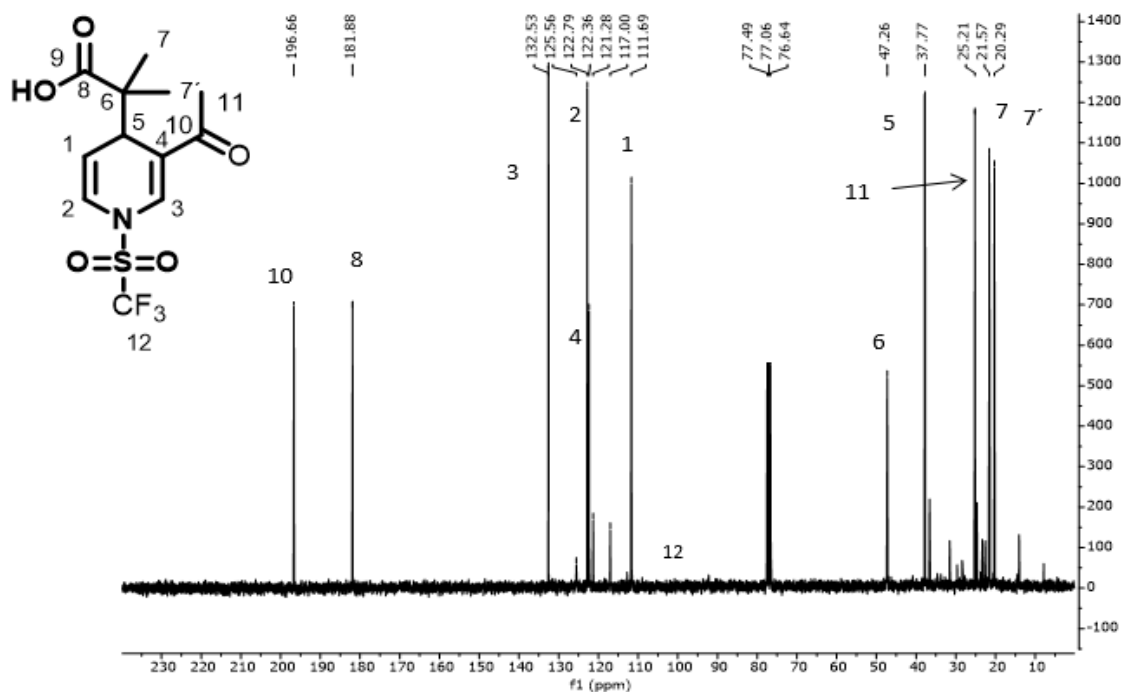


**Figura 15:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para la molécula **1a**.

En el espectro de protón se puede observar las señales correspondientes al anillo dihidropiridínico en 7.58, 6.70, 5.46 y 4.06 ppm, las cuales pertenecen a los protones H3, H2, H1 y H5, respectivamente. Así como una señal en 2.37 ppm que integra para 3H, que pertenece al metilo del acetilo. Por último, se tiene dos señales en 1.11 y 1.04 ppm con una integración de 3H cada una, estas corresponden a los metilos diastereotópicos distinguibles del fragmento  $\alpha$  al ácido carboxílico.

El análisis del espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el compuesto **1a**, evidenció la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el átomo de carbono C-5 del anillo de la piridina.

Comparando el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la materia prima y el del producto compuesto **1a**, se observa que la señal del hidrógeno en C-5 se desplaza a campo más alto debido a la adición del acetal de cetena y pérdida de la aromaticidad.



**Figura 16:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la molécula **1a**.

El espectro de carbono 13 nos evidencia dos factores muy importantes para la elucidación de la molécula, debido a que se puede observar a campo bajo en 196.6 ppm la presencia de un carbonilo extra al carbonilo del ácido carboxílico C8, perteneciente al carbonilo del acetilo C10. Se puede ver la ausencia de los carbonos propios de la triple ligadura, tal como se podía observar en la materia prima. Por último, presentando un desplazamiento en 25.21 ppm se puede ver el metilo del acetilo, dejando en claro la transformación del alquino.

Se puede observar que el patrón de señales es prácticamente muy similar para todos los compuestos al comparar el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **4a** con **1a**.

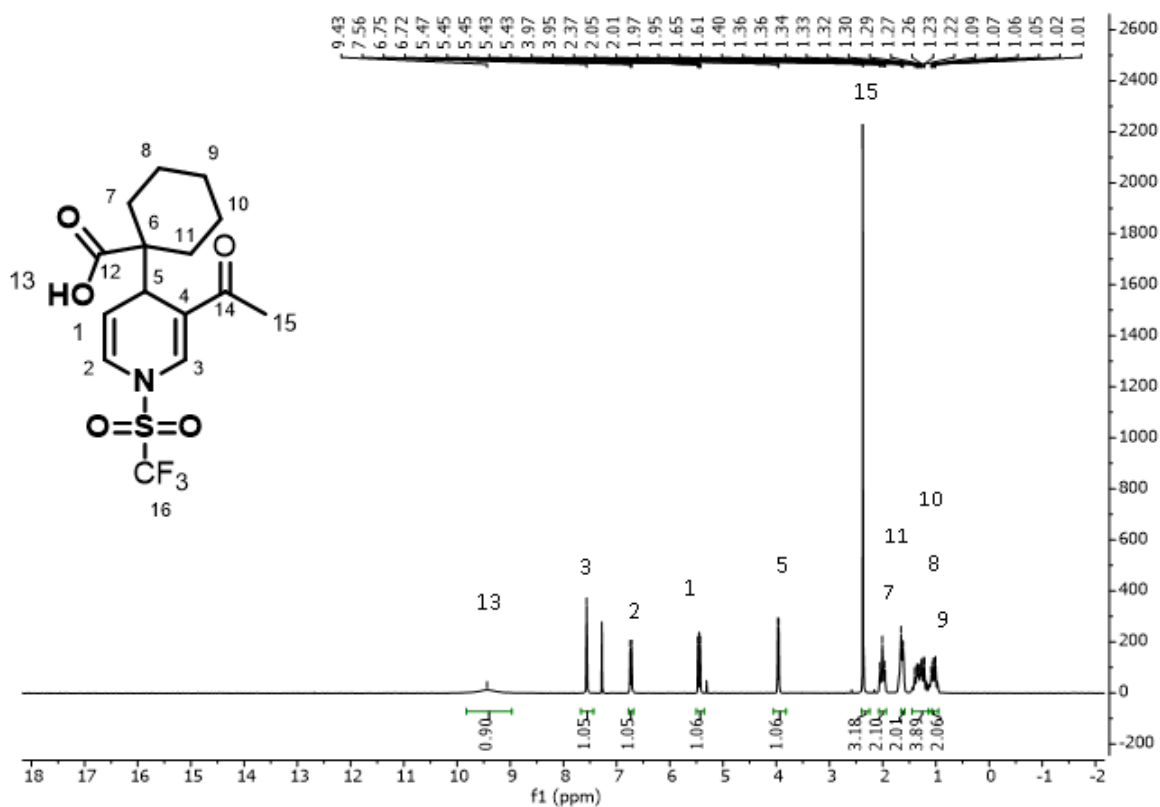


Figura 17: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para la molécula 4a.

