



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Síntesis de 1,3-oxazin-4-onas mediante una reacción multicomponente a partir de diazodimedona e iminas sustituidas, asistida por microondas.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA

P R E S E N T A :

Andrea Lissette Rodríguez Palacios.



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

H. JURADO

Presidente: Cecilio Álvarez y Toledano.

Vocal: José Manuel Méndez Stivalet

Secretario: Martha Menes Arzate

1er. Suplente: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

2do. Suplente: Martha Verónica Escárcega Bobadilla

Este trabajo fue realizado en el laboratorio de química inorgánica 4 del Instituto de
Química de la UNAM

Asesor del tema

Dr. Cecilio Álvarez y Toledano

Supervisor técnico

M. en C. Ricardo Ballinas Indili

Sustentante

Rodríguez Palacios Andrea Lissette

“Estoy absolutamente convencido de que la ciencia y la paz triunfan sobre la ignorancia y la guerra, que las naciones se unirán a la larga no para destruir sino para edificar, y que el futuro pertenece a aquellos que han hecho mucho por el bien de la humanidad.”

Louis Pasteur

AGRADECIMIENTOS

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

Al proyecto **DGAPA-PAPIIT IN202917**, por la beca otorgada para la realización de mis estudios de licenciatura. (No. de becario 306618).

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo otorgado y al proyecto **252020**.

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

Al Dr. Alfredo Toscano, por la resolución de las estructuras de rayos X presentadas en la presente tesis.

Al M. en C. Ricardo Ballinas Indili, por su paciencia, amistad y todo su apoyo para que este proyecto se llevara a cabo.

Al M. en C. Roberto Guerrero, por su amistad y apoyo en la obtención de los espectros de Infrarrojo presentados en esta tesis.

Al Q. Saulo Rosales por su ayuda en la obtención de cristales por la determinación de rayos X y por su ayuda en la obtención de los espectros de masas presentados en este trabajo.

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

INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE CONTENIDO	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
COMPUESTOS SINTETIZADOS	8
INTRODUCCIÓN	9
ANTECEDENTES	11
1.1 Diazocompuestos	11
1.1.1 Métodos de síntesis para la obtención de diazocompuestos	12
1.2 Diazodimedona	14
1.2.1 Métodos de síntesis para la obtención de diazodimedona	16
1.2 Rearreglo de Wolff	18
1.3.1 Antecedentes históricos	18
1.3.2 Mecanismo.....	20
1.3.3 Contracción de un carbono en el anillo de α -diazocetonas cíclicas.....	22
1.4 Reacción multicomponente	23
1.4.1 Ejemplos de reacción multicomponente	26
1.4.1.1 Reacción de Passerini (3CR)	26
1.4.1.2 Reacción de Ugi (4CR).....	27
1.5 Síntesis asistida por microondas	27
1.5.1 Principios del calentamiento por microondas	28
1.5.1.1 El espectro electromagnético	28
1.5.1.2 Calentamiento dieléctrico por microondas	29
1.5.1.3 Polarización dipolar	29
1.5.1.4 Conducción iónica	29
1.5.1.5 Propiedades dieléctricas	30
1.5.2 Beneficios de la síntesis por microondas.....	31
1.6 Carburo de Silicio. Calentamiento por microondas de mezclas de reacción no absorbentes.....	33
1.7 Oxazinonas.....	35
1.7.1 Métodos de síntesis para la obtención de oxazinonas.....	35
1.7.2 Importancia biológica de las oxazinonas	36
HIPÓTESIS	39

OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo general.....	40
3.1.1 Objetivos particulares.....	40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1 Síntesis de Diazodimedona	41
4.2 Síntesis preliminar.....	41
4.2.1 Espectroscopia de RMN- ¹ H y ¹³ C del compuesto (E)-4,4-dimetil-2-(piridin-4-ilmetil) ciclopentan-1-ona (3c).....	46
4.2.2 Espectroscopía IR	48
4.2.3 Espectrometría de masas.....	49
4.2.4 Difracción de rayos X	50
4.2.5 Propuesta de mecanismo de reacción	52
4.3 Optimización de síntesis de 1,3-oxazin-4-onas	53
4.3.1 Espectroscopia de RMN- ¹ H y ¹³ C del compuesto 6,6-dimetil-3-pentadecil-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona (1a).....	58
4.3.2 Espectroscopía IR	61
4.4 Propuesta de mecanismo de reacción	62
4.5 Activación del anillo de piridina presente en las 1,3-oxazin-4-onas, mediante el uso de anhídrido trifluorometansulfónico y su posterior adición de acetales de bis(trimetilsilil) cetena.65	
4.6 Ensayo de actividad citotóxica.	67
CONCLUSIONES	70
SECCIÓN EXPERIMENTAL	71
6.1 Instrumentación y reactivos utilizados.....	71
6.2 Método general para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas	72
RESUMEN ESPECTROSCÓPICO	73

LISTA DE ABREVIATURAS

Å: Ångstrom

Ar: Arilo

cm: Centímetro

°C: Grado Celsius

d: señal doble

dd: señal doble de doble

DART⁺: Análisis directo en tiempo real

δ: Desplazamiento químico

EM: espectrometría de masas

Eq: equivalente químico

IR: espectroscopia de infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Señal múltiple

M: Multiplicidad

MH⁺: Especie protonada

Me: Metilo

mmol: Milimol

m/z: Unidades masa/carga

MHz: Megahercio

min: Minuto

mm: Milímetro

mL: Mililitro

M⁺: Ion molecular

MW: Microondas

p.f: Punto de fusión

PM: Peso molecular

ppm: Partes por millón

PMC: Piridilmetilencicloalcanona

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

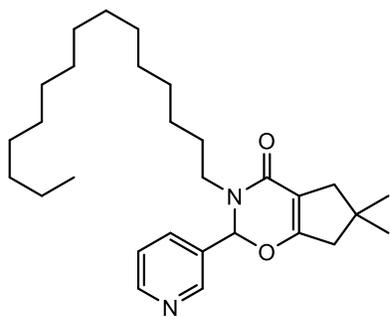
RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

s: Señal simple

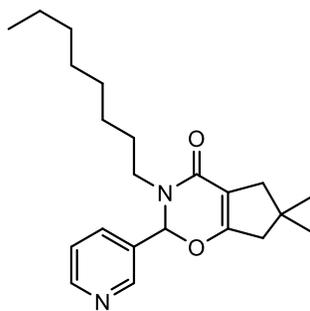
Td: señal triple de doble

Tf: Triflato

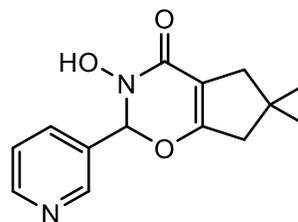
COMPUESTOS SINTETIZADOS



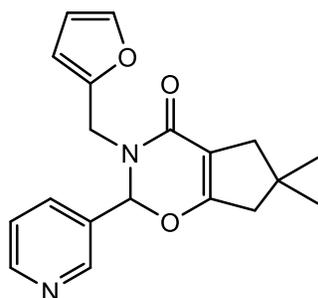
1a



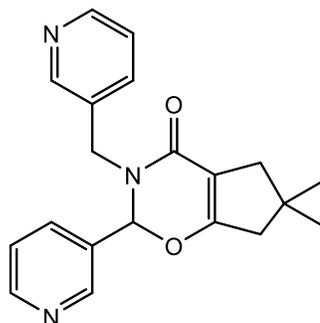
2a



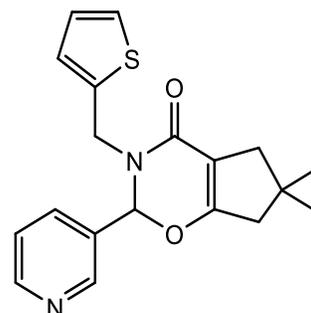
3a



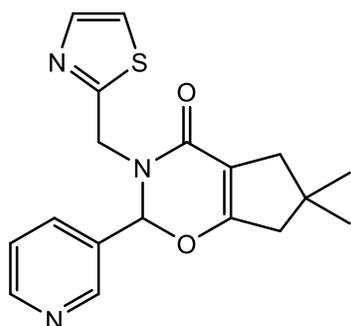
4a



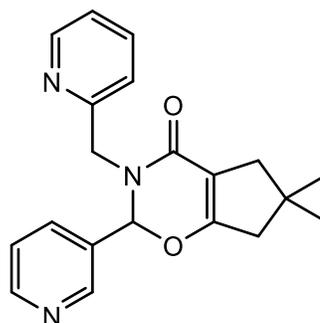
5a



6a



7a



8a

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los mayores desafíos de la química orgánica y de la química médica, es la obtención de nuevos compuestos bioactivos de manera rápida, eficiente y económicamente redituable. Para lograr dicha eficiencia se debe tomar en cuenta la economía temporal, energética y el uso de condiciones amigables con el medio ambiente siguiendo los principios de la química verde o sustentable. Sin embargo, en la síntesis de moléculas complejas se emplean rutas sintéticas divergentes evitando en lo posible la síntesis lineal porque la complejidad preparativa aumenta en proporción al número de pasos del proceso sintético.

Las reacciones de múltiples componentes (MCR) juegan un papel importante en la química combinatoria debido a su capacidad para sintetizar pequeñas moléculas similares a fármacos con varios grados de diversidad estructural. Una MCR se define como tres o más materias de partida diferentes, que reaccionan para formar un producto, donde la mayoría, si no todos los átomos están incorporados en el producto final. Esta herramienta de reacción permite que los compuestos se sinteticen en pocos pasos y usualmente en una sola operación.

Las oxazinonas son compuestos heterocíclicos de seis miembros, los cuales contienen un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno, con la presencia de un doble enlace C=O en su estructura. Así como la existencia de isómeros dependiendo de la posición relativa de los heteroátomos, así como la de la doble ligadura.

El interés en las 1,3-oxazin-4-onas radica en su amplia gama de aplicaciones, dado que han demostrado presentar actividades biológicas interesantes, que tienen un rol importante en la rama de la medicina. En el ramo industrial estos compuestos tienen diversos usos, por ejemplo, su uso como agentes herbicidas.

En nuestro grupo de trabajo, se ha estudiado la síntesis de lactonas vía la activación de compuestos aza-aromáticos, por una extensa variedad de sustratos como el anhídrido tríflico, cloroformatos de alquilo, halogenuros de alquilo, etc.

Posterior a su activación, el derivado aza-aromático, es atacado por agentes nucleofílicos, como los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, que dan lugar a los correspondientes ácidos carboxílicos, que, bajo ciertas condiciones de reacción, permite la obtención de lactonas.

ANTECEDENTES

1.1 Diazocompuestos

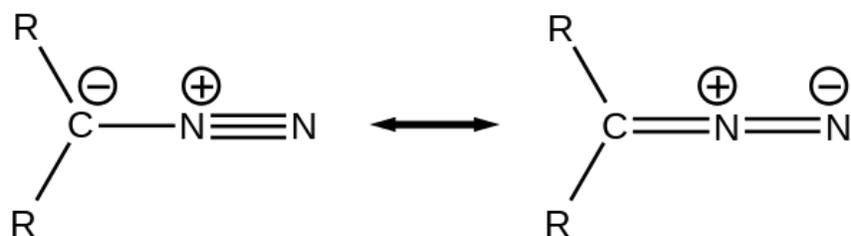
El descubrimiento de la química de los diazocompuestos alifáticos se remonta al siglo XIX donde Theodor Curtius sintetizó por primera vez etil diazoacetato, con esta síntesis se abrió una brecha enorme para el desarrollo de la química de los compuestos diazo.

En un principio, se generó polémica dentro de la comunidad científica debido a la constitución de dichos compuestos, sin embargo, su fácil síntesis, su amplia aplicación en la química orgánica, y su increíble reactividad, permitieron que se abriera un nuevo campo de estudio dentro de la química orgánica.

Asimismo, se desarrollaron novedosas rutas de síntesis para la obtención de dichos compuestos, por ejemplo, la diazotransferencia y la sustitución electrofílica de un diazoalcano.

La enorme contribución de los diazocompuestos en la química de los carbenos y en las cicloadiciones indicaron un continuo interés en estos compuestos.

Los diazocompuestos son compuestos orgánicos que contienen un grupo funcional diazo, que consiste en dos átomos de nitrógeno enlazados. La fórmula general que presentan es $R_2C=N_2$. Su estructura electrónica queda representada por dos estructuras resonantes que tienen una carga positiva en el nitrógeno central y una carga negativa distribuida entre el nitrógeno terminal y el átomo de carbono. (**Esquema 1**)



Esquema 1. Estructura general de un compuesto diazo.

En contraste con los grupos azido, los grupos diazo se encuentran en una gran variedad de productos naturales, la presencia de dichos grupos resalta su estabilidad metabólica, así como su utilidad en el contexto biológico.

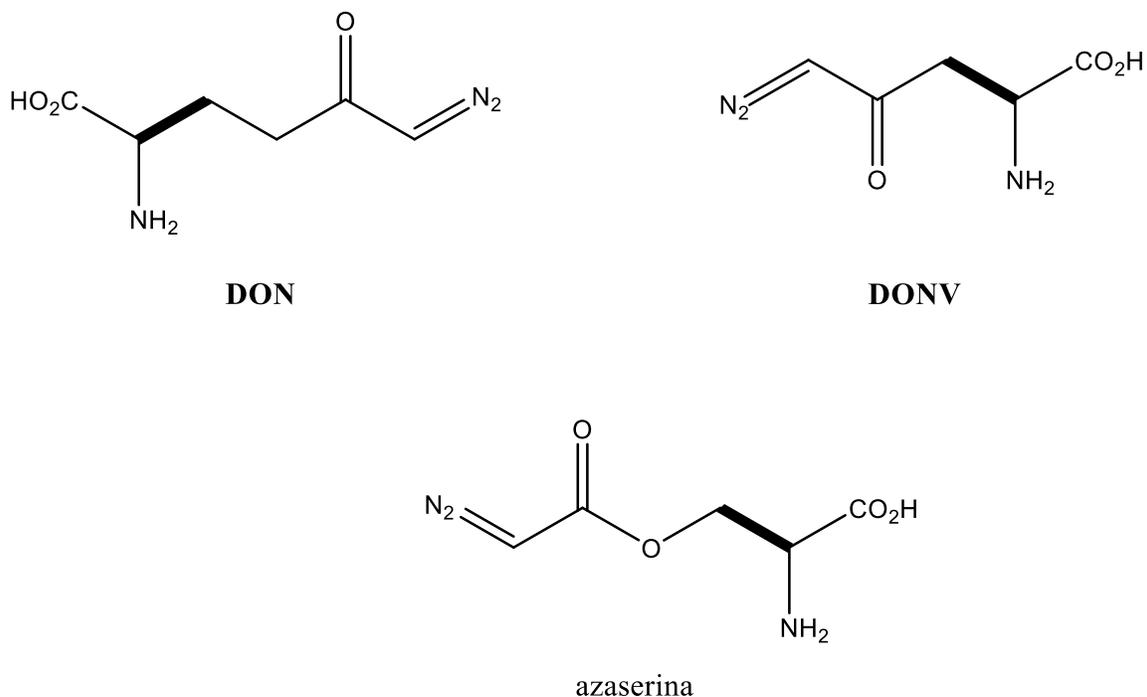


Figura 1. Estructura de algunos aminoácidos con la presencia de grupos diazo.¹

Una aplicación en particular que tienen los diazocompuestos es su utilización como precursores en la formación de carbenos metálicos.

Generalmente los compuestos α -diazocarbonil se preparan sin ningún tipo de dificultad, son estables y estos compuestos presentan una reactividad muy diversa.

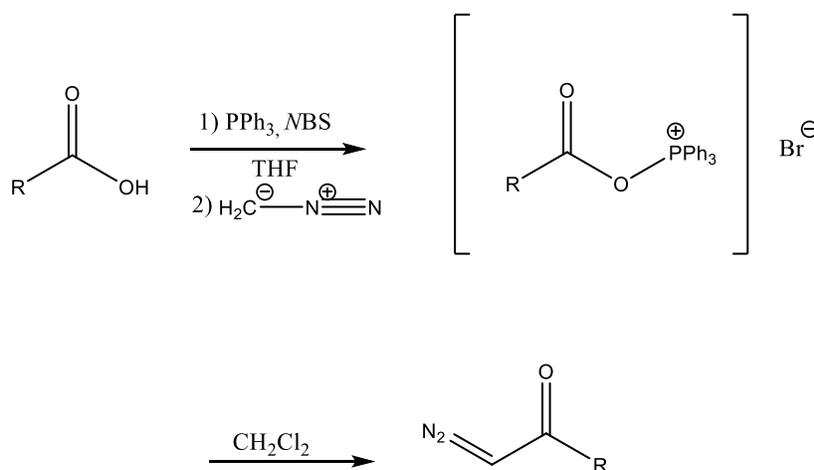
1.1.1 Métodos de síntesis para la obtención de diazocompuestos

Actualmente, se han desarrollado novedosas y variadas rutas sintéticas para la preparación de diazocompuestos, tales como la acilación de diazometano

¹ Mix, K. A., Aronoff, M. R., & Raines, R. T. (2016). Diazo compounds: versatile tools for chemical biology. *ACS chemical biology*, 11(12), 3233-3244.

mediante la reacción de diazometano con haluros o anhídridos de acilo y la diazotransferencia de una azida a el carbono adyacente a un grupo carbonilo. Son dos métodos básicos para sintetizar estos compuestos. A pesar de la naturaleza peligrosa del diazometano, la primera sigue siendo la ruta más importante para la obtención de α -diazocetonas acíclicas terminales. Los esfuerzos se han enfocado en lograr activar los ácidos bajo condiciones de reacción más suaves.

La adición de *N*-bromosuccinimida (NBS) a trifetilfosfina y a ácidos carboxílicos, puede generar una sal de acilfosfonio, que reacciona con diazometano para generar α -diazocetonas. Las condiciones de dicha reacción son suaves y toleran diferentes grupos funcionales².



Esquema 2. Generación de α -diazocetonas mediante la adición de NBS y PPh₃ a un ácido carboxílico.

Recientemente se han desarrollado nuevos reactivos para realizar una diazotransferencia, es el caso de Charette y colaboradores que aprovechan la alta deficiencia electrónica de la trifluorometilsulfonyl azida para sintetizar compuestos α -ciano- α -diazocarbonil y α -sulfonil- α -diazocarbonil³.

Desde que se conoció que los diazocompuestos eran relativamente inestables, se deseaba mejorar el procedimiento de evaluación después de la transferencia del grupo diazo. Flynn y Handson reportaron el uso de una bencensulfonyl azida

² Cuevas-Yañez, E.; García, M. A.; de la Mora, M. A.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4815–4817.

³ Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. J. *Org. Chem.* 2000, 65, 9252–9254.

oligomérica soluble de alta carga,⁴ con la cual la diazotransferencia es eficiente y el subproducto insoluble de la sulfonamida es completamente removido mediante una filtración a través de gel sílice, este método es particularmente valioso cuando se quieren sintetizar diazocompuestos altamente inestables.

1.2 Diazodimedona

Los compuestos α -diazocarbonil constituyen una clase excepcional de flexibilidad en la síntesis orgánica, estos compuestos pueden reaccionar con ácidos de Bronsted y Lewis, además el rearrreglo de Wolff de éstos muestra una pronunciada tendencia a formar aductos de Diels-Alder quimioespecíficos con el grupo carbonilo, esto es especialmente útil en la síntesis de anillos de 6 miembros que incluyen un átomo de oxígeno.

La diazodimedona está constituida por cristales finos y aglomerados color amarillo claro.

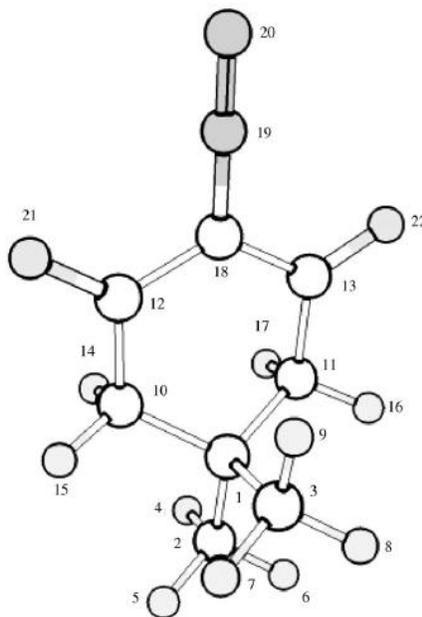
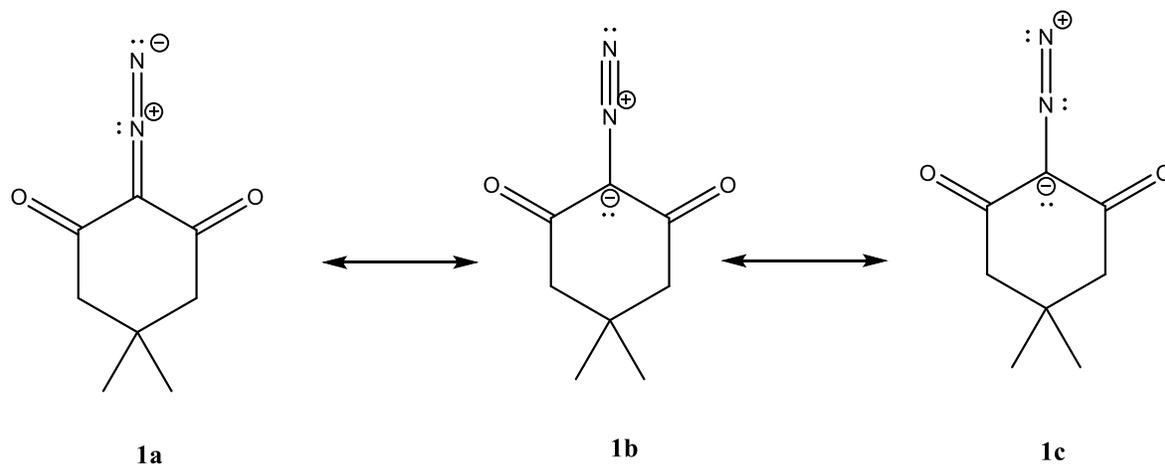


Figura 2. Estructura de la diazodimedona.

⁴ Harned, A. M.; Sherrill, W. M.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *Tetrahedron* 2005, 61,12093–12099.

La diversidad molecular de los diazocompuestos y su amplia reactividad han sido utilizados en una gran variedad de reacciones. No hay duda que el grupo diazo ($C=N_2$) es la característica más importante de los diazocompuestos, en términos de resonancia se representan mejor como un híbrido que presenta 3 estructuras posibles (**1a**, **1b** y **1c**) donde se observan mejor y se pueden comparar cada una de las contribuciones.



Esquema 3. Híbridos de resonancia de la diazodimedona.

Los diazocompuestos tienen una intensa y característica banda en IR, ésta corresponde al doble enlace $-N=N$ y se encuentra en el rango de 2190 a 2100 cm^{-1} .

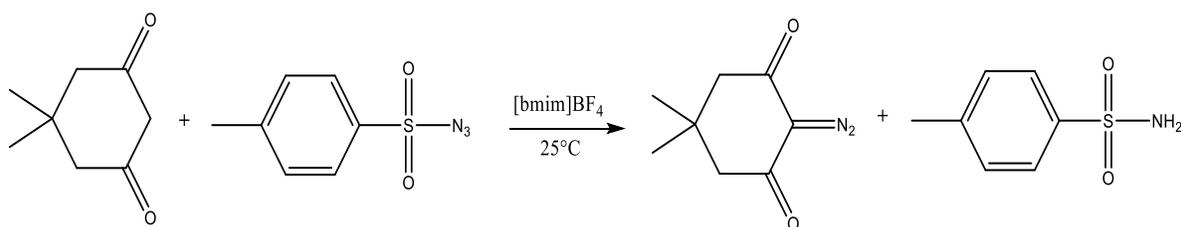
Davidovics y colaboradores⁵ reportaron un estudio de espectroscopía infrarroja y espectroscopía Raman del $CH_3-CO-CN_2-CH_3$ y $CD_3-CO-CN_2-CD_3$. Se hizo una asignación vibracional y los autores encontraron que son consistentes tanto con el IR como con los datos experimentales de la espectroscopía Raman, pero no se discute sobre las bandas que aparecen en la misma región de número de onda en la que aparece el estiramiento $-N=N$.

⁵ Davidovics, G., Debu, F., Marfisi, C., Monnier, M., Aycard, J. P., Pourcin, J., & Bodot, H. (1986). Journal of molecular structure, 147(1-2), 29-45.

1.2.1 Métodos de síntesis para la obtención de diazodimedona

Los diazocompuestos poseen una considerable importancia gracias a su aplicación en varias ramas, por lo que han generado un gran interés en el ámbito químico.

En la actualidad, los líquidos iónicos han emergido como un medio nuevo para reacciones “verdes” en muchas transformaciones orgánicas. Ramachary y colaboradores⁶ reportan la síntesis de la 2-diazo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona, utilizando líquidos iónicos como promotores catalíticos, así como *p*-toluensulfonil azida en la reacción de diazotransferencia.



Esquema 4. Síntesis de diazodimedona utilizando dicetona, azida y líquido iónico como agente para la diazotransferencia.

Un método eficiente para la síntesis de diazocompuestos estables es la reacción de diazotransferencia de compuestos con metilenos activos. Las sulfonilazidas son usadas comúnmente como reactivos para la diazotransferencia y la reacción procede típicamente en presencia de un exceso de una base orgánica como la trietilamina.

Sin embargo, algunas sulfonilazidas como la *p*-tosil azida y la trifluorometansulfonil azida son sensibles al impacto y altamente explosivas, en la búsqueda de reactivos más seguros y fáciles de manipular, los químicos desarrollaron una gran variedad de nuevas sulfonilazidas, tales como: la mesil azida⁷, la *p*-

⁶ Ramachary, D. B., Narayana, V. V., & Ramakumar, K. (2008). *Tetrahedron Letters*, 49(17), 2704-2709.

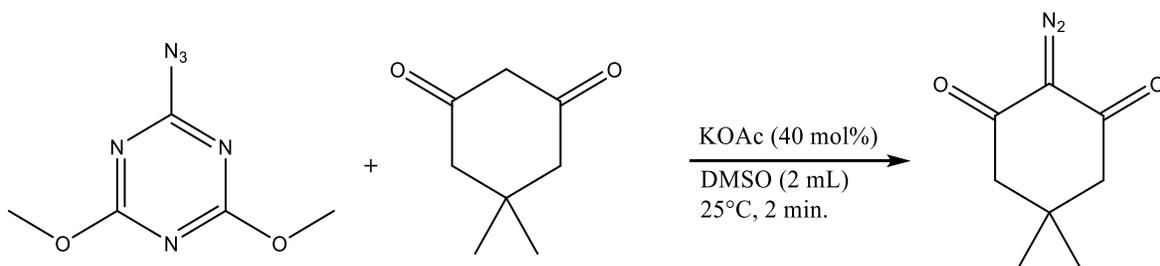
⁷ Taber, D. F.; Ruckle, R. E., Jr.; Hennessy, M. J. Mesyl Azide: A Superior Reagent for Diazo Transfer. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4077-4078.

dodecilbencensulfonil azida⁸, y heteroarilsulfonil azidas como el clorhidrato de imidazol 1-sulfonil azida⁹. A pesar de la estabilidad de estos agentes, su síntesis genera ácido hidrazoico y azida de sulfurilo, compuestos altamente tóxicos y explosivos. Para contrarrestar este problema se desarrollaron las sales de 2-azido-1,3-dimetilimidazolinio (ADM), como una nueva clase de agentes de diazotransferencia

Los reactivos (ADM) muestran una excelente estabilidad térmica, una baja explosividad y son convenientes para el aislamiento de productos diazo, sin embargo, los reactivos para la síntesis de ADM, son de precio alto, además de que son difíciles de manipular, lo que disminuye su eficiencia.

Por consiguiente, el desarrollo de nuevos agentes para diazotransferencia que sean seguros, eficientes y estables resultan de suma importancia dentro el campo de la síntesis orgánica. Es por eso que Xie y colaboradores¹⁰, reportan al 2-azido-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (ADT), como reactivo de diazotransferencia seguro y altamente eficiente, además de que es sólido y estable en almacenamiento.

En el mismo trabajo se reporta la ruta sintética para la obtención de 2-diazo-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (diazodimedona) con un rendimiento del 92%.



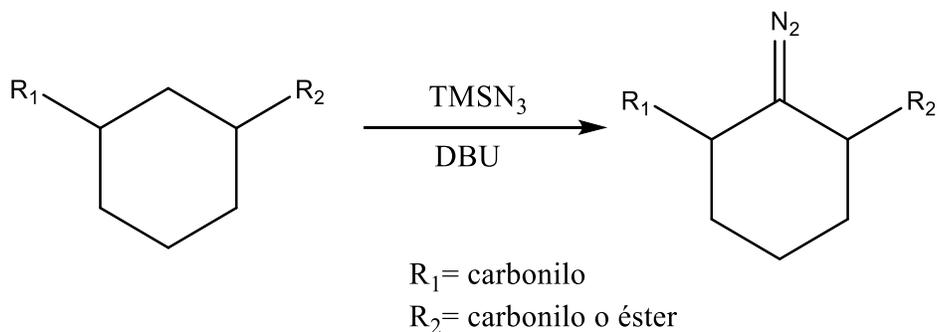
Esquema 5. Ruta sintética para la obtención de la diazodimedona, utilizando ADT como agente de diazotransferencia.

⁸ Hazen, G. G.; Weinstock, L. M.; Connell, R.; Bollinger, F. W. A Safer Diazotransfer Reagent. *Synth. Commun.* 1981, 11 (12), 947–956.

⁹ Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. An Efficient, Inexpensive, and Self-Stable Diazotransfer Reagent: Imidazole-1-sulfonyl Azide Hydrochloride. *Org. Lett.* 2007, 9, 3797–3800.

¹⁰ Xie, S., Yan, Z., Li, Y., Song, Q., & Ma, M. (2018). *The Journal of organic chemistry*, 83(18), 10916-10921.

Por último, Li, P., Xu, X. y colaboradores¹¹ proponen otra ruta sintética para la obtención de la diazodimedona, utilizando la 1,3 dicetona correspondiente, trimetilsilil azida (TMSN₃) y el 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU).



Esquema 6. Ruta sintética propuesta por Li, P., Xu, X. y colaboradores para la obtención de diazodimedona.

1.2 Rearreglo de Wolff

Es una reacción en química orgánica en la que un α -diazocarbonilo se convierte en una cetena por pérdida de nitrógeno molecular a través de un reordenamiento 1,2. El rearreglo de Wolff produce una cetena como intermediario, que puede reaccionar con nucleófilos débilmente ácidos, como el agua, los alcoholes y las aminas, para generar derivados de ácidos carboxílicos o sufrir reacciones de cicloadición [2 + 2] para formar anillos de cuatro miembros.

1.3.1 Antecedentes históricos

Ludwig Wolff empezó su carrera académica en la Universidad de Strasbourg, como estudiante de Rudolph Fittig. Desde 1891 hasta su muerte Wolff fue profesor

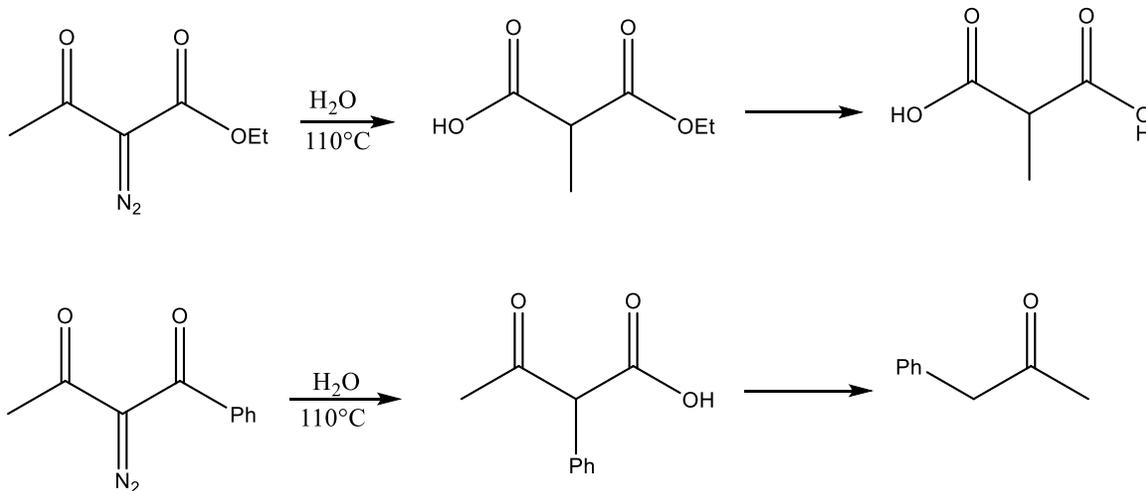
¹¹ Li, P., Xu, X., Chen, J., Yao, H., & Lin, A. (2018). Organic Chemistry Frontiers, 5(11), 1777-1781.

colaborador de química analítica en la Universidad de Jena. A principios del siglo XX, Wolff logra sintetizar las 2-diazo-1,3-dicetonas¹².

Wolff consideró los nuevos compuestos como 1,2,3-oxadiazoles ya que diferían en color y en reactividad en comparación de simples α -diazocetonas, sin embargo, la deficiencia de electrones en el grupo carbonilo adicional, fue suficiente para explicar la diferencia en la reactividad.

Años después Staudinger desarrolló la química de las cetonas¹³, mientras que Schröter logró sintetizar difenilcetonas al someter a calentamiento 2-diazo-1,2-difeniletanona¹⁴.

Estos resultados sugieren que la formación de ácidos carboxílicos en rearrreglos de Wolff “acuosos”, proceden a través de cetonas. Wolff adoptó este mecanismo en un artículo, que también describía rearrreglos catalizados por iones de plata de α -diazocetonas, como la diazoacetofenona.



Esquema 7. Primer ejemplo del Rearreglo de Wolff.

¹² Wolff, L. (1902). Ueber diazoanhydride. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 325(2), 129-195.

¹³ Staudinger, H. (1905). Ketene, eine neue Körperklasse. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 38(2), 1735-1739.

¹⁴ Schroeter, G. (1909). Über die Hofmann-Curtiusche, die Beckmannsche und die Benzilsäure-Umlagerung. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 42(2), 2336-2349.

Por más de 20 años, se consideró que el Rearreglo de Wolff poseía un muy bajo potencial para ser utilizado en la síntesis orgánica, este pensamiento cambió dramáticamente cuando métodos eficientes para la obtención de α -diazocetonas fueron desarrollados tales como la acilación de diazoalcanos y la diazotransferencia¹⁵.

1.3.2 Mecanismo

Los compuestos α -diazocarbonilo son más estables que los compuestos diazoicos simples debido a la donación de electrones del grupo diazo al resto del carbonilo, como consecuencia directa y a menos que estén restringidos por sustituyentes voluminosos, los α -diazocarbonilos generalmente adoptan un plano de geometría con las dos posibles conformaciones, s-cis y s-trans. Las interacciones electrónicas entre el átomo de oxígeno cargado negativamente y el nitrógeno cargado positivamente, contribuyen a la estabilización de la conformación s-cis.

Una cuestión muy importante en el mecanismo del Rearreglo del Wolff es la liberación de N_2 , esto puede ocurrir en un mecanismo concertado o paso a paso vía un carbeno como intermediario.

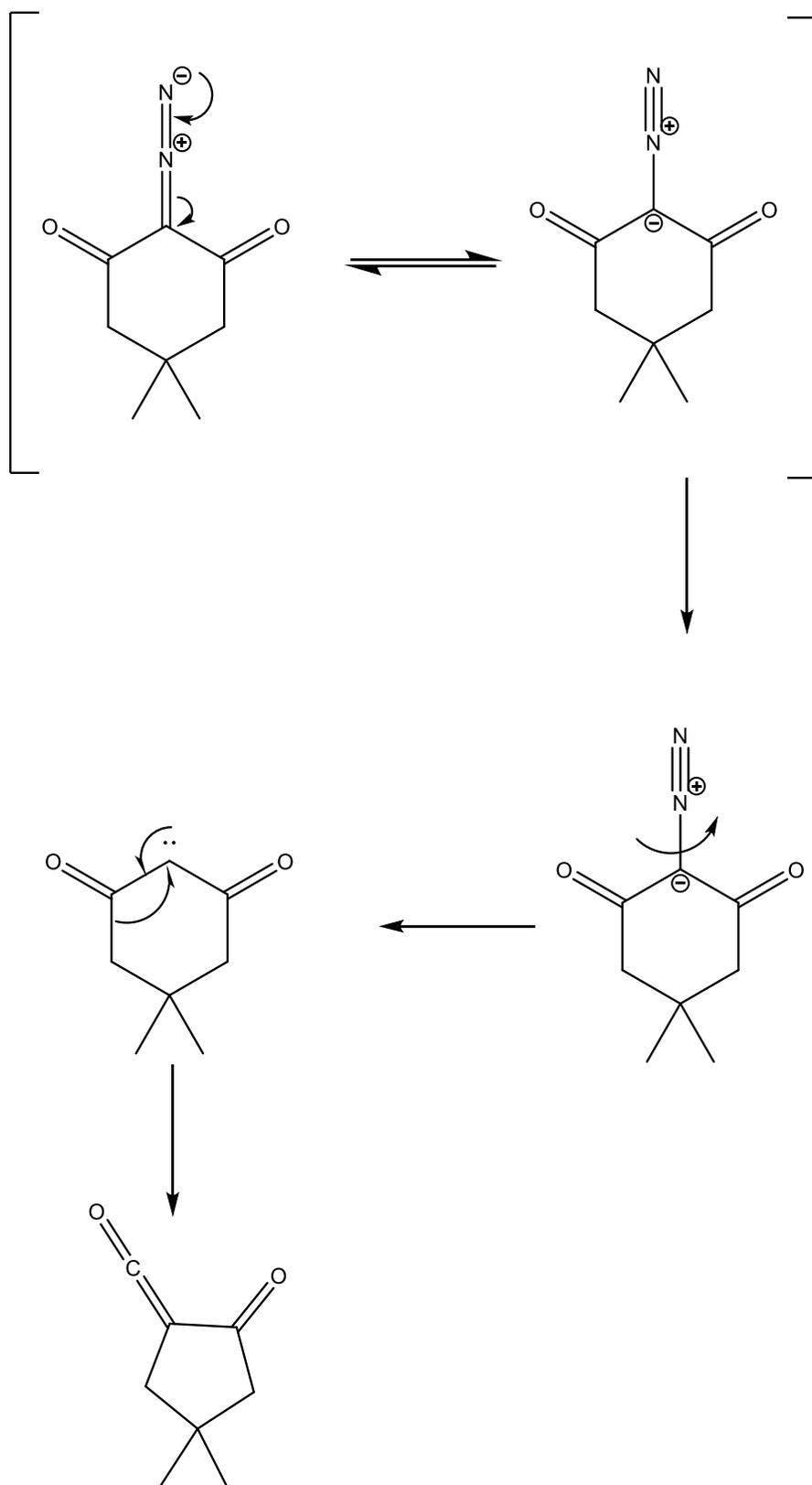
El reordenamiento concertado de Wolff se puede ver como un desplazamiento de nitrógeno por el grupo migrante. La participación de grupos vecinos (NGP), está muy extendida en procesos heterolíticos¹⁶, pero rara vez se encuentra en procesos homolíticos¹⁷.

Por lo tanto, el Rearreglo de Wolff concertado debe proceder desde el estado basal y el singulete excitado de las α -diazocetonas, en lugar de estados triplete excitados. La participación del grupo vecino normalmente se detecta mediante estudios estereoquímicos y cinéticos.

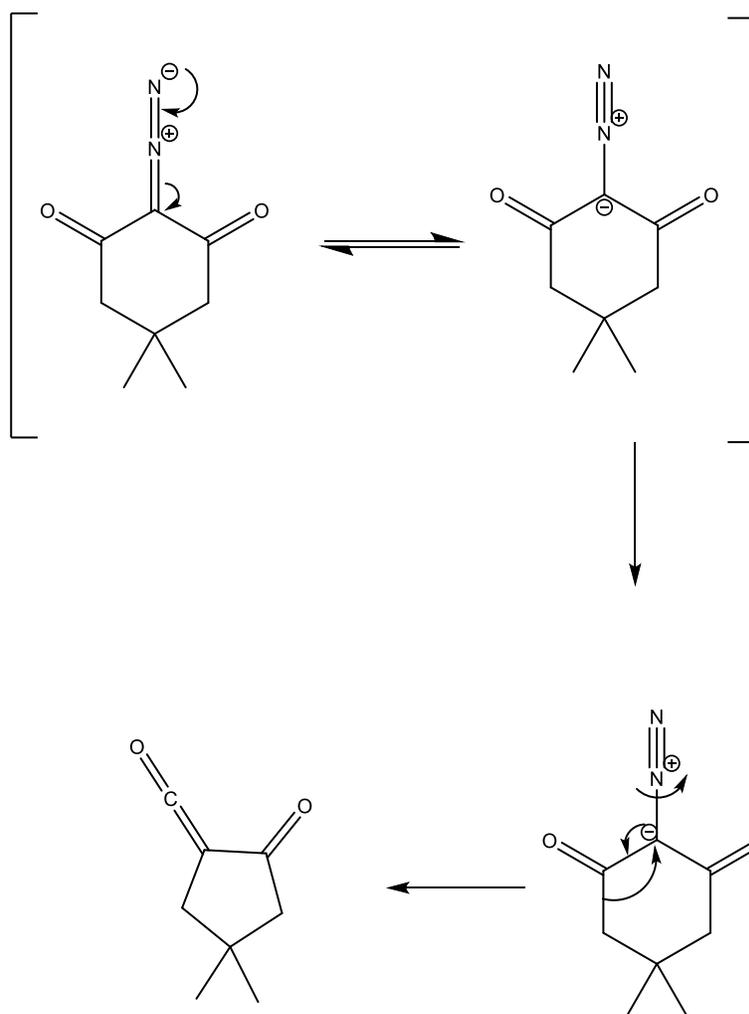
¹⁵ Arndt, F., & Eistert, B. (1935). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* (A and B Series), 68(1), 200-208.

¹⁶ Capon, B., & McManus, S. P. (1976). Plenum Publishing Corporation.

¹⁷ Jackson, R. A., Ingold, K. U., Griller, D., & Nazran, A. S. (1985). *Journal of the American Chemical Society*, 107(1), 208-211.



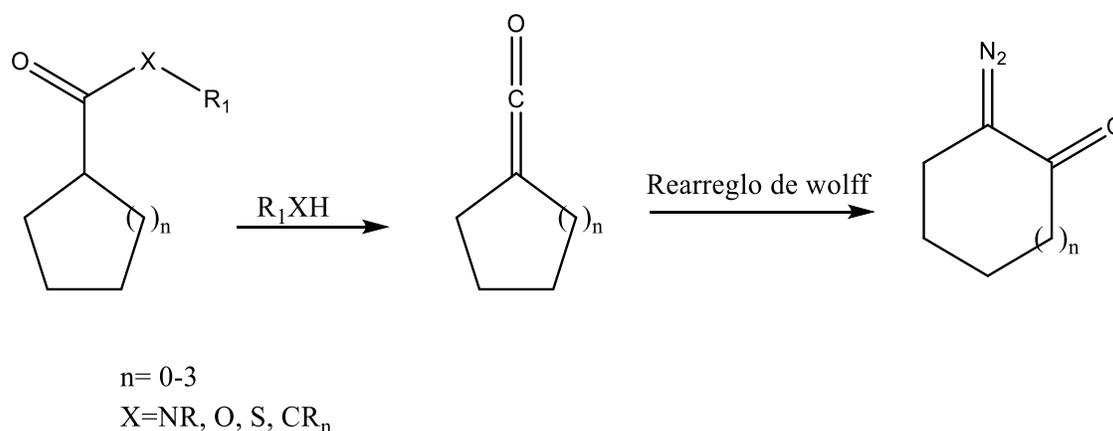
Esquema 8. Rearreglo de Wolff para la diazodimedona vía carbeno como intermediario.



Esquema 9. Rearreglo de Wolff para la diazodimedona mediante mecanismo concertado.

1.3.3 Contracción de un carbono en el anillo de α -diazocetonas cíclicas.

El Rearreglo de Wolff es altamente eficiente para la contracción del anillo de un carbono de α -diazocetonas cíclicas. Esta estrategia ha demostrado ser útil para la síntesis de sistemas de anillos tensados como ciclobutanos ($n = 0$) y compuestos policíclicos puenteados, así como para la síntesis total de moléculas complejas y productos naturales que pueden ser biológicamente activos. La reacción se puede activar tanto en condiciones fotoquímicas como en condiciones térmicas.



Esquema 10. Contracción del anillo de α -diazocetonas.

1.4 Reacción multicomponente

El desarrollo sustentable¹⁸ se ha convertido en un ideal fundamental del siglo XXI, siendo el aspecto más importante la conservación y gestión de los recursos para el desarrollo. La química verde se define como el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas¹⁹. Esta definición marca un cambio importante en la química, ya que considera el impacto en el medio ambiente durante el diseño de nuevas moléculas o bien durante los procesos de formación de las mismas, involucrando el impacto ambiental que poseen tanto los productos químicos y sus procesos de obtención, como criterios de diseño. La ideología de la química verde requiere el desarrollo de nuevas reactividades químicas y de nuevas condiciones de reacción que puedan proporcionar beneficios para la síntesis química en términos de recursos y eficiencia energética, selectividad del producto, simplicidad operativa, salud y seguridad ambiental.

En el diseño de la estrategia sintética es crítico identificar e implementar reacciones que generen complejidad y un rápido ensamble del esqueleto

¹⁸ Clark, J. H. (1999). *Green Chemistry*, 1(1), 1-8.

¹⁹ Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301-312.

molecular, con buenos rendimientos y mediante el uso de reactivos ambientalmente amigables²⁰.

Sin embargo, en la síntesis de moléculas complejas se emplean rutas sintéticas convergentes evitando en lo posible la síntesis lineal porque la complejidad preparativa aumenta en proporción al número de pasos del proceso sintético. Esto se refleja en múltiples etapas de aislamiento y operaciones de purificación (cristalización, extracción, destilación, cromatografía, etc.), que dan como resultado rendimientos bajos.

Es por eso que el desarrollo de las reacciones multicomponentes (MCR), se vuelven de gran importancia en la industria química.

La MCR se define como un proceso en el cual tres o más reactivos forman un aducto final a través de un mecanismo de reacción unificado²¹.

Entre estas reacciones encontramos: la reacción de Mannich, Ugi, Biginelli, Hantzsch, Passerini, Strecker, etc.,²² los cuales son métodos eficientes, ampliamente utilizados y reconocidos en el área de la síntesis orgánica para preparar moléculas estructuralmente complejas o intermediarios aislables útiles en rutas de síntesis prácticas y simples, lo que contribuye a mantener un interés elevado por estos métodos de síntesis, además de impulsar el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas.

²⁰ Hooper, M. M., & DeBoef, B. (2009). *Journal of chemical education*, 86(9), 1077.

²¹ Ngouansavanh, T., & Zhu, J. (2007). *Angewandte Chemie*, 119(30), 5877-5880.

²² Nicolaou, K.C.; Añico, R.; Hartwing, W.; *Handbook of combinatorial chemistry*. 1998, 2, pp, 685-705

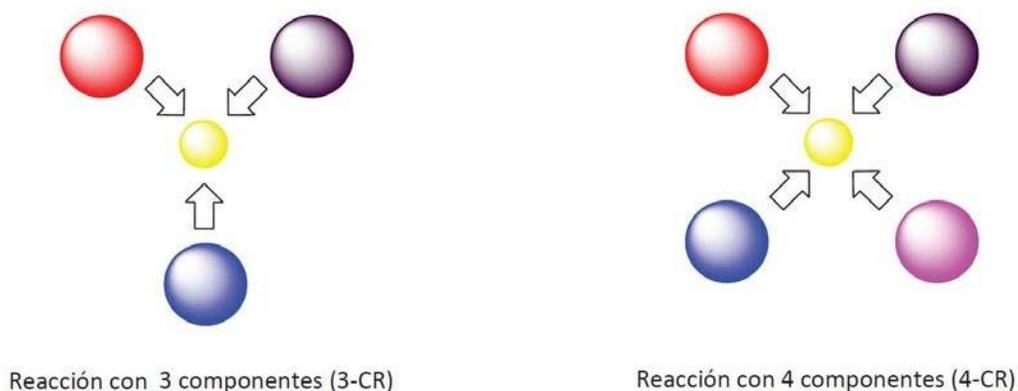


Figura 3. Principio de las reacciones multicomponentes.

Estas reacciones son muy eficaces por que permiten acceder a moléculas altamente funcionalizadas con transformaciones simples y directas de un solo paso y porque cada componente añade un elemento de diversidad molecular al producto final.