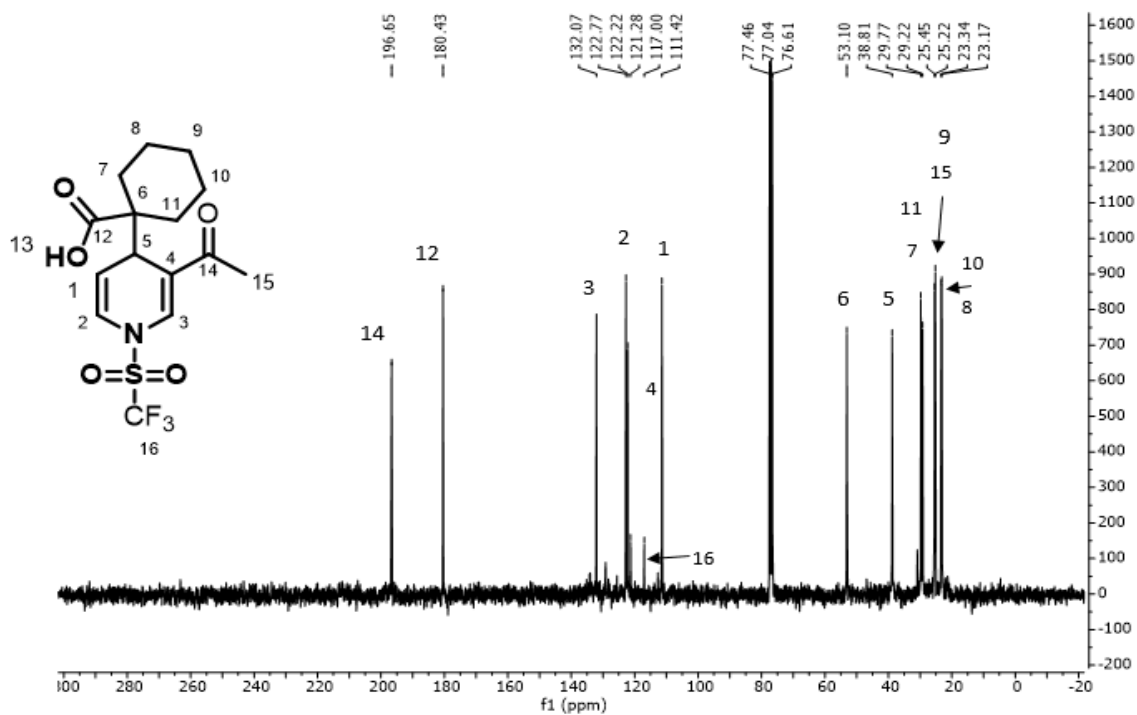


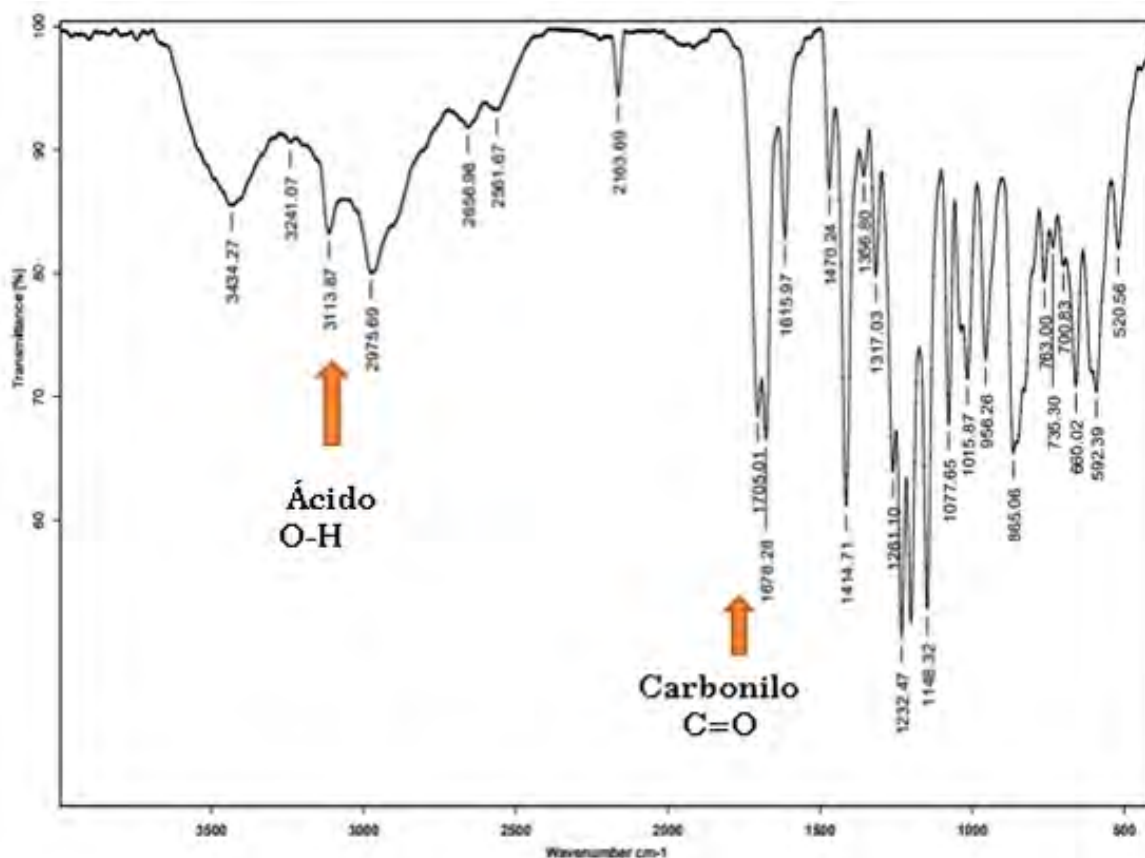
Figura 18: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para la molécula 4a.

## 2.2.2 Espectroscopia de IR

En el espectro de infrarrojo **1a**, (**Figura 19**) se observan las bandas correspondientes al ácido carboxílico, en la **Tabla 2** se presentan las principales frecuencias y tipos de vibración presentes en este compuesto.

**Tabla 2:** Frecuencias de vibraciones características generadas por el compuesto **1a**

Tipo de vibración	Frecuencia de vibración (cm <sup>-1</sup> )
Tensión O-H	3113
Tensión C=O cetona	1705
Tensión C=O ácido	1678
Tensión C-O	1232