En comparación con las síntesis convencionales la MCR presenta muchas ventajas tales como:

- El producto final se obtiene a partir de una secuencia de multietapas que conduce, idealmente, a un solo compuesto.
- La accesibilidad a un gran número de compuestos y moléculas complejas.
- La sencillez de sus procedimientos, son procesos que requieren un único recipiente, y un único proceso de purificación, por lo que hay gran ahorro de solventes y reactivos²³.
- Los MCR son de alto rendimiento.

²³ Dömling, A. (2006). *Chemical reviews*, 106(1), 17-89.

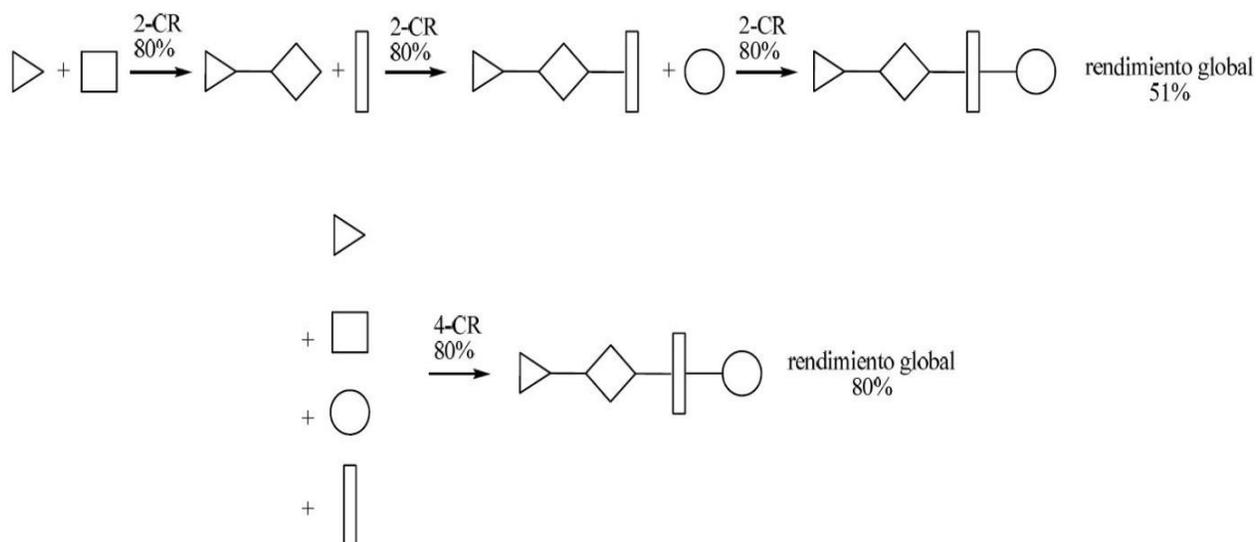


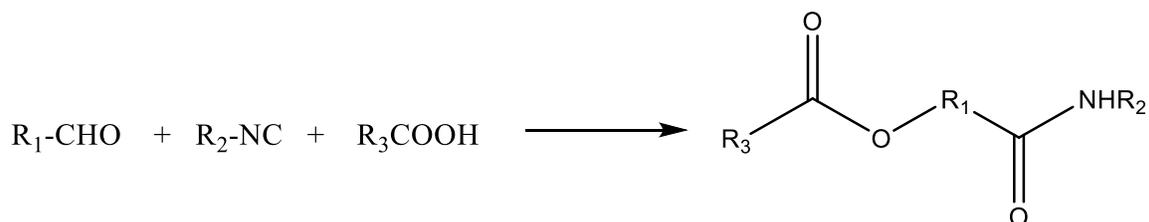
Figura 4. Comparación entre síntesis clásica y síntesis multicomponente.

La metodología constituye una gran herramienta para la industria farmacéutica²⁴, cuando tales reacciones permiten la combinación de materiales de partida de origen comercial o fácilmente asequibles,

1.4.1 Ejemplos de reacción multicomponente

1.4.1.1 Reacción de Passerini (3CR)

Esta reacción implica un aldehído (o más, generalmente un compuesto carbonilo), un ácido carboxílico y un isonitrilo, para formar en un solo paso la α -hidroxiamida²⁵.



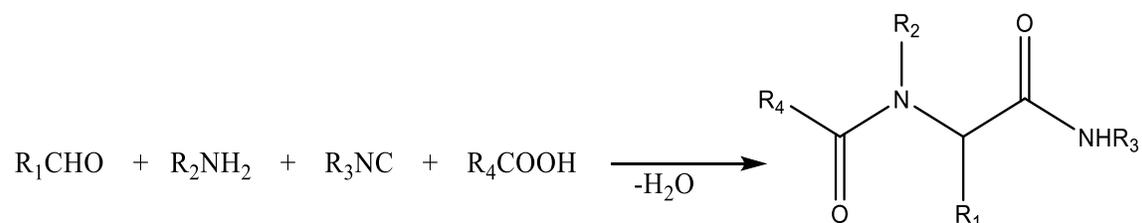
Esquema 11. Reacción de Passerini.

²⁴ El Kaim, L., & Grimaud, L. (2009). *Tetrahedron*, 11(65), 2153-2171.

²⁵ Kreye, O., Tóth, T., & Meier, M. A. (2011). *Journal of the American Chemical Society*, 133(6), 1790-1792.

1.4.1.2 Reacción de Ugi (4CR)

Esta reacción implica un aldehído, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo, con lo que se tiene acceso a las α -amidoamidas²⁶ en una sola etapa.



Esquema 12. Reacción de Ugi.

La reacción de Ugi es el método de elección para generar bibliotecas químicas de compuestos que potencialmente pueden ser probados en varios objetivos biológicos.

Muchos esfuerzos se han hecho en los últimos años con el fin de ampliar la diversidad de estructuras accesibles²⁷ y para extender el ámbito de aplicación de estas reacciones, ya sea por el uso de reactivos bifuncionales, por transformaciones del producto de la reacción, o por el reemplazo del ácido carboxílico con otros derivados de ácido

1.5 Síntesis asistida por microondas

Desde la década de 1970, los químicos Jacques Livage y Jean Rouxel establecieron la denominación de “Soft Chemistry” para aquellas nuevas rutas sintéticas en las cuales la temperatura a la que se realiza la síntesis no es muy elevada. En contraposición a estos métodos en los que la variable a disminuir es la temperatura, en los métodos de “Química rápida” o “Fast Chemistry”, la variable que se reduce es el tiempo de reacción.²⁸ Entre estos cabe citar a la síntesis

²⁶ Dömling A, Ugi I. (2000). *Angew Chem Int Ed Engl.* 39(18):3168-3210.

²⁷ Marcaccini, S., & Torroba, T. (2007). *Nature Protocols*, 2(3), 632.

²⁸ Gonjal, J. P., & Morán, E. (2011). In *Anales de Química* (Vol. 107, No. 2).

asistida por microondas, la cual constituye parte esencial del presente trabajo.

1.5.1 Principios del calentamiento por microondas

1.5.1.1 El espectro electromagnético

Las microondas son parte del espectro electromagnético, se encuentran en el intervalo de 0.3 a 300 GHz, que corresponden a longitudes de onda entre 1 mm y 1 m (**Figura 5**). Los hornos de microondas caseros y los reactores de microondas dedicados a la síntesis química, operan a una frecuencia de 2.5 GHz, lo que corresponde a una longitud de onda de 12.25 cm.

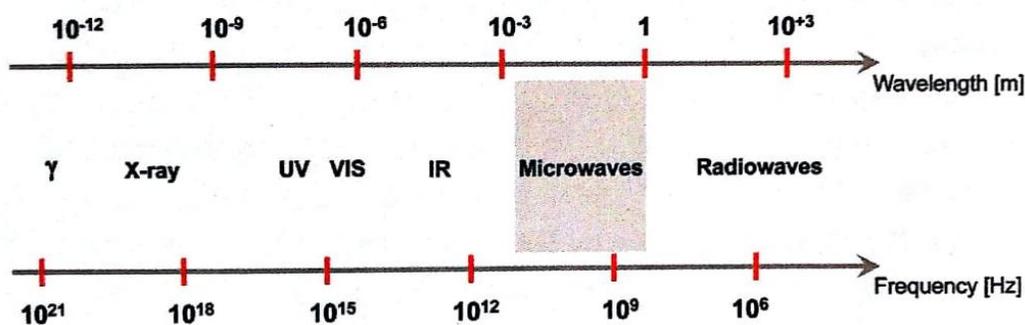


Figura 5. Espectro electromagnético.

La energía de la irradiación de microondas es demasiado baja para romper enlaces moleculares²⁹, por lo que las microondas no “inducen” reacciones químicas mediante absorción directa de la irradiación, únicamente suministran altas temperaturas en tiempos cortos que son altamente benéficos en síntesis química.

²⁹ E. Neas, M. Collins, H.M. Kingston, L.B. Jassie (Eds.) (1988). *American Chemical Society*, Washington, DC.

1.5.1.2 Calentamiento dieléctrico por microondas

La síntesis por microondas se basa en un calentamiento eficiente de materiales (en muchos casos disolventes) mediante efectos del calentamiento dieléctrico. El proceso de calentamiento se puede explicar mediante dos mecanismos (**Figura 6**).

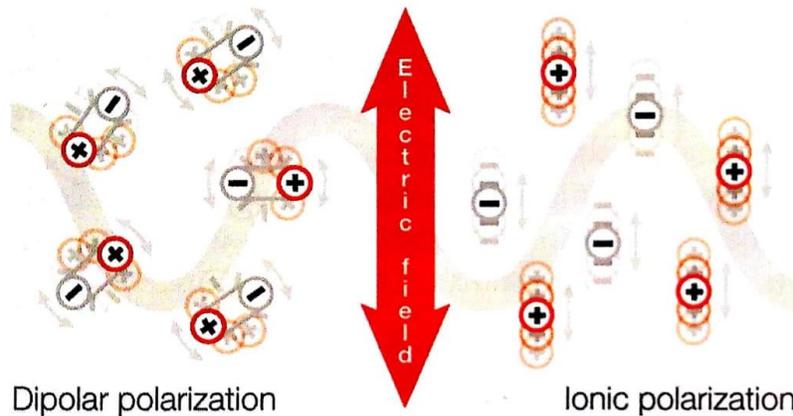


Figura 6. Ilustración de los dos principios del calentamiento dieléctrico.

1.5.1.3 Polarización dipolar

Para que una sustancia sea capaz de generar calor cuando se irradia con microondas, debe poseer un dipolo, es decir, en su estructura debe tener una parte cargada negativamente y una parte cargada positivamente. Dado que el campo de microondas está oscilando, los dipolos en los campos se alinean con el campo de oscilación. Este alineamiento causa rotación, lo que resulta en fricción y, en última instancia, en energía térmica.

1.5.1.4 Conducción iónica

Durante la conducción iónica, las partículas cargadas que se encuentran completamente disueltas, oscilan hacia atrás y hacia adelante bajo la influencia de la irradiación de microondas, esta oscilación provoca colisiones de las partículas

cargadas con moléculas o átomos vecinos, las cuales son responsables de la creación de energía térmica.

Con el calentamiento dieléctrico, la energía eléctrica es convertida en energía cinética, esta energía, finalmente se convierte en calor.

1.5.1.5 Propiedades dieléctricas

Cuando se utiliza el término “calentamiento dieléctrico”, se sugiere que aplica para materiales que poseen ciertas características dieléctricas que sean eficientes para ser aplicadas en un campo de microondas. Las características de estos materiales por ejemplo de los disolventes, dependen de la habilidad específica de convertir la energía electromagnética en calor, dicha habilidad se conoce como, $\tan \delta$ y está definida de la siguiente forma:

$$\tan \delta = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'}$$

Donde: ε'' = pérdida dieléctrica, que es la eficiencia con la que la radiación electromagnética es convertida en calor, mientras que ε' = constante dieléctrica, que es la polarizabilidad de las moléculas en un campo eléctrico.

Se requiere un disolvente con una $\tan \delta$ alta para un calentamiento rápido bajo irradiación por microondas, es por eso que los disolventes con una $\tan \delta$ baja, en principio no son útiles en síntesis por microondas.

High ($\tan \delta > 0.5$)		Medium ($\tan \delta 0.1 - 0.5$)		Low ($\tan \delta < 0.1$)	
Solvent	$\tan \delta$	Solvent	$\tan \delta$	Solvent	$\tan \delta$
Ethylene glycol	1.350	2-Butanol	0.447	Chloroform	0.091
Ethanol	0.941	Dichlorobenzene	0.280	Acetonitrile	0.062
DMSO	0.825	NMP	0.275	Ethyl acetate	0.059
2-Propanol	0.799	Acetic acid	0.174	Acetone	0.054
Formic acid	0.722	DMF	0.161	THF	0.047
Methanol	0.659	Dichloroethane	0.127	Dichloromethane	0.042
Nitrobenzene	0.589	Water	0.123	Toluene	0.040
1-Butanol	0.571	Chlorobenzene	0.101	Hexane	0.020

Figura 7. Disolventes orgánicos más comúnmente utilizados clasificados conforme a su eficiencia de calentamiento.

En general, la interacción de las microondas con la materia se caracteriza por tres diferentes procesos que son: absorción, transmisión y reflexión. Mientras que los materiales altamente dieléctricos, como los disolventes orgánicos polares, conducen a una fuerte absorción de las microondas y, en consecuencia, a un rápido calentamiento del medio, los materiales no polares (transparentes a las microondas) muestran solo pequeñas interacciones. Las microondas pasan por tales materiales. Esto los hace adecuados como materiales de construcción para reactores, si la radiación de las microondas se refleja en la superficie del material, casi no hay introducción de energía en el sistema.

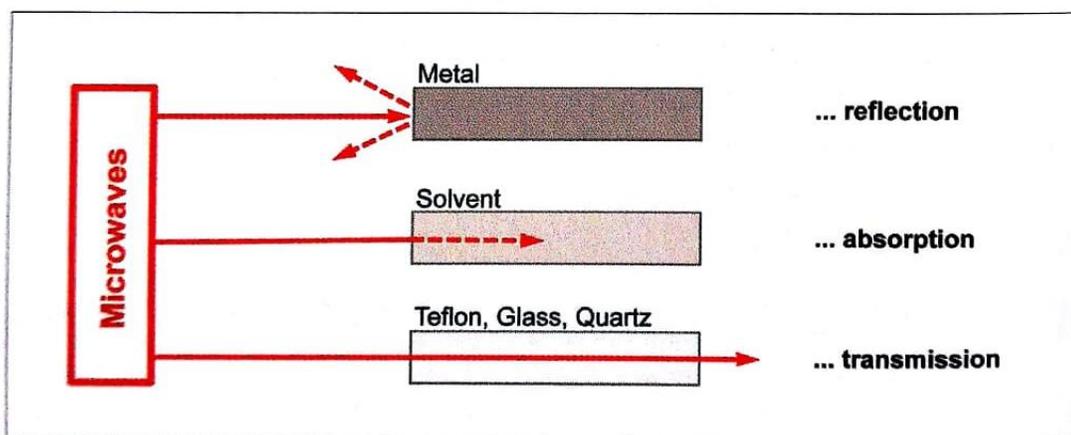


Figura 8. Interacción de diferentes materiales con microondas: materiales conductores (metales), materiales absorbentes (disolventes) y materiales aisladores (teflón, vidrio, cuarzo).

1.5.2 Beneficios de la síntesis por microondas

En general, la mayoría de las reacciones químicas se calientan utilizando equipos tradicionales de transferencia de calor, tales como baños de aceite, baños de arena y chaquetas de calentamiento. Estas técnicas en ocasiones pueden requerir tiempos de reacción largos y un gradiente de temperatura se puede desarrollar dentro de la muestra. Es decir que la distribución del calor en el sistema puede no ser homogénea. Además, se puede llegar a dar situaciones en las cuales el sobrecalentamiento del medio de reacción, provoque la descomposición del sustrato inicial y/o el producto de interés.

En contraste, la irradiación de microondas da como resultado un calentamiento interno de eficiencia energética mediante el acoplamiento directo de la energía de microondas con dipolos y / o iones que están presentes en la mezcla de reacción, las microondas pasan por la pared (casi) transparente del microondas y calientan la mezcla de reacción sobre una base molecular.

Debido a este calentamiento directo en el seno de la reacción (sin calentamiento inicial de la superficie del recipiente), la irradiación por microondas da como resultado gradientes de temperatura invertidos en comparación con un sistema convencional. Además, la conversión de energía electromagnética en energía térmica funciona de manera altamente eficiente y da como resultado velocidades de calentamiento extremadamente rápidas

Debido al rápido calentamiento a la temperatura deseada, se suprime la formación de subproductos³⁰. Esta es otra gran ventaja del calentamiento por microondas, ya que significa que se pueden lograr mayores rendimientos de producto y se simplifica el trabajo.

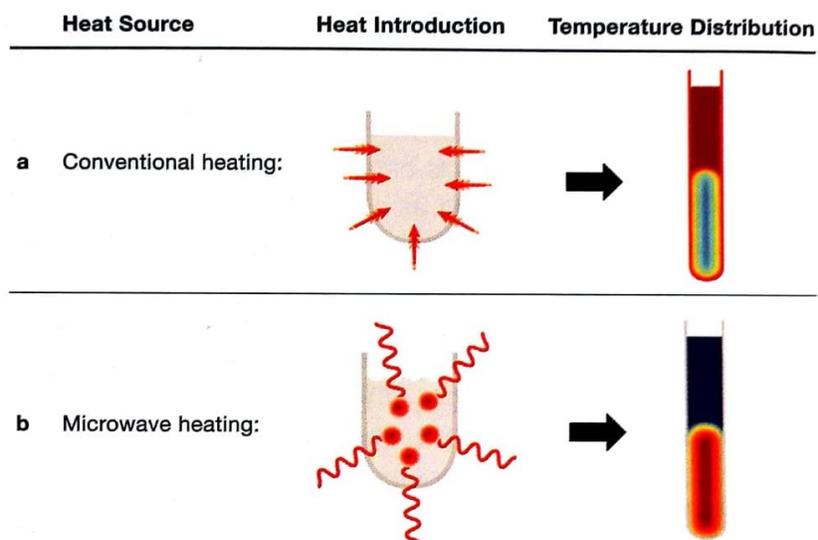


Figura 9. Ilustración de una mezcla de reacción con a) calentamiento convencional y b) con calentamiento con microondas.

³⁰ Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B., & Westman, J. (2001). *Tetrahedron*, 57, 9225-9283.

En años recientes, la química asistida por microondas ha suscitado un cambio significativo en la química orgánica, ya que ofrece varias ventajas, tales como³¹:

- Aceleración drástica de transformaciones que requieren tiempos largos de reacción.
- Reacciones más limpias, es decir, generación de menor cantidad de subproductos.
- Como consecuencia de lo anterior, los rendimientos se ven incrementados.

1.6 Carburo de Silicio. Calentamiento por microondas de mezclas de reacción no absorbentes.

La síntesis química por microondas generalmente se basa en la capacidad de una mezcla de reacción para absorberlas eficientemente, aprovechando tanto los fenómenos de calentamiento dieléctrico, como la polarización dipolar o el mecanismo de conducción iónica, en consecuencia, la mezcla de reacción debe ser absorbente de microondas para ser calentada eficientemente. Sin embargo, los disolventes orgánicos comúnmente usados son casi transparentes a las microondas. Si los compuestos disueltos (materiales de partida, reactivos, catálisis, etc.) no absorben el microondas, la mezcla de reacción no se puede calentar.

Si bien los recipientes de teflón son completamente transparentes a las microondas, los viales de vidrio de borosilicato habituales, absorben microondas hasta cierto punto y, por lo tanto, pueden ayudar a calentar de forma pasiva una mezcla de reacción. Sin embargo, en algunos casos no se logra un calentamiento suficiente, por lo tanto, se han utilizado varias estrategias para superar este problema, como cambiar a disolventes más polares o la adición de materiales de absorción fuerte.

³¹ Sharma, A., Appukkuttan, P., & Van der Eycken, E. (2012). *Chemical Communications*, 48(11), 1623-1637.

Sin embargo, todos estos métodos invasivos tienen una clara desventaja en cuanto a que la polaridad del sistema del disolvente original se modifica, lo que puede conducir a diferentes vías de reacción o rendimientos de productos significativamente más bajos. Además, si se usan, los aditivos polares pueden complicar significativamente el trabajo.

Como una alternativa no invasiva perfecta, el carburo de silicio se ha convertido en un material ideal para mejorar las velocidades de calentamiento de la mezcla de reacciones no polares ya que absorbe fuertemente la energía de microondas y, posteriormente, transfiere rápidamente la energía térmica generada por los fenómenos de conducción a la mezcla de reacción.

Esto permite que las mezclas de reacción transparentes a las microondas o que absorben poco se calienten eficientemente a temperaturas y presiones extremadamente altas. Además, debido a su alto punto de fusión (aprox. 2700 ° C) y su muy bajo coeficiente de expansión térmica, el SiC, puede emplearse a temperaturas extremadamente altas³². Asimismo, debido a la rápida distribución del calor dentro del material, se pueden excluir los puntos calientes y se garantiza una distribución homogénea de la temperatura³³ y un calentamiento uniforme dentro de todo el material.



Figura 10. Accesorios de reactor de microondas fabricados con carburo de silicio: (a) recipiente de reacción de 10 ml junto a un vial de borosilicato estándar con las mismas dimensiones para instrumentación monomodo, (b) placas de microtitulación con diferentes matrices y (c) cilindros de SiC para un microondas multimodo.

Por lo tanto, la mezcla en sí, está puramente calentada por la los principios de convección y conducción, en lugar de por el calentamiento interno del núcleo³⁴.

³² Kremsner, J. M., & Kappe, C. O. (2006). *The Journal of organic chemistry*, 71(12), 4651-4658.

³³ Obermayer, D., Gutmann, B., & Kappe, C. O. (2009). *Angewandte Chemie International Edition*, 48(44), 8321-8324.

³⁴ Kremsner, J. M., & Kappe, C. O. (2006). *The Journal of organic chemistry*, 71(12), 4651-4658.

1.7 Oxazinonas

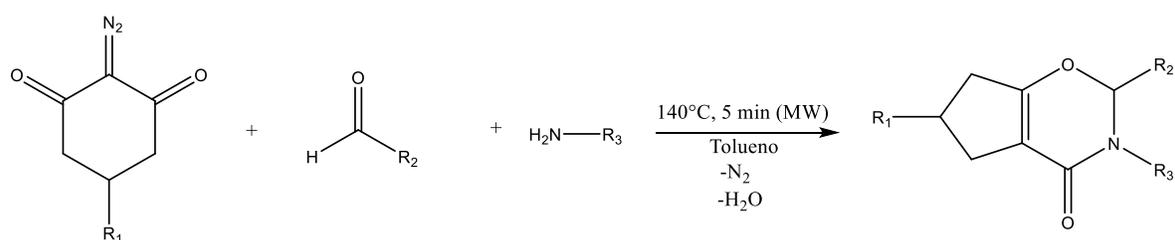
Las oxazinonas son compuestos heterocíclicos de seis miembros, que contienen en su estructura un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno con la presencia de un doble enlace C=O. La existencia de isómeros depende de la posición relativa de los heteroátomos, así como la de la doble ligadura.

Los heterocíclicos, provenientes de fuentes naturales actúan como guía para el desarrollo de nuevas moléculas con interés biológico.³⁵

1.7.1 Métodos de síntesis para la obtención de oxazinonas

La eficiencia de una síntesis química se puede medir por parámetros tales como selectividad y rendimiento global, pero también por la materia prima de la que se parte, el tiempo que se utiliza en la síntesis, los requerimientos de energía, así como la toxicidad y peligro de los desechos.

Presset, Coquerel y colaboradores reportan una síntesis “eco-friendly” para la síntesis de 1,3-oxazin-4-onas³⁶, en su trabajo mencionan que se basan en la síntesis asistida por microondas de aldidas.³⁷ Utilizan una mezcla 1: 1: 1 de una 2-diazo-1,3-dicetona, un aldehído y una amina primaria y obtienen las oxazinonas bajo irradiación de microondas, en rendimientos mayores al 71%.



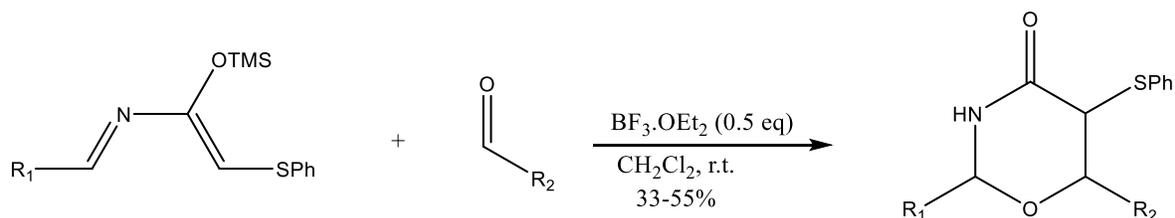
Esquema 13. Ruta sintética para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas, propuesta por Presset y colaboradores.

³⁵ a). Gribble, G. W., & Joule, J. (Eds.). (2009). (Vol. 21). Elsevier. b) Sadjadi, S., & Heravi, M. M. (2011). 67(15), 2707-2752.

³⁶ Presset, M., Coquerel, Y., & Rodriguez, J. (2009). *Organic Letters*, 11(24), 5706-5709.

³⁷ Paquin, L., Hamelin, J., & Texier-Boullet, F. (2006). *Synthesis*, 2006(10), 1652-1656.

Panunzio en 2006 reporta la obtención fácil de 5-feniltio-1,3-oxazinan-4-onas³⁸, a partir de 1,3-azadienos preparados a partir de sililiminas y cetenas, utilizando aldehídos como dienófilos.



Esquema 14. Síntesis de 1,3-oxazin-4-onas reportada por Panunzio.

1.7.2 Importancia biológica de las oxazinonas

El interés en las 1,3-oxazin-4-onas radica en su amplia gama de aplicaciones, dado que han demostrado presentar actividades biológicas interesantes³⁹, jugando un rol importante en la rama de la medicina. En el ramo industrial estos compuestos tienen diversos usos, por ejemplo, como agentes herbicidas.

Recientemente, algunas nuevas oxazinonas y sus derivados se han utilizado como agentes antiinflamatorios, antimicrobianos y anti-VIH.

Moya, Castillo y colaboradores⁴⁰, reportan el aislamiento e identificación de la brevioxima proveniente de la *penicillium brevicompactum*. Este es un nuevo compuesto con una estructura de oxima heterocíclica inusual, que exhibe una actividad biológica como inhibidor de la hormona de la juventud, también conocida como dehidroepiandrosterona (DHEA).

³⁸ Panunzio, M., Tamanini, E., Bandini, E., Campana, E., D'Aurizio, A., & Vicennati, P. (2006). *Tetrahedron*, 62(52), 12270-12280.

³⁹ Konopa, J. (2001). *Pure and Applied Chemistry*, 73(9), 1421-1428.

⁴⁰ Moya, P., Castillo, M., Primo-Yúfera, E., Couillaud, F., Martínez-Mañez, R., Garcerá, M. D., ... & Martínez-Pardo, R. (1997). *The Journal of organic chemistry*, 62(24), 8544-8545.

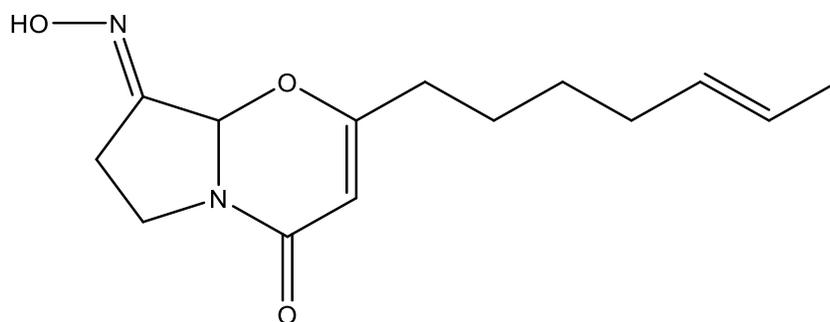


Figura 11. Estructura de la brevioxima, inhibidor de la hormona de la juventud.

En 1998 Pierce, Parsons y colaboradores, reportan la síntesis exitosa de Efavirenz⁴¹, una trifluorometil-1,3-oxazin-2-ona que es una transcriptasa inversa no nucleósida que presenta una potencial actividad frente a cepas mutantes de VIH.

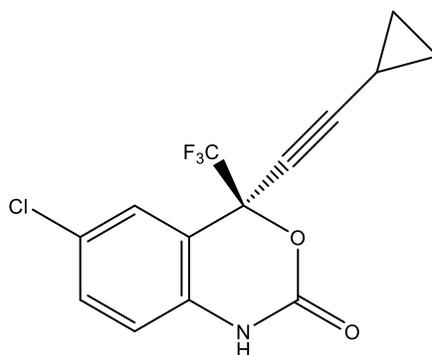


Figura 12. Estructura del Efavirenz.

El cáncer de colon es un tumor maligno común del tracto digestivo con mal pronóstico y alta mortalidad. El tratamiento del cáncer de colon, se enfrenta a grandes problemas y el mayor desafío que enfrenta es debido a una baja tasa de diagnóstico en la etapa temprana y luego a la invasión y metástasis en la etapa media. La incidencia del cáncer de colon está aumentando a un ritmo alarmante y alrededor de 655,000 personas mueren de cáncer de colon cada año.⁴²

⁴¹ Pierce, M. E., Parsons, R. L., Radesca, L. A., Lo, Y. S., Silverman, S., Moore, J. R., ... & Luo, C. (1998). *The Journal of Organic Chemistry*, 63(23), 8536-8543.

⁴² Bu, J., Li, H., Li, X. Y., Liu, L. H., Sun, W., & Xiao, T. (2015). *Disease markers*, 2015.

En el 2014, Wu, Shen y colaboradores, reportan resultados muy favorables en un estudio en el que se emplean derivados de oxazinonas para la inducción de apoptosis en células HT-29⁴³, que es una línea tumoral humana derivada de adenocarcinoma de colon.

De la misma manera, varias benzoxazinonas exhiben diversas propiedades farmacológicas, como el antagonismo al receptor de progesterona,⁴⁴ antitumorales,⁴⁵ antivirales,⁴⁶ antitrombóticos,⁴⁷ antimicobacterianos,⁴⁸ Antiinflamatorios,⁴⁹ antidiabéticos e hipolipemiantes⁵⁰. Además de estas aplicaciones, también ha sido reportado su actividad como inhibidores de la elastasa de leucocitos humanos⁵¹ y recaptación de serotonina.⁵²

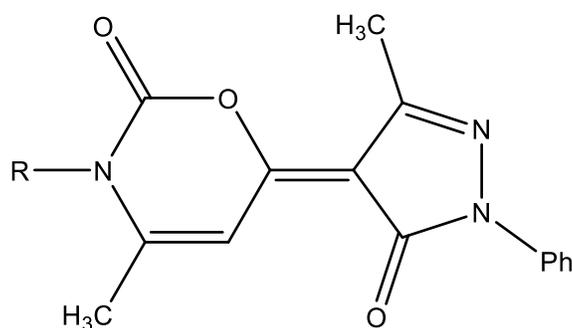


Figura 13. Estructura general para las benzoxazinonas.

⁴³ Wu, Y. L., Shen, L. W., Ding, Y. P., Wei, C. H., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). *In Advanced Materials Research* (Vol. 908, pp. 220-223). Trans Tech Publications.

⁴⁴ Kern, J. C., Terefenko, E. A., Fensome, A., Unwalla, R., Wrobel, J., Zhu, Y., ... & Zhang, P. (2007). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(1), 189-192.

⁴⁵ Bolognese, A., Correale, G., Manfra, M., Lavecchia, A., Mazzoni, O., Novellino, E., ... & Loddo, R. (2002). *Journal of medicinal chemistry*, 45(24), 5217-5223.

⁴⁶ Jarvest, R. L., Connor, S. C., Gorniak, J. G., Jennings, L. J., Serafinowska, H. T., & West, A. (1997). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(13), 1733-1738.

⁴⁷ Hsieh, P. W., Hwang, T. L., Wu, C. C., Chang, F. R., Wang, T. W., & Wu, Y. C. (2005). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(11), 2786-2789.

⁴⁸ Waisser, K., Gregor, J., Kubicová, L., Klimešová, V., Kuneš, J., Macháček, M., & Kaustová, J. (2000). *European journal of medicinal chemistry*, 35(7-8), 733-741.

⁴⁹ Hsieh, P. W., Chang, F. R., Chang, C. H., Cheng, P. W., Chiang, L. C., Zeng, F. L., ... & Wu, Y. C. (2004). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(18), 4751-4754.

⁵⁰ Madhavan, G. R., Chakrabarti, R., Reddy, K. A., Rajesh, B. M., Balraju, V., Rao, P. B., ... & Iqbal, J. (2006). *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(2), 584-591.

⁵¹ Colson, E., Wallach, J., & Hauteville, M. (2005). *Biochimie*, 87(2), 223-230.

⁵² Atkinson, P. J., Bromidge, S. M., Duxon, M. S., Gaster, L. M., Hadley, M. S., Hammond, B., ... & Rami, H. K. (2005). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(3), 737-741.

HIPÓTESIS

Tomando en cuenta que la reacción multicomponente efectuada entre la diazodimedona, una amina y un aldehído aromático, permite el acceso a 1,3-oxazin-4-onas de forma eficiente, el uso de piridincarboxaldehídos en la reacción, permitirá la presencia de un anillo piridínico como sustituyente, el cual podrá ser activado con anhídrido trifluometansulfónico (Tf₂O) para la posterior adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)etena. Esto con la finalidad de obtener moléculas con posible actividad biológica.

OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar la síntesis de una nueva familia de 1,3-oxazin-4-onas, a partir de la reacción multicomponente entre un compuesto diazo (diazodimedona), un aldehído y una serie de aminas con sustituyentes alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos.

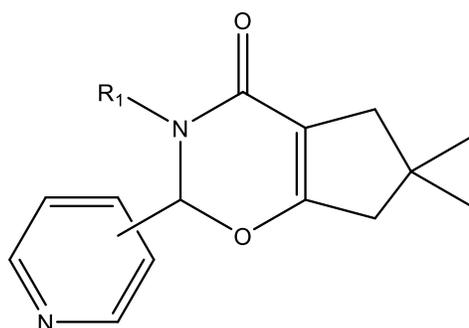


Figura 14. Estructura general 1,3-oxazin-4-onas.

3.1.1 Objetivos particulares

- Estudiar los efectos que se pudieran presentar como resultado de la posición del aldehído presente en el piridincarboxaldehído.
- Analizar la importancia del efecto estérico en la formación de las 1,3-oxazin-4-onas, como resultado del sustituyente presente en la amina.
- Analizar las ventajas que puede representar el uso de un reactor de síntesis en la obtención de los compuestos de interés.
- Efectuar la activación del anillo de piridina presente en las 1,3-oxazin-4-onas, mediante el uso de anhídrido trifluorometansulfónico y su posterior adición de acetales de bis(trimetilsilil)cetena.
- Realizar pruebas biológicas, 1,3-oxazin-4-onas, con la finalidad de determinar su posible actividad citotóxica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de Diazodimedona

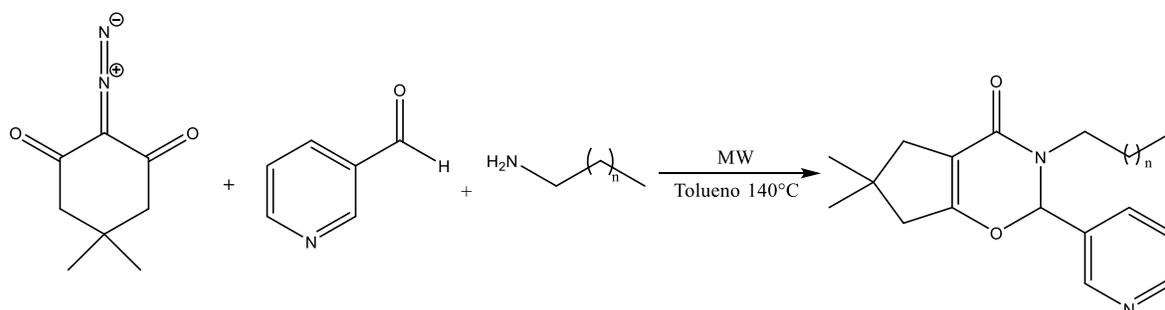
La síntesis de diazodimedona, se realizó haciendo reaccionar 2 equivalentes de *p*-toluensulfonyl azida con 1 equivalente de dimedona y 1.5 equivalentes de *tert*-butóxido de potasio (*t*BuOK) a 25°C por aproximadamente 20 minutos.

La purificación de este producto se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel sílice (malla 60-200 Å) y como fase móvil se utilizó una mezcla de hexano/acetato de etilo en diferentes gradientes.

Se obtuvo un rendimiento del 13%, por lo que se procedió a utilizar la diazodimedona comercial de la marca Sigma Aldrich.

4.2 Síntesis preliminar

Primeramente, se realizó una reacción multicomponente utilizando como reactivos de partida, el 3-piridincarboxaldehído, una amina alifática y diazodimedona. (Esquema 15)



Esquema 15. Esquema general de reacción.

Se realizaron dos experimentos usando como materias primas para **1a**, diazodimedona, 3-piridincarboxaldehído, y hexadecilamina y para **1b**, diazodimedona, 3-piridincarboxaldehído y octilamina, se depositaron en un reactor de vidrio convencional (borosilicato). Se sometieron a MW a 140°C

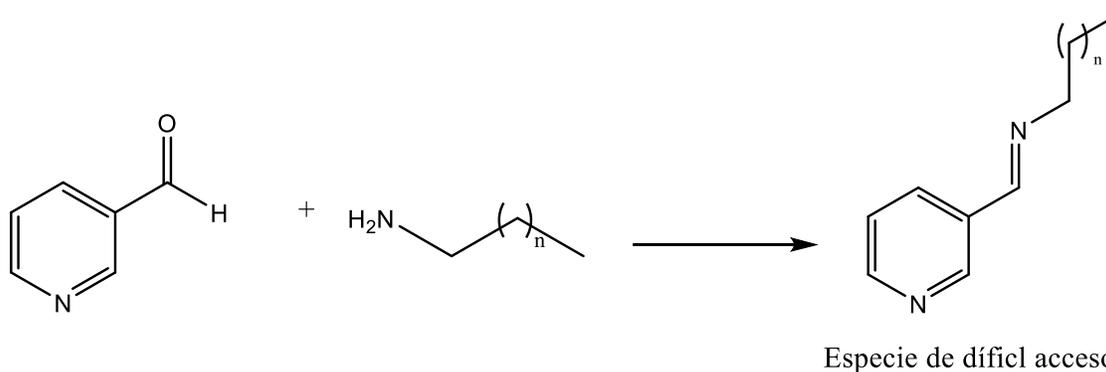
aproximadamente por 20 minutos, los resultados se muestran en la **tabla 1**. Las oxazinonas obtenidas se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C .

Exp	R ₁	Posición del aldehído	Rendimiento %
1a	-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	3	17
1b	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	3	12

Tabla 1. Rendimientos globales para los experimentos 1a y 1b.

Como se puede observar en la **tabla 1**, los rendimientos son considerablemente bajos, por lo cual se decidió optimizar las condiciones de reacción. Tanto en el experimento **1a** como en el **1b**, se obtuvieron las oxazinonas correspondientes. Sin embargo, también se obtuvo un producto secundario, que se decidió no caracterizar debido a que no era el compuesto de interés.

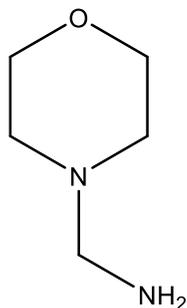
Estos resultados quizás se puedan atribuir a la naturaleza intrínseca de la amina primaria, que al tener una carácter alifático puede ser una especie poco nucleofílica para la formación de las iminas correspondientes. **Esquema 16.**



Esquema 16. Formación de la imina.

La formación de la imina es un elemento clave en la obtención de las oxazinonas, por lo que al estar comprometida, la reacción no se llevó a cabo de una manera exitosa, obteniendo bajos rendimientos.

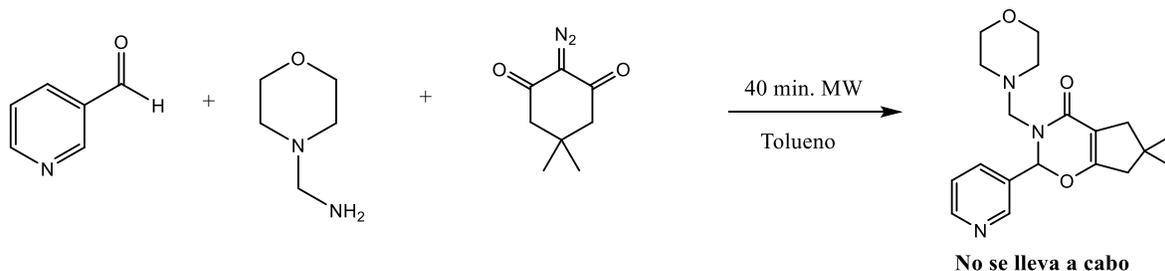
Por tal motivo, se decidió proceder a utilizar aminas que tuvieran fragmentos heteroaromáticos, esto con el fin de incrementar su carácter nucleofílico.



4-(2-aminometil) morfolina

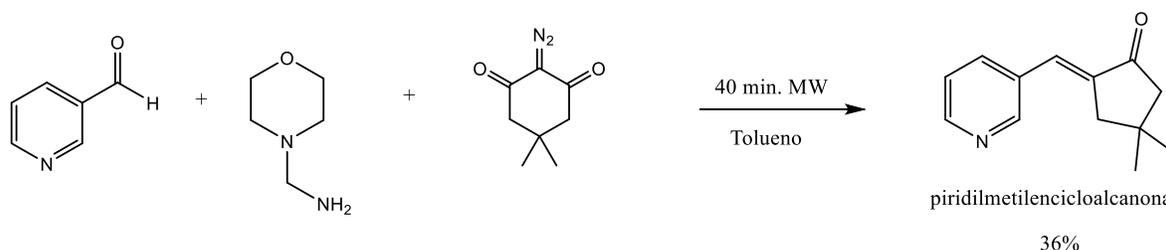
Figura 15. Amina con un núcleo cíclico.

La reacción se planteó como se observa en el **esquema 17**, esperando la formación de la oxazinona.



Esquema 17. Esquema general de reacción utilizando una amina con un núcleo heteroaromático.

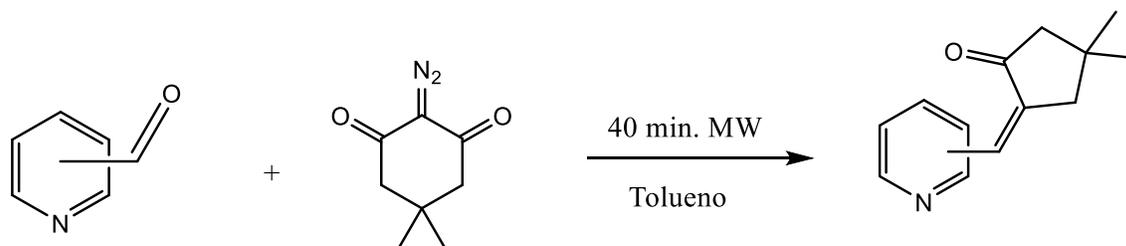
Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron los esperados, debido a que no se logra la formación de la oxazinona que se observa en el **esquema 17**, en cambio se obtuvo la piridilmetilencicloalcanona (PMC).



Esquema 18. Esquema general para la obtención de piridilmetilencicloalcanona.

Al realizar la caracterización del producto, se observó que coincidía con el producto que se había obtenido en la síntesis anterior con las aminas alifáticas y que se había considerado como un subproducto.

La piridilmetilencicloalcanona (compuesto **1c**), se caracterizó, mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C . Asimismo, se obtuvieron sus espectros de masas mediante la técnica DART⁺. Finalmente se logró obtener un monocristal al cual se le realizó un análisis de difracción de rayos X.



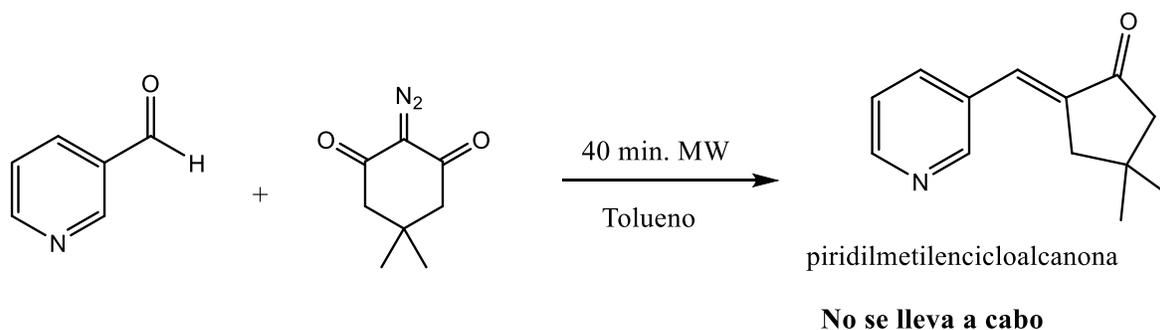
Esquema 19. Variación de la posición del aldehído para la obtención de los compuestos **2c** y **3c**.

Al tener el compuesto **1c** perfectamente caracterizado, se procedió a homologar el experimento **1c**, la única modificación que se realizó fue en la posición del aldehído de partida, es decir, se utilizó 2-piridincarboxaldehído y 4-piridincarboxaldehído, por lo que se obtuvieron **2c** y **3c** respectivamente con rendimientos de aproximadamente 40% (**tabla 2**), dichos compuestos se caracterizaron mediante las técnicas convencionales como son IR, RMN ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas.

Exp	R ₁	Posición del aldehído	Rendimiento %	Punto de fusión °C
1c		3	36	25
2c		2	32	25
3c		4	40	25

Tabla 2. Rendimientos globales para los experimentos 1c, 2c y 3c.

A continuación se realizó un experimento “blanco” en el que sólo se hizo reaccionar la diazodimedona y el 3-piridincarbozaldehído, esto con la finalidad de poder elucidar la participación de la amina.



Esquema 20. Esquema general de reacción para el experimento “blanco”.

Sin embargo, la reacción presentada en el **esquema 20**, no se lleva a cabo ya que se obtiene un producto diferente a la PMC, lo que confirma la importancia de la amina que podría participar como base en la reacción de formación de la PMC.

Al sintetizarse una familia de compuestos, con características estructurales semejantes, se describirá el análisis espectroscópico de **1c** para la determinación de la estructura de la piridilmetilencicloalcanona correspondiente.

4.2.1 Espectroscopia de RMN-¹H y ¹³C del compuesto (E)-4,4-dimetil-2-(piridin-4-ilmetil)ciclopentan-1-ona (3c).

En el espectro de resonancia de ¹H (Figura 16), se pueden observar dos señales en la zona de aromáticos, dichas señales están a 7.2 y 8.5 ppm respectivamente y cada una integra para dos protones, estas señales corresponden a los hidrógenos del anillo de la piridina, en este caso, sólo se observan dos señales, la primer señal es un doblete y corresponde a los hidrógenos 2 y 4 pues son equivalentes, la segunda señal es un multiplete que corresponde a los hidrógenos 1 y 5, esto se debe a que comparten el mismo ambiente químico. La siguiente señal que se observa es una señal múltiple a 7.2 ppm que integra para un protón, dicha señal corresponde al hidrógeno vinílico, es decir, H7. El siguiente grupo de señales se localiza en la zona de alifáticos, se observa una señal doble a 2.7 ppm que integra para dos protones que corresponden a H11, a 2.2 ppm hay una señal sencilla que integra para dos protones que corresponde a H9, por último se observa una señal sencilla a 1.08 ppm que integra para 6 protones que corresponden a los 6 hidrógenos de los metilos terminales, es decir, H14 y H15.