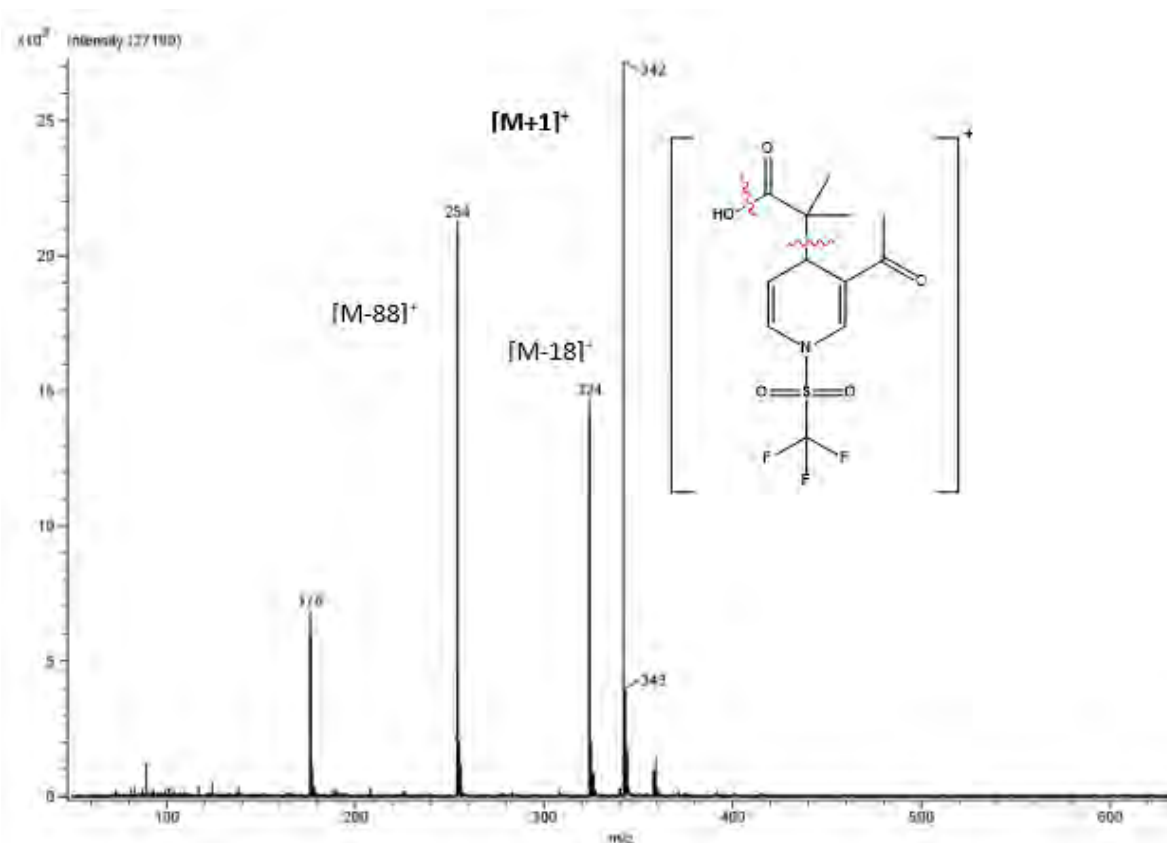


**Figura 19:** Espectro de IR en pastilla de KBr para el compuesto **1a**.

El espectro de IR es el que mayor lugar a dudas presenta cerca de la naturaleza de los ácidos carboxílicos debido a que se encuentra presente la banda del alquino, pero esto quizás se debe a una pequeña impureza de la materia prima, o a la liberación de CO<sub>2</sub> durante la reacción, dado que para otros ácidos dicha banda no se presenta, confirmando la ausencia de este tipo de ligadura. Sin embargo, se presenta este espectro porque en este se puede ver de igual manera dos bandas en la zona de carbonilos una en 1705 cm<sup>-1</sup> correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico y la otra en 1678 cm<sup>-1</sup> perteneciente a la cetona. Para hablar con franqueza dicha banda fue la que más incertidumbre causó al momento de llevar a cabo la determinación de la estructura de estos compuestos.

### 2.2.3 Espectrometría de masas

El espectro de masas de **1a** por ionización DART<sup>+</sup> (Análisis directo en tiempo real) muestra el pico correspondiente al ion molecular esperado en m/z 342 perteneciente a la especie [M+1]<sup>+</sup>. Esta técnica funciona mediante la ionización por transferencia de protón, por esta razón el espectro de masas se caracteriza por la presencia de los picos correspondientes a M<sup>+</sup> o [M+H]<sup>+</sup>. (**Figura 20**).



**Figura 20:** Espectro de masas para modo de ionización DART<sup>+</sup> del compuesto **1a**

La obtención del pico [M+1] ayudó a la confirmación de la identidad de **1a**, observándose de igual forma la presencia del fragmento correspondiente a la pérdida del OH en 324 *m/z*, en 254 *m/z* se observa una señal perteneciente a la especie [M-88]<sup>+</sup>, que indica la pérdida de todo el fragmento proveniente de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena correspondientes, observando este último valor en todos los espectros de masas para los ácidos **1-5a**.

## 2.2.4 Determinación estructural por difracción de Rayos-X

La obtención de la estructura por difracción de rayos-X de **4a** fue obtenida a partir de un monocristal adecuado, por recristalización en un sistema hexano/acetona, confirmando la estructura propuesta para los ácidos. Un átomo de nitrógeno unido





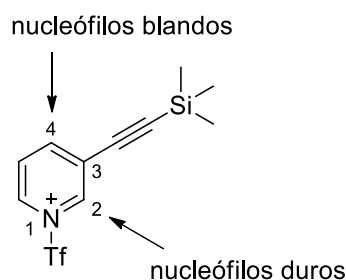
C6-C5	1.4867
C7-C2	1.5777
C11-C2	1.5525
C10-C11	1.7081
C12-C11	1.6785
C9-C10	1.4767
N8-C9	1.4639
N8-C13	1.6495
C13-C12	1.5475
S1-N8	1.7227
C1-C2	1.5908
C14-C10	1.6387
O2-C1	1.3231
O1-C1	1.3340
C15-C14	1.7460
O3-C14	1.3690
C16-S1	1.8820
O4-S1	1.6903
O5-S1	1.7310
F1-C16	1.3528
F2- C16	1.3431
F3- C16	1.3642

La distancia entre los átomos C9-C10 y C12-C13 son de  $d=1.4767$  y  $1.5475$  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 C11-C2 es de  $d= 1.5525$  Å, la cual corresponde al nuevo enlace sigma formado por la adición del acetal de cetena.

## 2.2.5 Mecanismo de reacción

La regioselectividad en la adición del acetal de cetena sobre la sal de *N*-piridinio, se puede explicar mediante el modelo de ácidos y bases duros y blandos.<sup>74</sup>

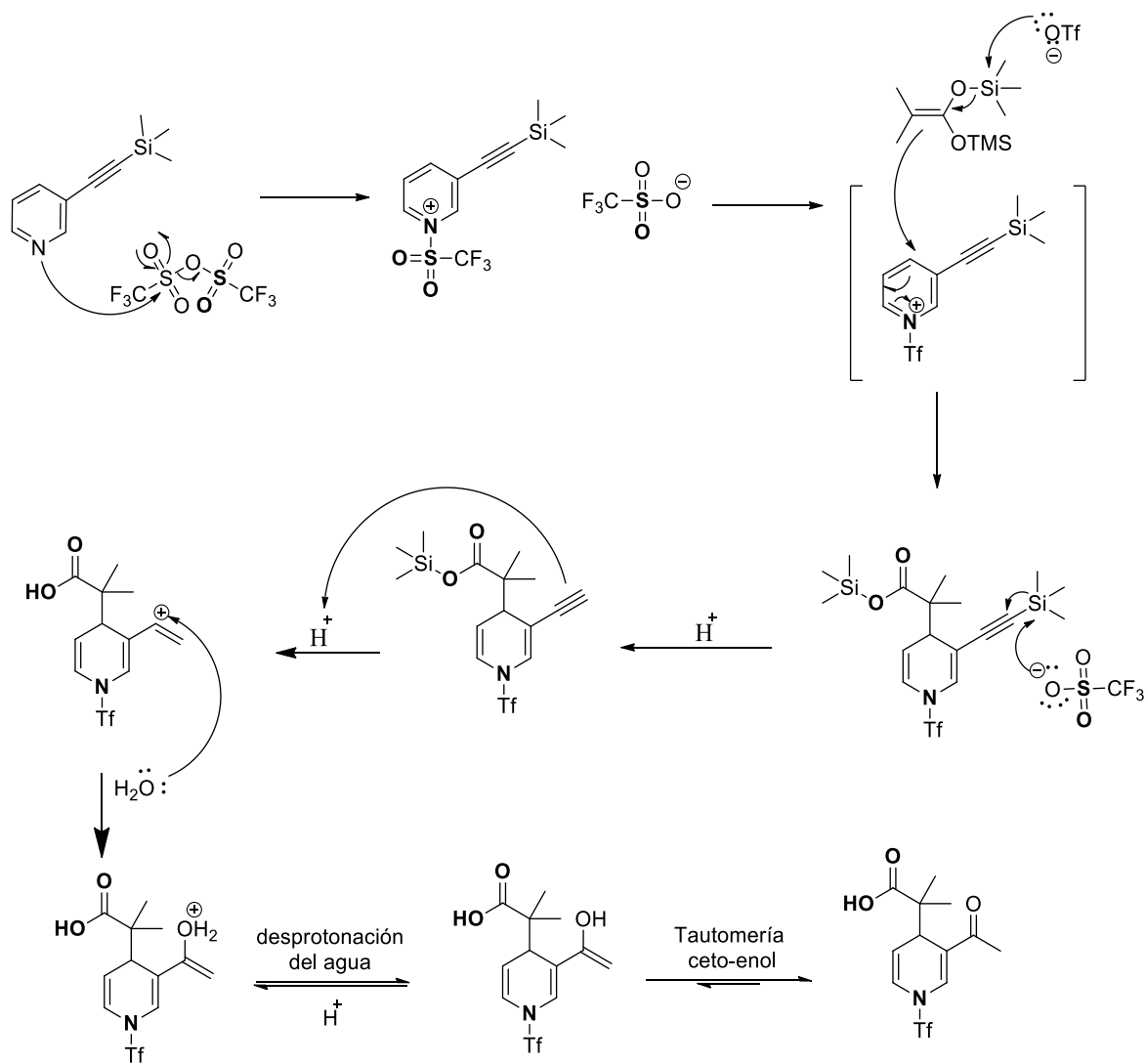
Analizando la naturaleza del nucleófilo y las condiciones de reacción empleadas, los acetales de bis(trimetilsilil)cetena son nucleófilos blandos y dado que el átomo C-4 de la 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina es blando, se esperaba que el acetal de cetena se adicionara con alta regioselectividad en dicha posición. La de la sal *N*-trifilpiridinio es susceptible a ataques de nucleófilos duros en la posición 2; mientras que en la posición 4 a ataques por nucleófilos blandos. (**Figura 22**)