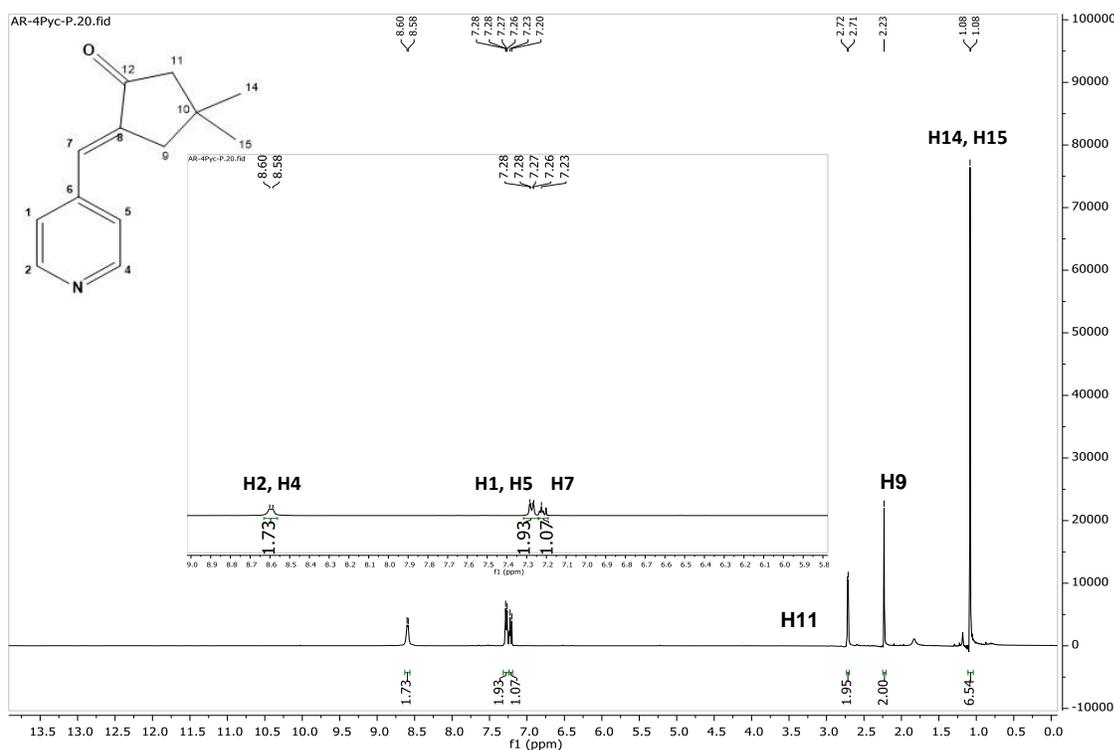


Figura 16. Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H para el compuesto 3c

En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 17**), se observa una señal a 206.7 ppm que es característica de un carbonilo, por lo que dicha señal corresponde a C12, la siguiente señal está en 150.2 ppm, esta señal corresponde a C2 y C4, ya que estos carbonos son equivalentes, la siguiente señal se observa a 142.7 ppm, esta señal se asigna a C8 debido a que es un carbono sp^2 , además de que su desplazamiento químico se encuentra en una frecuencia característica para $\text{C}=\text{C}$, lo que ocasiona que se observe a una mayor frecuencia, la señal a 141.20 ppm es asignada a C6, la señal a 129.4 ppm corresponde a C7, a 123.9 ppm que sigue siendo una zona característica de carbonos aromáticos se encuentra una señal que corresponde a C1 y C5. En frecuencias bajas se observa otro grupo de señales, la primera señal presenta un desplazamiento químico de 52.7 ppm, dicha señal corresponde a C11, a 44.3 ppm se observa la señal correspondiente a C9, en 34.5 ppm se observa la señal correspondiente a C10 y, por último, a 28.7 ppm se encuentra una señal que es característica de metilos terminales, por lo dicha señal corresponde a C14 y C15

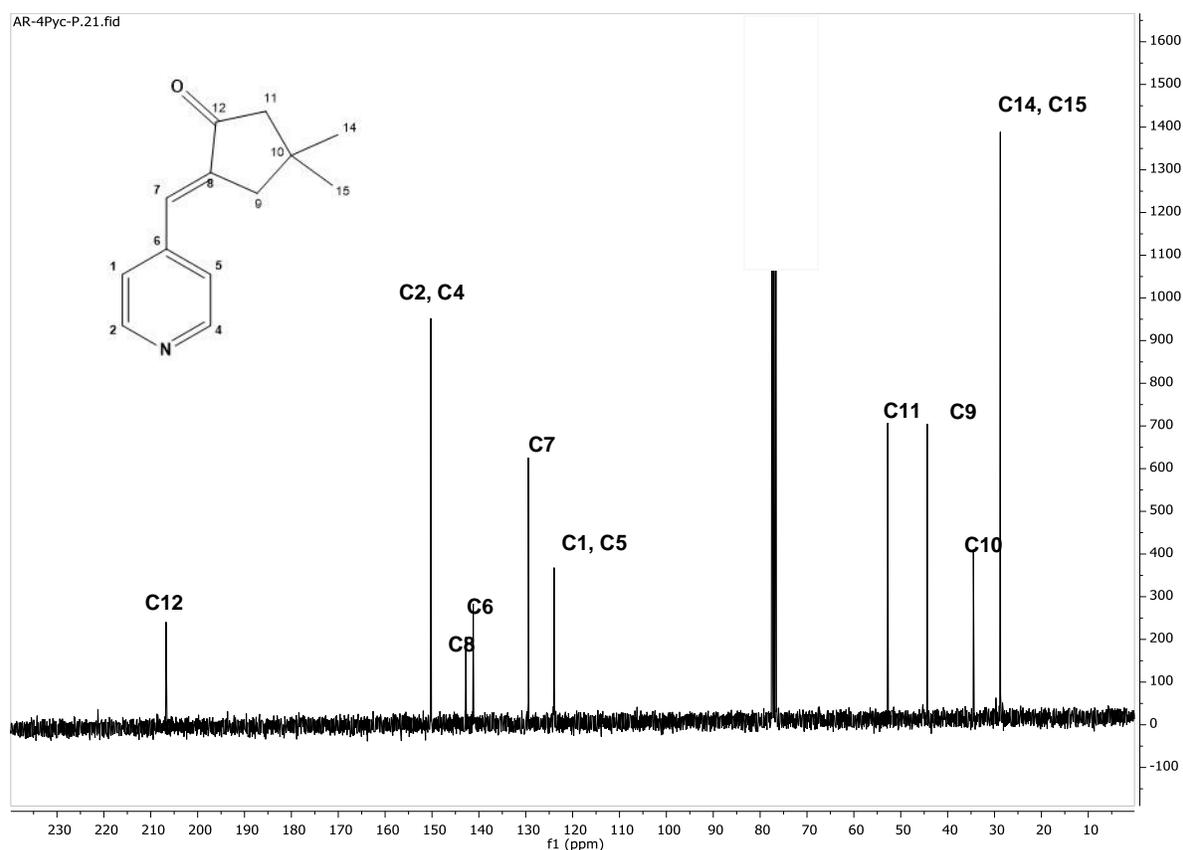


Figura 17. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para el compuesto 3c.

4.2.2 Espectroscopía IR

En el espectro de infrarrojo del compuesto **3c** (Figura 18) se observa una banda en 1708.97 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del doble enlace $\text{C}=\text{O}$, en este caso corresponde al grupo funcional de la cetona, que esta presente en la estructura de la PMC, la segunda banda importante se encuentra en 1631.33 cm^{-1} que corresponde al estiramiento $\text{C}=\text{C}$, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

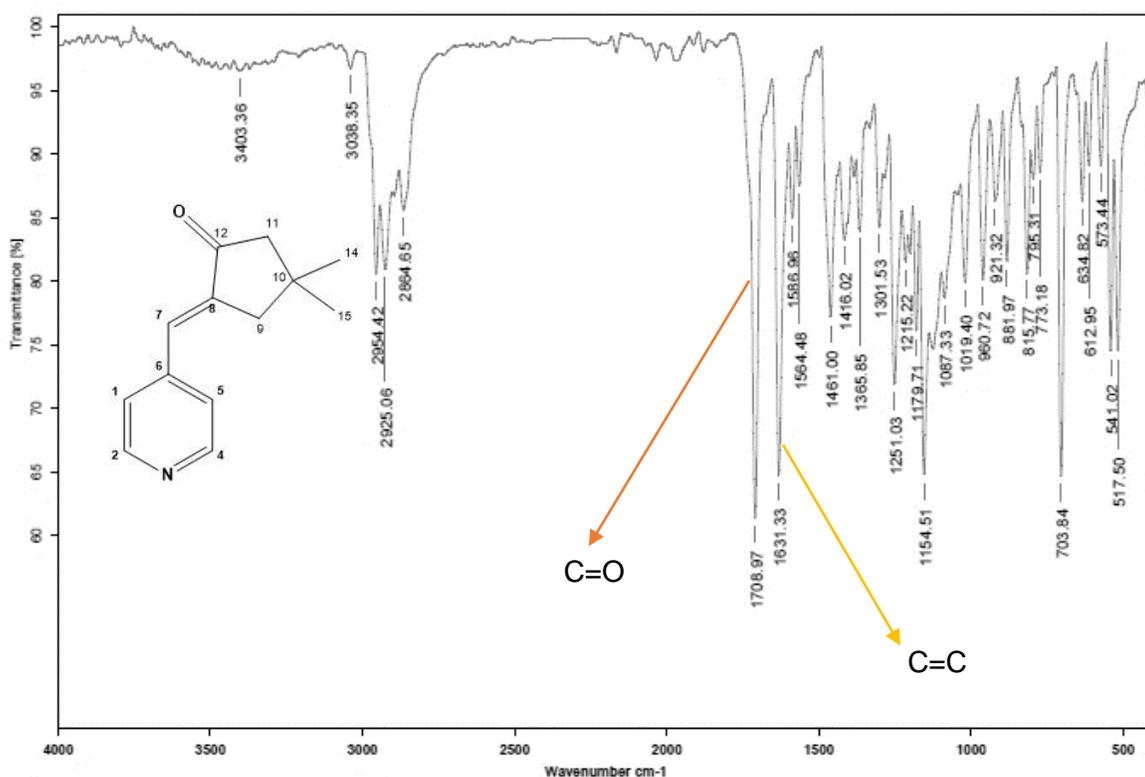


Figura 18. Espectro infrarrojo por pastilla de KBr del compuesto 3c.

4.2.3 Espectrometría de masas

En la espectrometría de masas para el compuesto **3c**, se observa la presencia del ion molecular $[M+1]$ esperado en una relación masa/carga (m/z) de 202.1499 uma, lo que concuerda con el valor esperado.

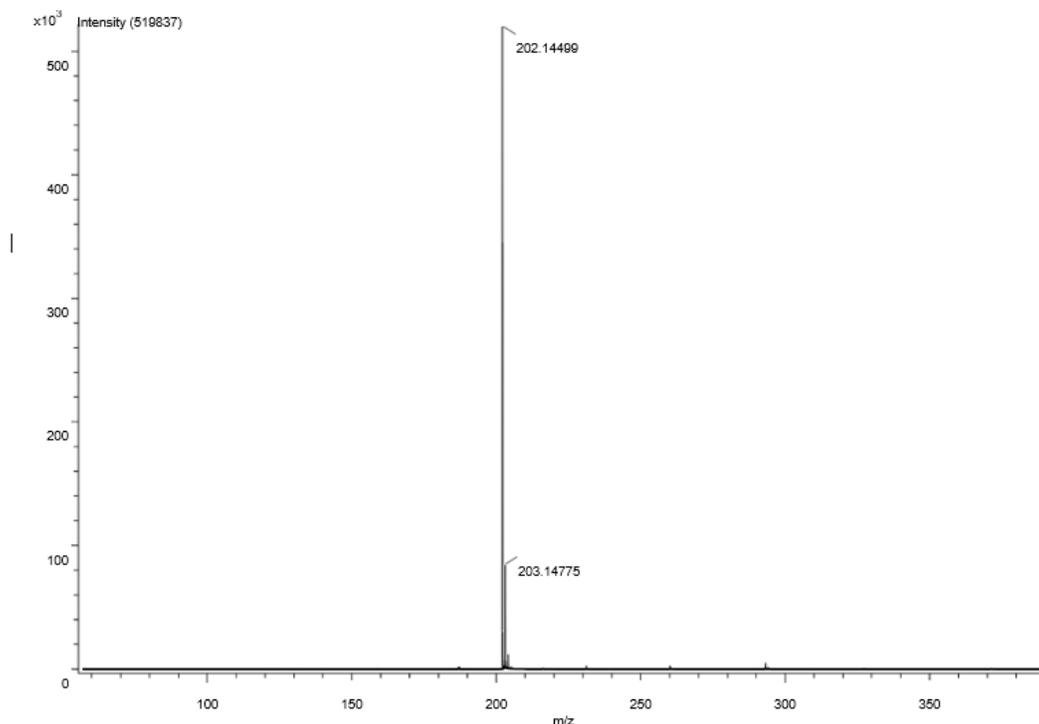


Figura 19. Espectro de masas obtenido mediante la técnica DART⁺ de baja resolución del compuesto **3c**.

Por consiguiente, se procedió a realizar la espectrometría de masas exactas por la técnica DART⁺ alta resolución (**Figura 20**) en la cual se determinó la masa exacta del compuesto **3c**, obteniendo un valor de 202.12320 uma que concuerdan con la composición elemental mostrada en la **tabla 3**, teniendo como diferencia 0.07 ppm, por lo que se confirma la presencia de la PMC.

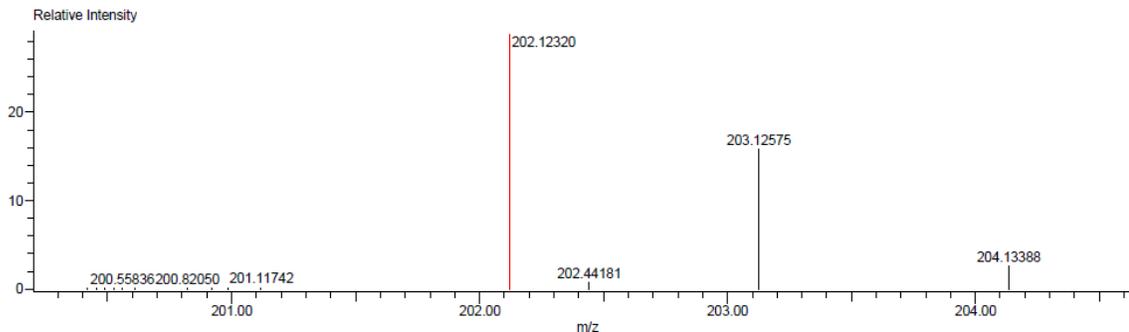


Figura 20. Espectro de masas exactas obtenido mediante la técnica DART⁺ de alta resolución del compuesto 3c.

Masa	Masa Calculada	Diferencia de masa (ppm)	Fórmula posible	Número de insaturaciones
202.12320	202.12319	0.07	C ₁₃ H ₁₆ NO	6.5

Tabla 3. Masa y fórmula mínima para compuesto 3c.

4.2.4 Difracción de rayos X

Del compuesto **1c** se obtuvo un monocristal adecuado para realizar una proyección ORTEP (por sus siglas en inglés), con la cual se confirmó la identidad de la PMC.

Las distancias de enlace más destacadas del cristal son las correspondientes al enlace C=O y al enlace C=C presentes en la estructura de la PMC.

La distancia de C12-C2 es de 1.332 Å, la literatura menciona que la distancia en un enlace C=C es de 1.34 Å, por lo que se confirma la presencia del doble enlace.

El siguiente enlace de mayor importancia es C=O, gracias a la proyección ORTEP se sabe que la distancia entre C1-O1 es de 1.216 Å, lo que corresponde con lo reportado en la literatura para un carbonilo.

Todas las distancias correspondientes al anillo de piridina, así como del ciclopentilo, se encuentran en la **tabla 4**, la proyección ORTEP para este

compuesto se observa en la **Figura 21** con una numeración distinta a la utilizada para los espectros de resonancia y el resumen espectroscópico.

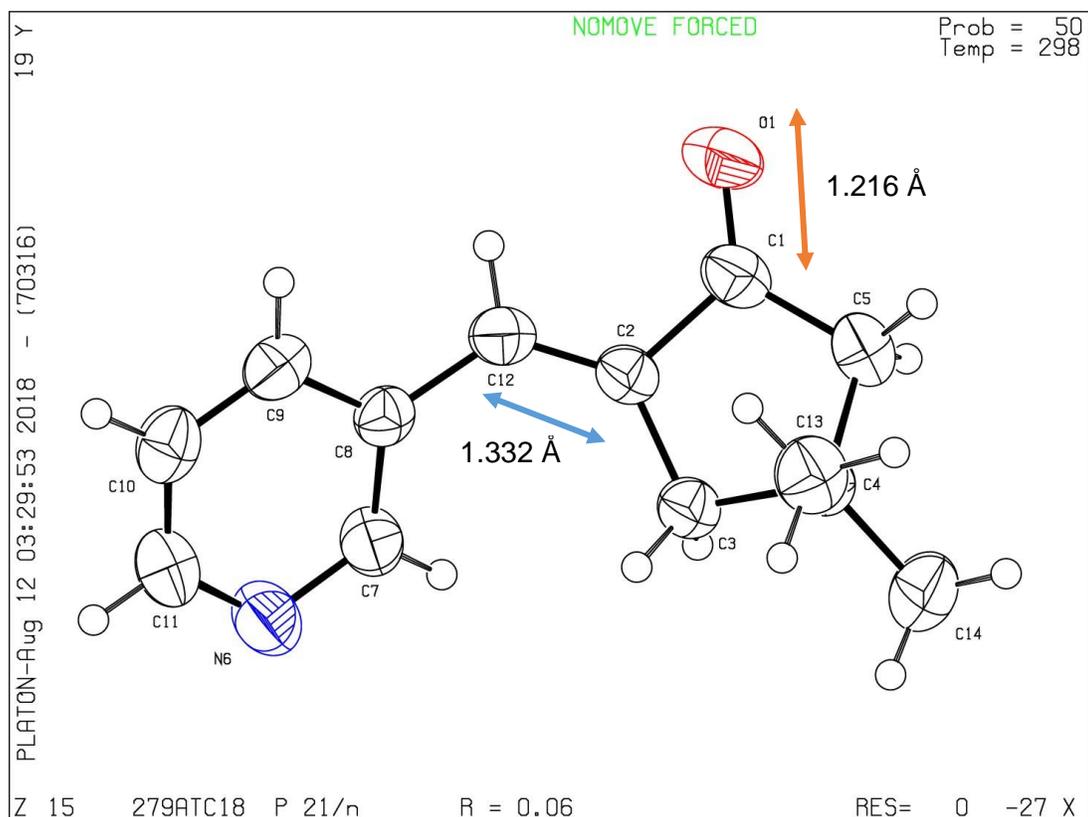
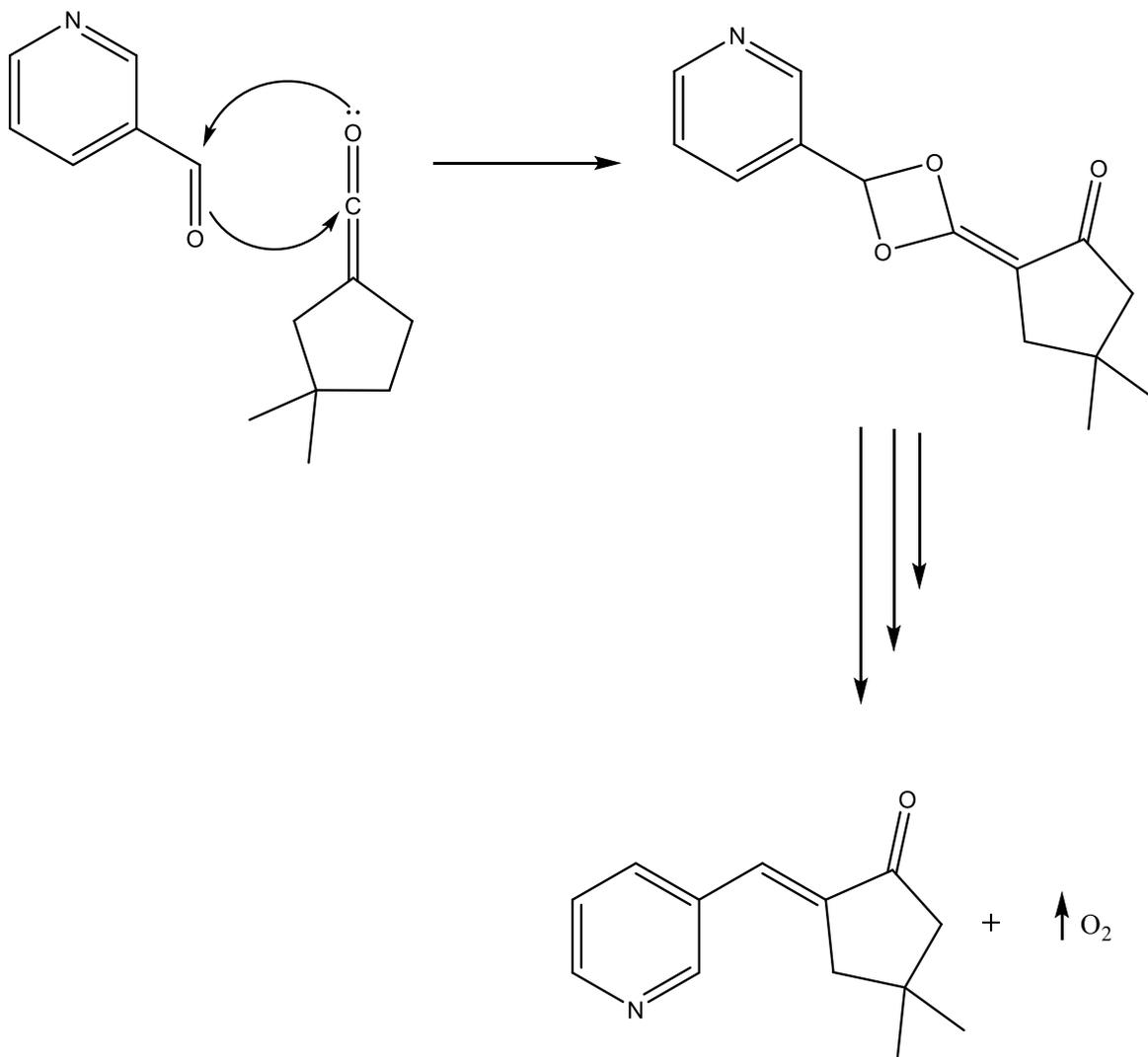


Figura 21. Proyección ORTEP para compuesto el compuesto 1c.

Enlace	Longitud de enlace Å	Enlace	Longitud de enlace Å
O1-C1	1.216	C4-C5	1.531
C1-C2	1.490	N6-C7	1.333
C1-C5	1.502	N6-C11	1.334
C2-C12	1.332	C7-C8	1.383
C2-C3	1.495	C8-C9	1.388
C3-C4	1.547	C8-C12	1.460
C4-C14	1.520	C9-C10	1.368
C4-C13	1.522	C10-C11	1.366

Tabla 4. Distancias de enlace significativas para compuesto 1c.

4.2.5 Propuesta de mecanismo de reacción



Esquema 21. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de la piridilmetilencicloalcanona.

La formación de la cetona α - β insaturada se realizó probablemente mediante la condensación de la cetona (que previamente se formó por el rearrreglo de Wolff de la diazodimedona) y el 3-piridincarboxaldehído, hasta el momento se desconoce

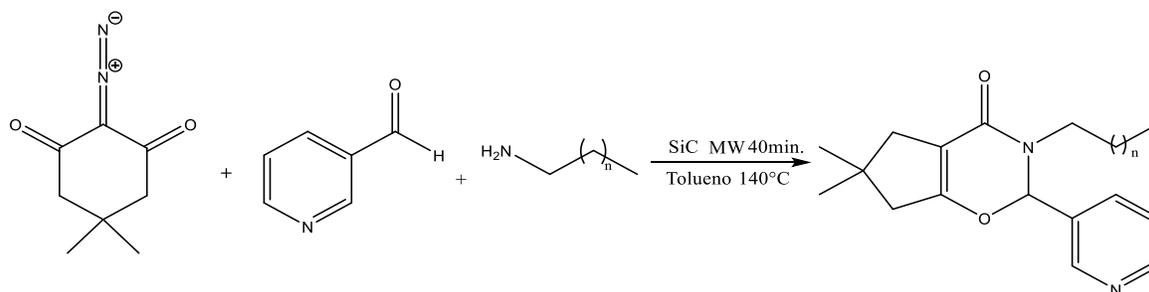
como ocurren las etapas posteriores para la formación de la PMC, sin embargo se prevé que la fuerza motriz que impulsa este mecanismo es la liberación de oxígeno molecular, ya que el MW muestra una gráfica de la presión en función de la temperatura y se observa un incremento en la presión de la mezcla de reacción. La importancia reactiva de la síntesis propuesta, radica en que reaccionan dos electrofilos en presencia de una base.

Una vez teniendo la certeza de que la problemática en la obtención de las oxazinonas era la formación de la imina, nos dispusimos a llevar a cabo la optimización de la síntesis.

4.3 Optimización de síntesis de 1,3-oxazin-4-onas

Se observó que con la metodología propuesta en la síntesis preliminar para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas, se estaba formando el producto cinético, en este caso la PMC y no el producto termodinámico, es decir, la oxazinona.