**Figura 22.** Átomos electrofílicos duros y blandos sobre el catión *N*-trifilpiridinio.

El mecanismo de reacción planteado para la formación de los ácidos **1-5a**, involucra un ataque nucleofílico de la piridina sobre un átomo de azufre del anhídrido triflico, formando la sal de *N*-sulfonilpiridinio. Posteriormente, la sal es atacada en la posición cuatro por parte del acetal de cetena. El tratamiento con H<sub>2</sub>O permite obtener los ácidos dihidropiridínicos correspondientes (**Esquema 31**).

<sup>74</sup> Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. Chem Rev. **2012**, 112, 2642



**Esquema 31:** Mecanismo general de reacción de ácidos dihidropiridínicos sintetizados.

## 2.2.6 Evaluación de la actividad biológica

La actividad biológica es la capacidad específica de una entidad molecular de producir una respuesta definida sobre un sistema biológico.<sup>75</sup> La actividad biológica de los compuestos presentados en este trabajo fue determinada evaluando su capacidad antiproliferativa en diversas líneas celulares cancerosas humanas.

Existe un gran número de sistemas que contienen bloques constructores como: lactona,<sup>76</sup> y dihidropiridina<sup>77</sup> que exhiben actividades anticancerígenas.<sup>78</sup>

El cáncer, una enfermedad crónica no transmisible. Nuestro grupo de trabajo se ha dedicado a diseñar y desarrollar nuevas moléculas para evaluar su actividad antiproliferativa así como su selectividad sobre líneas celulares cancerosas; estas moléculas son sintetizadas partir de sistemas heterocíclicos activados y acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

### 2.2.6.1 Ensayos de actividad antiproliferativa

Se evaluó la capacidad antiproliferativa en diversas líneas celulares cancerosas humanas de los compuestos sintetizados **1-4a**, (**Figura 23**). Para este propósito se realizó un ensayo estandarizado conocido como screening primario, que consiste en valorar la actividad antiproliferativa de los compuestos, usando como control positivo al etopósido.

---

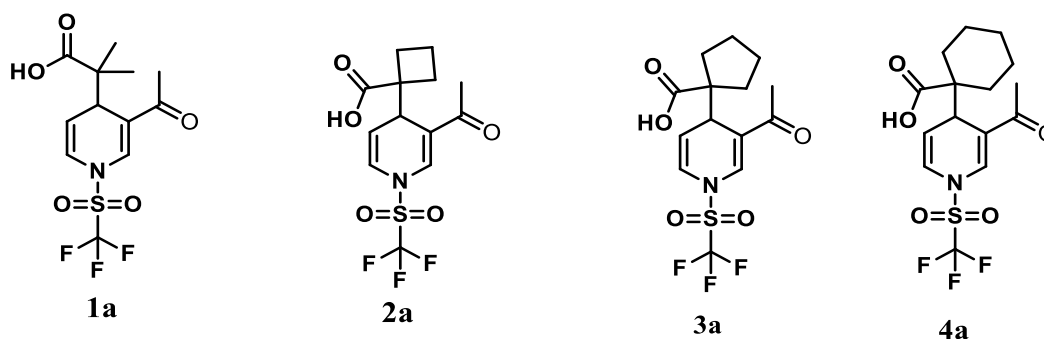
<sup>75</sup> Jackson, M. C.; Esnouf, M. P.; Winzor, J. D.; DUEWER, L. D.; *Accredit. Qual. Assur.* **2007**, 12, 283.

<sup>76</sup> Lee, K. H.; Ibuka, T.; Furukawa, H.; Kozuka, M.; Wu, R. Y.; Hall, I. H.; Huang, H. C.; *J. Pharm. Sci.* **1980**, 9, 1050.

<sup>77</sup> Onnis, V.; Cocco, M. T.; Fadda, R.; Congiu, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6158.

<sup>78</sup> a) Gualo S. Tesis doctorado, **2011**. b) Rivera, Alejandro. Tesis doctorado. **2015**. c) Garduño, A. Tesis Maestría, **2008**.

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, de pulmón, linfoma, leucemia, neuroblastoma, de ovario, entre otros. Este fármaco tiene la capacidad de detener e impedir el desarrollo y proliferación de células cancerosas.<sup>79</sup>



**Figura 23.** Compuestos seleccionados para su evaluación citotóxica

Se determinó la actividad antiproliferativa de los compuestos **1-4a** 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  $\mu$ M 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 sintetizados en este trabajo.

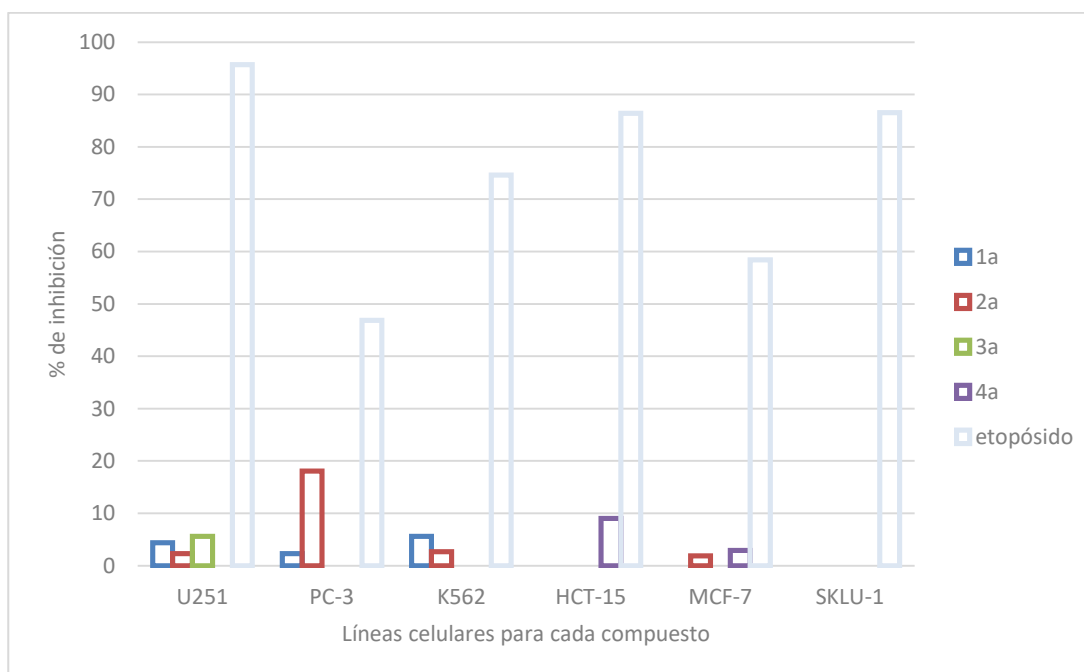
Los resultados obtenidos de este ensayo para los ácidos carboxílicos **1a**, **2a**, **3a** y **4a** se muestran en la **Tabla 4** y la **Gráfica 1**, en las que se representa el porcentaje de inhibición que produce cada ácido en cada una de las líneas celulares empleadas, también se muestra la del fármaco de referencia; etopósido.