Al observar que la cetona α - β insaturada se formó en el reactor de vidrio convencional (borosilicato), esto debido a que no se alcanzó la temperatura óptima ya que al utilizar tolueno como disolvente y éste, al ser un disolvente que no absorbe las microondas ($\tan \delta = 0.040$), se generaba un calentamiento en el reactor y no en la mezcla de reacción por lo que no se daba la formación de la oxazinonas.



Esquema 22. Esquema general de reacción para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas utilizando un reactor de SiC para microondas.

Por lo anterior, se procedió a cambiar el material del reactor, al consultar la literatura, se tomó la decisión de emplear un reactor hecho de carburo de silicio, debido a que este material absorbe mucho mejor las microondas y por los principios de convección y conducción, transforma la energía que absorbe en energía calorífica, lo que provoca que la mezcla de reacción alcance la temperatura ideal para la formación del producto termodinámico.

Al realizar estas modificaciones a la metodología para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas, se procedió a realizar una serie de 2 experimentos, utilizando hexadecilamina y octilamina, se obtuvieron rendimientos arriba del 80%.

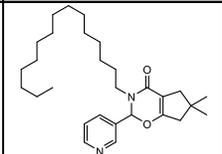
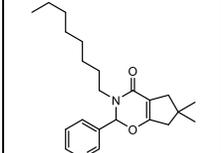
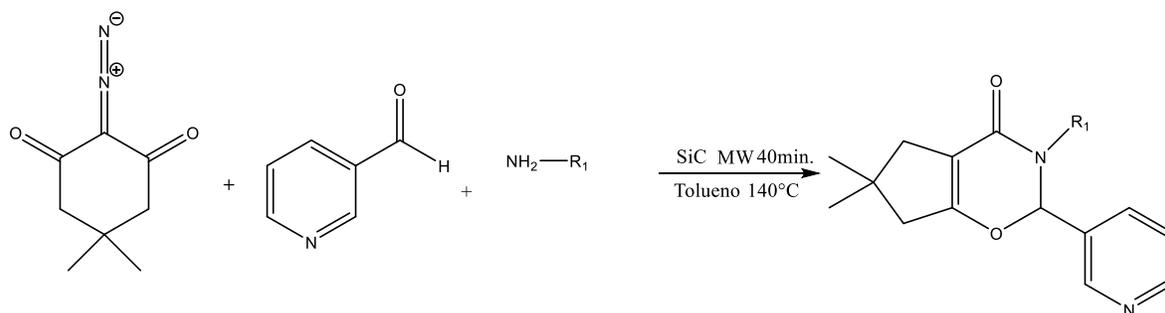
Compuesto	Estructura	R1	Posición del aldehído	Rendimiento %	Punto de Fusión °C
1a		$-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$	3	89	130
2a		$-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	3	84	25

Tabla 5. Rendimientos globales para la síntesis de los compuestos 1a y 2a.



Esquema 23. Esquema general de reacción para obtención de 1-3,oxazin-4-onas, utilizando aminas con fragmentos heteroaromáticos.

En la búsqueda de moléculas que presentaran una posible actividad biológica relevante, se decidió utilizar aminas con fragmentos heteroaromáticos, debido a que según la literatura, se ha demostrado que la presencia de otro grupo heterocíclico mejora el perfil biológico⁵³ de compuestos altamente funcionalizados.

Asimismo, se buscó que las aminas empleadas, tuvieran un carbono de elongación, esto con la finalidad de favorecer la formación de la imina, debido a que como se pudo observar inicialmente, este paso es el trascendental en la síntesis de la oxazinona, por lo cual la presencia de un -CH₂- podría facilitar la formación de la imina, al evitar el reducir los efectos estéricos que se pudieran llevar a cabo.

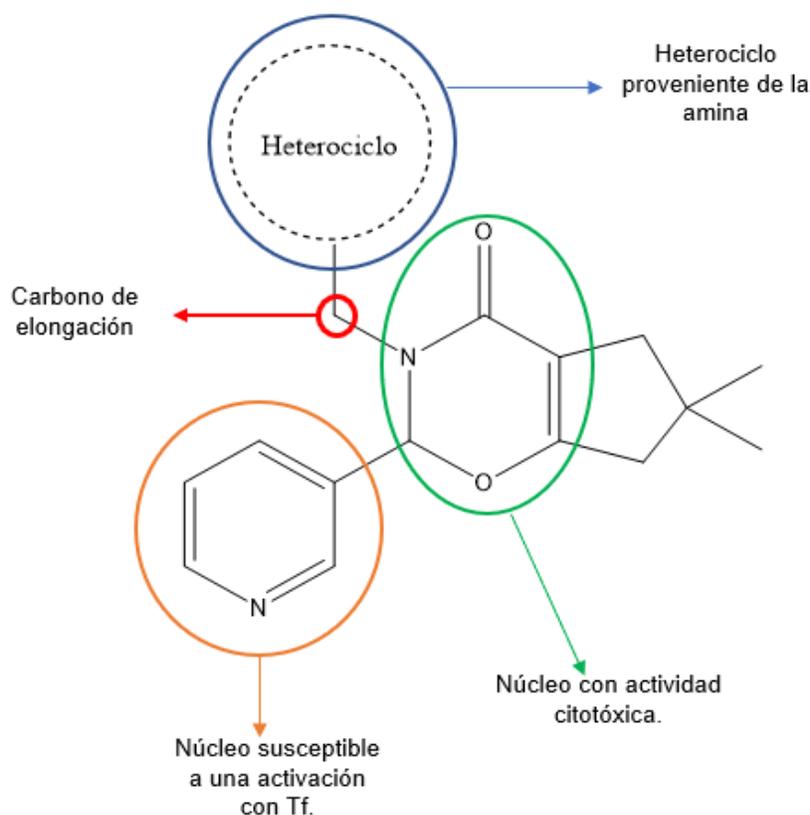


Figura 22. Esquema general de 1,3-oxazin-4-onas.

⁵³ Ghanbarpour A, Hadizadeh F, Piri F, Rashidi-Ranjbar P. *Pharm Acta Helv.* (1987). 72: 119.

Posteriormente, se decidió realizar 5 experimentos más, utilizando aminas con fragmentos de furano, piridina, tiofeno y tiazol, obteniendo los compuestos **3a**, **4a**, **5a**, **6a**, y **7a** respectivamente.

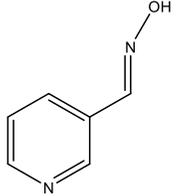
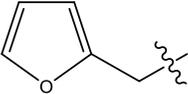
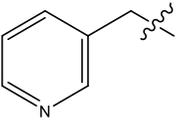
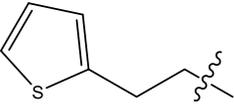
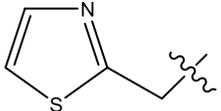
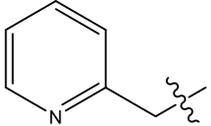
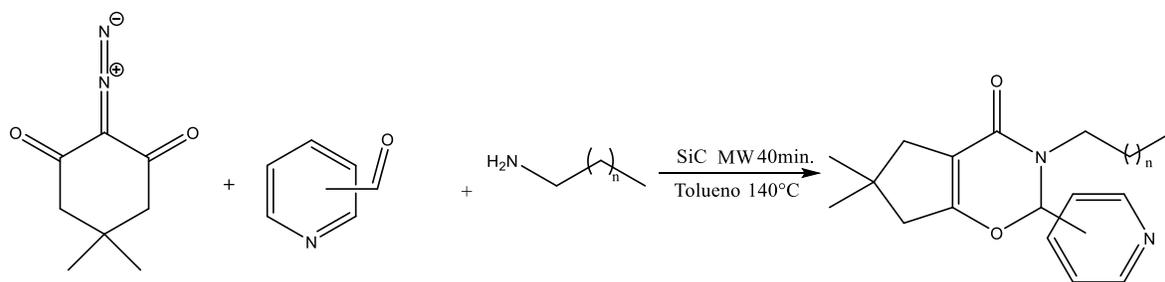
Compuesto	R1	Posición del aldeído	Rendimiento %	Punto de Fusión °C
3a		3	75	25
4a		3	87	25
5a		3	82	88
6a		3	81	25
7a		3	86	25
8a		3	72	90

Tabla 6. Rendimientos globales para la nueva familia de 1-3,oxazin-4-onas.



Esquema 24. Esquema general de reacción para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas variando la posición del aldehído.

Al tener el compuesto **1a** perfectamente caracterizado, se procedió a homologar el experimento **1a**, la única modificación que se realizó fue la variación de la posición del aldehído de partida, es decir, se utilizó 2-piridincarboxaldehído y 4-piridincarboxaldehído, por lo que se obtuvieron los compuestos **1b** y **2b** respectivamente con rendimientos de aproximadamente 80%, dichos compuestos se caracterizaron mediante las técnicas convencionales como son IR, RMN ^1H , ^{13}C .

Compuesto	R1	Posición del aldehído	Rendimiento %
1b	$-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$	2	49
2b	$-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$	4	78

Tabla 7. Rendimientos globales para los experimentos 1b y 2b.

Como se observa en la **tabla 7**, el compuesto que tiene un menor rendimiento es el compuesto **1b**, que es la oxazinona con el piridincarboxaldehído en la posición 2, esto se explica debido a que al estar en posición dos, el nitrógeno de la piridina queda muy cercano al oxígeno, estos dos átomos al tener un par de electrones libres, podrían generar un efecto electrónico. Además, la posición del aldehído provoca que haya un impedimento estérico, obstaculizando que la formación de la oxazinona se lleve a cabo de manera satisfactoria.

Por el contrario, el compuesto **2b** se obtiene con un rendimiento mayor al 70%, debido a que al tener el aldehído en posición cuatro, el efecto inductivo es muy pequeño por lo que no interfiere en la formación de la oxazinona.

Al sintetizarse una familia de compuestos, con características estructurales similares, se utilizará el compuesto **1a** como ejemplo para explicar la espectroscopía con la cual se llegó a la identidad de la nueva familia de 1,3-oxazin-4-onas.

4.3.1 Espectroscopia de RMN-¹H y ¹³C del compuesto 6,6-dimetil-3-pentadecil-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona (1a).

En el espectro de resonancia de ¹H (**Figura 23**), se pueden observar cuatro señales en la zona de aromáticos, dichas señales están a 8.77, 8.55, 8.22 y 8.01 ppm respectivamente y cada señal integra para un protón por lo que dichas señales corresponden a los hidrógenos del anillo de la piridina. La siguiente señal que se observa es una señal múltiple a 7.22 ppm que integra para un protón, dicha señal corresponde al hidrógeno 1, que como se observa en la estructura del compuesto, corresponde al hidrógeno cabeza de puente.

El siguiente grupo de señales se localiza en la zona de alifáticos, se observa una señal múltiple a 3.56 ppm que integra para dos protones que corresponden a H4, a 2.10 ppm hay una señal sencilla que integra para dos protones que corresponde a H5, posteriormente, se observa una señal múltiple que integra para dos protones que corresponde a H15, a continuación, se observa una señal sencilla de marcada intensidad que integra para 32 protones, esta señal corresponde a H7, H8, y H16 a H28, es decir, a la cadena alifática, por último se observa una señal sencilla a 0.81 ppm que integra para 3 protones que corresponden a los 3 hidrógenos del metilo terminal de la cadena alifática, es decir, H29.

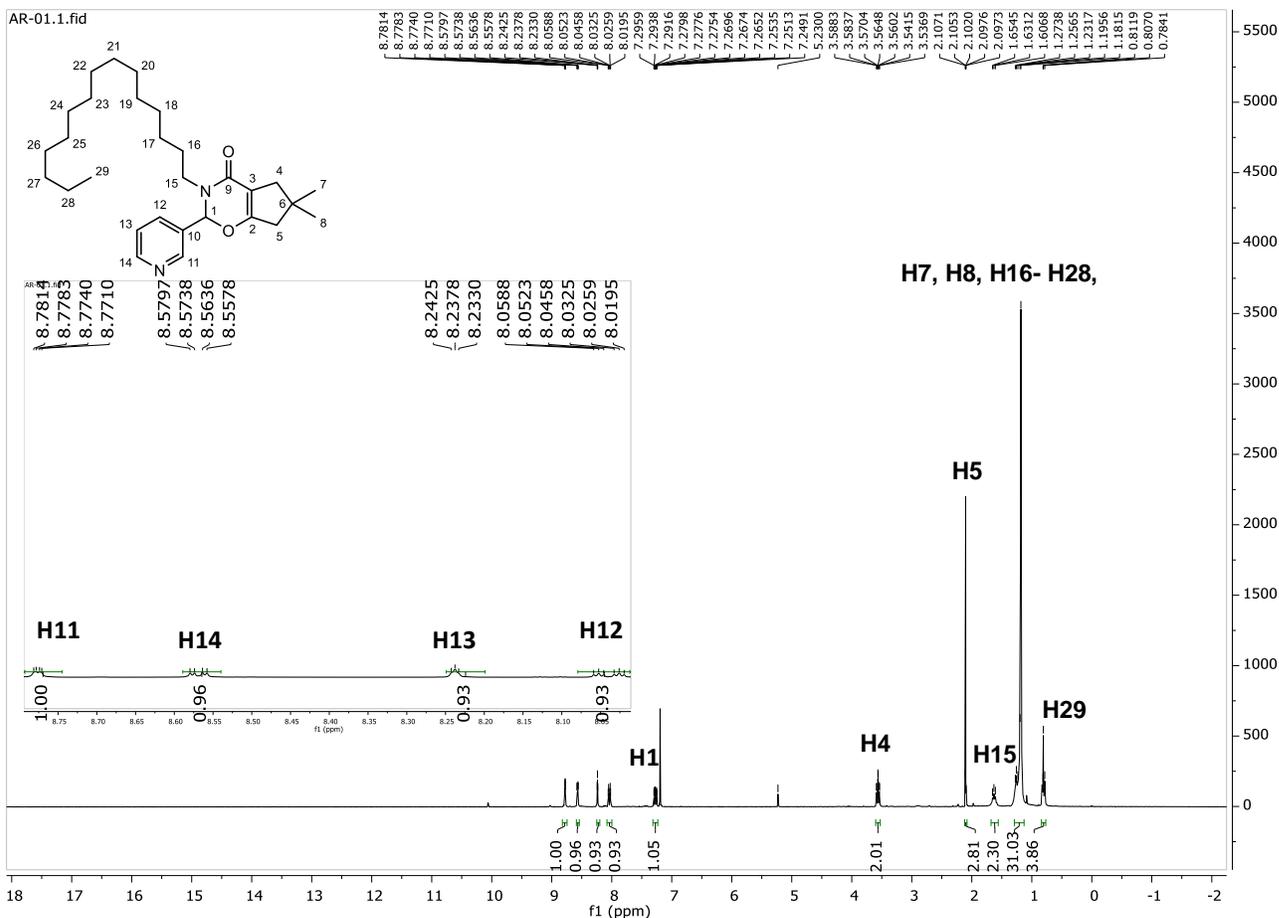


Figura 23. Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H para el compuesto 1a.

En el espectro de RMN de ¹³C (**Figura 24**), se observa una señal a 206.7 ppm que es característica de un carbonilo, por lo que dicha señal corresponde a C9, la siguiente señal está en 157.7 ppm, esta señal corresponde a C2, la siguiente señal se observa a 151.3 ppm, esta señal se asigna a C11, posteriormente se observa una señal a 149.7 correspondiente a C14, la señal a 138.9 ppm es asignada a C12, la señal a 136.7 ppm corresponde a C13, a 134.3 ppm que sigue siendo una zona característica de carbonos aromáticos se encuentra una señal que corresponde a C10, a continuación se observa una señal a 131.4 ppm que corresponde a C3, finalmente se observa una señal a 123.5 ppm que corresponde a C1, es decir al carbono cabeza de puente.

En frecuencias bajas, es decir, en la zona característica de carbonos alifáticos, se observa otro grupo de señales, la primer señal presenta un desplazamiento

químico de 62.1 ppm, dicha señal corresponde a C15, a 52.7 ppm se observa la señal correspondiente a C5, en 44.3 ppm se observa la señal correspondiente a C4, a continuación, se observa un grupo de señales con un rango del desplazamiento químico de 31.6 a 22.6 que corresponden a los carbonos de la cadena alifática y los carbonos de los metilos terminales que tiene el ciclopentilo, por lo que estas señales se asignan a C6, C7, C8 y C16 a C28, por último, a 14.1 ppm se encuentra una señal que es característica de un metilo terminal, por lo que dicha señal corresponde a C29.

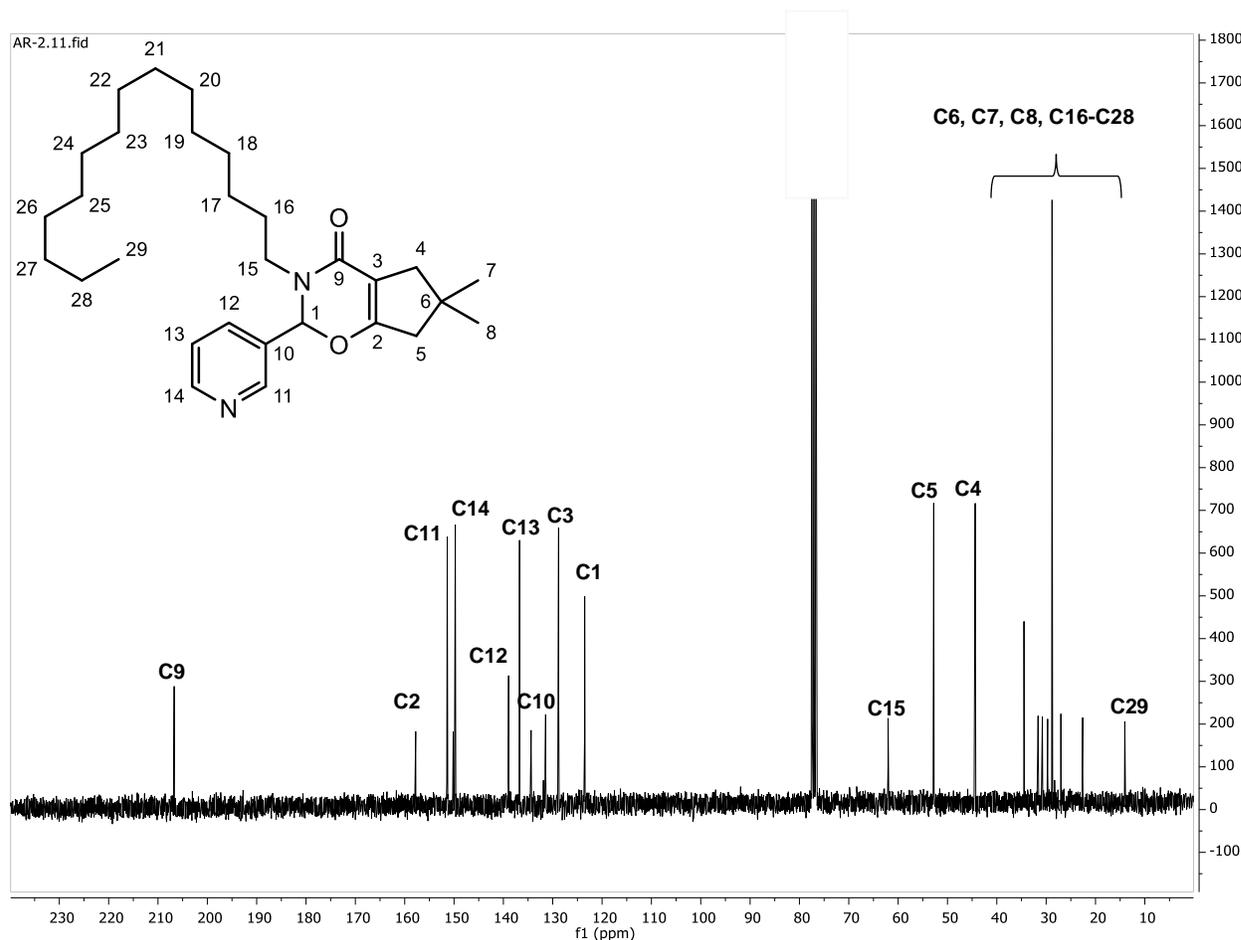


Figura 24. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para el compuesto 1a.

4.3.2 Espectroscopía IR

En el espectro de infrarrojo del compuesto **1a** (Figura 25) se observa una banda en 1727.88 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del doble enlace C=O, en este caso corresponde al grupo funcional de la cetona, que esta presente en la estructura de la oxazinona, la segunda banda importante se encuentra en 1647.85 cm^{-1} que corresponde al estiramiento C=C, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