<sup>79</sup> Rezonja, R.; Knez, L.; Cufer, T.; Mrha, A. *Radiol. Oncol.* **2013**, 47, 1.

**Tabla 4.** Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular de cuatro ácidos carboxílicos

% de inhibición del crecimiento por líneas celulares a 50 $\mu$ M, 48 h						
Ácido carboxílico	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKL U-1
1a	4.4	3.5	NC	16.3	14,4	NC
2a	2.3	18.1	2-.64	NC	1.9	NC
3a	5.6	NC	NC	NC	NC	NC
4a	NC	NC	NC	9	2.9	NC
Etopósido (25 $\mu$ M)	95.68	46.87	74.59	86.4	58.4	86.54

**Gráfica 1:** Porcentaje de inhibición que genera cada ácido en las líneas celulares.



El análisis de los datos, muestra que ninguno de los ácidos carboxílicos **1a**, **2a**, **3a** y **4a** presenta actividad antiproliferativa, a la concentración de 50  $\mu\text{M}$ , sobre cada una de las seis líneas celulares en las que fueron evaluadas.

El estudio permitió ver que el ácido carboxílico **2a** tiene un mejor poder de inhibición en comparación de los demás ácidos, sin embargo, la actividad que presenta es poco significativa comparado con el etopósido. Sobresalió el hecho que este compuesto presenta un mayor % de inhibición, de 18.1 % sobre la línea celular de cáncer de próstata (PC-3). Dicho ácido se caracteriza estructuralmente por poseer un anillo de ciclobutilo como sustituyente, (**Figura 23**).

## Conclusiones generales

De acuerdo a como se había planteado, la activación del 3-[(trimetilsilil)etinin]piridina ocurre sobre el átomo de nitrógeno de la piridina, llevándose a cabo la adición de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre la posición cuatro de este anillo. Sintetizando una nueva familia de ácidos dihidropiridincarboxílicos, que mediante el empleo de otro tipo de derivados de piridina es imposible obtener. Sin embargo, como se pudo comprobar existe una reacción sobre el fragmento alquínico, dado que sufre una transformación para dar lugar a un grupo acetilo.

Se pudo realizar un estudio parcial de la naturaleza de la transformación del alquino, obteniendo conclusiones preliminares con miras a elucidar la fuente de dicho cambio. Por lo cual, es de suma importancia tener certeza de la posición del alquino con respecto al anillo de piridina, debido a que si está en posición 2, no ocurre la formación del acetilo. Además, se pudo comprobar que un alquino bajo las condiciones de trifluorometilación no presenta reactividad alguna. Asimismo, se examinó la efectividad de la metodología empleada frente a otro tipo de núcleos que experimentaron una previa activación con  $Tf_2O$  y adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas, no pudiendo llevar a cabo una extrapolación de los resultados obtenidos.

Por otro lado, se puede contemplar que la realización de este trabajo es apenas parte de un estudio más profundo, necesario para poder explicar el fundamento real de la modificación sufrida por la 3-[(trimetilsilil)etinin]piridina. No obstante, es parte sustancial de lo mismo.

Se evaluó la actividad antiproliferativa sobre cinco líneas celulares cancerosas de humanos de cuatro ácidos carboxílicos sintetizados **1-4a**. Los compuestos analizados, no presentaron actividad citotóxica significativa.



No se pudo lograr la síntesis de nuevas lactonas, tipo **(b)**, a partir de una reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el sistema activado de 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina con anhídrido trifluorometansulfónico, ni la evaluación de su posible actividad biológica, debido a que el proyecto se extendió más de lo requerido.

### METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

#### 4.1 Reactivos

Todos los reactivos químicos y disolventes empleados en la síntesis involucrada en este proyecto se obtuvieron de Sigma Aldrich, con una pureza de grado analítico por lo que no requirieron de un tratamiento de purificación adicional.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Nitrógeno.

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, formadas por cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm, empleando como fase móvil una mezcla de hexano acetato de etilo.

#### 4.2 Equipo Instrumental

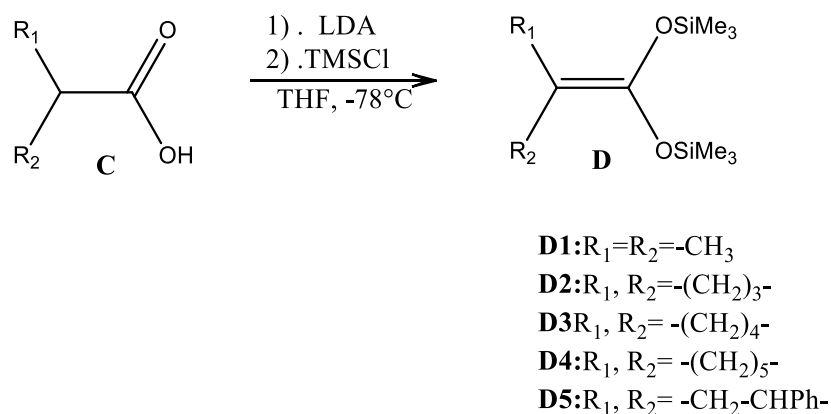
Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron caracterizados por las técnicas de espectroscopía de infrarrojo (IR) en pastilla y película, respectivamente, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en disolución para los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas (EM) por la técnica de ionización DART<sup>+</sup>.

La determinación del punto de fusión de cada uno de los compuestos sintetizados se empleó un dispositivo Melt-Temp II. Los espectros de IR obtenidos 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 y en disolución. Las bandas en los espectros de IR se expresan en números de onda ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ).

Para la obtención de los espectros de RMN para los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de cada uno de los compuestos sintetizados en este proyecto se desarrollaron en un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo de  $^1\text{H}$  y 75 MHz para el núcleo de  $^{13}\text{C}$ ; empleando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en los espectros de RMN son reportados en partes por millón (ppm), empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia.

Los experimentos de espectrometría de masas para cada uno de los compuestos obtenidos experimentalmente se desarrollaron en un equipo Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC, empleando la técnica de análisis directo en tiempo real (DART<sup>+</sup>). Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **D** empleados durante este trabajo se prepararon de acuerdo a la metodología reportada por Ainsworth, usando los ácidos isobutírico, ciclobutilcarboxílico, ciclopentilcarboxílico y ciclohexilcarboxílico.