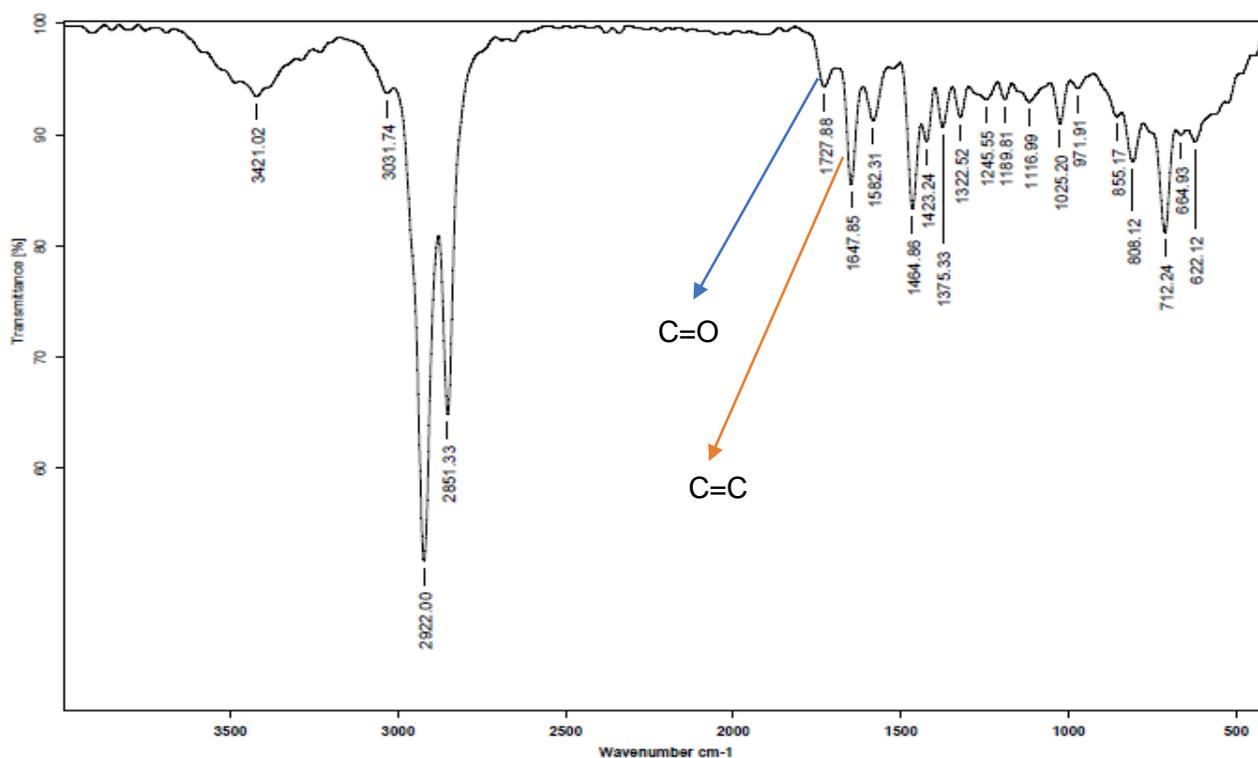
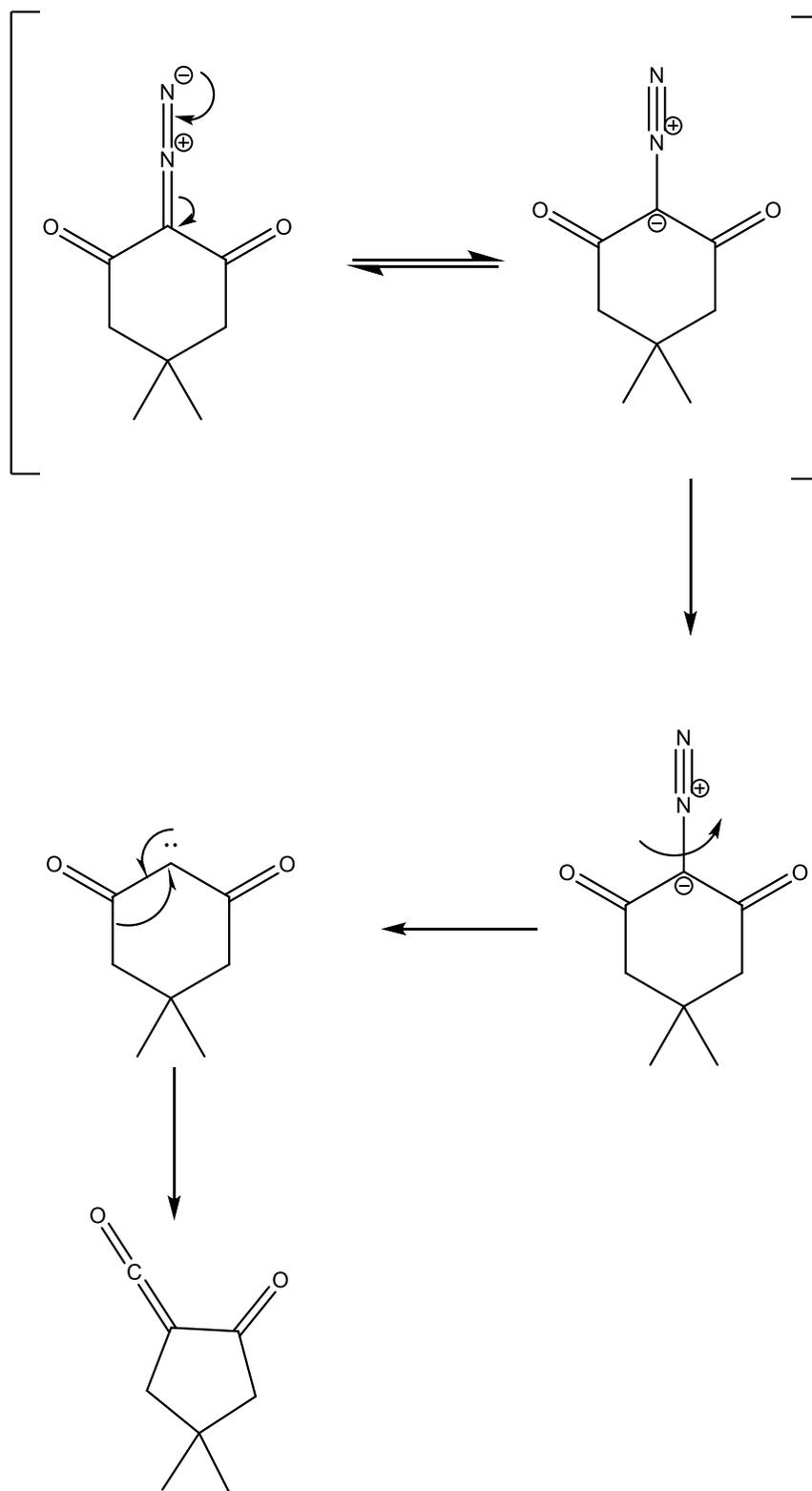
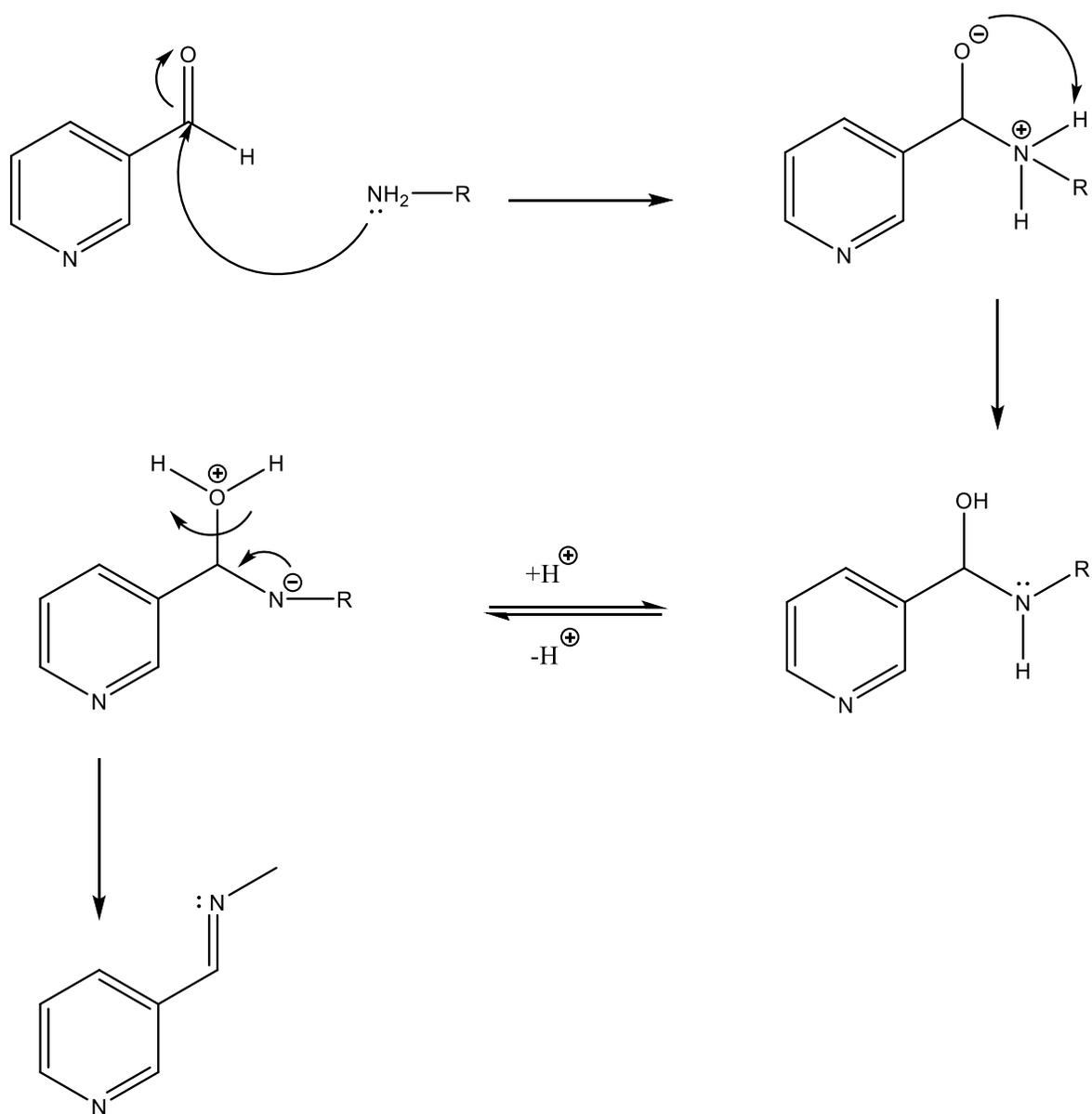


Figura 25. Espectro infrarrojo por pastilla de KBr del compuesto 1a.

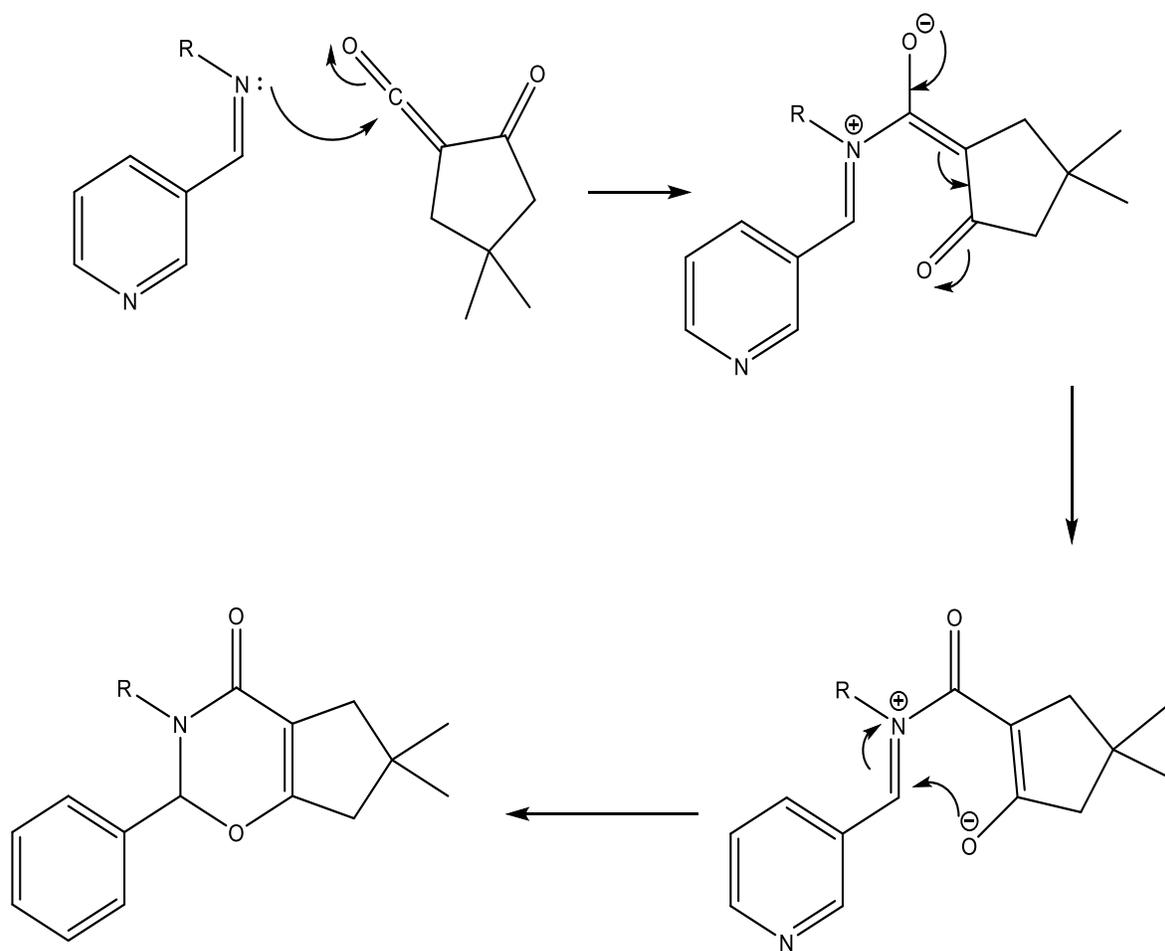
4.4 Propuesta de mecanismo de reacción



Esquema 25. Formación de la cetena, vía rearreglo de Wolff.



Esquema 26. Formación de la Imina.



Esquema 27. Mecanismo para la formación de la oxazinona.

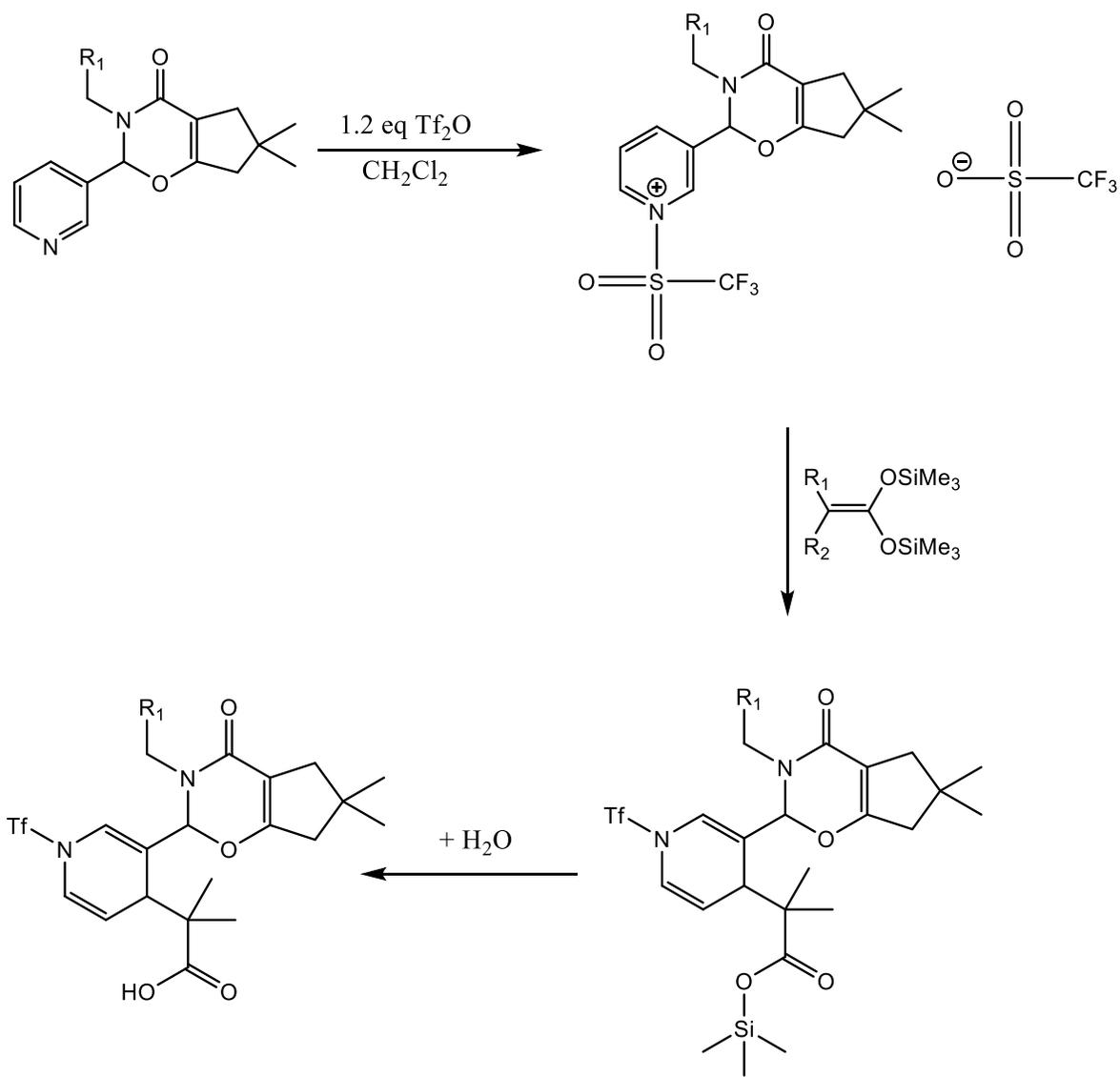
4.5 Activación del anillo de piridina presente en las 1,3-oxazin-4-onas, mediante el uso de anhídrido trifluorometansulfónico y su posterior adición de acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

En el grupo de investigación se ha estudiado la activación de compuestos azaaromáticos mediante el uso de triflato, para que una vez activado, se pueda realizar la adición de un acetal. Teniendo en consideración el trabajo previo del grupo, se propuso realizar la síntesis de una nueva familia de 1,3-oxazin-4-onas, utilizando piridincarboxaldehído y a continuación activar el nitrógeno de la piridina, para finalmente realizar la adición del acetal de *bis(trimetilsilil)cetena*.

Se tiene el conocimiento de que los acetales de *bis(trimetilsilil)cetena*, presentan actividad biológica, así que al adicionarlos a moléculas complejas como las oxazinonas que reportan actividad por sí solas, aumentaría la posibilidad de elevar dicha actividad, lo que las convertiría en moléculas con un alto valor biológico.

Se propuso la reacción como se muestra en el **Esquema 28**, sin embargo, al realizar el experimento no se obtuvieron resultados favorables, pues se obtuvo una mezcla de compuestos bastante compleja y los compuestos que se podían separar se obtuvieron en rendimientos aproximadamente del 10%, por lo que se decidió que no continuar con esta síntesis, debido a que no cumple con los objetivos del trabajo de obtener moléculas altamente funcionalizadas con alta selectividad hacia la formación de un único producto de interés.

En un trabajo posterior del grupo, se intentará retomar esta síntesis bajo otras condiciones.



Esquema 28. Esquema general de reacción para la activación de la pirdina y posterior adición del acetal.

4.6 Ensayo de actividad citotóxica.

El cáncer es una enfermedad con una gran incidencia en la población global, este padecimiento se caracteriza por el crecimiento anormal y descontrolado de las células al alterarse el mecanismo de división y muerte celular, provocando el crecimiento de masas anormales llamadas tumores, los cuales se pueden desarrollar en cualquier parte del organismo, por lo que existen más de 100 tipos de cáncer y se clasifican por la zona en la que se desarrolla, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colón, etc.⁵⁴

En nuestro grupo de investigación se han realizado diversos estudios de citotoxicidad con diversas lactonas sintetizadas presentando un gran porcentaje de selectividad para las líneas celulares de cáncer de mama y de pulmón.

Por esta razón es por lo que se decide hacer la evaluación de citotoxicidad para los compuestos sintetizados bajo el protocolo del Instituto de Cáncer de los Estados Unidos, NCI por sus siglas en inglés. Las líneas celulares que se encuentran en el Instituto de Química son: sistema nervioso central (U251), adenocarcinoma de próstata (PC-3), leucemia de mieloblástica crónica (K562), adenocarcinoma de colón (HCT-15), adenocarcinoma de mama (MCF-7), adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1) y riñón (COS7).

Se realizó un ensayo preliminar conocido como barrido primario en el que las células cancerosas son expuestas a una disolución de la muestra a analizar con una concentración conocida de 25mM.

⁵⁴ Medline Plus, 2016; Organización Mundial de la Salud [OMS]

% de inhibición del crecimiento por la línea celular							
Compuesto	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Lp-Fur	9.5	27.2	35.3	NC	1.5	15.4	29.1
Am-Oct	23.9	33.1	89.3	100	60.5	45.7	63.37
LP-2Pyco	6.2	14.8	25.4	5.3	2.1	11.5	39.1
LP-T10	5.6	15.6	91.5	17.7	18.8	39.3	34.4
LP-Pyco	6	19.2	18	11.3	0.2	13.3	31.3
LP-thiazole	NC	9.2	NC	NC	NC	16.3	8.9
LP-SO-F2	28.3	18.9	32.8	12.9	31.3	10.7	16.6
Am-Morph	18.5	1	38.9	2.7	26.7	3.2	22
Am-2PyC	39.1	NC	29.7	26.1	27.2	19.4	16.3
Am-4PyC	30.5	NC	20	18.4	33.4	5.9	23.4

NC= No citotóxica.

Tabla 8. Barrido primario de actividad citotóxica para compuestos sintetizados sobre líneas cancerosas humanas.

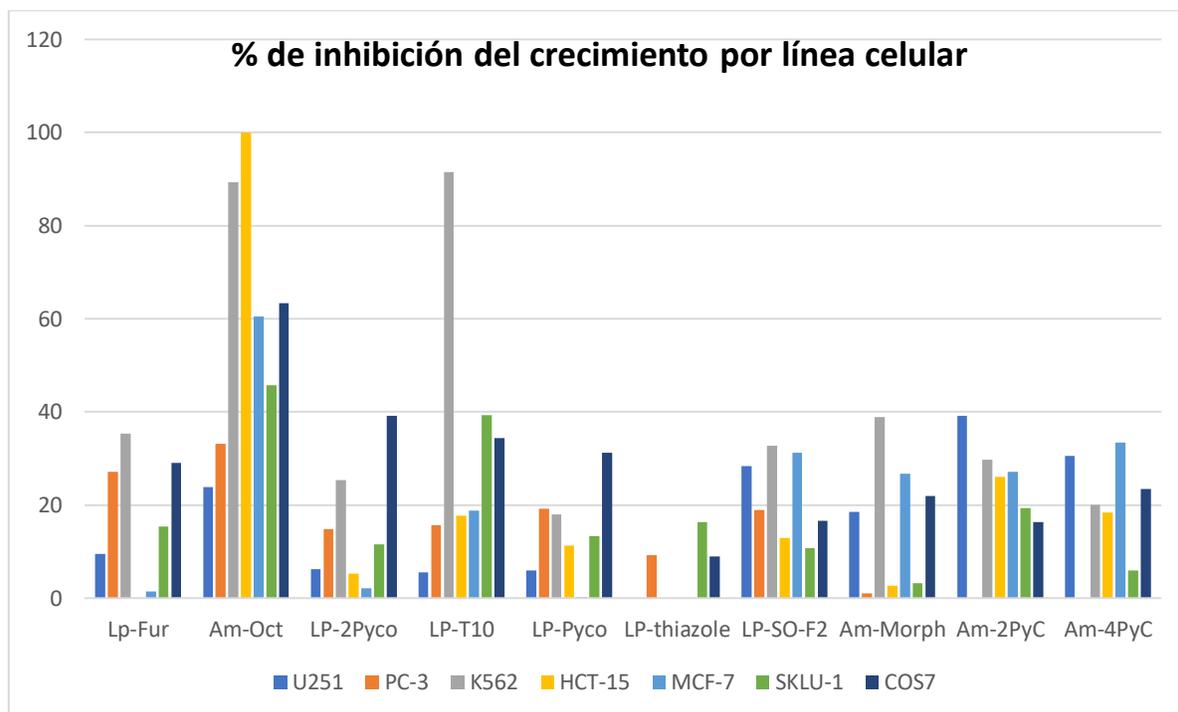
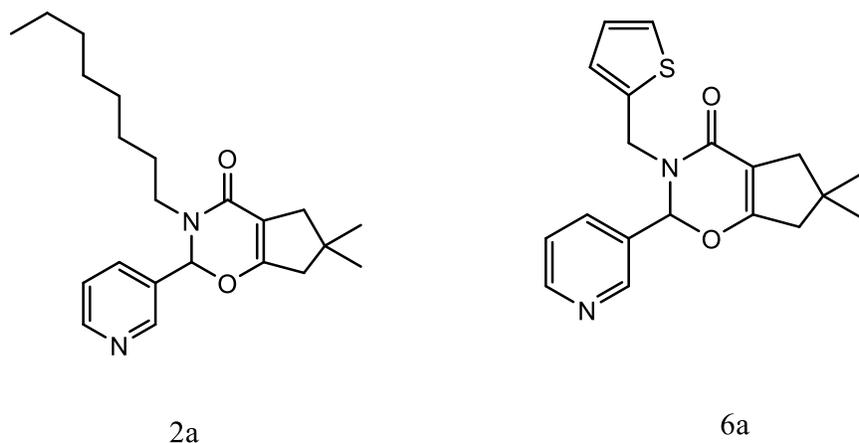


Gráfico 1. Grafica de porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular.

Como se observa en el **Gráfico 1**, se tienen dos moléculas que poseen actividad biológica (**Esquema 29**). En el caso de la molécula que tiene como sustituyente la octilamina (**2a**), se observa que tiene una actividad de 100% en la línea HCT-15 que es la línea celular correspondiente al adenocarcinoma de colón, de la misma manera se observa que tiene 89.3% de inhibición para la línea celular K562 correspondiente a leucemia mieloblástica crónica, esto lo convierte en una molécula de un gran interés biológico.

En el caso de la molécula que tiene como sustituyente 2-tiofenmetilamina (**6a**), presenta una actividad de 91.5% de inhibición en la línea celular K562 correspondiente a leucemia mieloblástica crónica, sin embargo, no presenta actividad para otra línea celular, lo que la hace una molécula selectiva, que podría ser utilizada para el tratamiento de este tipo de línea celular en específico.



Esquema 29. Compuestos que presentan actividad biológica.

CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de una nueva familia de 1,3-oxazin-4-onas, a partir de la reacción multicomponente entre un compuesto diazo (diazodimedona), un piridincarboxaldehído y una serie de aminas con sustituyentes alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos.

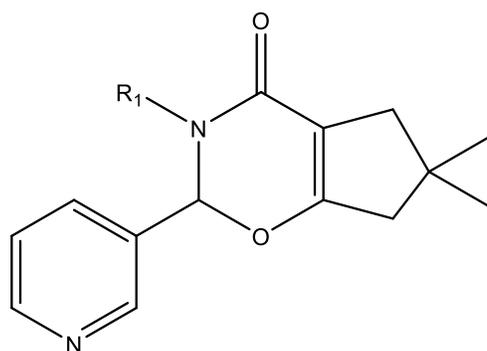


Figura 26. Estructura general 1,3-oxazin-4-onas

- Se estudió los efectos que se presentan como resultado de la posición del aldehído en el piridincarboxaldehído utilizado.
- Asimismo, se analizó la importancia del efecto estérico en la formación de las 1,3-oxazin-4-onas, como resultado de la naturaleza de la amina empleada.
- Se resaltó las ventajas que representan el uso de un reactor de síntesis en la obtención de los compuestos de interés.
- Se efectuó la activación del anillo de piridina presente en las 1,3-oxazin-4-onas, mediante el uso de anhídrido trifluorometansulfónico y su posterior adición de acetales de bis(trimetilsilil)cetena. Obteniendo resultados poco satisfactorios.
- Se realizaron pruebas biológicas, con las 1,3-oxazin-4-onas, con la finalidad de determinar su posible actividad citotóxica. Encontrándose dos moléculas de interés con una buena actividad citotóxica (**2a y 6a**).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentación y reactivos utilizados.