#### 4.3 Procedimiento general para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

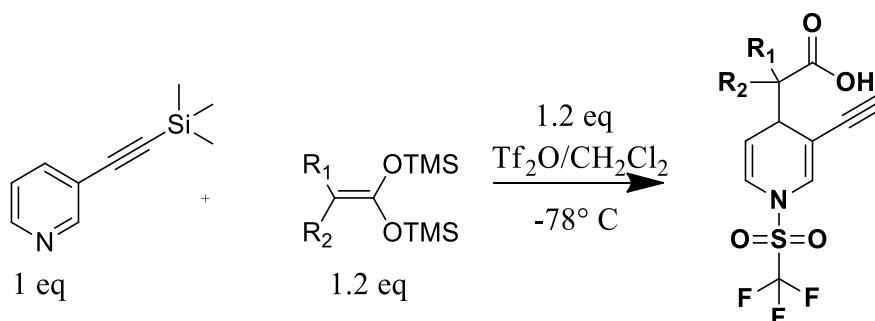


**Esquema 32:** Método general para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

La síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **D1-5** se realizó de acuerdo a la metodología descrita por Ainsworth, usando como materias primas los ácidos isobutírico, ciclobutilcarboxílico, ciclopentanilcarboxílico y ciclohexilcarboxílico.

En un Matraz bola de 100 mL, provisto de agitador magnético, previamente purgado y con atmósfera de nitrógeno N<sub>2</sub>, Se disolvió 0.1 mol del ácido correspondiente en 30 mL de THF anhidro. Con ayuda de una mezcla de CO<sub>2</sub> sólido y acetona se llevó al sistema a una temperatura de -78°C. Alcanzada la temperatura se adicionó, por medio de goteo lento, 2 equivalentes de LDA.

#### 4.4 Procedimiento general para la síntesis de ácidos dihidropiridínicos



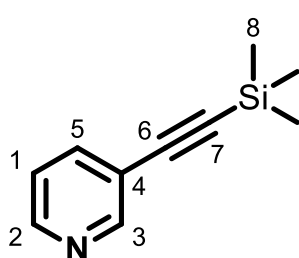
#### Esquema 33: Método general para la síntesis de ácidos dihidropiridínicos

En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitador magnético, previamente purgado y con atmósfera de nitrógeno N<sub>2</sub>, se colocó 0.3g (1.76 mmol) del reactivo 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina, disolviéndose en 17 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0.15 mmol), la temperatura se bajó a -78 °C. Después de 5 minutos, se adicionó gota a gota 1.2 equivalentes de anhídrido trifílico (0.36 mL, 2.12 mmol), dejando que se lleve la activación del 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina por 3 horas, posterior a la activación se agregó 1.2 equivalentes (2.12 mmol) del acetal correspondiente con un tiempo de reacción de 2 horas. Posteriormente se colocó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agregó 10 mL de agua. Se transfirió la reacción a un

embudo de separación y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 20 mL). La fase orgánica fue secada sobre una columna de percolación con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, los productos se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice y eluidos con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo.

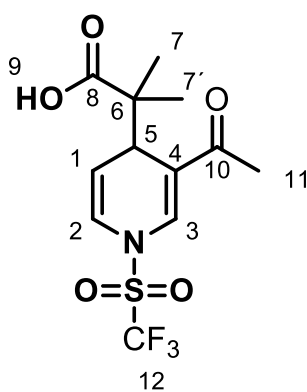
#### 4.5 Caracterización espectroscópica

Materia prima 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina



(C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NSi M= 175.30 g/mol) Se obtuvo de una fuente comercial disponible de la marca Sigma Aldrich. Los espectros de IR y masas corresponden a los reportados en la literatura. Se coloca los desplazamientos de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C con fines comparativos. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.355 (s, 1H, H3), 8.25 (d, 1H, *J*=6 Hz, H2), 7.49 (c, 1H, *J*=9 Hz, *J*=6 Hz, H1), 7.04-6.96 (m, 1H, H5), 0.01 (s, 9H, H8). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.52 (C2, CH), 148.58 (C3, CH), 138.89 (C5, CH), 122.92 (C1, CH), 120.35 (C4, C), 101.39 (C6, C), 98.32 (C7, C), 29.68 (C8, CH<sub>3</sub>).

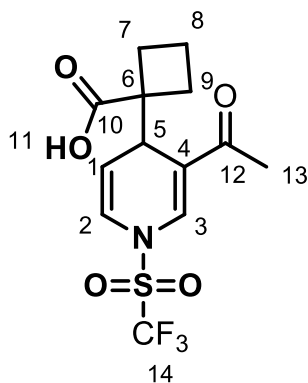
**[1a]** Ácido 2-(3-etnil-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il) metilpropanoico carboxílico.



(C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S. M= 341 g/mol) se preparó a partir de 0.33 mL (0.30 g, 1.76 mmol) de 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina, 17.10 mL (13.16 g, 0.15 mmol) de cloruro de metileno CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.36 mL (0.60 g, 2.12 mmol) de anhídrido tríflico y 0.49 mL (0.49 g, 2.12 mmol) del acetal **D1** y se obtuvo como un sólido amarillo claro con p.f.= 92-93 °C (0.49 g, 1.44 mmol, 81.4 %). **IR** (pastilla, KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3113 (COOH); 2163 (C-H alquino); 1705 (C=O ácido); 1678

(C=O cetona); **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.21 (s, 1H, H9, COOH), 7.58 (s, 1H, H3, CH), 6.71 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H2, CH), 5.46-5.41 (m, 1H, H1, CH), 4.5 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H5, CH), 2.36 (s, 3H, H11, CH), 1.12 (s, 3H, H7,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 3H, H7',  $\text{CH}_3$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 196.66 (C10, C=O), 181.88 (C8, C=O), 132.53 (C3, CH), 122.78 (C2, CH), 122.36 (C4, C), 119.13 (C12,  $J=321$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 47.26 (C6, C), 37.27 (C5, CH), 25.21 (C11,  $\text{CH}_3$ ), 21.57 (C7,  $\text{CH}_3$ ), 20.29 (C7',  $\text{CH}_3$ ). **EM** (DART<sup>+</sup>, 19.8 eV)  $m/z$  342  $[\text{M}+1]^+$ , 324  $[\text{M}-18]^+$ , 254  $[\text{M}-88]^+$ .

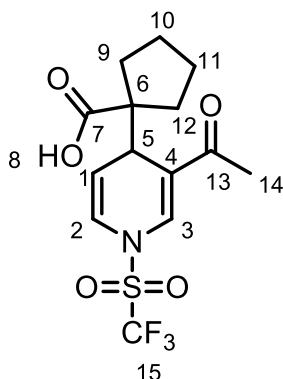
**[2a]** Ácido 1-(3-etinil-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)ciclobutanocarboxílico.



( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ,  $M= 353$  g/mol) se preparó a partir de 0.33 mL (0.30 g, 1.76 mmol) de 3-[[trimetilsilil]-etinil]piridina, 17.10 mL (13.16 g, 0.15 mmol) de cloruro de metileno  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.36 mL (0.60 g, 2.12 mmol) de anhídrido tríflico y 0.52 mL (0.52 g, 2.12 mmol) del acetal **D2** y se obtuvo como un sólido amarillo claro con p.f.= 78 °C (0.37 g, 1.05 mmol, 59.4 %). **IR** (pastilla, KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3428 (C-OH); 1694 (C=O cetona); 1621 (C=O ácido); 1412 ( $\text{SO}_2$ ); 1146

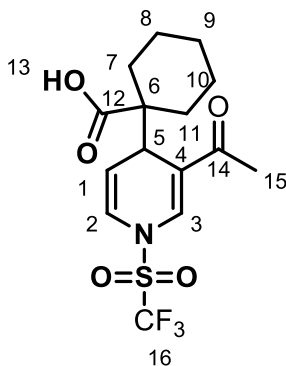
( $\text{CF}_3$ ). **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.21 (s, 1H, H11, COOH), 7.36 (s, 1H, H3, CH), 6.45 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H2, CH), 5.25-5.20 (m, 1H, H1, CH), 3.83 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H5, CH), 2.47 (s, 3H, H13,  $\text{CH}_3$ ), 2.07-1.95 (m, 2H, H7, H9',  $\text{CH}_2$ ), 1.73-1.68 (m, 2H, H7', H9,  $\text{CH}_2$ ), 1.52-1.49 (m, 2H, H8,  $\text{CH}_2$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 196.54 (C12, C=O), 181.13 (C10, C=O), 132.34 (C3, CH), 122.96 (C4, C), 122.26 (C2, CH), 119.15 (C14,  $J=321$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 111.60 (C1, CH), 53.48 (C6, C), 50.17 (C5, CH), 28.41 (C7,  $\text{CH}_2$ ), 25.36 (C9,  $\text{CH}_2$ ), 23.04 (C13,  $\text{CH}_3$ ), 15.83 (C8,  $\text{CH}_2$ ). **EM** (DART<sup>+</sup>, 19.8 eV)  $m/z$  354  $[\text{M}+1]^+$ , 336  $[\text{M}-18]^+$ , 254  $[\text{M}-100]^+$ .