Todos los reactivos y disolventes utilizados son marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla KBr y película. Todos los resultados son expresados en números de onda (ν , cm^{-1}).

La espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro Bruker Advance III a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C . Se utilizó como disolvente CDCl_3 , los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), con TMS como referencia.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrofotómetro JEOL AccuTOF empleando la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (conocido por sus siglas en inglés como DART).

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

El análisis por difracción de rayos X de mono cristal se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de Mo $\text{K}\alpha$ (0.71073 Å), la resolución estructural de los compuestos por Métodos Directos y los refinamientos se realizaron mediante el programa SELXTL v 6.10.

Las reacciones que emplearon energía de microondas, se efectuaron en un reactor cerrado modelo Monowave 300 de la marca Anton Paar.

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en placa fina, empleando como fase estacionaria sílice (1 mm poro) y como fase móvil se utilizó una mezcla 70:30 de hexano/ acetato de etilo.

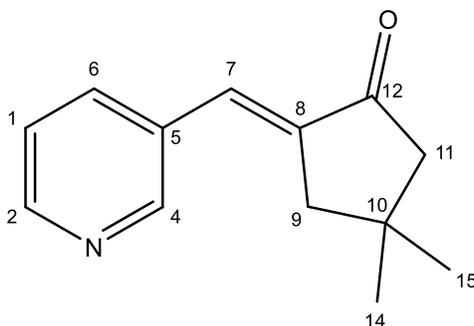
6.2 Método general para la obtención de 1,3-oxazin-4-onas

En un reactor para microondas de carburo de silicio de 10 mL, provisto de un agitador magnético, se pesaron aproximadamente 100 mg (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.55 mL (1 Eq. 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído y la cantidad estequiométrica de amina, posteriormente se adicionaron 2 mL de tolueno anhidro, por último, el reactor de SiC se depositó en el microondas y se programaron las condiciones de reacción, es decir, 40 minutos a 140°C y 55°C para el enfriamiento.

Pasado el tiempo de reacción, se realizó una placa cromatográfica que se eluyó en un sistema 70:30 *n*-hexano y acetato de etilo para confirmar que el producto se formó, posteriormente se dejó enfriar el reactor a temperatura ambiente. A continuación, se procedió a realizar una extracción líquido-líquido con agua y tres fracciones de 10 mL de CH₂Cl₂, la fase orgánica se colectó y posteriormente se procedió a secar mediante una columna de percolación con Na₂SO₄, el disolvente fue evaporado a presión reducida. Finalmente, los productos se purificaron por placa preparativa de sílice (1 mm poro) y eluidos con una mezcla 70:30 de *n*-hexano y acetato de etilo HPLC.

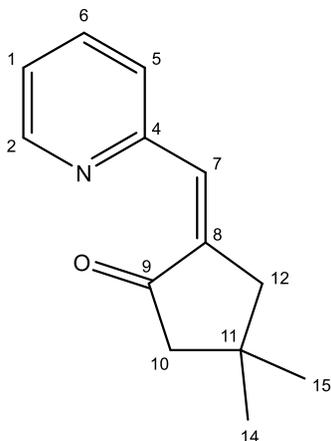
RESUMEN ESPECTROSCÓPICO

[1c] (E)-4,4-dimetil-2-(piridin-3-ilmetileno)ciclopentan-1-ona



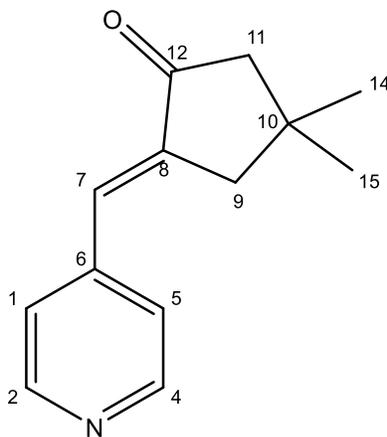
Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.078 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de 4-(2-aminometil)morfolina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo un líquido amarillo, con un rendimiento de 36 % (0.2122 mmol), **p.f.** 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1733.33 (C=O), 1635.12 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 9.1-9.0 (m, 0.25H, H7), 8.78-8.75 (m, 0.25H, H7), 8.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H4), 8.49 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, H2), 8.12-8.08 (m, 0.25H, H7), 7.73 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H6), 7.44-7.40 (m, 0.25H, H7), 7.32 – 7.25 (m, 1H, H1), 2.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H11), 2.21 (s, 2H, H9), 1.07 (s, 6H, H14, H15). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 206.57 (C=O, C12), 190.74 (C4), 154.68 (C7), 151.97 (C7), 151.29 (C2), 136.64 (C6), 135.78 (C7), 128.63 (C5), 124.04 (C7), 123.49 (C1), 52.03 (C11), 44.27 (C9), 34.39 (C10), 28.72 (C14, C15). **EM-DART⁺**, (19.8 eV) **m/z** (%): 202.1469 [M+1]⁺.

[2c] (Z)-4,4-dimetil-2-(piridin-2-ilmetilen)ciclopentan-1-ona



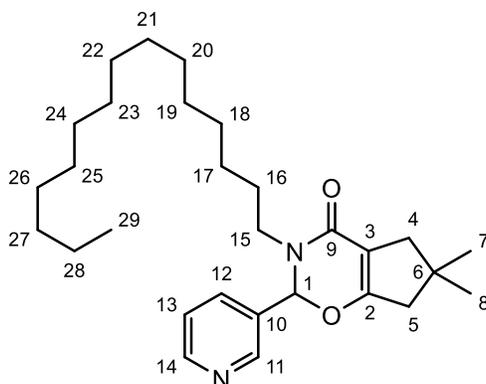
Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.078 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de 4-(2-aminometil)morfolina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 2-piridincarboxaldehído. Se obtuvo un líquido amarillo, con un rendimiento de 32 % (0.1887 mmol), **p.f.** 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1728.68 (C=O), 1643.35 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.69-8.67 (m, 1H, H2), 7.68 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H5), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H1), 7.18 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H, H7), 3.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H10), 2.25 (s, 2H, H12), 1.12 (s, 6H, H14, H15). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 208.06 (C=O, C9), 154.89 (C=C, C8), 149.90 (C4), 140.90 (C2), 136.26 (C6), 130.29 (C7), 126.73 (C5), 122.83 (C1), 123.52 (C1), 53.03 (C10), 44.83 (C12), 34.20 (C11), 28.87 (C14, C15). **EM-DART⁺**, (19.8 eV) **m/z** (%): 202.1463 [M+1]⁺.

[3c] (E)-4,4-dimetil-2-(piridin-4-ilmetilen)ciclopentan-1-ona



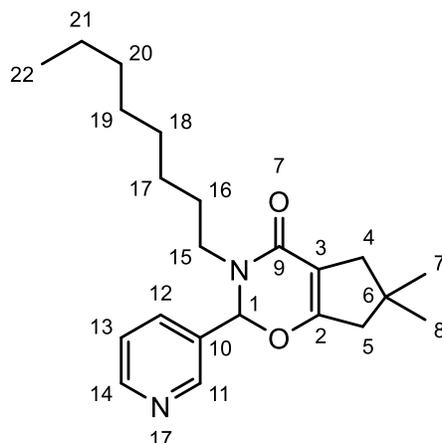
Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.078 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de 4-(2-aminometil)morfolina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 4-piridincarboxaldehído. Se obtuvo un líquido amarillo, con un rendimiento de 40% (0.2358 mmol), **p.f.** 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1741.18 (C=O), 1623.46 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H2, H4), 7.32 – 7.24 (m, 2H, H1, H5), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H7), 2.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H9), 2.23 (s, 2H, H11), 1.08 (s, 6H, H14, H15). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 206.74 (C=O, C12), 150.25 (C2, C4), 142.78 (C=C, C8), 141.20 (C6), 129.44 (C7), 123.95 (C1, C5), 52.78 (C11), 44.35 (C9), 34.51 (C10), 28.76 (C14, C15). **EM-DART⁺**, (19.8 eV) **m/z** (%): 202.1449 [M+1]⁺.

[1a] 6,6-dimetil-3-pentadecil-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



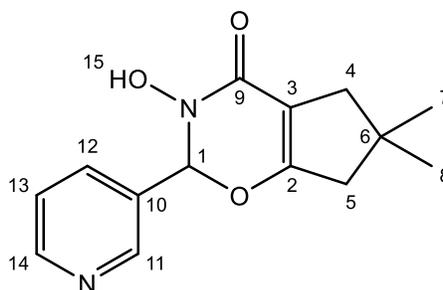
Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.14 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de hexadecilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo sólido blanco con un rendimiento de 89 % (0.5248 mmol), **p.f.** 130°C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹) 1727.88 (C=O), 1647.85 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.76 (dd, 1H ⁴*J*_{11,12}=2.13 Hz, ⁵*J*_{11,13} = 0.93 Hz, H11), 8.56 (dd, 1H ³*J*_{14,13}=4.83, ⁴*J*_{14,12} =1.77, H14), 8.23 (t, 1H ³*J*_{13,12}=2.85 Hz, H13), 8.05-8.01 (m, 1H, H12), 7.29-7.24 (m, 1H, H1), 3.58-3.53 (m, 2H, H4), 2.10-2.09 (m, 2H, H5), 1.65-1.60 (m, 2H, H15), 1.27-1.18 (m, 32H, H16-H28, H7, H8), 0.80 (t, 3H, *J* = 1.47 Hz, H29) **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 206.72 (C=O, C9), 157.77 (C=C, C2), 151.38 (C11), 149.74 (C14), 138.95 (C12), 136.73 (C13), 134.39 (C10), 131.45 (C3), 123.52 (C1), 62.03 (C15), 52.79 (C5), 44.38 (C4), 34.49 (CH₂), 31.63 (CH₂), 30.77 (CH₂), 29.70 (CH₂), 28.81 (CH₃), 27.01 (CH₂), 22.60 (CH₂), 14.07 (CH₃).

[2a] 6,6-dimetil-3-octil-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



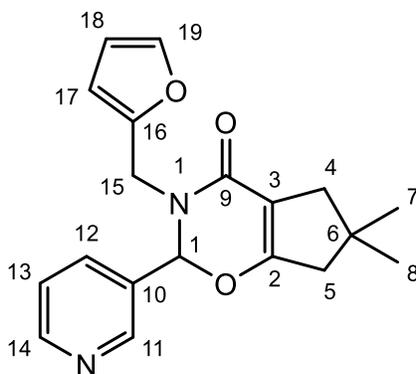
Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.096 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de octilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo líquido con coloración café, con un rendimiento de 84 % (0.4953 mmol), **p.f.** 25°C. **IR** (película) (cm^{-1}) 1717.96 (C=O), 1647.60 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8.78 (d, 1H, $^4J_{11,12}$ = 2.19 Hz, H11), 8.56 (dd, 1H, $^3J_{14,13}$ = 4.83 Hz, $^4J_{14,12}$ = 1.77 Hz, H14), 8.23 (t, 1H, $^3J_{13,12}$ = 5.91 Hz H13), 8.05-8.01 (m, 1H, H12), 7.31-7.24 (m, 1H, H1), 3.58-3.56 (m, 2H, H4), 2.11-2.09 (m, 2H, H5), 1.65-1.58 (m, 2H, H15), 1.27-1.08 (m, 18H, H16-H21, H7, H8), 0.80 (t, 3H, J =3.27 Hz, H22).) **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 206.62 (C=O, C9), 157.73 (C=C, C2), 151.27 (C11), 149.98 (C14), 138.92 (C12), 136.70 (C13), 134.46 (C10), 131.84, (C3), 123.61 (C1), 61.94 (C15), 52.72 (C5), 44.30 (C4), 34.42 (CH_2), 31.78 (CH_2), 30.74 (CH_2), 29.34 (CH_2), 28.73 (CH_3), 27.28 (CH_2), 22.60 (CH_2)14.05(CH_3).

[3a] 3-hidroxi-6,6-dimetil-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.072 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridilaldoxima. Se obtuvo un líquido amarillo con un rendimiento de 75% (0.4422 mmol), **p.f.** 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1719.05 (C=O), 1638.09 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.73 (dt, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H, H11), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H14), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H12), 7.38 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H13), 7.23 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H1), 3.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H4), 2.30 (s, 2H, H5), 1.17 (s, 6H, H7, H8). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 208.16 (C9), 154.92 (C2), 149.88 (C11), 141.03 (C14), 136.35 (C12), 130.24 (C10), 126.81 (C13), 122.85 (C3), 53.07 (C1), 44.86 (C5), 34.25 (C4), 30.94 (C6), 29.71 (C7), 28.87 (C8).

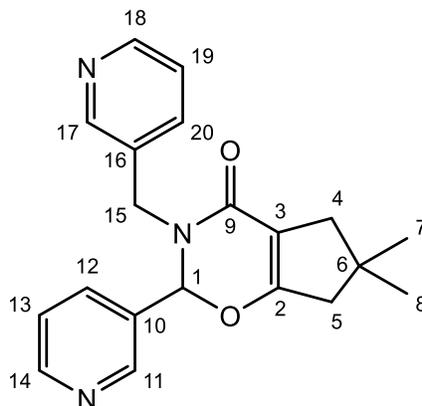
[4a] 3-(furan-2-ilmetil)-6,6-dimetil-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.052 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de furfurilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo líquido con coloración amarilla con un rendimiento de 87% (0.5130 mmol), **p.f.** 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1714.71 (C=O), 1642.78 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H11), 8.59 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, H14), 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H12), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H19), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H13), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H, H1), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H18), 6.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H17), 4.76 – 4.74 (m, 2H, H15), 2.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H4), 2.24 (s, 2H, H5), 1.10 (s, 6H, H7, H8). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 206.60 (C9), 190.75 (C2), 160.05 (C11), 151.65 (C16), 150.33 (C14), 142.34 (C19), 138.92 (C12), 136.67 (C10), 134.63 (C13), 131.47 (C3), 128.71 (C18), 123.62 (C17), 110.43 (C1), 107.79 (C15), 57.49 (C5), 52.72 (C4), 44.29 (C6), 34.42 (C7), 28.74 (C8).

[5a]

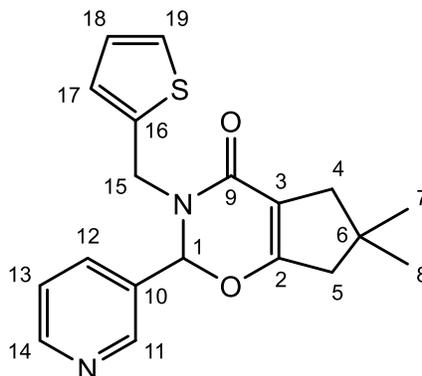
6,6-dimetil-2-(piridin-3-il)-3-(piridin-3-ilmetil)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.060 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-picolilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo sólido cristalino color amarillo con un rendimiento de 82 % (0.4835 mmol), p.f. 88°C. IR (KBr, pastilla) (cm^{-1}) 1711.07 (C=O), 1659.88 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H11), 8.90 – 8.81 (m, 1H, H17), 8.76 (s, 1H, H14), 8.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H18), 8.18 (dq, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, H12), 7.80 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H20), 7.50 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H, H19), 7.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H13), 3.85 – 3.59 (m, 1H, H1), 2.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H15), 2.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H, H4), 1.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H5), 1.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H, H7, H8). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 206.67 (C9), 190.73 (C2), 154.76 (C11), 152.10 (C14), 151.31 (C17), 149.67 (C18), 138.97 (C20), 136.75 (C12), 135.80 (C10), 131.46 (C16), 128.77 (C13), 124.08 (C19), 123.53 (C3), 111.89 (C1), 106.34 (C15), 52.78 (C5), 44.36 (C4), 34.47 (C6), 29.36 (C7), 28.79 (C8).

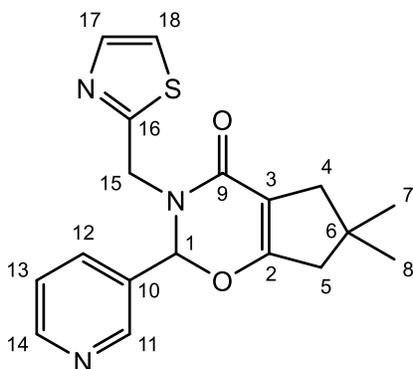
[6a]

6,6-dimetil-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-ilmetil)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.069 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 2-tiofenoetilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo líquido con coloración amarilla, con un rendimiento de 81 % (0.4776 mmol), p.f. 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1713.00 (C=O), 1642.23 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H11), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, H14), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H12), 8.11 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H13), 7.75 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H19) 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H17), 7.26 – 7.18 (m, 1H, H18), 6.96 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H1), 4.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H15), 2.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H4), 2.25 (s, 2H, H5), 1.12 (s, 6H, H7,H8). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 159.27 (C9), 151.68 (C2), 150.35 (C11), 141.35 (C14) , 136.71 (C16), 134.67 (C12), 131.50 (C10), 128.75 (C18), 126.96 (C19), 125.24 (C17), 124.96 (C13), 123.69 (C3), 86.54 (C1), 59.32 (C15), 52.75 (C5), 44.32 (C4), 34.44 (C6), 28.79 (C7,C8).

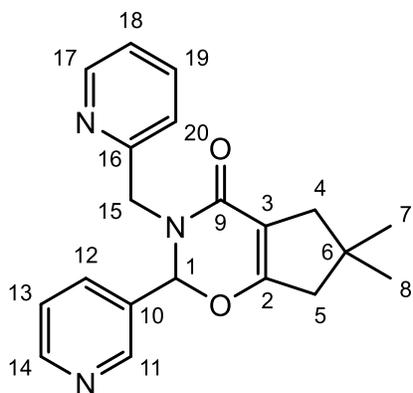
[7a] 6,6-dimetil-2-(piridin-3-il)-3-(tiazol-2-ilmetil)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 2-(aminometil) tiazol, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo líquido con coloración amarilla, con un rendimiento de 86 % (0.5071 mmol), p.f. 25°C. **IR** (película) (cm⁻¹) 1715-04 (C=O), 1632.47 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 8.74 (td, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H, H11), 8.54 (dt, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H, H14), 7.69 – 7.66 (m, 1H, H12), 7.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H17), 7.32 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H, H13), 7.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H18), 6.46 (s, 1H, H1), 4.97 (s, 2H, H15), 2.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H, H4), 2.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, H5), 1.06 (d, *J* = 25.1 Hz, 6H, H7, H8). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 170.64 (C9), 163.98 (C4), 163.58 (C16), 150.42 (C11), 149.73 (C14), 142.15 (C17), 135.92 (C12), 130.47 (C10), 124.01 (C13), 118.73 (C18), 109.43 (C3), 87.68 (C1), 47.10 (C15), 42.03 (C5), 41.24 (C4), 40.75 (C6), 28.13 (C7,C8).

[8a]

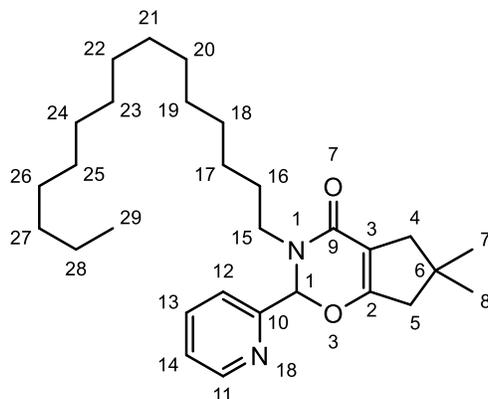
6,6-dimetil-3-(piridin-2-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.060 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 2-picolilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo sólido cristalino con coloración rojiza, con un rendimiento de 72 % (0.4245mmol), p.f. 90°C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}) 1714.81 (C=O), 1631.23 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.07 – 9.01 (m, 1H, H11), 8.79 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H, H14), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H17), 8.52 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H, H12), 8.12 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H19), 7.75 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H18), 7.43 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H20), 7.36 – 7.27 (m, 1H, H13), 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H1), 4.11 – 4.00 (m, 2H, H15), 2.10 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H4), 1.23 – 1.16 (m, 2H, 5H), 1.09 (s, 6H, H7, H8). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 206.71(C9), 190.77 (C2), 154.80 (C11), 152.14 (C14), 151.19 (C17), 149.56 (C18), 139.04 (C20), 136.89 (C12), 135.80 (C10), 131.52 (C16), 128.72 (C13), 124.10 (C19), 123.59 (C3), 111.45 (C1), 106.78 (C15), 52.78 (C5), 44.37 (C4), 34.49 (C6), 29.23 (C7), 28.80 (C8).

[1b]

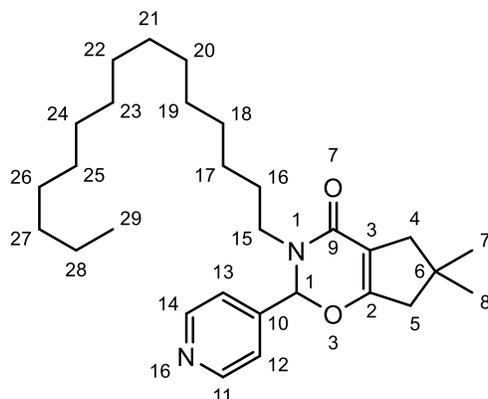
6,6-dimetil-3-pentadecil-2-(piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.14 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de hexadecilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo sólido blanco con un rendimiento de 89 % (0.5248 mmol), **p.f.** 130°C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹) 1727.88 (C=O), 1647.85 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8.76 (dd, 1H ⁴J_{11,12}=2.13 Hz, ⁵J_{11,13}= 0.93 Hz, H11), 8.56 (dd, 1H ³J_{14,13}=4.83, ⁴J_{14,12} =1.77, H14), 8.23 (t, 1H ³J_{13,12}=2.85 Hz, H13), 8.05-8.01 (m, 1H, H12), 7.29-7.24 (m, 1H, H1), 3.58-3.53 (m, 2H, H4), 2.10-2.09 (m, 2H, H5), 1.65-1.60 (m, 2H, H15), 1.27-1.18 (m, 32H, H16-H28, H7, H8), 0.80 (t, 3H, J= 1.47 Hz, H29) **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 206.72 (C=O, C9), 157.77 (C=C, C2), 151.38 (C11), 149.74 (C14), 138.95 (C12), 136.73 (C13), 134.39 (C10), 131.45 (C3), 123.52 (C1), 62.03 (C15), 52.79 (C5), 44.38 (C4), 34.49 (CH₂), 31.63 (CH₂), 30.77 (CH₂), 29.70 (CH₂), 28.81 (CH₃), 27.01 (CH₂), 22.60 (CH₂), 14.07 (CH₃).

[2b]

6,6-dimetil-3-pentadecil-2-(piridin-4-il)-2,3,6,7-tetrahidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



Fue preparado a partir de 0.1 g (0.5897 mmol) de diazodimedona, 0.14 g (1 Eq, 0.5897 mmol) de hexadecilamina, 0.055 mL (1 Eq, 0.5897 mmol) de 3-piridincarboxaldehído. Se obtuvo sólido blanco con un rendimiento de 89 % (0.5248 mmol), **p.f.** 130°C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹) 1727.88 (C=O), 1647.85 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8.76 (dd, 1H ⁴J_{11,12}=2.13 Hz, ⁵J_{11,13}= 0.93 Hz, H11), 8.56 (dd, 1H ³J_{14,13}=4.83, ⁴J_{14,12} =1.77, H14), 8.23 (t, 1H ³J_{13,12}=2.85 Hz, H13), 8.05-8.01 (m, 1H, H12), 7.29-7.24 (m, 1H, H1), 3.58-3.53 (m, 2H, H4), 2.10-2.09 (m, 2H, H5), 1.65-1.60 (m, 2H, H15), 1.27-1.18 (m, 32H, H16-H28, H7, H8), 0.80 (t, 3H, J= 1.47 Hz, H29) **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): d (ppm) = 206.72 (C=O, C9), 157.77 (C=C, C2), 151.38 (C11), 149.74 (C14), 138.95 (C12), 136.73 (C13), 134.39 (C10), 131.45 (C3), 123.52 (C1), 62.03 (C15), 52.79 (C5), 44.38 (C4), 34.49 (CH₂), 31.63 (CH₂), 30.77 (CH₂), 29.70 (CH₂), 28.81 (CH₃), 27.01 (CH₂), 22.60 (CH₂), 14.07 (CH₃).