**[3a]** Ácido 1-(3-etinil-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)ciclopentanocarboxílico



( $C_{14}H_{14}F_3NO_4S$ .  $M = 367$  g/mol) se preparó a partir de 0.33 mL (0.30 g, 1.76 mmol) de 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina, 17.10 mL (13.16 g, 0.15 mmol) de cloruro de metileno  $CH_2Cl_2$ , 0.36 mL (0.60 g, 2.12 mmol) de anhídrido triflico y 0.55 mL (0.55 g, 2.12 mmol) del acetal **D3** y se obtuvo como un sólido amarillo claro con p.f. = 58 °C (0.31 g, 0.84 mmol, 47.9 %). **IR** (pastilla, KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3100 (C-OH); 1682 (C=O cetona); 1620 (C=O ácido); 1416 ( $SO_2$ ); 1148 ( $CF_3$ ). **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.94 (s, 1H, H8, COOH), 7.26 (s, 1H, H3, CH), 6.40 (d, 1H,  $J=9$  Hz, H2, CH), 5.22-5.18 (m, 1H, H1, CH), 3.84 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H5, CH), 2.10 (s, 3H, H14,  $CH_3$ ), 1.83-1.81 (m, 2H, H9,  $CH_2$ ), 1.79-1.77 (m, 2H, H12,  $CH_2$ ), 1.34-1.30 (m, 4H, H10, H11,  $CH_2$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 196.66 (C13, C=O), 181.78 (C7, C=O), 132.13 (C3, CH), 123.09 (C4, C), 122.14 (C2, CH), 119.16 (C15,  $J=321$  Hz,  $CF_3$ ), 112.58 (C1, CH), 60.54 (C6, C), 32.35 (C9,  $CH_2$ ), 31.85 (C12,  $CH_2$ ), 25.28 (C114,  $CH_3$ ), 23.79 (C11, C10,  $CH_2$ ). **EM** (DART<sup>+</sup>, 19.8 eV)  $m/z$  368  $[M+1]^+$ , 350  $[M-18]^+$ , 254  $[M-113]^+$ .

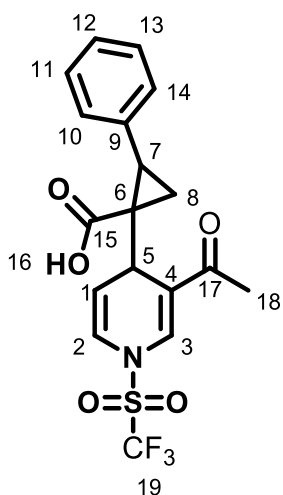
**[4a]** Ácido 1-(3-etinil-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)ciclohexanocarboxílico



( $C_{15}H_{16}F_3NO_4S$ .  $M = 381$  g/mol) se preparó a partir de 0.33 mL (0.30 g, 1.76 mmol) de 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina, 17.10 mL (13.16 g, 0.15 mmol) de cloruro de metileno  $CH_2Cl_2$ , 0.36 mL (0.60 g, 2.12 mmol) de anhídrido triflico y 0.58 mL (0.58 g, 2.12 mmol) del acetal **D4** y se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 162 °C (0.48 g, 1.26 mmol, 71.4 %). **IR** (pastilla, KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3451 (C-OH); 2151 (C-H alquino); 1683 (C=O cetona); 1617 (C=O ácido); 1416 ( $SO_2$ ); 1141 ( $CF_3$ ). **RMN  $^1H$**

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.43 (s, 1H, H13, COOH), 7.56 (s, 1H, H3, CH), 6.73 (d, 1H,  $J=9$  Hz, H2, CH), 5.47-5.43 (m, 1H, H1, CH), 3.96 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H5, CH), 2.37 (s, 3H, H15, CH), 2.05-1.95 (t, 2H, H7, H11, CH<sub>2</sub>), 1.63 (t, 2H, H17, H11, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.22 (m, 4H, H8, H10, CH<sub>2</sub>), 1.09-1.01 (m, 2H, H9, CH<sub>2</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 196.65 (C14, C=O), 180.43 (C12, C=O), 132.07 (C3, CH), 122.77 (C2, CH), 122.22 (C4, C), 119.14 (C16,  $J=321$  Hz, CF<sub>3</sub>), 111.42 (C1, CH), 53.10 (C6, C), 38.81 (C5, CH), 29.77 (C7, CH<sub>2</sub>), 29.22 (C11, CH<sub>2</sub>), 25.45 (C15, CH<sub>3</sub>), 25.22 (C9, CH<sub>2</sub>), 23.34 (C8, CH<sub>2</sub>), 23.17 (C10, CH<sub>2</sub>). **EM** (DART<sup>+</sup>, 19.8 eV)  $m/z$  382 [M+1]<sup>+</sup>, 364 [M-18]<sup>+</sup>, 254 [M-128]<sup>+</sup>.

**[5a]** Ácido 1-(3-etinil-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-fenilciclopropanocarboxílico.



(C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S. M= 415 g/mol) se preparó a partir de 0.33 mL (0.30 g, 1.76 mmol) de 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina, 17.10 mL (13.16 g, 0.15 mmol) de cloruro de metileno CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.36 mL (0.60 g, 2.12 mmol) de anhídrido triflico y 0.65 mL (0.65 g, 2.12 mmol) del acetal **D5** y se obtuvo como un sólido rojo claro con p.f.= 25 °C (0.19 g, 0.43 mmol, 24.6 %). **IR** (película)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3030 (C-OH); 1993 (C-H alquino); 1694 (C=O cetona); 1624 (C=O ácido); 1418 (SO<sub>2</sub>); 1147 (CF<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.37 (s, 1H, H16, COOH), 7.69 (d, 1H,  $J=6$ , H10, H14, CH), 7.14-7.04 (m, 1H, H12, CH), 6.92 (d, 1H,  $J=6$  H11, H13, CH), 6.76 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H2, CH), 6.38 (s, 1H, H3, CH), 5.22-5.17 (m, 1H, H1, CH), 3.95 (d, 1H,  $J=6$  Hz, H5, CH), 2.85 (t, 1H, H7, CH), 2.22 (s, 3H, H18, CH<sub>3</sub>), 1.73-1.67 (m, 2H, H8, H8', CH<sub>2</sub>), 1.48-1.41 (m, 2H, H8', H8, CH<sub>2</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 200.82 (C15, C=O), 179.64 (C15, C=O), 139.58 (C9, C), 129.33 (C3, CH), 128.56 (C11, C13, CH), 126.72 (C12, CH), 126.30 (C10, C14, CH), 121.50 (C2, CH), 119.16 (C19,  $J=321$  Hz, CF<sub>3</sub>), 111.36 (C4, C), 110.53 (C1, CH), 36.17 (C5, CH), 34.47 (C6, C), 31.88 (C7, CH), 27.05 (C8, CH<sub>2</sub>), 24.01 (C18, CH<sub>3</sub>). **EM** (DART<sup>+</sup>, 19.8 eV)  $m/z$  416 [M+1]<sup>+</sup>, 398 [M-18], 254 [M-162].



## **4.6 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

### **4.6.1 Pruebas biológicas: ensayo preliminar de citotoxicidad.**

#### **4.6.1.1 Determinación del porcentaje de inhibición celular**

Para los ensayos preliminares de citotoxicidad se utilizaron diferentes líneas celulares de cáncer humano que pertenecen al panel NCI (National Cancer Institute): células de cáncer de sistema nervioso central U251, adenocarcinoma de próstata PC-3, leucemia mieloblástica K562, adenocarcinoma de colon HCT-15, adenocarcinoma de mama MCF-7, adenocarcinoma de pulmón SKLU-1 y líneas celulares de riñón COS7.

#### **4.6.1.2 Preparación de líneas celulares**

Las células fueron adaptadas al medio de cultivo RMPI-1640 del Roswell Park Memorial Institute adicionando suero fetal bovino al 10% y una mezcla de antibióticos-antimicóticos al 10% y 2 mM de glutamina. Con excepción de la línea K-562, las líneas restantes se adhirieron a las botellas de cultivo y para

cosecharlas se adicionó 1 mL de tripsina-EDTA al 0.05%. Una vez que las células se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5-10 mL del medio de cultivo para inactivar la tripsina que produce la digestión de las proteínas de adherencia. Las células de suspensión se depositaron en tubos cónicos y se centrifugaron por tres minutos para resuspender las células. De la suspensión se tomaron 0.05 mL de inóculo y se resuspendieron en 0.045 mL de azul de triptófano.

#### **4.6.1.3 Conteo de células viables**

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

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

Dónde:

- C = número de células en 1 mL de suspensión
- RC = promedio de células obtenidas del conteo de la cámara Neubauer

Una vez determinado el número de células por mililitro se depositó el inóculo en un volumen celular de 10  $\mu$ L/pozo.

#### **4.6.1.4 Ensayo de actividad citotóxica.**

Se utilizaron microplacas de plástico, cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado, se preincubó por 24 horas a 37 °C bajo atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% y 10% de humedad relativa. Una vez que las células se encuentran en fase exponencial de crecimiento se adicionaron soluciones de los compuestos problema en concentración de 50  $\mu$ L en 100  $\mu$ L de DMSO y aforando hasta los 200  $\mu$ L, para finalmente incubar las células durante 48 horas bajo las mismas condiciones.

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

Las células se tiñeron con 100 µL de sulforodamina B (SRB) al 0.4% y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con una disolución de ácido acético al 1% y secar completamente, se adicionaron 100 µL de disolución *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, mayor porcentaje de inhibición de crecimiento celular.

La citotoxicidad se calculó conforme a la siguiente ecuación:

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

Dónde:

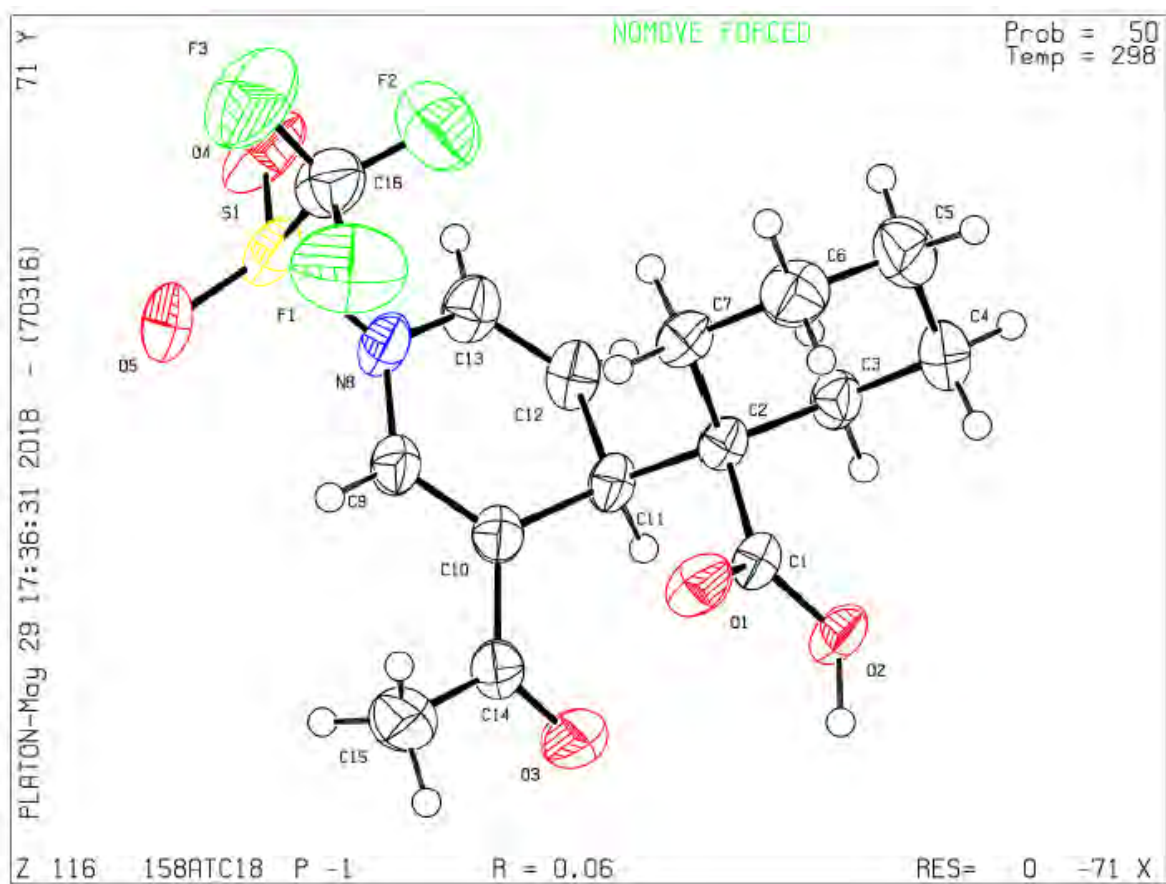
- A = densidad óptica (DO) de las células sin tratamiento.
- B = DO de las células con los sustratos prueba o de referencia.

#### **4.6.2 Determinación estructural por difracción de rayos X**

El monocristal del compuesto **4a**, adecuado para su análisis por difracción de rayos-X, fue obtenido por evaporación lenta de una mezcla de n-hexano/acetona 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. 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 hidrógeno 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 hidrógeno 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 SHELEXTL v 6.10.

## Anexo



**Tabla 5:** Datos cristalográficos del compuesto **4a**.

<b>Compuesto</b>	<b>4a</b>
<b>Fórmula</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N O <sub>5</sub> S
<b>Peso molecular (g/mol)</b>	381.36
<b>Tamaño del cristal (mm)</b>	0.38 x 0.26 x 0.18
<b>λ (Å)</b>	0.71073
<b>Sistema cristalino</b>	Triclínico
<b>Grupo espacial</b>	P-1
<b>Dimensiones de la celda unitaria</b>	
<b>a (Å)</b>	6.6949(12)
<b>b (Å)</b>	9.3151(18)
<b>c (Å)</b>	14.485(2)
<b>α (°)</b>	72.685(5)
<b>β (°)</b>	87.142(5)
<b>γ (°)</b>	82.376(6)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	854.7(3)
<b>Z</b>	2
<b>Densidad calculada (Mg/m<sup>3</sup>)</b>	1.482
<b>Coefficiente de absorción (mm<sup>-1</sup>)</b>	0.25
<b>Intervalo θ (°)</b>	2.3-30.0
<b>Reflexiones colectadas</b>	30665